

Aus dem Institut für klinische Radiologie
Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Radiofrequenzablation von primären und sekundären Lebermalignomen
Eine Drei-Jahres-Studie

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

Vorgelegt von
Christoph Seeliger
aus
München
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Volker Heinemann

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

- 1.1 Allgemeines
- 1.2 Zielsetzung

2. Grundlagen

- 2.1 Anatomie und Funktion der Leber
- 2.2 Klinisch-pathologische Grundlagen
 - 2.2.1 Hepatozelluläres Karzinom
 - 2.2.2 Lebermetastasen
 - 2.2.2.1 Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom
 - 2.2.2.2 Lebermetastasen bei Mammakarzinom
 - 2.2.2.3 Lebermetastasen bei sonstigen Karzinomen
- 2.3 Prinzip der Radiofrequenzablation

3. Material und Methoden

- 3.1 Geräte
 - 3.1.1 Bildgebende Geräte
 - 3.1.1.1 Sonografie
 - 3.1.1.2 Computertomografie
 - 3.1.1.2.1 Allgemeines
 - 3.1.1.2.2 Computertomografische Befundkriterien bei HCC
 - 3.1.1.2.3 Computertomografische Befundkriterien bei Metastasen
 - 3.1.1.3 Magnetresonanztomografie
 - 3.1.1.4 CT-Guide 1010®
 - 3.1.2 Radiofrequenzgeneratoren
 - 3.1.3 Ablationsnadeln
 - 3.1.3.1 RITA Starburst XL®
 - 3.1.3.2 Radionics Mono® und Radionics Cluster®
 - 3.1.3.3 LeVeen®
- 3.2 Patienten
 - 3.2.1 Demografie
 - 3.2.2 Diagnosen
 - 3.2.3 Altersverteilung der Patienten
 - 3.2.4 Dauer der Erkrankung
 - 3.2.5 Vorbehandlungen
 - 3.2.5.1. Vorbehandlung bei Patienten mit HCC
 - 3.2.5.2. Vorbehandlung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom
 - 3.2.5.2. Vorbehandlung bei Patienten mit Mammakarzinom

- 3.2.6 Indikationen
- 3.2.7 Anzahl und Größe der Läsionen bei Erstbehandlung
- 3.3 Ablationsmethoden
 - 3.3.1 Vorbereitung und Anästhesie
 - 3.3.2 Durchführung der Ablation
 - 3.3.3 Nachsorge und Kontrolle
- 3.4 Datenerfassung
- 3.5 Auswertung
 - 3.5.1 Berechnung der Kaplan-Meier-Überlebensraten
 - 3.5.2 Berechnung der Rezidivraten
 - 3.5.3 Berechnung der Rezidivraten einzelner Läsionen

4. Ergebnisse

- 4.1 Hepatozelluläres Karzinom
 - 4.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensraten
 - 4.1.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensrate HCC
 - 4.1.1.2 Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensrate HCC mit und ohne TACE als Vortherapie
 - 4.1.2 Rezidivraten
 - 4.1.2.1 Rezidivraten HCC
 - 4.1.2.2 Vergleich der Rezidivraten HCC mit und ohne TACE als Vortherapie
 - 4.1.3 Rezidivraten einzelner HCC-Läsionen
 - 4.1.3.1 Vergleich der Rezidivraten einzelner HCC-Läsionen bezüglich ihrer Größe
- 4.2 Lebermetastasen
 - 4.2.1 Kolorektales Karzinom
 - 4.2.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensraten
 - 4.2.1.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensrate kolorektales Karzinom
 - 4.2.1.1.2 Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensrate kolorektales Karzinom mit und ohne Chemotherapie als Vortherapie
 - 4.2.1.2 Rezidivraten
 - 4.2.1.2.1 Rezidivraten kolorektales Karzinom
 - 4.2.1.2.2 Vergleich der Rezidivraten kolorektales Karzinom mit und ohne Chemotherapie als Vortherapie
 - 4.2.1.3 Rezidivraten einzelner Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom
 - 4.2.1.3.1 Vergleich der Rezidivraten einzelner Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom bezüglich ihrer Größe
 - 4.2.2 Mammakarzinom
 - 4.2.2.1 Kaplan-Meier-Überlebensraten

- 4.2.2.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensrate Mammakarzinom
- 4.2.2.1.2 Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensrate Mammakarzinom mit und ohne Chemotherapie als Vortherapie
- 4.2.2.2 Rezidivraten
 - 4.2.2.2.1 Rezidivraten Mammakarzinom
 - 4.2.2.2.2 Vergleich der Rezidivraten Mammakarzinom mit und ohne Chemotherapie als Vortherapie
- 4.2.2.3 Rezidivraten einzelner Lebermetastasen beim Mammakarzinom
 - 4.2.2.3.1 Vergleich der Rezidivraten einzelner Lebermetastasen beim Mammakarzinom bezüglich ihrer Größe
- 4.2.3 Sonstige Karzinome
 - 4.2.3.1 Kaplan-Meier-Überlebensrate sonstiger Karzinome
 - 4.2.3.2 Rezidivraten sonstiger Karzinome
 - 4.2.3.3 Rezidivraten einzelner Metastasen sonstiger Karzinome
- 4.3 Effektivität der RFA-Behandlung
- 4.4 Komplikationen

5. Diskussion

- 5.1 Wertung der Ergebnisse
 - 5.1.1 Hepatozelluläres Karzinom
 - 5.1.2 Lebermetastasen
 - 5.1.2.1 Kolorektales Karzinom
 - 5.1.2.2 Mammakarzinom
 - 5.1.2.3 Sonstige Karzinome

6. Zusammenfassung

7. Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Abkürzungen

- 7.1 Abbildungen
- 7.2 Tabellen
- 7.3 Abkürzungen

8. Literaturverzeichnis

9. Erklärung

10. Lebenslauf

11. Danksagung

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Primäre und sekundäre maligne Tumoren der Leber zählen weltweit zu den häufigsten malignen Krebserkrankungen. Leider sind aufgrund ihrer Lokalisation oder einer unzureichenden Leberfunktion nur 20 % der Tumoren zur Zeit der Erstdiagnose resezierbar (Wood, Rose et al. 2000). Die Ergebnisse der systemischen Chemo- und Strahlentherapie der Leber fallen insgesamt nicht befriedigend aus.

Um Patienten mit nicht resezierbaren Tumoren dennoch eine Chance auf Heilung oder Reduktion der Tumorlast zu geben, werden seit Jahren verschiedene minimalinvasive Verfahren angewandt. Dazu gehören Chemoembolisation, Chemoperfusion, Alkoholinjektion, Kryoablation und Thermoablation. Diese Verfahren erlangen zunehmend Bedeutung in den Bereichen der palliativen wie auch kurativen Therapie bei malignen Lebererkrankungen.

Bei der Thermoablation wird versucht, durch lokal angewandte Hitze einen Untergang der malignen Zellen herbeizuführen. Wärme kann in einem Tumorareal der Leber durch Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation, Laser oder Injektion erhitzter Substanzen generiert werden.

Bei der RFA werden durch Applikation von Wechselstrom im zu behandelnden Gewebe Temperaturen von bis zu 100 °C erzeugt. Bei diesen Temperaturen kommt es zu thermischer Koagulation und Denaturierung von Proteinen und in der Folge zur erwünschten Nekrose des Tumorgewebes.

Die Anwendung der RFA gestaltet sich sehr vielfältig. Sie kann sowohl während offenen chirurgischen sowie laparoskopischen Eingriffen, aber auch perkutan in Verbindung mit bildgebenden Verfahren durchgeführt werden.

Die mit dieser minimalinvasiven Methode erzielten Ergebnisse sind sehr vielversprechend und stellen eine gute Alternative zur bisherigen Therapie dar.

1.2 Zielsetzung

In der Fachliteratur war zu Beginn dieses Dissertationsprojektes nur wenig über das neue Verfahren der Radiofrequenzablation beschrieben. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, anhand einer Patientengruppe (n = 90) diese Methode auf ihre therapeutische Effizienz hin, sowohl bei primären als auch sekundären Lebermalignomen, zu prüfen.

Fragestellung der Dissertation:

1. Welche Überlebens- bzw. Rezidivraten werden in einer Patientengruppe unter Berücksichtigung von Grunderkrankung und Vortherapie mit der RFA erreicht?
2. Wie viele der abladierten Läsionen können erfolgreich behandelt werden und wie hoch ist die Rezidivrate, abhängig von Größe und Grunderkrankung?
3. Wie häufig ist das Auftreten von Komplikationen?

Zum einen werden verschiedene Variablen wie Größe, Lokalisation und Ursprung des Tumors, zum anderen auch die individuelle Patientenvorgeschichte, z. B. Vorbehandlung und Zeitpunkt der Erstdiagnose, in der Studie berücksichtigt.

2. Grundlagen

2.1 Anatomie und Funktion der Leber

Die Leber gehört zu den sogenannten unpaarigen Bauchorganen und liegt im rechten Oberbauch unterhalb des Zwerchfells. Ihr Gewicht beträgt beim Erwachsenen ca. 1500 bis 2000 g. Die relativ starke Durchblutung bei einem gesunden Menschen gibt ihr die rotbraune Farbe.

Die Leber ist von Peritoneum viszerale bekleidet und hat eine glatte Oberfläche. Sie besitzt eine weiche Konsistenz, ist verformbar und passt sich den Nachbarorganen an. Umschlossen wird sie von einer derben Bindegewebeskapsel, der Tunica fibrosa. Die Leber wird makroskopisch in zwei große Lappen geteilt, den Lobus dexter und den Lobus sinister. Die in der Mitte liegenden Lobi quadratus und caudatus zählen zum Lobus dexter. Letzterer ist größer als der Lobus sinister (um ca. zwei Drittel) und wird in vier Segmente unterteilt (beim Lobus sinister sind es drei). Die Segmente ergeben sich aus dem Verzweigungsmuster der Äste und Wurzeln der Glisson'schen Trias, genauer: aus den Ästen der V. portae hepatis und der A. hepatica propria sowie den Wurzeln des Ductus hepaticus communis. Zusammen mit dem Lobus caudatus lassen sich insgesamt acht Lebersegmente zählen, deren Anordnung der franz. Chirurg Couinaud festlegte.

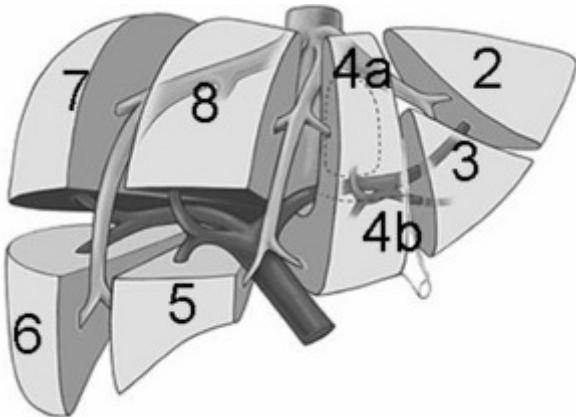


Abbildung 1: Unterteilung der Leber nach Couinaud

Die Blutversorgung der Leber stellt eine einzigartige Ausnahme im Körper dar. Im Gegensatz zu den meisten Organen besitzt dieses nicht nur eine zuführende Arterie, die A. hepatica propria mit sauerstoffreichem Blut, und abführende Venen wie die Vv. hepaticae mit sauerstoffarmem Blut, sondern eine zusätzliche Vene, die das Blut aus den unpaaren Bauchorganen wie Darm, Magen, Milz und Gallenblase in die Leber transportiert. Dieses Gefäß wird als Pfortader, V. portae hepatis, bezeichnet und fördert ca. 75 % des gesamten Blutvolumens, das die Leber durchströmt (1500 ml / min).

Das Gallengangssystem besteht aus drei großen Gängen sowie der Gallenblase und mündet durch die Papilla duodeni major in den Pars descendens des Duodenums.

Als größte Drüse und wichtiges Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers erfüllt die Leber zahlreiche Funktionen. Einige seien hier genannt: Blutbildung beim Fötus bis zum siebten Schwangerschaftsmonat, Bildung eines Aminosäurepools für die Proteinbiosynthese, Erzeugung von Harnstoff als ‚entgifteter Ammoniak‘ und wasserlösliches Endprodukt des Aminosäurestoffwechsels, Aufbau des Speicherkohlehydrates Glykogen durch Gluconeogenese aus glukoplastischen Aminosäuren oder durch Abbau von Kohlehydraten, Synthese und Abbau der Lipoproteine als zentrales Organ des Fettstoffwechsels, Abbau und Ausscheidung des Blutfarbstoffs in Form von Bilirubin, Synthese von Cholesterol und der hieraus abgeleiteten Gallensäuren, Überführung von Fremdstoffen in wasserlösliche Derivate, Synthese der Gerinnungsfaktoren, Regulation des Säure-Basen-Haushaltes, Phagozytose von Bakterien sowie köpereigener und körperfremder Zellbestandteile, Regulation von Spurenelement- und Vitaminstoffwechsel (Klinke and Silbernagl 1996).

2.2 Klinisch-pathologische Grundlagen

Tumoren in der Leber können benigne oder maligne sein. Zu den benignen Lebertumoren zählen neben dem kavernösen Hämangiom die fokale noduläre Hyperplasie, das Leberzelladenom, das Gallengangsadenom, das intrahepatische Gallengangszystadenom und die intrahepatische Gallengangspapillomatose. Sie treten im Vergleich zu malignen Tumoren seltener auf.

Maligne Tumoren der Leber unterscheidet man in leberzelleigene (primäre) und metastatische (sekundäre) Neoplasien, wobei Letztere in den westlichen Ländern hauptsächlich, nämlich zu 95 % bis 97 % auftreten (Thaler 1982). Die häufigsten primären Malignome sind hepatozelluläre, seltener cholangiozelluläre Karzinome.

2.2.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) hat seinen Ursprung in einem Hepatozyten und ist somit ein primärer Lebertumor, der sich als hochmaligne und epithelial beschreiben lässt und von rascher Progredienz ist, welcher limitierte therapeutische Möglichkeiten entgegenstehen (Wands and Blum 1991; Okuda 1992). Die Inzidenz für das Auftreten eines HCC beträgt weltweit durchschnittlich 14,67 pro 100.000 für Männer und 4,92 pro 100.000 für Frauen. Die geringste Inzidenz wurde in entwickelten Ländern (mit 7,64 für Männer und 2,65 für Frauen pro 100.000) gefunden. Die höchste Inzidenz wurde in Entwicklungsländern (mit 17,84 für Männer und 6,17 für Frauen pro 100.000) gefunden (Di Bisceglie 2002).

Die zirrhotisch veränderte Leber mit sogenannter Leberzelldysplasie (Leberzirrhose) ist die häufigste Vorerkrankung des Leberzellkarzinoms (60–90 %) (Kew 1989) und gilt als Präkanzerose. Das größte HCC-Risiko haben Zirrhosepatienten auf dem Boden einer chronischen Hepatitis B oder C (Koteish 2002). Weitere Risikofaktoren sind Toxine wie Alkohol oder Aflatoxin B1 des Pilzes *Aspergillus flavus*.

Makroskopisch wächst das Leberzellkarzinom solitär großknotig, multilokulär oder diffus infiltrierend. Mikroskopisch lassen sich der trabekuläre, pseudoglanduläre, zirrhone und solide Typ sowie das fibrolamelläre Leberkarzinom voneinander unterscheiden.

Das HCC zeichnet sich durch frühe intrahepatische Tumorausbreitung aufgrund einer Invasion der Leber- und Portalvenen aus und kann so zur Thrombose dieser Gefäße führen. Mit einem Einbruch in den Leberhilus oder hilären Lymphknotenmetastasen besteht die Gefahr einer Gallengangsbstruktion.

Das hepatzelluläre Karzinom breitet sich jedoch erst spät und selten lymphogen in die regionalen Lymphknoten des Leberhilus aus und verursacht noch seltener Fernmetastasen in Lunge, Knochen oder Nebennieren.

Die klinische Symptomatik des HCC ist variabel und uncharakteristisch. Häufig klagen die Patienten über Schmerzen im rechten Oberbauch und Gewichtsabnahme (Schafer 1999).

Die Diagnose des HCC ist somit stark von bildgebenden Verfahren wie der Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), Sonografie und digitalen Subtraktionsangiografie (DAS) abhängig. Die genaue räumliche Ausdehnung des Tumors ist für die Abwägung der Therapieoptionen (Leberresektion, Chemoembolisation, Chemotherapie oder Radiofrequenzablation) von entscheidender Bedeutung.

Laborchemisch findet sich in 61 % bis 80 % der Fälle bereits Monate vor Eintritt der klinischen Symptome eine Erhöhung des Alfa-1-Fetoproteins (AFP), einem Globulinprodukt der fetalen Leber (Mahon and London 1991).

Grundsätzlich stellt sich die Diagnose HCC, wenn sich in zwei verschiedenen Arten von Bildgebungen eine HCC-spezifische Veränderung zeigt oder bei nur einer Bildgebung ein signifikanter AFP-Anstieg zu beobachten ist. Die definitive Beurteilung erfolgt histologisch. In etwa 5 % der HCC finden sich gleichzeitig Cholangiokarzinomanteile (Hepatocholangiokarzinom).

Wegen der frühen intrahepatischen Ausbreitung und problematischen Behandlung durch die meist assoziierte Leberzirrhose ist die Prognose des hepatzellulären Karzinoms bisher schlecht. Komplikationen beim HCC in Form von Leberversagen, Thrombembolien, Hämorrhagien oder Sepsis führen in der Mehrzahl der Fälle zum baldigen Tod. Die mediane Lebenserwartung bei Patienten mit einem nicht behandelten HCC bei vorbestehender Leberzirrhose liegt nur bei 13 Monaten und nach zwei Jahren leben nur noch 33 % der Patienten (Nzeako, Goodman et al. 1996). Eine effektive Behandlung ist nur im frühen Stadium durch die orthotope Lebertransplantation oder die Leberteilresektion möglich (Mazzaferro, Regalia et al. 1996; Nagashima, Hamada et al. 1996). Daher ist das engmaschige Screening bei Patienten mit Leberzirrhose zur Früherkennung immens wichtig. Die Ergebnisse der Lebertransplantation zur Behandlung des hepatzellulären Karzinoms haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Voraussetzung für eine solche Transplantation ist die Erfüllung der Milan-Kriterien (Thuluvath 2003). Diese beinhalten, dass bei vorbestehender Zirrhose ein Einzeltumor kleiner als fünf Zentimeter sein muss und bei

Vorliegen von höchstens drei Tumoren jeder Tumor nicht größer als drei Zentimeter sein darf. Außerdem sollten weder die Blutgefäße noch die Lymphknoten befallen sein.

2.2.2 Lebermetastasen

Bösartige Tumoren metastasieren besonders häufig in die Leber. Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, dass das Leberparenchym über die Pfortader, die Arteria hepatica und die Lymphwege mit Tumorzellen infiltriert werden kann. Für Letztere ist es wiederum einfach, sich im ausgedehnten, schwach durchströmten Gewebe der Leber anzusiedeln, zumal sie dort zugleich gute Überlebens- und Wachstumsbedingungen vorfinden.

Zum umfangreichen Zuflussgebiet der Pfortader zählt der gesamte Intestinaltrakt vom unteren Ösophagus bis hin zum oberen Rektum und schließt darüber hinaus Gallenblase, Pankreas und Milz ein. Die zirrhotische Leber ist vermutlich eben deshalb vergleichsweise seltener von Metastasen betroffen, weil sie kaum mehr portalvenös durchströmt wird und die Wachstumsbedingungen im umgebauten Organ weit schlechter sind als in der gesunden Leber.

2.2.2.1 Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom

Das kolorektale Karzinom stellt nach dem Bronchialkarzinom beim Mann und dem Mammakarzinom bei der Frau die zweithäufigste Todesursache durch Tumorerkrankung dar (Krebsregister Bayern). Fernmetastasen lassen sich am häufigsten in der Leber feststellen. Bei der Hälfte aller Patienten, die am kolorektalen Karzinom erkranken, kommt es im Verlauf des Tumorleidens zu einer Metastasierung in die Leber. Als lebensverlängernde Maßnahme ist eine Reduktion der Tumorlast anzustreben. Nach einer chirurgischen Resektion aller Lebermetastasen kann die Fünf-Jahres-Überlebensrate auf bis zu 40 % gesteigert werden. Bedauerlicherweise sind nur 25 % aller Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms für eine Leberresektion geeignet, während der Großteil nicht operabel ist (Liu, Ma et al. 2003).

2.2.2.2 Lebermetastasen bei Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Ländern die häufigste bösartige Geschwulst der Frau. Jährlich erkranken nach Schätzung des Robert-Koch-Institutes etwa 46 300 Frauen in Deutschland neu daran; bei ca. 18 000 endet die Krankheit mit dem Tod (Thommsen 2002). Bilden sich beim fortgeschrittenen Mammakarzinom Fernmetastasen, findet man in 51 % der Fälle zuerst Herde im Knochen, gefolgt von der Lunge mit 17 % und dem Gehirn mit 16 %. In der Leber kommt es bei 6 % der Patienten zu einer synchronen Metastasierung. Die

restlichen 10 % erleiden eine multiple Metastasierung in verschiedene Organe (Patanaphan, Salazar et al. 1988).

Die Prognose bei einem in die Leber metastasierenden Mammakarzinom ist sehr schlecht und die Drei- bzw. Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 22 % bzw. 11 % (Ishida, Ohnuki et al. 2003).

2.3 Prinzip der Radiofrequenzablation

Die ersten Versuche, Hitze in der Leber zu generieren, wurden 1868 von d'Arsonval vorgenommen, der demonstrierte, dass man Wechselstrom mit einer Frequenz von 10 kHz in die Leber applizieren kann, ohne dabei neuromuskuläre Reaktionen zu erzeugen (Leen, Angerson et al. 1995). Bei der Radiofrequenzablation werden mittels hochfrequenter Wechselstromfelder (Frequenzbereich 460–480 kHz) im zu abladierenden Gewebe Ionenagitation induziert, durch deren Reibung das Gewebe erwärmt wird. Diese entstandene Wärme wird auch Frikitionswärme genannt.

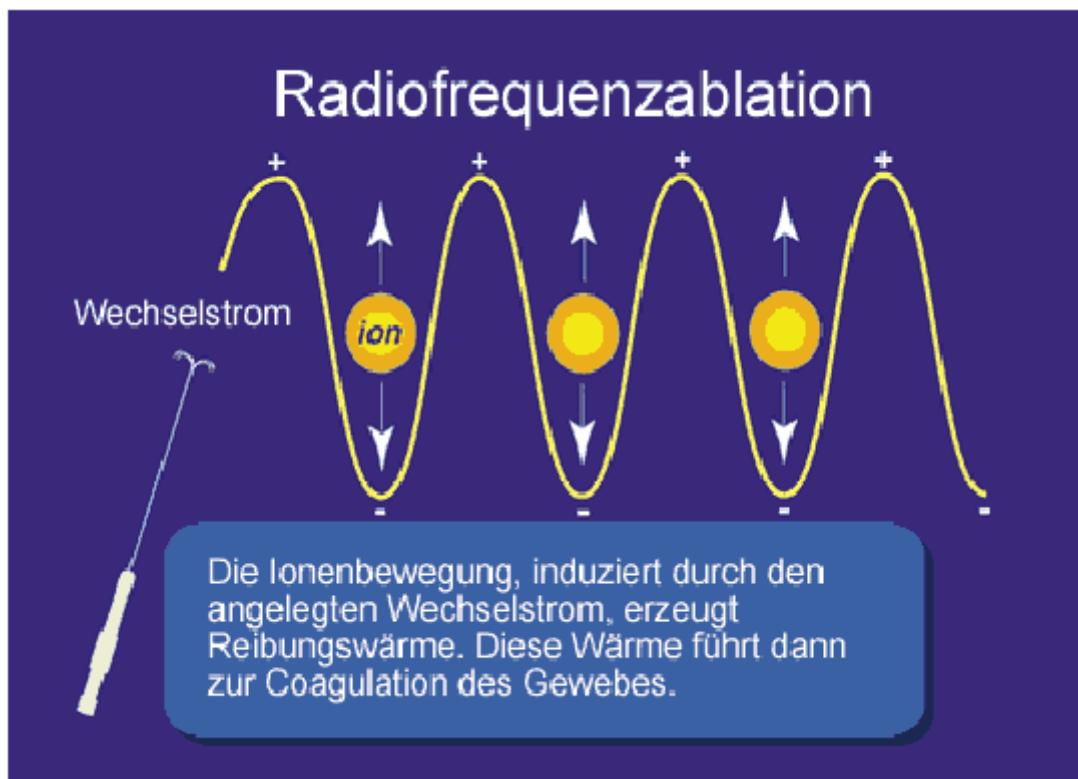
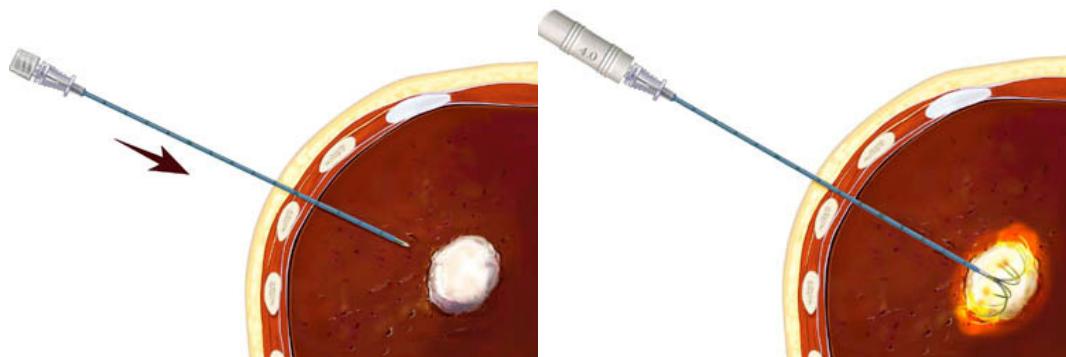


Abbildung 2: Darstellung der Ionenagitation

Das Grundprinzip der Radiofrequenzablation basiert auf der thermischen Denaturierung von Proteinen im Tumorgewebe. Um ihre hochspezifischen Funktionen ausüben zu können, bedienen sich Proteine einer dreidimensionalen Struktur. Wird diese gestört und die Funktionalität der Proteine dadurch eingeschränkt oder gar verunmöglich, spricht man von Denaturierung. Sind die Proteine einer Zelle in ihrer Funktion beeinträchtigt oder destruiert, ist die Zelle, z. B. die Tumorzelle, nicht mehr lebensfähig und kann sich somit nicht weiter teilen. Die meisten Proteine denaturieren ab einer Temperatur von 40 °C. Zu irreversiblen Koagulationsnekrosen kommt es, sobald Temperaturen von 60 bis 100 °C erreicht werden. Steigt die Temperatur jedoch auf über 105 °C, ist die Folge ein Verkochen mit Gasbildung und eine Carbonisierung des Gewebes, was zu einer unerwünschten verminderten Stromleitfähigkeit führt. Dies hat zur Folge, dass die in das Tumorzentrum abadierte

Wärmeenergie nicht in die Peripherie weitergeleitet wird und somit umliegendes Tumorgewebe nicht zerstört werden kann. Bei der Thermoablation sollten also Temperaturen von mindestens 50 und höchstens 100 °C erzielt werden, um den besten gewebszerstörenden Effekt zu erreichen.

Die von einem Wechselstromgenerator erzeugte Energie wird durch speziell abgeschirmte Ablationsnadeln in dem Tumorareal konzentriert. Diese Nadeln werden in das zu abladierende Areal vorgeschoben und die Ablationselektroden bis zur erwünschten Länge ausgefahren, sodass sie mittels Wechselstrom gerichtet Wärme erzeugen. Durch mehrere Repositionierungen können somit auch größere Läsionen behandelt werden. Die Platzierung der Nadeln erfolgt entweder unter Ultraschall oder CT-Kontrolle, kann aber auch intraoperativ vorgenommen werden. Ziel ist es, durch exakte Nadelpositionierung die zu behandelnde Läsion mit einem Sicherheitsabstand von mindestens einem Zentimeter zum gesunden Gewebe vollständig zu zerstören.



Abbildungen 3 und 4: Darstellung der Positionierung einer Ablationsnadel

Die Ablationsvorgänge werden je nach Gerät und Hersteller durch verschiedene Parameter kontrolliert. Aufgrund der in der Koagulationsnekrose entstehenden Veränderungen wie Dehydrierung und Carbonisierung nimmt die Impedanz (des elektrischen Gewebewiderstandes) im Gewebe zu, was gemessen werden kann. Durch entsprechendes Monitoring wird die Energieabgabe ins Gewebe überprüft. Beim Verwenden von Nadeln, die mit Temperaturfühlern ausgestattet sind, ist eine direkte Kontrolle der Temperaturveränderungen im Ablationsareal möglich.

Ein erstes Ergebnis der Ablation lässt sich am besten 12 bis 18 Stunden nach dem Eingriff in der kontrastmittelverstärkten CT oder MRT dokumentieren.

3. Material und Methoden

3.1 Geräte

3.1.1 Bildgebende Geräte

Das entscheidende Kriterium bei der Suche nach tumorartigen Veränderungen in der Leber mittels bildgebenden Verfahren ist der Kontrastunterschied zwischen Tumorgewebe und gesundem Leberparenchym.

Besteht nach sonografischer Untersuchung der Verdacht auf maligne Entartung, dienen Computer- und Magnetresonanztomografie unter anderem der genaueren Bestimmung von Lokalisation und Ausbreitung des Tumors. In der beschriebenen Studie wurde vorwiegend die Computertomografie als bildgebendes Verfahren verwendet.

3.1.1.1 Sonografie

Als das am häufigsten benutzte bildgebende Verfahren ist die Sonografie aus dem heutigen Klinikalltag nicht mehr wegzudenken. Durch ihre schnelle, kostengünstige und nicht strahlenbelastende Bildgebung ist sie in der Regel die erste Untersuchung in der diagnostischen Darstellung des Organs. Durch den direkten Kontakt mit der Bauchwand eignet sich die Leber gut für die sonografische Untersuchung. Der Einsatz der farbkodierten Dopplersonografie ermöglicht auch die Darstellung der Blutversorgung der Leber (Leen, Angerson et al. 1995).

Als ein Nachteil der Lebersonografie ist die teilweise geringe Abgrenzbarkeit von Tumorgewebe zu gesundem Leberparenchym zu erwähnen. Es besteht zudem die Schwierigkeit, pathologische Veränderungen bei Lage im Dom der Leber (Couinaund-Segmente sieben und acht) zu erkennen, da sich dieser oberhalb des Rippenbogens gelegene Leberdom nur schwer sonografisch darstellen lässt. Ein bei malignen Lebererkrankungen häufig vorkommender Aszites kann die Untersuchung zusätzlich erschweren.

3.1.1.2 Computertomografie

3.1.1.2.1 Allgemeines

Mit der Einführung der CT im Jahre 1971 stand erstmals ein Verfahren zur überlagerungsfreien zweidimensionalen Darstellung des Körpergewebes zur Verfügung (Hounsfield 1973). Seit 1998 sind erstmals sog. Mehrschicht(-zeilen)-Spiral-CT-Geräte in die klinische Routine eingeführt worden, die eine gleichzeitige Abtastung mehrerer Schichten während einer 360°-Röhrenrotation im Subsekundenbereich ermöglichen. Durch die schnelle Volumenabtastung können längere Körperabschnitte in kürzerer Zeit oder mit dünneren Schichtdicken untersucht werden. Für die Leberdiagnostik ergeben sich somit Möglichkeiten zur Darstellung des gesamten Organs innerhalb von ca. zehn Sekunden (Kopka and Grabbe 1999).

Für die CT-Untersuchung der Leber werden üblicherweise Schichtdicken im Bereich von fünf bis zehn Millimetern benutzt. Die Nativuntersuchung stellt das gesunde Leberparenchym mit einer mittleren Dichte von ca. 60 bis 70 HE (Hounsfield-Einheiten) dar. Die Lebergefäße imponieren im Vergleich zum Leberparenchym hypodens. Die normalkalibrigen intrahepatischen Gallenwege können nur in Höhe des Leberhilus erkannt werden. Wegen des oftmals geringen Tumorgewebekontrastes erfolgt zur Detektion fokaler Leberläsionen die intravenöse Applikation eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels. Wie schon erwähnt, ist die duale Blutversorgung der Leber eine Besonderheit gegenüber allen anderen abdominalen parenchymatösen Organen. Diese wird normalerweise nur zu 20 bis 25 % über die A. hepatica und zu 70 bis 80 % über die V. portae gewährleistet (Greenway and Stark 1971). Die Versorgung eines primären oder sekundären Lebertumors erfolgt im Gegensatz zur physiologischen Leberversorgung zu ca. 90 % über die A. hepatica (Ridge, Bading et al. 1987; Archer and Gray 1989; Chaudhuri and Fink 1991; Matsui, Kadoya et al. 1991). Daraus resultieren zwei diagnostische KM-Perfusionsphasen, die sog. Arterielle Perfusionsphase (AP) und die portalvenöse Perfusionsphase (PVP). Im zeitlichen Ablauf beginnt die AP in Abhängigkeit von verschiedenen injektions- und körpereigenen Faktoren kurz nach Erscheinen des KM-Bolus in der A. hepatica propria, wenn das Kontrastmittel in den Extrazellulärraum übergetreten ist. Hierbei kommt es entsprechend der Blutverteilung zu einer KM-Versorgung des Tumors bei nur geringem hepatischen Parenchymenhancement. Nach dem KM-Einstrom in die Leber über die V. portae ergibt sich eine kräftige Kontrastierung des Leberparenchyms. Darauffolgend beginnt in starker Abhängigkeit von den Injektionsparametern die sog. Äquilibrierungsphase, die nach Foley (1989) durch parallel verlaufende Kontrastierungskurven der Aorta abdominalis und der Vena cava Inf. definiert ist. Daraus ergibt sich auch theoretisch die Bedeutung der genannten KM-Perfusionsphasen in Abhängigkeit von der Vaskularisation des Tumors (Cox, Foley et al. 1991; Walkey 1991; Silverman, Brown et al. 1995):

1. Bei hypervaskularisierten Lebertumoren stellt sich die Geschwulst in der AP kontrastreich zum umgebenden Leberparenchym dar und kann in späteren Phasen isodens zum dann bereits kräftig KM-aufnehmenden Leberparenchym sein, sodass eine Detektion oftmals nicht mehr gelingt.



Abbildung 5: Hypervaskularisierter Lebertumor in AP



Abbildung 6: Hypervaskularisierter Lebertumor in PVP

2. Hypovaskularisierte Lebertumoren weisen ein sehr diskretes oder kein KM-Enhancement in der AP auf und sind daher in dieser Phase nicht oder nur sehr schwer vom umgebenden Leberparenchym zu diskriminieren. In der PVP zeigt der Tumor gegenüber dem nun erhöhten Kontrast des Leberparenchyms ein hypodenses Muster und kann somit detektiert werden.

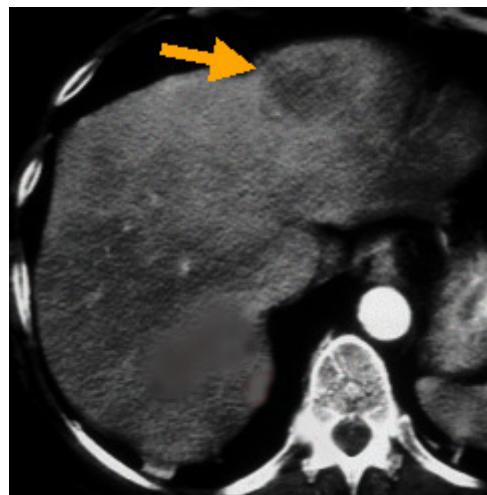


Abbildung 7: Hypovaskularisierter Lebertumor in AP, nur angedeutet zu erkennen

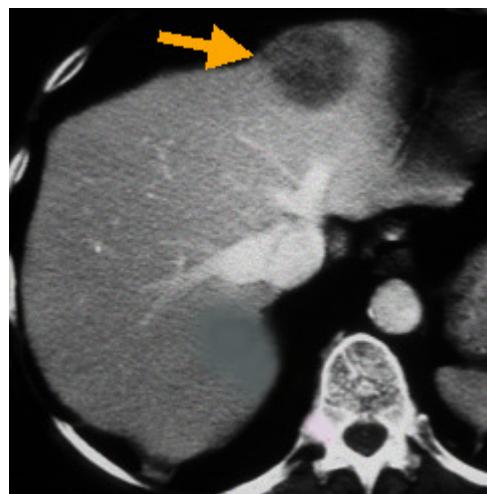


Abbildung 8: Hypovaskularisierter Lebertumor in PVP, nun gut demaskiert

3.1.1.2.2 Computertomografische Befundkriterien bei HCC

Meist findet sich das HCC in der zirrhotisch veränderten Leber. Es wächst solitär, multilokulär oder diffus infiltrierend. Im Nativ-CT stellt es sich meist hypodens, z. T. aber auch isodens dar. Es kann zu einer Aufreibung des betroffenen Leberabschnittes kommen. Vereinzelt sind fettige Degenerationen und Nekroseareale oder auch Verkalkungen feststellbar (Heiken, Weyman et al. 1989). Nach der KM-Applikation ist je nach Vaskularisationsgrad das Verhalten unterschiedlich. Der Tumor zeigt sich arteriell meist hypervaskularisiert, kann aber auch weiterhin hypodens erscheinen. Zum Teil erkennt man eine kapselartige Struktur. Schwierig kann die Abgrenzung bei bestehender Leberzirrhose sein, insbesondere gegenüber Regeneratknoten. Da das HCC früh in die Gefäße einbricht, finden sich häufiger Pfortaderthrombosen.

3.1.1.2.3 Computertomografische Befundkriterien bei Metastasen

Lebermetastasen zeigen morphologisch ein weites Spektrum: Sie können solitär in unterschiedlicher Größe, multipel oder kleinknotig konfluierend wachsen. Im Nativ-CT stellen sie sich als rundliche hypodense Läsionen dar, bei Steatosis hepatis jedoch nehmen sie auch iso- oder hyperdense Formen an. Verminderung der Eiweißkonzentration, erhöhter Wassergehalt, mukoide oder fettige Degeneration und Nekrosen führen zur Dichteerniedrigung gegenüber dem eiweißreichen Leberparenchym. Nach KM-Gabe lässt sich häufig ein randständiges KM-Enhancement (Target-Zeichen) erkennen. Die KM-Anreicherung hängt jedoch vom Vaskularisationsgrad ab. In der „portalen Phase“ erscheinen Lebermetastasen in der Regel aber hypodens. Gut vaskularisierte Metastasen weisen ein frühes kräftiges KM-Enhancement (Gastrinom-, Nierenzellkarzinom-, Karzinoidmetastasen) auf. Die von Adenokarzinomen nehmen in ihrem fibrosereichen Zentrum verzögert KM auf, bei Spätaufnahmen nach ca. zehn Minuten kann sich dann eine zentrale Hyperdensität mit hypodensem Randsaum bilden. Einschmelzende zentrale Nekrosen zeigen kein Enhancement, sodass abszessähnliche Bilder auftreten können.

3.1.1.3 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie basiert auf dem physikalischen Effekt der kernmagnetischen Resonanz (NMR: Nuclear Magnetic Resonance). 1946 wurde dieser Effekt erstmals von F. Bloch und E. Purcell in Festkörpern entdeckt (Bloch 1946; Purcell, Torrey et al. 1946), aber erst 1973 von P. Lauterbur zur bildgebenden Diagnostik nutzbar gemacht (Lauterbur 1973). Seit 1980 sind erste klinische Geräte im Einsatz. Aufgrund verbesserter Hard- und Softwarekomponenten und der Entwicklung von Kontrastmitteln hat die Untersuchung der abdominalen Organe mittels MRT erheblich an Bedeutung gewonnen. Durch stärkere Gradientensysteme und kürzere Gradientenanstiegszeiten ist es möglich, die gesamte Leber in Atemanhaltetechnik zu untersuchen. Dies hat zu einer deutlichen Reduktion der bewegungsbedingten Bildartefakte geführt. Auch in der MRT kann die Aussagekraft hinsichtlich der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen durch den Einsatz von intravenös applizierbaren Kontrastmitteln verbessert werden (Peterson, Baron et al. 1996; Soyer, de Givry et al. 1996).

3.1.1.4 CT-Guide 1010® der Firma Ultraguide, Tirat Hacarmel, Israel

CT-Guide 1010® ist ein elektromagnetisches virtuelles Zielsystem für die Durchführung von CT-Interventionen. Das elektronische Ortungssystem besteht aus zwei Positionssensoren und zwei Transmittern. Letztere haben je drei Spulen, welche ein gepulstes Gleichstrommagnetfeld generieren. Die Spulen der beiden Positionssensoren wiederum erkennen die Stärke der generierten Magnetfelder, sodass die Lokalisation und die exakte Orientierung des Sensors in Relation zu den Transmittern bestimmt werden können. Das 3D-Zielsystem CT-Guide 1010® wird für die CT-gesteuerten RFA-Behandlungen an die Videoausgänge der CT-Geräte angepasst. Nach der Durchführung eines Planungs-CT werden sequenziell die Schichten der Planungsuntersuchung auf das CT-Guide-Gerät übertragen. Das System erkennt anhand der Lage der in dem Lokalisationswürfel befindlichen, kontrastreich dargestellten Bohrungen die am Patienten fixierten Sensoren. Nachdem einer der Sensoren an der Basis einer Ablationsnadel fixiert ist und die Länge der Nadel in das System übertragen wird, kann außerhalb der Gantry eine zielgenaue Nadelplatzierung in der zu abladierenden Läsion durchgeführt werden.



Abbildung 9: CT-Guide1010® der Firma Ultraguide, Tirat Hacarmel, Israel

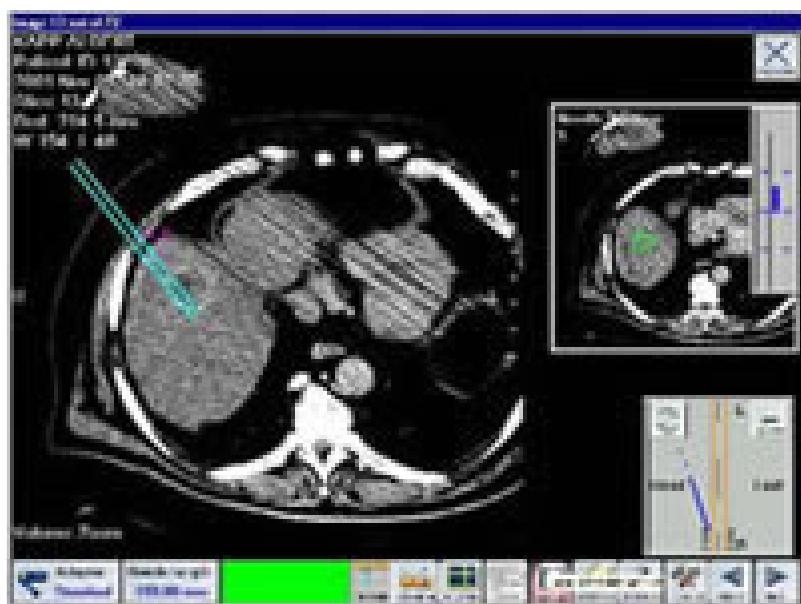


Abbildung 10: Nadelplatzierung in der Leber

Der CT-Guide erlaubt Freihandeingriffe mittels virtueller Echtzeitnavigation im Planungsdatensatz mit hoher Treffsicherheit und die Schonung kritischer Strukturen. Vorteile sind die freie Angulierbarkeit der Nadel ohne Gantryneigung, die nutzbare optimale Perfusionsphase des Planungs-CT und die reduzierte Dosisbelastung von Patient und Untersucher (Holzknecht, Helmberger et al. 2001).

3.1.2 Radiofrequenzgeneratoren

Bei den 145 durchgeführten Behandlungen kamen folgende vier Radiofrequenzgeneratoren zum Einsatz.

- RITA 500® der Firma RITA Medical Systems, Mountainview, CA, USA (Feb. bis Aug. 2000)
- RITA 1500® der Firma RITA Medical Systems, Mountainview, CA, USA (ab Sep. 2000)
- Radionics CC1® der Firma Radionics, Burlington, MA, USA
- Boston Scientific RF 3000® der Firma Boston Scientific Corporate, Natick, MA, USA

Generatoren	Häufigkeit	Prozent
RITA 500®	43	29,7
RITA 1500®	97	66,9
Radionics CC1®	2	1,4
Boston Scientific RF 3000®	3	2,1
gesamt	145	100,0

Tabelle 1: Häufigkeit der zum Einsatz gekommenen Radiofrequenzgeneratoren

Generatoren	max. Leistung	Frequenz	Nadelform	Kontrollparameter
RITA 500®	50 Watt	460 kHz	Schirmnadel	Temperatur, Impedanz
RITA 1500®	150 Watt	460 kHz	Schirmnadel	Temperatur, Impedanz
Radionics CC1®	200 Watt	460 kHz	Mono-, Clusternadel	Impedanz
Boston Scientific RF 3000®	100 Watt	460 kHz	Schirmnadel	Impedanz

Tabelle 2: Technische Daten der Radiofrequenzgeneratoren



Abbildung 10: Rita Model 1500®



Abbildung 11: CC1® Cosman Coagulator



Abbildung 12: Boston Scientific RF 3000®

3.1.3 Ablationsnadeln

3.1.3.1 RITA Starburst XL®

Mit den RITA-Generatoren wurde die Schirmnadel RITA Starburst XL® verwendet. Diese besteht aus einer Hohlnadel mit einem Durchmesser von 2,2 mm und insgesamt neun RF-Elektroden. Letztere können sukzessive bis zu einem maximalen Durchmesser von fünf cm ausgefahren werden. Eine Temperatursteuerung reguliert über Temperatursensoren, die in fünf der neun Elektroden mit integriert wurden, die Energieabgabe.

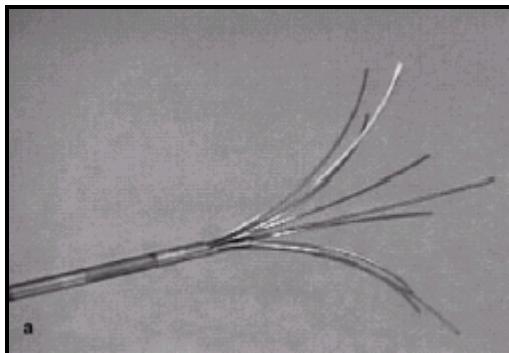


Abbildung 13: RITA Starburst XL® Schirmnadel mit neun vollkommen ausgefahrenen Elektroden

3.1.3.2 Radionics Mono® und Radionics Cluster®

Die Mono-Elektrodensonde der Firma Radionics (Burlington, MA, USA) ist Teil eines geschlossenen perfundierten Systems. Über zwei innenliegende Kammern, die eine externe Pumpe (Cooltip®, Radionics, Burlington, USA) mit eisgekühlter Kochsalzlösung versorgt, wird die aktive Ablationsspitze gekühlt. Dadurch erreicht man, dass dort die maximale Temperatur während eines Ablationsvorgangs 25 °C nicht übersteigt und eine frühzeitige Carbonisierung verhindert wird. Einem damit verbundenen Impedanzanstieg und der damit verminderten bzw. fehlenden Leitfähigkeit kann somit entgegengewirkt werden. Die Einzelelektrode hat einen Durchmesser von 1,6 mm und eine aktive Länge von zwei cm.

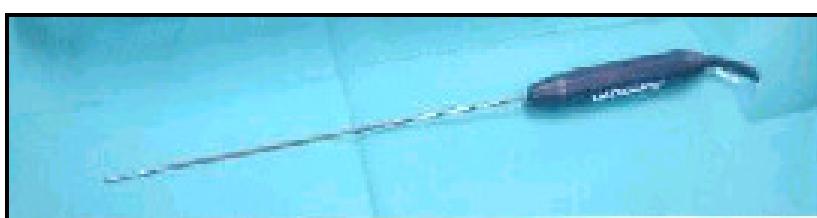


Abbildung 14: Radionics Mono® Ablationsnadel

Die Cluster-Elektrodensonde von Radionics (Burlington, MA, USA) besteht im Gegensatz zu oben beschriebener Mono-Elektrodensonde aus drei intern gekühlten Elektroden. Diese sind triangulär in einem Abstand von jeweils 0.5 cm zueinander angeordnet. Die einzelnen Elektroden haben einen Durchmesser von 1.6 mm und eine 2.5 cm lange aktive Spitze für die RF-Wellenemission. Es können damit Koagulationsnekrosen von bis zu fünf cm erzeugt werden (Schmidt, Trubenbach et al. 2003).

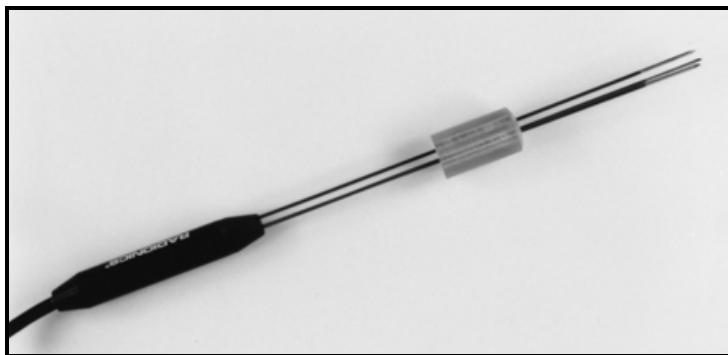


Abbildung 15: Radionics Cooled-tip Cluster® Elektrodensonde

3.1.3.3 Le Veen®

Die LeVeen® Elektrode (Boston Scientific, Natick, MA, USA) besitzt zwölf Schirmelektroden, die aus einer 2,2 bis 2,5 mm breiten Hohlnadel ausgefahren werden können. Die maximale aktive Elektrodenlänge beträgt zwei bzw. fünf cm.

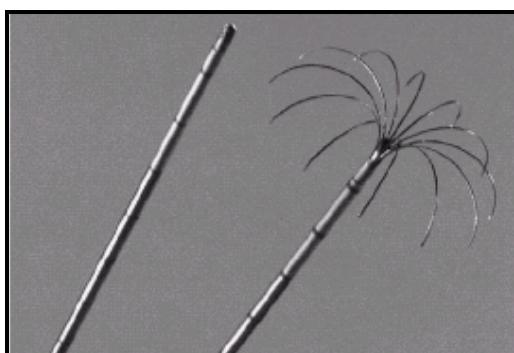


Abbildung 16: LeVeen® Elektrode, Radiotherapeutics

3.2 Patienten

Im Zeitraum Februar 2000 bis Oktober 2001 wurden 90 Patienten mit der Methode der Radiofrequenzablation im Klinikum Großhadern der LMU München behandelt. Die Patienten wiesen solitäre oder multilokuläre maligne Läsionen in der Leber auf.

Dabei handelte es sich sowohl um primäre als auch sekundäre Lebermalignome.

Die Personen, bei denen man nach Erstbehandlung mit der Radiofrequenzablation Resttumorgewebe oder ein Rezidiv fand, wurden zum Teil nachabbladiert. In 145 Sitzungen fanden Behandlungen von insgesamt 282 Läsionen statt. Die Nachsorge wurde weitestgehend in unserem Institut durchgeführt. Alle Kontrollen, die bis Januar 2003 erfolgten, sowie die dabei erhobenen Daten gehen mit in die Auswertung der Studie ein.

3.2.1 Demografie

Von den 90 behandelten Patienten waren 45 weiblichen und 45 männlichen Geschlechts.

Patienten	Häufigkeit	Prozent
männlich	45	50,0
weiblich	45	50,0
gesamt	90	100,0

Tabelle 3: Geschlechterverteilung der behandelten Patienten

3.2.2 Diagnosen

Die Primärtumoren der behandelten Patienten teilten sich wie folgt auf:

Primärtumor	Häufigkeit	Prozent
HCC	22	24,4
kolorektales Karzinom	35	38,9
Mammakarzinom	15	16,7
sonstige Karzinome	18	20,0
gesamt	90	100,0

Tabelle 4: Häufigkeiten der verschiedenen Primärtumoren

Bei den Patienten mit HCC wurde nachträglich der Child-Pugh-Score, erhoben um eine bessere Aussage über das Stadium der Erkrankung bei Beginn der Behandlung treffen zu

können. Hierbei zeigte sich, dass von den 22 HCC-Patienten 10 das Stadium A, 11 Patienten das Stadium B und bei einem Patienten trotz Archivrecherche das Stadium nicht bestimmt werden konnte.

In der Patientengruppe „sonstige Karzinome“ fanden sich folgende Primärtumoren:

In die Leber metastasierter Primärtumor	Anzahl der behandelten Patienten
Bronchialkarzinom	2
cholangiozelluläres Karzinom	1
Dünndarmkarzinoid	2
Glukagonom	1
Leiomyosarkom	2
Liposakom	1
Nierenzellkarzinom	1
Ösophaguskarzinom	2
Ovarialkarzinom	4
Pankreaskarzinom	1
Papillenkarzinom	1
gesamt	18

Tabelle 5: Sonstige behandelte Karzinome

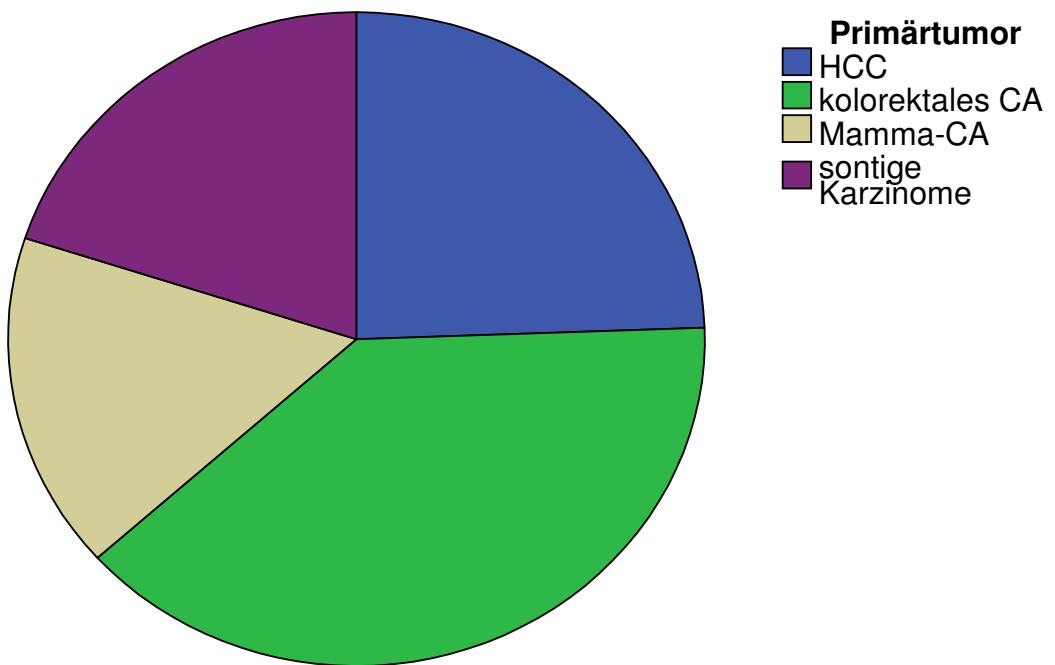


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren

3.2.3. Altersverteilung der Patienten

Alter alle Patienten	Alter in Jahren
Minimum	31,42
Maximum	78,14
Mean	57,97
Median	59,07

Tabelle 6: Alter alle Patienten bei Erstdiagnose des Primärtumors

Alter Patienten mit HCC	Alter in Jahren
Minimum	31,42
Maximum	75,74
Mean	60,84
Median	63,13

Tabelle 7: Alter der Patienten mit HCC bei Erstdiagnose

Alter der Patienten mit kolorektalem Karzinom	Alter in Jahren
Minimum	35,52
Maximum	78,14
Mean	59,68
Median	61,39

Tabelle 8: Alter der Patienten mit kolorektalem Karzinom bei Erstdiagnose des Primärtumors

Alter der Patienten mit Mammakarzinom	Alter in Jahren
Minimum	32,09
Maximum	69,32
Mean	53,17
Median	55,81

Tabelle 9 : Alter der Patienten mit Mammakarzinom bei Erstdiagnose des Primärtumors

Alter der Patienten mit sonstigem Karzinom	Alter in Jahren
Minimum	40,60
Maximum	74,09
Mean	55,13
Median	52,62

Tabelle 10 : Alter der Patienten mit sonstigem Karzinom bei Erstdiagnose des Primärtumors

3.2.4. Dauer der Erkrankung

Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung aller Patienten	Dauer in Monaten
Minimum	0,07
Maximum	249,30
Mean	36,28
Median	23,12

Tabelle 11: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung aller Patienten

Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit HCC	Dauer in Monaten
Minimum	0,07
Maximum	86,63
Mean	16,65
Median	14,25

Tabelle 12: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit HCC

Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit kolorektalem Karzinom	Dauer in Monaten
Minimum	0,97
Maximum	136,23
Mean	30,00
Median	19,77

Tabelle 13: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit kolorektalem Karzinom

Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit Mammakarzinom	Dauer in Monaten
Minimum	12,77
Maximum	249,30
Mean	73,40
Median	56,87

Tabelle 14: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit Mammakarzinom

Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit sonstigem Karzinom	Dauer in Monaten
Minimum	1,07
Maximum	155,43
Mean	41,57
Median	25,23

Tabelle 15: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit sonstigem Karzinom

3.2.5 Vorbehandlungen

Ein Großteil der von uns behandelten Patienten hatte sich bereits vor der ersten RFA-Ablation anderen Therapien unterzogen. Zu diesen zählen LTR (Leberteilresektion), CTx (Systemische Chemotherapie), TACE (Transarterielle Chemoembolisation) und deren Kombinationen.

	Häufigkeit	Prozent
keine	7	7,8
LTR	16	17,8
LTR und CTx	13	14,4
CTX	30	33,3
TACE	17	18,9
CTX und TACE	1	1,1
LTR und CTx und TACE	1	1,1
LTR und TACE	5	5,6
gesamt	90	100,0

Tabelle 16: Häufigkeit der verschiedenen Vorbehandlungen

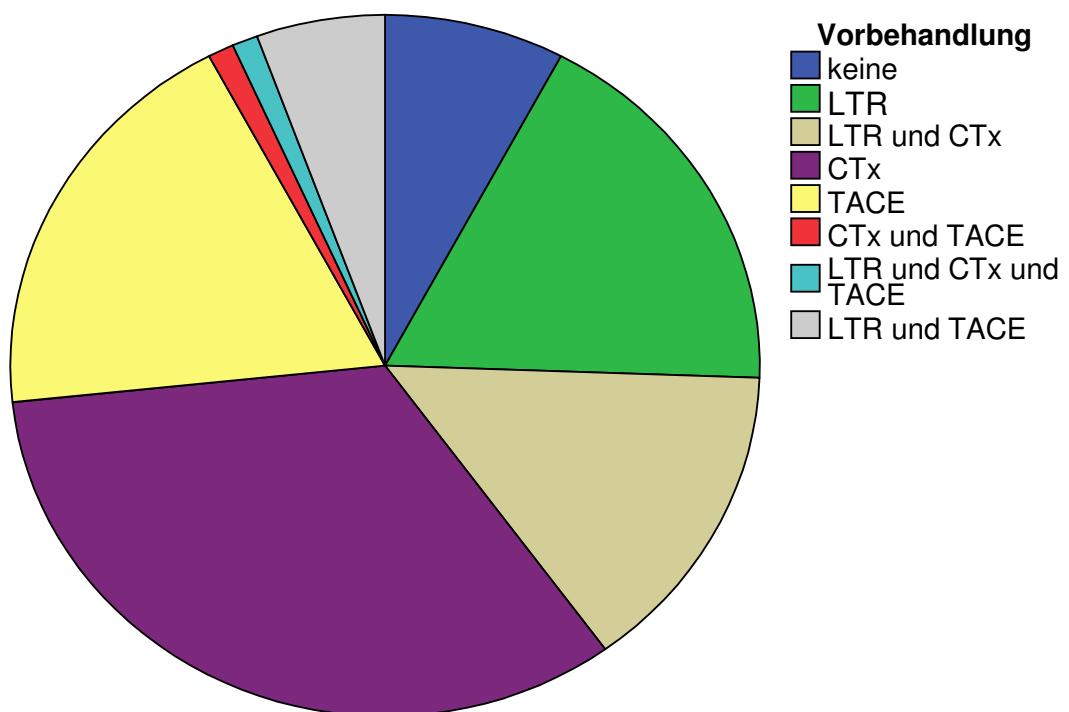


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der Vorbehandlungen

3.2.5.1. Vorbehandlung bei Patienten mit HCC

Vortherapie bei 22 Patienten mit HCC	Anzahl der Patienten
Keine Vortherapie	2 Patienten
Leberteilresektion (LTR)	2 Patienten
Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	15 Patienten
(LTR) und (TACE)	3 Patienten

Tabelle 17: Vortherapie bei 15 Patienten mit HCC

3.2.5.2. Vorbehandlung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom

Vortherapie bei 35 Patienten mit kolorektalem Karzinom	Anzahl der Patienten
Keine Vortherapie	1 Patient
Leberteilresektion (LTR)	7 Patienten
(LTR) und (CTx)	10 Patienten
Systemische Chemotherapie (CTx)	13 Patienten
Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	2 Patienten
(LTR) und (TACE)	1 Patient
(LTR) , (CTx) und (TACE)	1 Patient

Tabelle 18: Vortherapie bei 35 Patienten mit kolorektalem Karzinom

3.2.5.2. Vorbehandlung bei Patienten mit Mammakarzinom

Zum Zeitpunkt der ersten RFA-Behandlung Patienten mit Mammakarzinom wurde bei 7 von 15 Patienten bereits eine einseitige brusterhaltende Tumorresektion durchgeführt. Bei 6 von 15 wurde eine einseitige Ablatio durchgeführt bevor die erste RFA-Behandlung stattgefunden hat.

Vortherapie bei 15 Patienten mit Mammakarzinom	Anzahl der Patienten
Keine Vortherapie	2 Patienten
Leberteilresektion (LTR)	3 Patienten
Systemische Chemotherapie (CTx)	10 Patienten

Tabelle 19: Vortherapie bei 15 Patienten mit Mammakarzinom

3.2.6 Indikationen

Patienten, bei denen aus operationstechnischen oder medizinischen Gründen (z. B. erhöhtes kardiovaskuläres Risiko) eine Operation der Leber nicht angebracht ist, sind für die RFA geeignet und erfüllen optimaler Wiese die folgenden Kriterien:

- nicht mehr als insgesamt fünf primäre oder sekundäre Herde in der Leber
- die einzelnen Herde sollten im Durchmesser nicht größer als vier bis max. fünf cm sein
- keine systemische Metastasierung
- ein effizienter Gerinnungsstatus, um einer postinterventionellen Blutung vorzubeugen
- Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose sollten das Stadium Child-Pugh A (fünf bis sechs Punkte) oder ein mildes B-Stadium (sieben bis neun Punkte) nicht überschreiten
- ausreichende Leberfunktion
- keine Sepsis

Die ideal zu abladierende Tumorläsion ist kleiner als 3,5 cm im Durchmesser und vollkommen von Leberparenchymen umgeben. Sie ist mindestens ein cm von der Leberkapsel und zwei cm von einem Lebergefäß entfernt. Auch subkapsuläre Leberläsionen können mit der RFA-Methode behandelt werden. In diesen Fällen kommt es aber, bedingt durch die Nähe zur Leberkapsel, öfter während und nach der Behandlung zu Schmerzen. Zudem ist die Komplikationsrate höher (Lencioni, Cioni et al. 2001). Läsionen, die in unmittelbarer Nähe zu großen Lebergefäßen liegen, sind schwerer zu behandeln. Hierbei

kann ein sogenannter Heat-Sink-Effekt auftreten, wenn sich die gewebskühle Durchblutung negativ auf die Wärmeentwicklung auswirkt und somit das Entstehen einer Koagulationsnekrose evoziert.

Die Indikation, für die in unserer Studie behandelten Patienten stellte sich für die entsprechenden Gruppen wie folgt.

Indikation bei Patienten mit HCC	Anzahl der Patienten
Irresektable	12 Patienten
Operation abgelehnt	1 Patient
Reduzierung der Tumorlast	9 Patienten

Tabelle 20 : Indikation bei Patienten mit HCC

Indikation bei Patienten mit kolorektalem Karzinom	Anzahl der Patienten
Irresektable	16 Patienten
Inoperativ	2 Patienten
Reduzierung der Tumorlast	15 Patienten
Vorbereitung vor Operation	2 Patienten

Tabelle 21 : Indikation bei Patienten mit kolorektalem Karzinom

Indikation bei Patienten mit Mammakarzinom	Anzahl der Patienten
Irresektable	6 Patienten
Operation abgelehnt	1 Patient
Reduzierung der Tumorlast	5 Patienten
Vorbereitung vor Operation	3 Patienten

Tabelle 22: Indikation bei Patienten mit Mammakarzinom

3.2.7. Anzahl und Größe der Läsionen bei Erstbehandlung

Um das von uns behandelte Patientengut deskriptiv besser zu beschreiben werden im Folgenden die Anzahl der Läsionen und der Durchmesser der größten Läsion zum Zeitpunkt der ersten RFA-Behandlung aufgelistet.

Patienten mit HCC	Anzahl der Läsionen	Durchmesser der größten Läsion
Mininum	1	8 mm
Maximum	3	50 mm
Mean	1,59	25,41 mm
Median	2	22,50 mm

Tabelle 23: Läsionen bei Patienten mit HCC

Patienten bei kolorektalem Karzinom	Anzahl der Läsionen	Durchmesser der größten Läsion
Minimum	1	10 mm
Maximum	6	60 mm
Mean	2,2	26,56 mm
Median	2	25,00 mm

Tabelle 24 : Läsionen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom

Patienten bei Mammakarzinom	Anzahl der Läsionen	Durchmesser der größten Läsion
Minimum	1	15 mm
Maximum	5	35 mm
Mean	1,93	23,80 mm
Median	2	20,00 mm

Tabelle 25: Läsionen bei Patienten mit Mammakarzinom

3.3 Ablationsmethoden

3.3.1 Vorbereitung und Anästhesie

In unserem Institut wurden 110 der insgesamt 145 Radiofrequenzablationsbehandlungen durch perkutane Punktion der Läsionen und unter Analgosedierung durchgeführt.

Die Kombination aus Hypnotika und ultrakurz wirkenden Analgetika erlaubte eine Analgosedierung, sodass trotz Schmerzminderung noch ein gewisses Maß an Kommunikation mit dem Patienten möglich war. Unser Standardprotokoll bestand aus einem Bolus Ketorolac (0,5–0,8 mg / kg), gefolgt von Propofol (1–2 mg / kg / h) und Remifentanil (0,1 mg / kg / min) per Perfusor. Weil die Patienten unterschiedlich auf die Medikamente ansprachen, mussten die Dosierungen während der Behandlung gegebenenfalls abgeändert werden, um einen reibungslosen Eingriff zu gewährleisten. Damit eine optimale Sedierung erreicht werden konnte, variierte die Menge der infundierten Hypnotika zwischen 0,5 und zwei mg / kg / ml. Die Infusion des Remifentanils hatte einen Spielraum von 0.05 bis 0.15 mg / kg / min, um eine bestmögliche Schmerzlinderung zu erreichen, wobei auf die atemdepressive Wirkung des Remifentanils zu achten war.

Während der Behandlung wurde der Zustand der Patienten ständig durch EKG, Messung von Blutdruck und O²-Sättigung kontrolliert.

35 der Behandlungen führten wir unter Vollnarkose durch, z. B. bei intraoperativen Ablationen oder bei den an der Leberkapsel nahe anliegenden Läsionen. Diese Vollnarkosen entsprachen den üblichen Klinikstandards der Anästhesie.

Narkose	Häufigkeit	Prozent
Vollnarkose	35	24,1
Analgosedierung	110	75,9
gesamt	145	100,0

Tabelle 26: Häufigkeit der Narkosen

3.3.2 Durchführung der Ablation

Die Technik der Thermoablation befand sich zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch in einem relativ frühen Stadium der klinischen Anwendung. Es gab verschiedene Möglichkeiten der klinischen Durchführung.

Bei drei unserer Patienten mit isolierten Läsionen im linken Leberlappen wurden die Ablationsnadeln unter Sonografiekontrolle platziert. Da in den übrigen Fällen die jeweilige Läsion aufgrund ihrer Echogenität oder Lage (z. B. Dom der Leber) sonografisch nicht sicher identifiziert werden konnte, erfolgte die Nadelplatzierung bei 27 Behandlungen unter CT-

Kontrolle (Somatom plus4 S mit CT-Fluoroskopie, Siemens, Forchheim) bzw. bei 112 Behandlungen mit der CT unter Zuhilfenahme eines virtuellen Punktionsführungssystems (CT-Guide 1010®, UltraGuide, Tirat Hacarmel, Israel). Bei weiteren drei Patienten wurde die Ablation während einer Laparotomie durchgeführt und die Nadelpositionierung sonografisch gesteuert.

Bei den 145 in unserem Institut durchgeführten Behandlungen abladierten wir im Durchschnitt 1,95 (min. eine; max. sechs) Läsionen mit durchschnittlich insgesamt 3,16 (min. eine; max. 15) Nadelplatzierungen. Um einen ausreichenden Sicherheitssaum um die jeweilige Läsion zu erhalten, wurden die 282 Läsionen mit insgesamt 456 Nadelplatzierungen behandelt. Die Läsionen hatten einen durchschnittlichen Maximaldurchmesser von 2,01 cm (min. 0,3 cm; max. neun cm).

Hauptsächlich kam das Gerät RITA, Model 1500 (97-mal) bzw. dessen Vorläufer RITA 500 (43-mal) zum Einsatz. Die Apparaturen von Radionics und Radiotherapeutics wurden nur zwei- bzw. dreimal verwendet.

Gemäß der Empfehlungen des Herstellers ließ sich der Ablationsvorgang dann als erfolgreich ansehen, wenn mit dem RITA-System ein relativer Impedanzanstieg und an der Thermosonde der Nadel über zehn Minuten lang Temperaturen von mindestens 70 °C gemessen wurden. Bei den Systemen von Radionics und Radiotherapeutics wurde ein signifikanter Impedanzanstieg als Ablationserfolg gewertet.

Nach Abschluss der Behandlung erfolgte ein nativer Kontroll-CT, um eventuelle Frühkomplikationen, wie z. B. Hämatom oder Pneumothorax, auszuschließen.

3.3.3 Nachsorge und Kontrolle

Die von uns behandelten Patienten blieben für mindestens eine Nacht zur Kontrolle auf Station mussten sich einer Nachsorge, protokolliert wurde, unterziehen.

Bei den meisten Patienten wurde am ersten Tag nach RFA eine i. v. Kontrastverstärkte, biphasische Spiral-CT angefertigt, um das vollständige Ablationsausmaß zu zeigen. Das Ablationsareal stellte sich als hypodense Läsion mit einem hyperdensen Kontrastmittelangereicherten Randsaum dar (Goldberg, Gazelle et al. 2000). Dieser Randsaum darf nicht mit Tumorresten verwechselt werden, sondern ist eine reaktive Mehrdurchblutung des gesunden Gewebes um die Tumornekrose herum. Da seine KM-Anreicherung mit der Zeit an Intensität abnimmt bzw. nicht mehr nachweisbar ist, wurde eine weitere Kontrolle nach einem Monat empfohlen, um den Erfolg der Behandlung zu beurteilen. Kam es bei den folgenden Kontrollen weiterhin zu einer KM-Anreicherung in der oder um die Läsion herum, war jedoch von einem Tumorrest bzw. einem Rezidiv auszugehen. Bestätigte sich der Verdacht, wurde eine Nachablation in Erwägung gezogen.

Wir empfahlen den Patienten nach sechs Wochen, drei und sechs Monaten sowie danach aller sechs Monate zur Nachsorge bei uns vorstellig zu werden. Die dabei durchgeföhrten CT- bzw. MRT-Kontrollen hatten das Ziel, die schon behandelten Läsionen in ihrer Entwicklung zu beurteilen und ein gegebenenfalls neues Tumoraufreten frühestmöglich zu erkennen.

3.4 Datenerfassung

Zur Erfassung der für unsere Studie relevanten Daten nahmen wir ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2000, Microsoft, USA) zu Hilfe und legten eine Datenbank an, um alle Patienten- und Behandlungsdaten zu evaluieren. Während des Behandlungszeitraumes von Februar 2000 bis Januar 2003 wurden regelmäßig alle neuen Behandlungen und die darauffolgenden Kontrollen in diese Datenbank aufgenommen.

Die erhobenen Parameter und deren Nutzen sind im Folgenden beschrieben:

- (1) Name und Anschrift des Patienten (um ggf. an Kontrollen zu erinnern)
- (2) Name und Anschrift des Hausarztes (um ggf. weitere Befunde zu erhalten)
- (3) Geburtsdatum (Variable für spätere statistische Berechnungen)
- (4) Diagnose (HCC, kolorektale Metastase, Mammametastase, sonstige Primärtumoren)
- (5) Datum der Erstdiagnose des jeweiligen Tumorleidens (Variable für spätere statistische Berechnungen)
- (6) Indikation
- (7) Child-Pugh Stadium
- (8) Vortherapie (Leberteilresektion, Chemotherapie, Transarterielle Chemoembolisation)
- (9) RFA-Datum (Variable für spätere statistische Berechnungen)
- (10) RFA-Bildgebung (CT, CT-Fluoroskopie, CT-Ultraguide, MRT, Sono, Laparoskopie)
- (11) Anästhesie (Anlagosedierung, Vollnarkose)
- (12) Methode (RITA 500, RITA 1500, Radionics, Radiotherapeutics)
- (13) Ablationsnadel (Cluster, Le Veen, Star-Burst)
- (14) Läsion eins, zwei, drei usw. mit jeweils
 - a. max. Durchmesser
 - b. Lokalisation nach Segment
 - c. Vaskularisierung (hyper, iso, hypo)
 - d. Punktions pro behandelte Läsion
 - e. Destruktion (komplett, zu 75 %, zu 50 %, zu 25 %, verfehlt)
 - f. Ablationsrand (gering bis nicht existent, 0,5 cm, 1 cm)
- (15) Komplikationen (keine, Blutung, Schmerzen usw.)
- (16) Anzahl abladierter Läsionen pro Behandlung
- (17) Anzahl der Punktions pro Behandlung
- (18) Kontrollen, Läsion eins, zwei, drei usw. mit jeweils
 - a. Datum
 - b. Entwicklung der einzelnen Läsionen (hypodense Läsion, Blutung, Idem, schrumpfende Narbe, kompl. Resorption, Rezidiv, Hypervaskularisation, Entzündung, Resttumor, unklar)
- (19) Stand zu letztem evaluierten Befund mit Datum (Auftreten eines Rezidiv lokal, Rezidiv nicht lokal, beides, Regression, verstorben am Tumor, verstorben, jedoch nicht am Tumor)
- (20) Bemerkung, falls Kontakt mit Hausarzt
- (21) Todesdatum (falls Patient verstorben)
- (22) Todesursache (Tod durch Tumor oder nicht)

3.5 Auswertung

Zur Auswertung der evaluierten Daten wurde das Statistikprogramm SPSS Version 14 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) zu Hilfe genommen. Das Vorgehen besprachen wir zuvor mit einem Statistiker der Universität Gießen ausführlich.

3.5.1 Berechnung der Kaplan-Meier-Überlebensraten (90 Patienten)

Die Grundlage der Analyse von Überlebenszeiten bildet das individuelle Zeitintervall zwischen einem definierten Beobachtungsbeginn – in der Regel das Diagnosedatum oder der Therapiebeginn – und einem Beobachtungsende. Meistens wird der Tod des Patienten als beobachtetes Ereignis definiert. Dann definiert er eine echte Beobachtungszeit. Häufig lebt ein Teil der Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes der klinischen Studie noch. Mit der Wahl eines Ersatzendpunktes (z. B. letzte Kontrolle) erhält man eine sogenannte zensierte Beobachtungszeit. Aus den einzelnen Beobachtungszeiten wird das Resultat für das Kollektiv bestimmt.

Die nachstehenden Parameter wurden wie folgt definiert:

Beginn des Beobachtungszeitraumes:

- Datum der Erstdiagnose bei Patienten mit HCC (22 Patienten)
- Datum der ersten RFA-Behandlung bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (35 Patienten)
- Datum der ersten RFA-Behandlung bei Patienten mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms (15 Patienten)
- Datum der ersten RFA-Behandlung bei Patienten mit Lebermetastasen sonstiger Karzinome (18 Patienten)

Ende des Beobachtungszeitraumes:

- Todesdatum der am Tumorleiden verstorbenen Patienten (44 Patienten)

Zensiertes Ereignis:

- Datum der letzten von uns dokumentierten Kontrolle bei nicht verstorbenen Patienten (43 Patienten)
- Todesdatum der nicht am Tumorleiden verstorbenen Patienten (3 Patienten)

3.5.2 Berechnung der Rezidivraten (85 Patienten)

Bei der Ermittlung der Rezidivraten ist zu berücksichtigen, dass wir bei 90 Patienten 145 Behandlungen durchgeführt haben. Um aussagekräftige und statistisch korrekte Ergebnisse zu erhalten, wurde die Berechnung des Zeitraumes bis zum Auftreten des ersten Rezidivs nach folgenden Punkten durchgeführt:

- Zum Berechnen der Rezidivraten wurde ebenfalls die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse angewandt (Diagramme, dargestellt als 1-Überlebensanalyse).
- Bei 15 Patienten wurden nach der ersten RFA-Behandlung noch Resttumoren in einer oder mehreren behandelten Läsionen nachgewiesen.
- Von diesen 15 Patienten mit Resttumoren wurde anschließend bei zehn eine Nachablation durchgeführt, die in die Auswertung eingingen.
- Die verbliebenen fünf Patienten mit Resttumoren wurden nicht nachablatiert und damit in der Auswertung nicht mit berücksichtigt.

Die nachstehenden Parameter wurden wie folgt definiert:

Beginn des Beobachtungszeitraumes:

- Datum der ersten erfolgreichen RFA-Behandlung (85 Patienten, davon zehn nachablatiert)

Ende des Beobachtungszeitraumes:

- Datum der Kontrolle, bei der das Auftreten eines lokalen und / oder nicht lokalen Rezidivs beobachtet wurde (61 Patienten)

Zensiertes Ereignis:

- Datum der letzten von uns dokumentierten Kontrolle bei Patienten ohne Rezidiv (24 Patienten)

3.5.3 Berechnung der Rezidivraten einzelner Läsionen (226 Läsionen)

Im Zeitraum Februar 2000 bis Oktober 2001 wurden bei 90 Patienten 282 Läsionen bzw. Metastasen thermoablativiert. Um aussagekräftige und statistisch korrekte Ergebnisse zu erhalten, wurde die Berechnung des Zeitraumes bis zum Auftreten des ersten Rezidivs nach folgenden Punkten durchgeführt:

- Zum Berechnen der Rezidivraten wurde ebenfalls die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse angewandt (Diagramme dargestellt als 1-Überlebensanalyse).
- Von diesen 282 Läsionen waren 50 als lokales Rezidiv einer schon vorher ablativierten Läsion zu sehen und gingen daher nicht in die Auswertung ein.
- Von den verbliebenen 232 Läsionen wurden bei 18 nach der ersten RFA-Behandlung noch lokale Resttumoren festgestellt.
- Von diesen 18 Läsionen mit Resttumor wurde bei zwölf im Anschluss eine Nachablation durchgeführt, die in die Auswertung mit eingingen.
- Die verbliebenen sechs Läsionen mit Resttumor wurden nicht nachablativiert und in der Auswertung nicht mit beachtet.

Die nachstehenden Parameter wurden wie folgt definiert:

Beginn des Beobachtungszeitraumes:

- Datum der ersten erfolgreichen RFA-Behandlung (226 Läsionen, davon zwölf nachablativiert)

Ende des Beobachtungszeitraumes:

- Datum der Kontrolle, bei der das Auftreten eines lokalen Rezidivs beobachtet wurde (81 Läsionen)

Zensiertes Ereignis:

- Datum der letzten von uns dokumentierten Kontrolle bei Läsionen ohne Rezidiv (145)

4. Ergebnisse

4.1 Hepatozelluläres Karzinom

4.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensraten (von ED bis Tod)

4.1.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensrate HCC

Bei 22 behandelten Patienten mit Primärtumor HCC ergaben sich folgende Überlebensraten (ÜLR):

1-Jahres-ÜLR	84,4 %
2-Jahres-ÜLR	63,3 %
3-Jahres-ÜLR	51,8 %
Mean	35,8 Monate
Median	36,3 Monate

Tabelle 27: Überlebensraten bei Primärtumor HCC

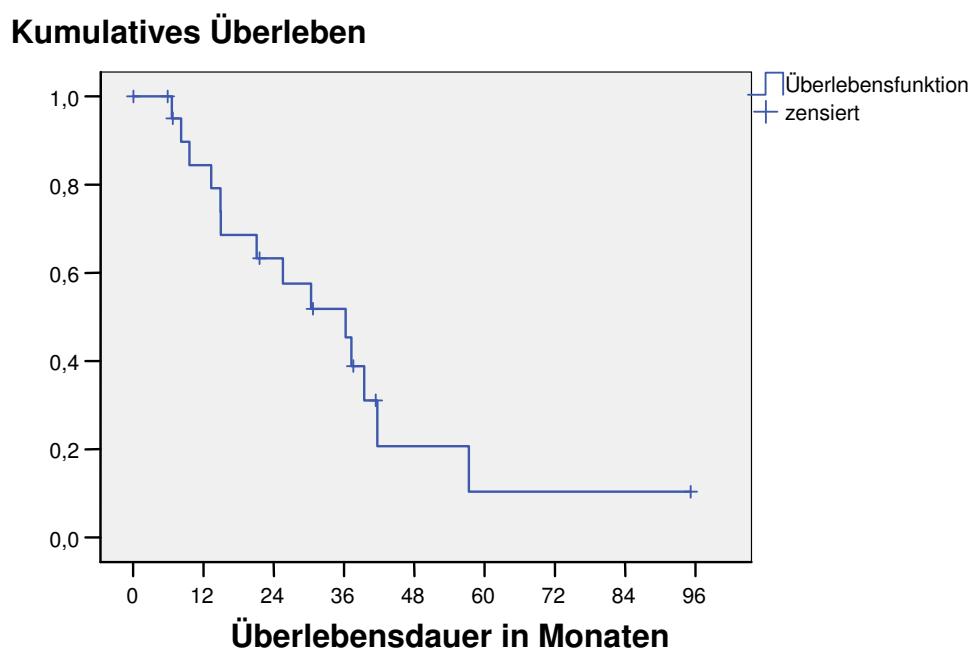


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Primärtumor HCC

Im Beobachtungszeitraum Februar 2000 bis Januar 2003 sind 14 der von uns behandelten Patienten an ihrem hepatozellulären Karzinom verstorben.

4.1.1.2 Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensrate HCC mit und ohne TACE als Vortherapie

Von den 22 behandelten Patienten mit HCC bekamen 18 Patienten vor ihrer ersten RFA-Behandlung eine TACE (Transarterielle Chemoembolisation) als Vortherapie. Um zu zeigen, ob sich diese auf die Überlebensrate auswirkt, wurden die entsprechenden Patienten mit den verbliebenen vier ohne Vortherapie verglichen.

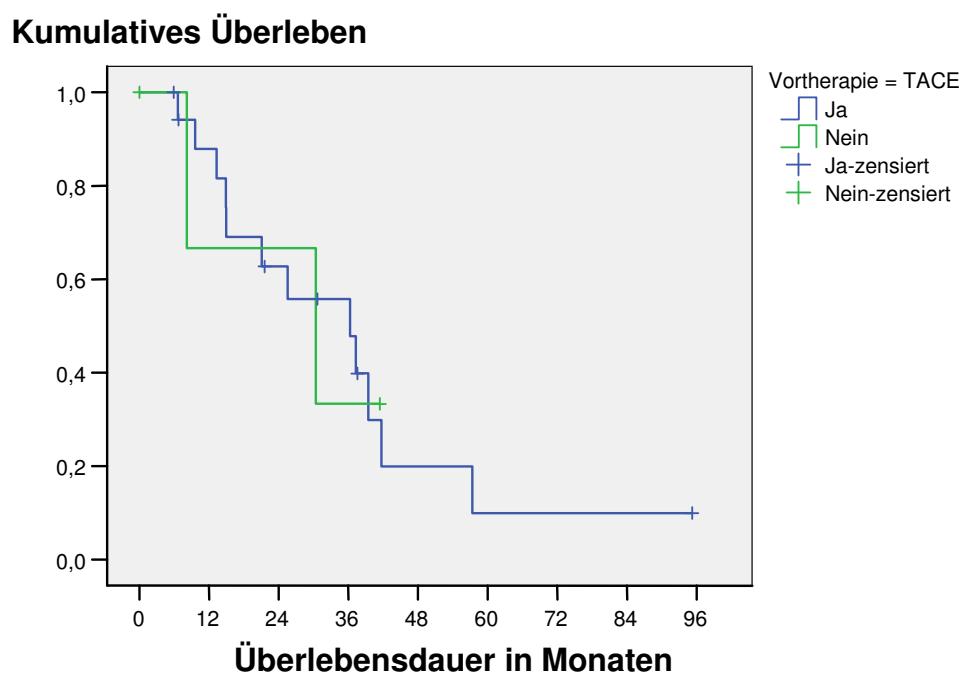


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Primärtumor HCC mit und ohne TACE als Vortherapie

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate bei Patienten mit TACE als Vortherapie im Vergleich zu Patienten ohne Vortherapie. Hierbei ist aber zu beachten, dass die letztere Gruppe mit nur vier Patienten sehr klein und deshalb nicht repräsentativ ist.

4.1.2 Rezidivraten (von der RFA-Behandlung bis zum ersten Rezidiv)

4.1.2.1 Rezidivraten HCC

Bei 19 behandelten und in die Auswertung eingegangenen Patienten mit Primärtumor HCC ergaben sich folgende Rezidivraten (RR):

3-Monate-RR	44,1 %
6-Monate-RR	65,9 %
1-Jahres-RR	77,3 %
Mean	6,57 Monate
Median	3,90 Monate

Rezidiv lokal	4 Patienten
Rezidiv nicht lokal	8 Patienten
Rezidiv lokal u. nicht lokal	2 Patienten
kein Rezidiv	5 Patienten
insgesamt	19 Patienten

Tabellen 28 und 29: Rezidivraten bei Primärtumor HCC und deren Lokalisation

Kumulative Rezidivrate

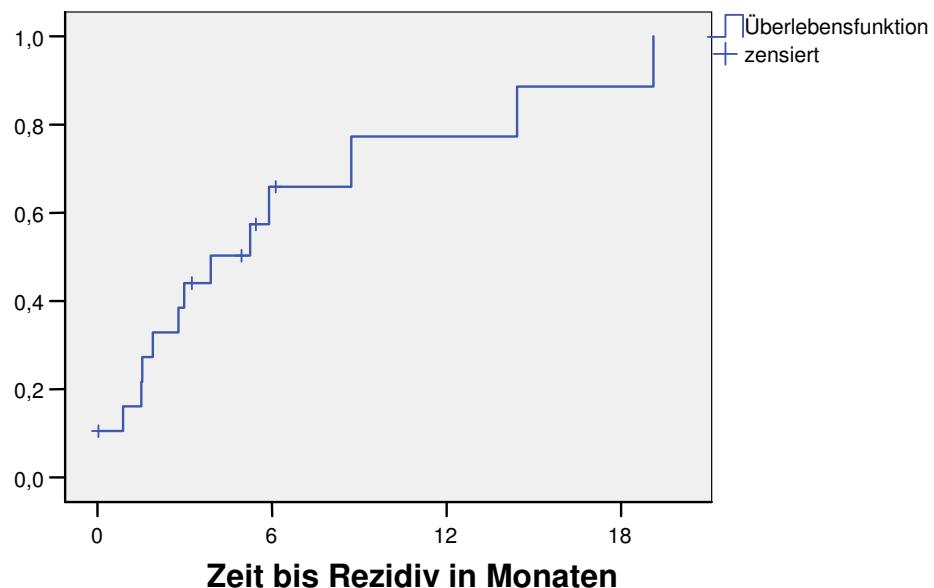


Abbildung 20: Rezidivraten bei Primärtumor HCC

Bei der Wertung dieser Rezidivraten ist von entscheidender Bedeutung, dass ein Großteil der aufgetretenen Rezidive bei erfolgreich behandelten Patienten mit HCC nicht lokal an der zuvor abladierten Läsion aufgetreten, sondern neuen Ursprungs ist.

4.1.2.2 Vergleich der Rezidivraten HCC mit und ohne TACE als Vortherapie

Von den 19 behandelten und in die Auswertung eingegangenen Patienten mit HCC bekamen 17 vor ihrer ersten RFA-Behandlung eine TACE (Transarterielle Chemoembolisation) als Vortherapie. Um zu zeigen, ob sich diese Vortherapie auf die Rezidivrate auswirkt, wurden diese mit den verbleibenden zwei Patienten ohne Vortherapie verglichen.

Kumulative Rezidivrate

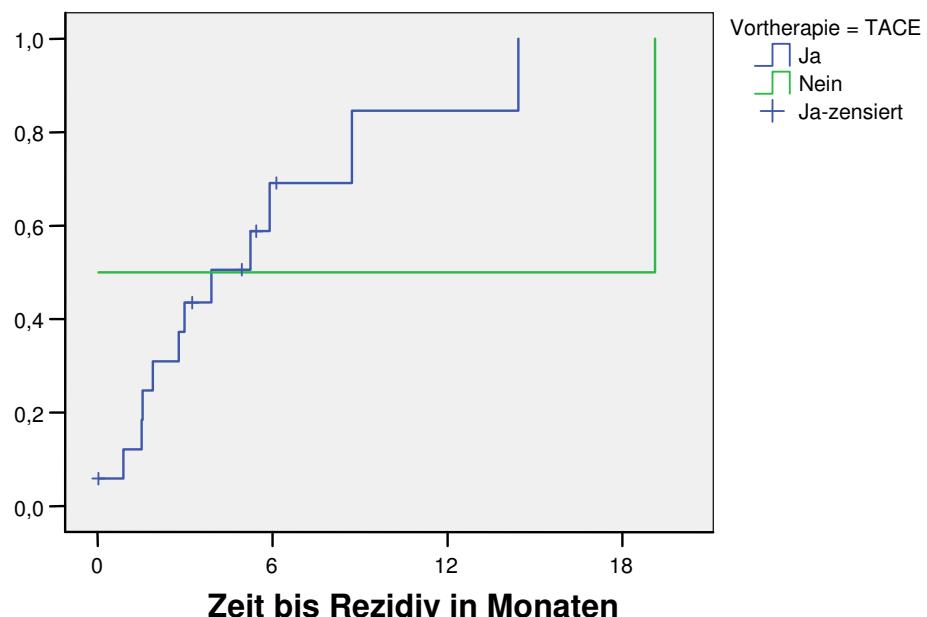


Abbildung 21: Rezidivraten bei Primärtumor HCC mit und ohne TACE als Vortherapie

Wie das Diagramm zeigt, lässt sich mit einem Kollektiv von zwei Patienten ohne Vortherapie keine aussagekräftige Beurteilung über den Einfluss einer Vortherapie auf die Rezidivrate treffen.

4.1.3 Rezidivraten einzelner HCC-Läsionen

Es wurden 42 einzelne HCC-Läsionen behandelt und es ergaben sich die folgenden Rezidivraten (RR), wobei hier natürlich nur lokale Rezidive gewertet werden:

3-Monate-RR	12,8 %
6-Monate-RR	34,6 %
1-Jahres-RR	60,8 %
Mean	11,08 Monate
Median	8,49 Monate

Tabelle 30: Rezidivraten einzelner HCC-Läsionen

Kumulative Rezidivrate

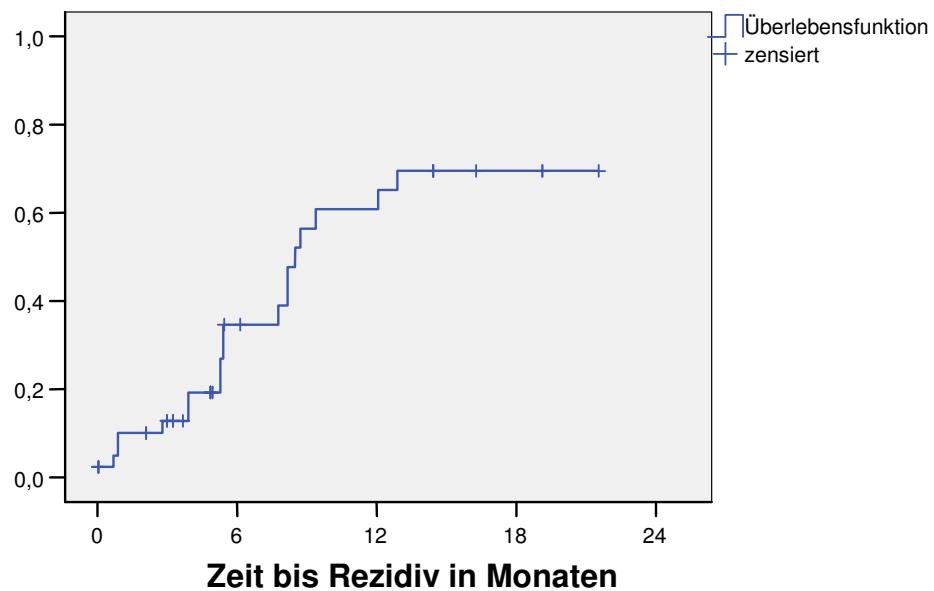


Abbildung 22: Rezidivraten einzelner HCC-Läsionen

Im Beobachtungszeitraum Februar 2000 bis Januar 2003 haben 19 der 42 von uns behandelten und in die Auswertung eingegangenen Läsionen ein Rezidiv entwickelt.

4.1.3.1 Vergleich der Rezidivraten einzelner HCC-Läsionen bezüglich ihrer Größe

Die 42 behandelten HCC-Läsionen wiesen verschiedene Größen auf. Im Durchschnitt betrug ihr maximaler Durchmesser (maxD) 2,24 cm. Sie wurden in vier Gruppen unterteilt, wobei der maxD der einzelnen Läsion gemessen wurde.

maxD ≤ 1 cm	4 Läsionen	1 Rezidive
maxD > 1 bis ≤ 2 cm	22 Läsionen	8 Rezidive
maxD > 2 bis ≤ 3 cm	10 Läsionen	6 Rezidive
maxD > 3 cm	6 Läsionen	4 Rezidive
insgesamt	42 Läsionen	19 Rezidive

Tabelle 31: Größenverteilung der einzelnen HCC-Läsionen und die Häufigkeit von Rezidiven

In der Gruppe der HCC-Läsionen mit $\text{maxD} \leq 1 \text{ cm}$ konnte im Untersuchungszeitraum nur ein Rezidiv nach 8,2 Monaten festgestellt werden. Daher ließ sich für diese Gruppe keine Rezidivrate errechnen.

In der Gruppe der HCC-Läsionen mit $\text{maxD} > 3 \text{ cm}$ konnte keine Ein-Jahres-Rezidivrate berechnet werden, da das zuletzt gewertete Ereignis noch vor Ablauf eines Jahres stattfand.

maxD	≤ 1 cm	> 1 bis ≤ 2 cm	> 2 bis ≤ 3 cm	> 3 cm
3-Monate-RR	o. A.	14,6 %	0,0 %	37,5 %
6-Monate-RR	o. A.	29,0 %	25,0 %	79,2 %
1-Jahres-RR	o. A.	55,6 %	50,0 %	n.A.
Mean	o. A.	12,77 Monate	11,12 Monate	3,48 Monate
Median	o. A.	9,37 Monate	8,72 Monate	5,27 Monate

Tabelle 32: Rezidivraten der einzelnen HCC-Läsionen, abhängig von ihrer Größe

Vergleicht man die Rezidivraten der einzelnen Gruppen untereinander, so fällt auf, dass, obwohl die Gruppe mit $\text{maxD} > 2 \text{ bis} \leq 3 \text{ cm}$ etwas bessere RR zeigt als die mit $\text{maxD} > 1 \text{ bis} \leq 2 \text{ cm}$, bei der Gruppe mit $\text{maxD} > 3 \text{ cm}$ deutlich schlechtere RR zu finden sind als bei Läsionen mit kleineren Durchmessern. Auch bei der Betrachtung von Mean und Median zeigt sich, dass bei zunehmenden maximalen Durchmessern der Läsionen der Zeitabstand bis zum Auftreten eines lokalen Rezidivs kürzer ist.

4.2 Lebermetastasen

4.2.1 Kolorektales Karzinom

4.2.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensraten (von der ersten RFA-Behandlung bis Tod)

4.2.1.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensrate kolorektales Karzinom

Bei 32 behandelten Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms ergaben sich folgende Überlebensraten (ÜLR):

1-Jahres-ÜLR	92,3 %
2-Jahres-ÜLR	32,9 %
Mean	19,84 Monate
Median	20,00 Monate

Tabelle 33: Überlebensraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Kumulatives Überleben

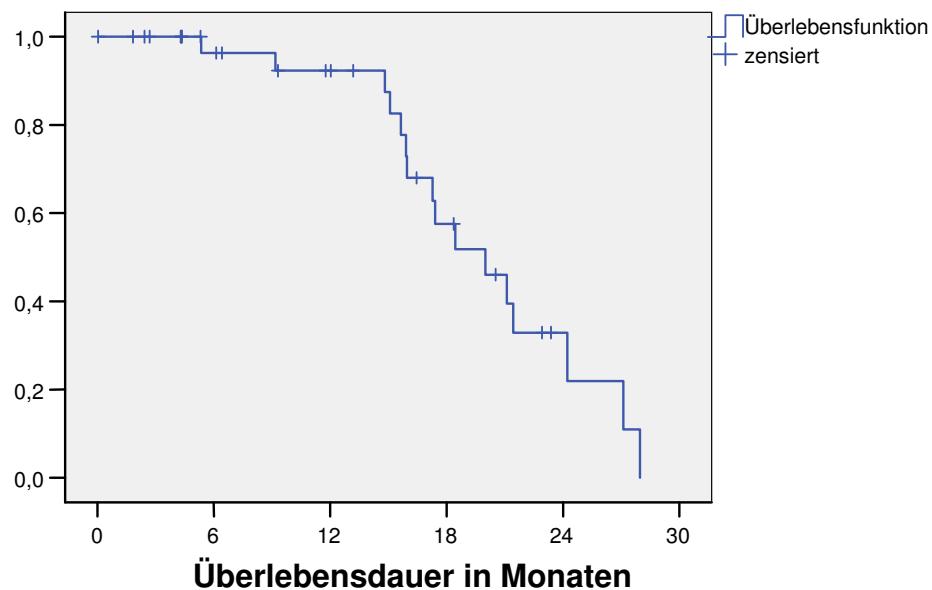


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Im Beobachtungszeitraum Februar 2000 bis Januar 2003 sind 16 der von uns behandelten Patienten an ihrem kolorektalen Karzinom verstorben.

4.2.1.1.2 Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensrate kolorektalen Karzinom mit und ohne Chemotherapie als Vortherapie

Von den 35 behandelten Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms wurde bei 24 Patienten vor ihrer ersten RFA-Behandlung eine Chemotherapie durchgeführt. Damit sollte die Tumorlast gesenkt werden. Um zu ermitteln, wie sich diese Vortherapie auf die Überlebensrate auswirkte, wurde diese Gruppe mit den verbliebenen elf Patienten ohne Vortherapie verglichen.

	ohne Chemo	mit Chemo
1-Jahres-ÜLR	90,0 %	93,3 %
2-Jahres-ÜLR	56,3 %	25,5 %
Mean	21,00 Monate	19,70 Monate
Median	27,11 Monate	20,00 Monate

Tabelle 34: Überlebensraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Kumulatives Überleben

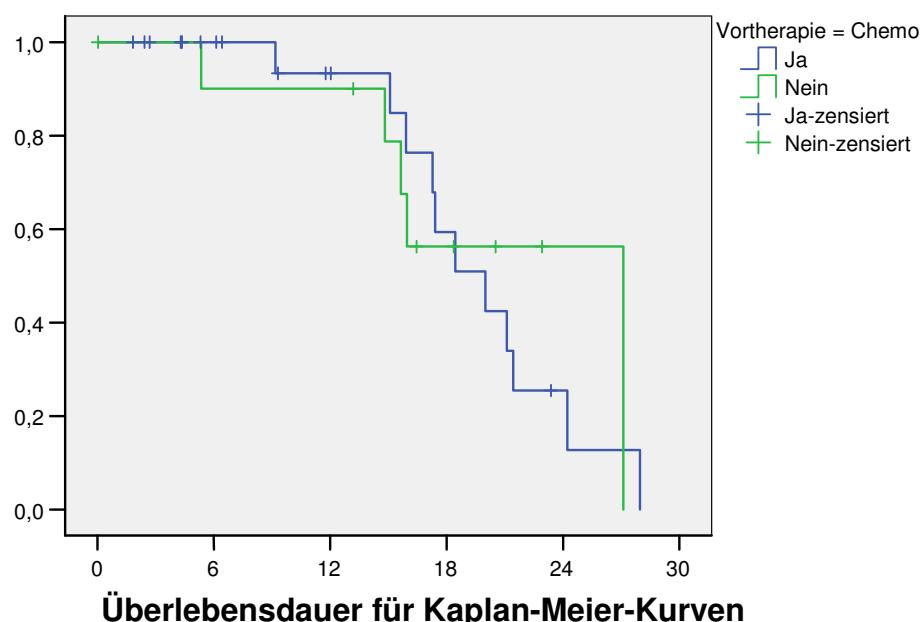


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Vergleicht man ÜLR, Mean und Median der beiden Gruppen, so fällt auf, dass Patienten die vor der RFA-Behandlung einer Chemotherapie unterzogen wurden, eine etwas schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten, die ohne vorherige Chemotherapie abladiert wurden. Dies war so nicht zu erwarten und wird im Diskussionsteil näher betrachtet.

4.2.1.2 Rezidivraten (von der RFA-Behandlung bis zum ersten Rezidiv)

4.2.1.2.1 Rezidivraten kolorektales Karzinom

Bei 34 behandelten und in die Auswertung eingegangenen Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms ergaben sich folgende Rezidivraten (RR):

3-Monate-RR	31,2 %
6-Monate-RR	58,6 %
1-Jahres-RR	69,6 %
Mean	9,10 Monate
Median	5,63 Monate

Rezidiv lokal	11 Patienten
Rezidiv nicht lokal	11 Patienten
Rezidiv lokal u. nicht lokal	3 Patienten
kein Rezidiv	9 Patienten
insgesamt	34 Patienten

Tabellen 35 und 36: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms und deren Lokalisation

Kumulative Rezidivrate

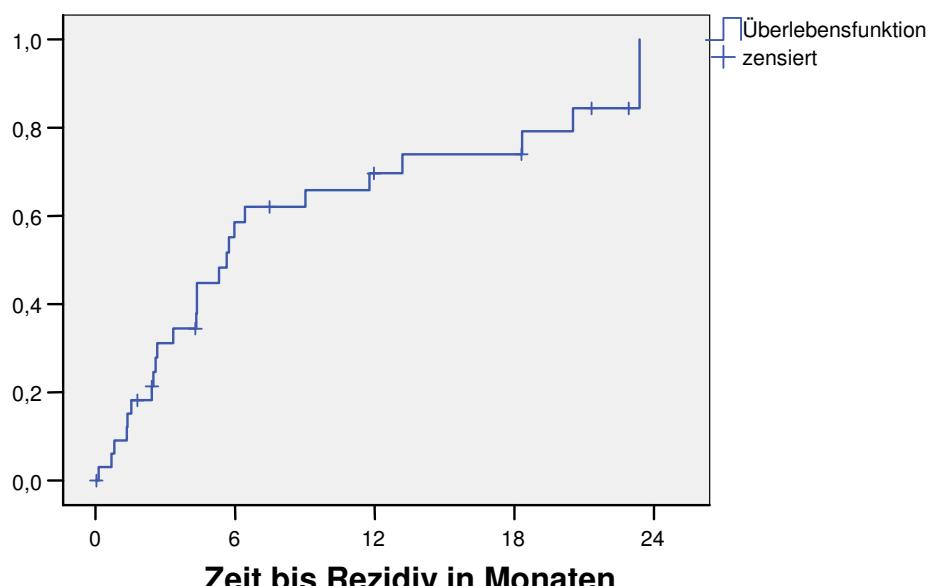


Abbildung 25: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

4.2.1.2.2 Vergleich der Rezidivraten kolorektales Karzinom mit und ohne Chemotherapie als Vortherapie

Von den 34 behandelten und in die Auswertung eingegangenen Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms bekamen 24 vor ihrer ersten RFA-Behandlung eine Chemotherapie, um die Tumorlast zu senken. Diese Gruppe wurde mit den verbliebenen zehn Patienten ohne Vortherapie verglichen, damit festgestellt werden konnte, ob sich diese Vortherapie auf die Rezidivrate auswirkte.

	ohne Chemo	mit Chemo
3-Monate-RR	22,2 %	34,6 %
6-Monate-RR	44,4 %	64,6 %
1-Jahres-RR	44,4 %	81,8 %
Mean	13,02 Monate	13,18 Monate
Median	7,03 Monate	4,36 Monate

Tabelle 37: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Kumulative Rezidivrate

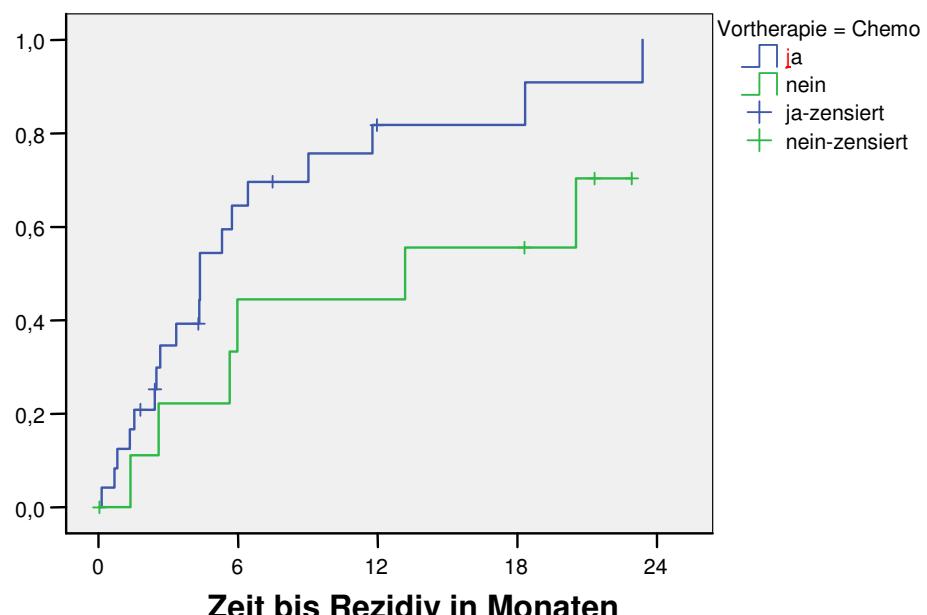


Abbildung 26: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Vergleicht man RR, Mean und Median der beiden Gruppen, so wird auch hier deutlich, dass Patienten, die vor der RFA-Behandlung einer Chemotherapie unterzogen wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, ein Rezidiv zu bekommen als Patienten, die ohne vorherige Chemotherapie abladiert wurden. Auch dieses Ergebnis war überraschend und bedarf einer genaueren Betrachtung im Diskussionsteil dieser Arbeit.

4.2.1.3 Rezidivraten einzelner Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom

Es wurden 88 einzelne kolorektale Lebermetastasen behandelt. Dabei ergaben sich die folgenden Rezidivraten (RR), wobei auch hier nur lokale Rezidive gewertet wurden:

3-Monate-RR	15,9 %
6-Monate-RR	40,5 %
1-Jahres-RR	50,5 %
Mean	13,36 Monate
Median	10,49 Monate

Tabelle 38: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Kumulative Rezidivrate

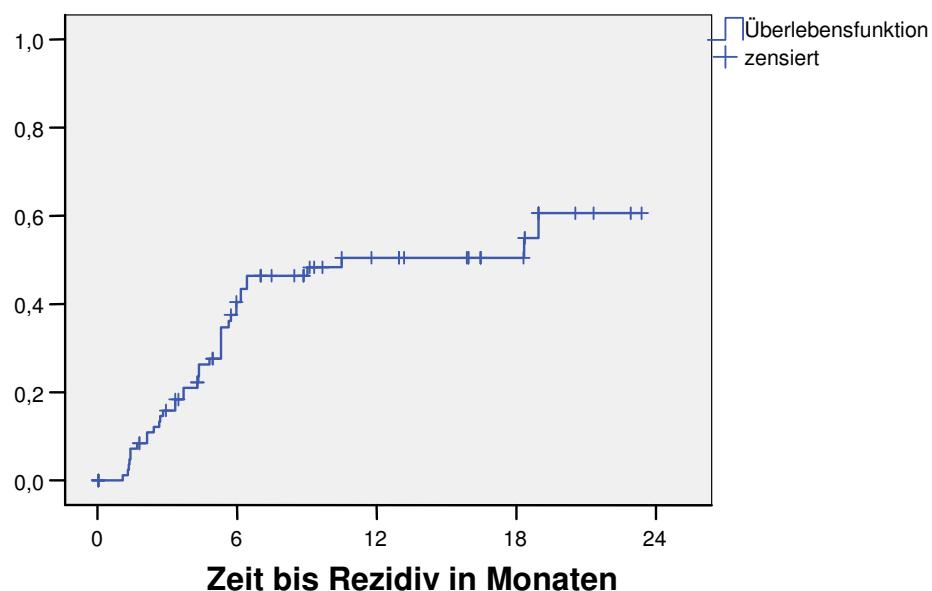


Abbildung 27: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Im Beobachtungszeitraum Februar 2000 bis Januar 2003 haben 39 der 88 von uns behandelten und in die Auswertung eingegangenen Lebermetastasen ein Rezidiv entwickelt.

4.2.1.3.1 Vergleich Rezidivraten einzelner Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom bezüglich ihrer Größe

Die 88 behandelten kolorektalen Lebermetastasen wiesen verschiedene Größen auf. Im Durchschnitt betrug ihr maxD 1,87 cm. Sie wurden entsprechend ihres maximalen Durchmessers in vier Gruppen unterteilt.

$\text{maxD} \leq 1 \text{ cm}$	15 Metastasen	2 Rezidive
$\text{maxD} > 1 \text{ bis} \leq 2 \text{ cm}$	37 Metastasen	17 Rezidive
$\text{maxD} > 2 \text{ bis} \leq 3 \text{ cm}$	24 Metastasen	12 Rezidive
$\text{maxD} > 3 \text{ cm}$	12 Metastasen	8 Rezidive
insgesamt	88 Metastasen	39 Rezidive

Tabelle 39: Größenverteilung der einzelnen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms und die Häufigkeit von Rezidiven

maxD	$\leq 1 \text{ cm}$	$> 1 \text{ bis} \leq 2 \text{ cm}$	$> 2 \text{ bis} \leq 3 \text{ cm}$	$> 3 \text{ cm}$
3-Monate-RR	7,7 %	11,1 %	14,3 %	45,5 %
6-Monate-RR	15,4 %	39,5 %	46,4 %	63,6 %
1-Jahres-RR	15,4 %	51,8 %	64,3 %	63,6 %
Mean	16,48 Monate	12,28 Monate	11,39 Monate	8,46 Monate
Median	15,86 Monate	10,49 Monate	6,16 Monate	4,82 Monate

Tabelle 40: Rezidivraten der einzelnen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, abhängig von ihrer Größe

Vergleicht man die Rezidivraten, den Mean und Median der einzelnen Gruppen untereinander, so fällt auf, dass bei zunehmenden maximalen Durchmessern der Metastase die Zeit bis zum Auftreten eines lokalen Rezidivs kürzer ist.

4.2.2 Mammakarzinom

4.2.2.1 Kaplan-Meier-Überlebensraten (von der ersten RFA-Behandlung bis zum Tod)

4.2.2.1.1 Kaplan-Meier-Überlebensrate Mammakarzinom

Bei 15 behandelten Patienten mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms ergaben sich folgende Überlebensraten (ÜLR):

1-Jahres-ÜLR	84,6 %
2-Jahres-ÜLR	38,7 %
Mean	23,61 Monate
Median	23,27 Monate

Tabelle 41: Überlebensraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

Kumulatives Überleben

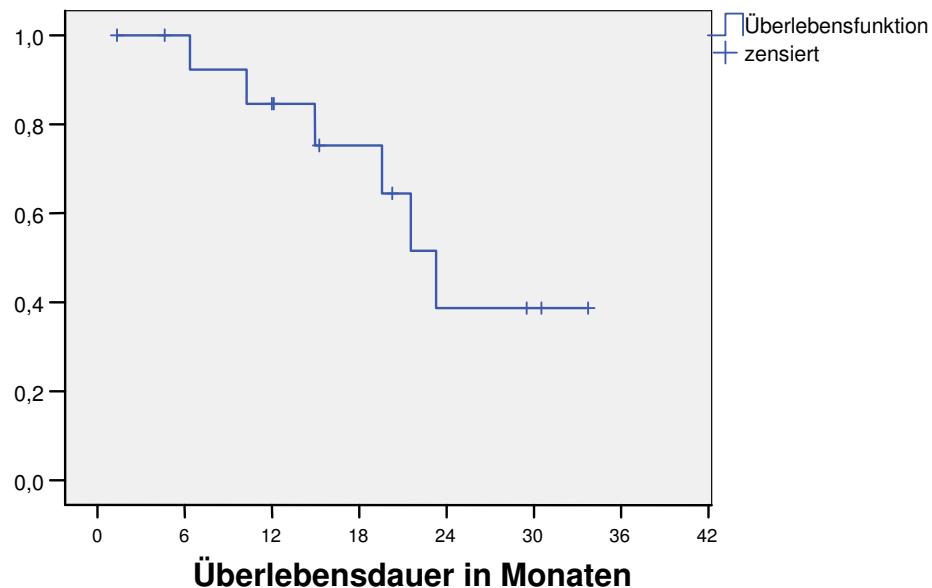


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

Im Beobachtungszeitraum Februar 2000 bis Januar 2003 sind sechs der von uns behandelten Patienten an ihrem Mammakarzinom verstorben.

4.2.2.1.2 Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensrate Mammakarzinom mit und ohne Chemotherapie als Vortherapie

Von den 15 behandelten Patienten mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms wurde bei zehn vor ihrer ersten RFA-Behandlung eine Chemotherapie durchgeführt, mit der Absicht, die Tumorlast zu senken. Um zu ermitteln, wie sich diese Vortherapie auf die Überlebensrate auswirkt, wurde diese Gruppe mit den verbliebenen fünf Patienten ohne Vortherapie verglichen, wobei für Letztere keine Zwei-Jahres-Überlebensrate berechnet werden konnte, da sich das zuletzt gewertete Ereignis noch innerhalb des zweiten Jahres befindet. Auch ließ sich für diese Gruppe der Median nicht ermitteln, da im Untersuchungszeitraum von den fünf Patienten nur einer gestorben ist.

	ohne Chemo	mit Chemo
1-Jahres-ÜLR	75,0 %	88,9 %
2-Jahres-ÜLR	o. A.	38,1 %
Mean	17,76 Monate	23,63 Monate
Median	o. A.	23,27 Monate

Tabelle 42: Überlebensraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Kumulatives Überleben

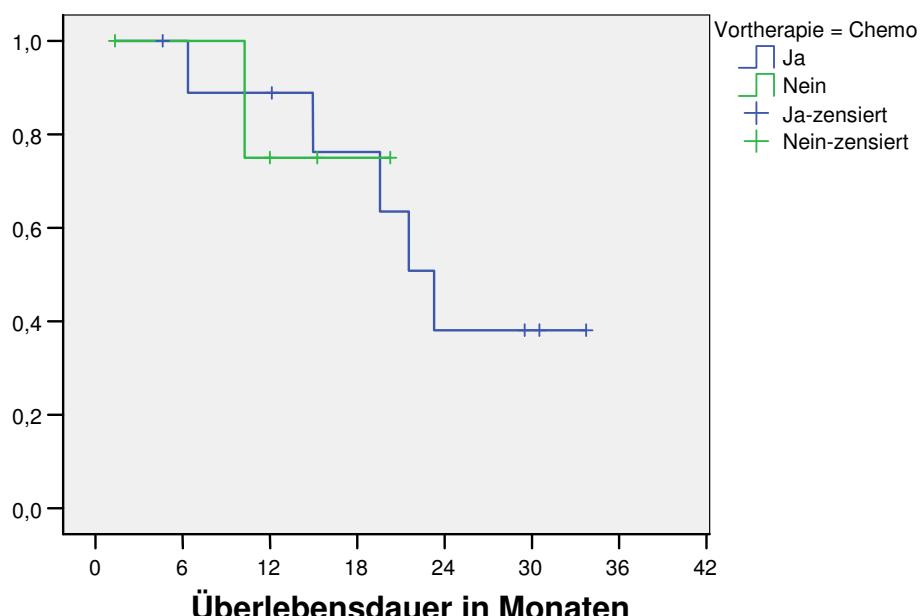


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

4.2.2.2 Rezidivraten (von der RFA-Behandlung bis zum ersten Rezidiv)

4.2.2.2.1 Rezidivraten Mammakarzinom

Bei 15 behandelten und in die Auswertung eingegangenen Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms ergaben sich folgende Rezidivraten (RR):

3-Monate-RR	16,7 %
6-Monate-RR	50,0 %
1-Jahres-RR	76,7 %
Mean	8,90 Monate
Median	5,05 Monate

Rezidiv lokal	2 Patienten
Rezidiv nicht lokal	4 Patienten
Rezidiv lokal u. nicht lokal	3 Patienten
kein Rezidiv	6 Patienten
insgesamt	15 Patienten

Tabellen 43 und 44: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms und deren Lokalisation

Kumulative Rezidivrate

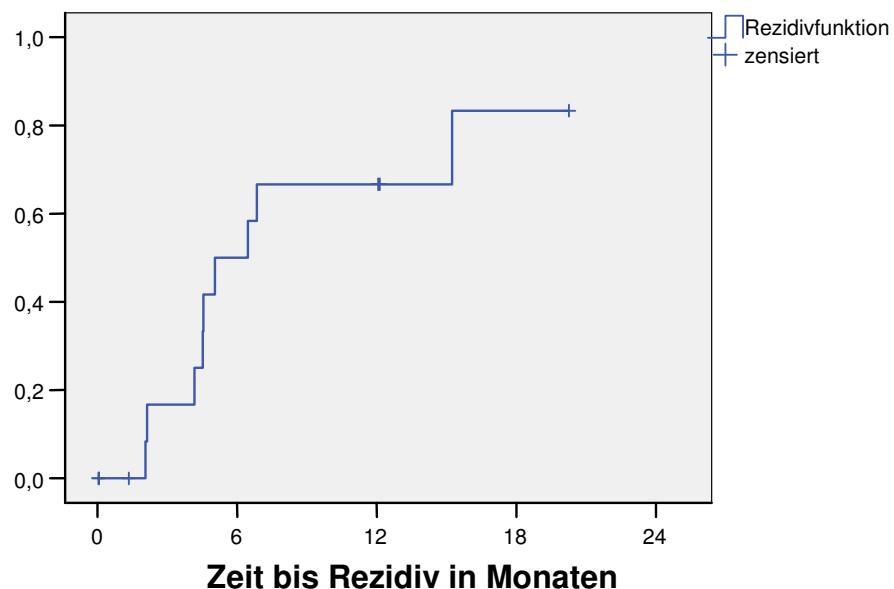


Abbildung 30: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

4.2.2.2.2 Vergleich der Rezidivraten Mammakarzinom mit und ohne Chemotherapie als Vortherapie

Von den 15 behandelten und in die Auswertung eingegangenen Patienten mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms bekamen zehn vor ihrer ersten RFA-Behandlung eine Chemotherapie, um die Tumorlast zu senken. Der Vergleich dieser Gruppe mit den fünf Patienten ohne Vortherapie gibt Aufschluss darüber, ob sich die Chemotherapie auf die Rezidivrate auswirkt.

	ohne Chemo	mit Chemo
3-Monate-RR	0,0 %	25,0 %
6-Monate-RR	50,0 %	50,0 %
1-Jahres-RR	50,0 %	75,0 %
Mean	11,18 Monate	6,35 Monate
Median	5,05 Monate	4,56 Monate

Tabelle 45: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Kumulative Rezidivrate

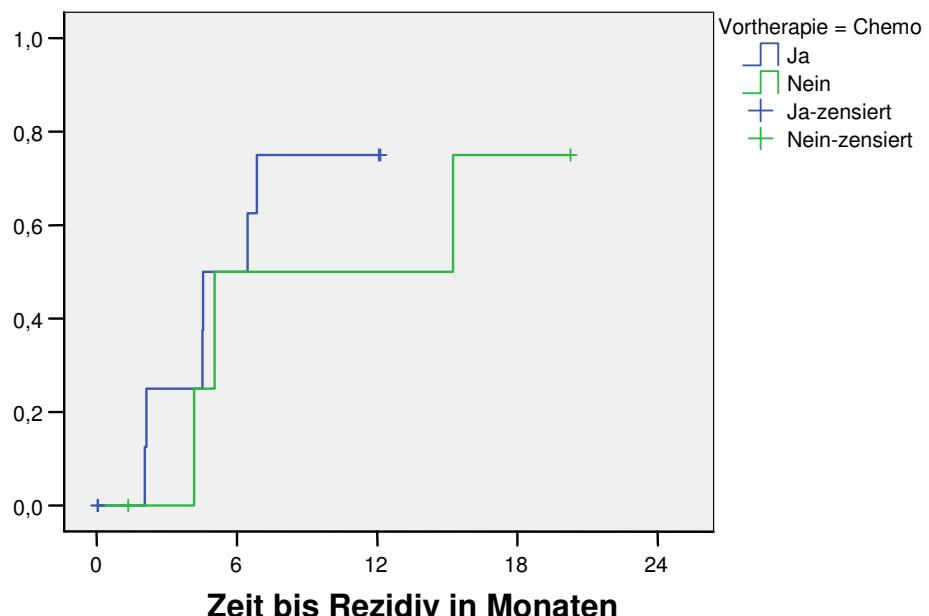


Abbildung 31: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Bei der Betrachtung von RR, Mean und Median der beiden Gruppen ist ebenso erkennbar, dass Patienten die vor der RFA-Behandlung einer Chemotherapie unterzogen wurden, eher zur Ausprägung eines Rezidivs neigten als die, die ohne vorherige Chemotherapie abladiert wurden. Auch dieses Ergebnis wurde nicht erwartet und findet im Diskussionsteil nähere Erläuterung.

4.2.2.3 Rezidivraten einzelner Lebermetastasen beim Mammakarzinom

Es wurden 42 einzelne Lebermetastasen eines Mammakarzinoms behandelt, wobei sich folgende Rezidivraten (RR) ergaben:

3-Monate-RR	3,1 %
6-Monate-RR	13,3 %
1-Jahres-RR	17,9 %
2-Jahres-RR	31,6 %
Mean	24,27 Monate
Median	o. A.

Tabelle 46: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

Hier wurden ebenfalls nur lokale Rezidive gewertet. Im Beobachtungszeitraum haben von 42 behandelten Metastasen nur sieben ein Rezidiv entwickelt, weshalb auch kein Median berechnet werden konnte.

Kumulative Rezidivrate

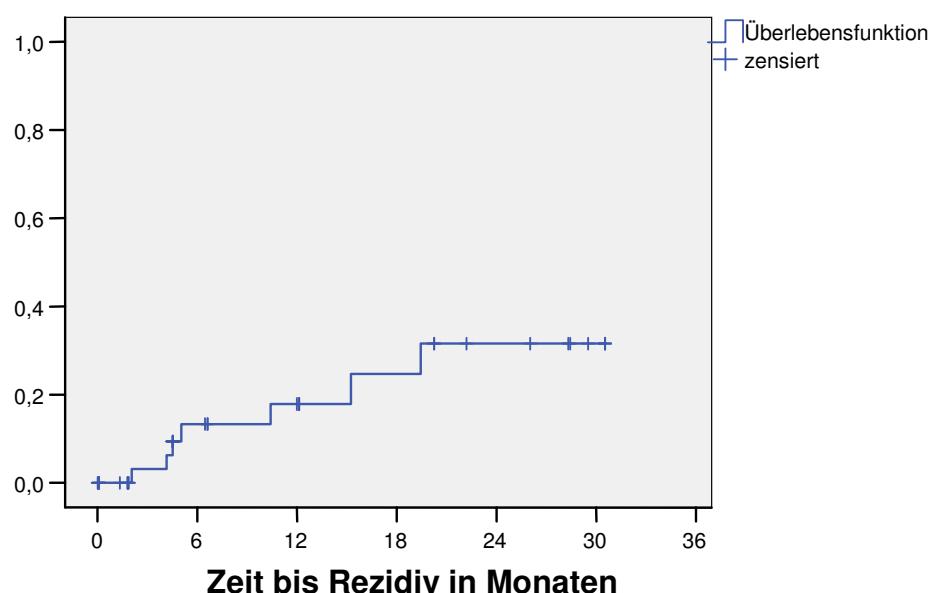


Abbildung 32: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

4.2.2.3.1 Vergleich der Rezidivraten einzelner Lebermetastasen beim Mammakarzinom bezüglich ihrer Größe

Die 42 behandelten Lebermetastasen eines Mammakarzinoms wiesen verschiedene Größen auf. Im Durchschnitt betrug ihr maxD 1,78 cm. Sie wurden entsprechend des maximalen Durchmessers der einzelnen Läsion in vier Gruppen.

$\text{maxD} \leq 1 \text{ cm}$	13 Metastasen	0 Rezidive
$\text{maxD} > 1 \text{ bis} \leq 2 \text{ cm}$	17 Metastasen	3 Rezidive
$\text{maxD} > 2 \text{ bis} \leq 3 \text{ cm}$	7 Metastasen	2 Rezidive
$\text{maxD} > 3 \text{ cm}$	5 Metastasen	2 Rezidive
insgesamt	42 Metastasen	7 Rezidive

Tabelle 47: Größenverteilung der einzelnen Lebermetastasen eines Mammakarzinoms und die Häufigkeit von Rezidiven

maxD	$\leq 1 \text{ cm}$	$> 1 \text{ bis} \leq 2 \text{ cm}$	$> 2 \text{ bis} \leq 3 \text{ cm}$	$> 3 \text{ cm}$
3-Monate-RR	0,0 %	10,0 %	0,0 %	0,0 %
6-Monate-RR	0,0 %	21,2 %	0,0 %	66,7 %
1-Jahres-RR	0,0 %	21,2 %	20,0 %	o. A.
Mean	o. A.	12,28 Monate	11,39 Monate	8,46 Monate
Median	o. A.	10,49 Monate	6,16 Monate	4,82 Monate

Tabelle 48: Rezidivraten der einzelnen Lebermetastasen eines Mammakarzinoms, abhängig von ihrer Größe

Der Vergleich der Rezidivraten ist aufgrund der geringen Anzahl aufgetretener Rezidiven statistisch nicht aussagekräftig. Vergleicht man aber Mean und Median der einzelnen Gruppen untereinander, zeigt sich auch hier, dass bei zunehmenden maximalen Durchmessern der Metastase die Zeit bis zum Auftreten eines lokalen Rezidivs kürzer wird.

4.2.3 Sonstige Karzinome

4.2.3.1 Kaplan-Meier-Überlebensrate sonstiger Karzinome (von ITT bis zum Tod)

Bei 18 behandelten Patienten mit Lebermetastasen verschiedenen Ursprungs (siehe 2.2.2.3) ergaben sich folgende Überlebensraten (ÜLR):

1-Jahres-ÜLR	62,6 %
2-Jahres-ÜLR	50,1 %
Mean	18,34 Monate
Median	24,95 Monate

Tabelle 49: Überlebensraten bei Lebermetastasen sonstiger Karzinome

Kumulatives Überleben

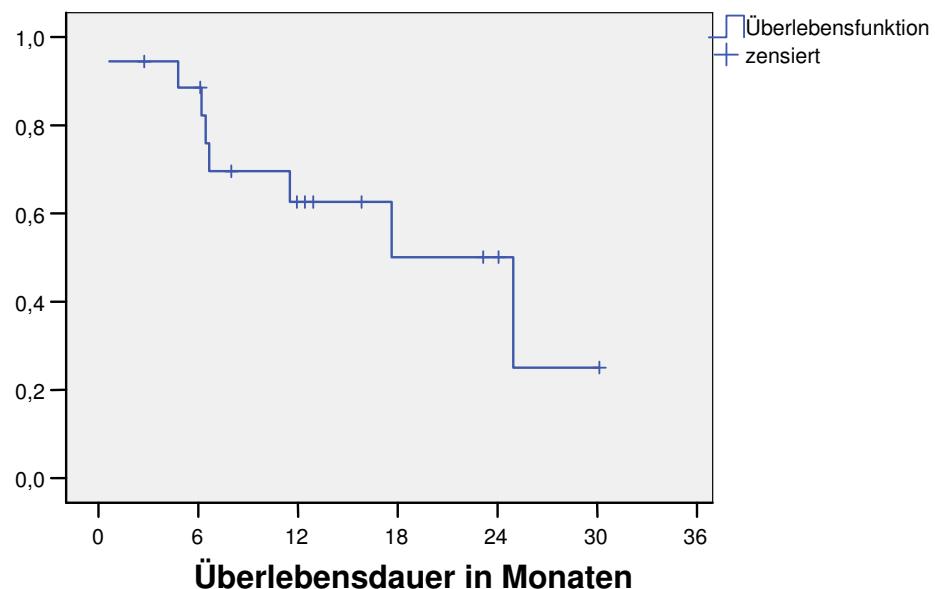


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen sonstiger Karzinome

Es sind acht der von uns behandelten Patienten im Beobachtungszeitraum Februar 2000 bis Januar 2003 an ihrem Tumorleiden verstorben.

4.2.3.2 Rezidivraten sonstiger Karzinome

Bei 17 behandelten und in die Auswertung eingegangenen Patienten mit Lebermetastasen sonstiger Karzinome ergaben sich folgende Rezidivraten (RR):

3-Monate-RR	52,3 %
6-Monate-RR	60,0 %
1-Jahres-RR	91,7 %
Mean	5,26 Monate
Median	2,75 Monate

Rezidiv lokal	5 Patienten
Rezidiv nicht lokal	7 Patienten
Rezidiv lokal u. nicht lokal	1 Patienten
kein Rezidiv	4 Patienten
insgesamt	17 Patienten

Tabellen 50 und 51: Rezidivraten bei Lebermetastasen sonstiger Karzinome und deren Lokalisation

Kumulative Rezidivrate

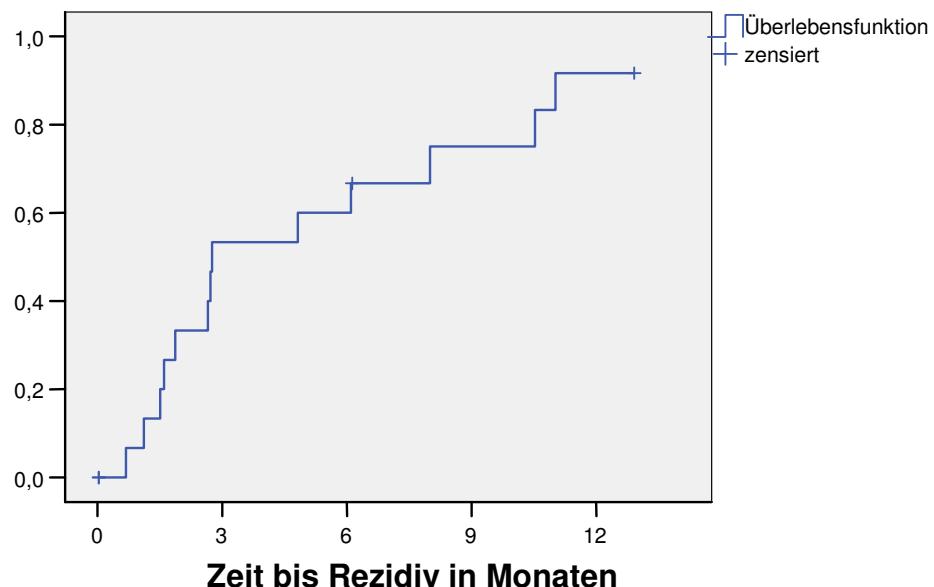


Abbildung 34: Rezidivraten bei Lebermetastasen sonstiger Karzinome

4.2.3.3 Rezidivraten einzelner Metastasen sonstiger Karzinome

Es wurden 54 einzelne Lebermetastasen eines sonstigen Karzinoms behandelt. Dabei ergaben sich die folgenden Rezidivraten (RR), wobei auch hier nur lokale Rezidive gewertet wurden:

3-Monate-RR	23,9 %
6-Monate-RR	40,4 %
1-Jahres-RR	40,4 %
Mean	14,76 Monate
Median	o. A.

Tabelle 52: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen sonstiger Karzinome

Im Durchschnitt betrug der maximale Durchmesser der Läsionen 1,66 cm.

Im Beobachtungszeitraum haben von 54 behandelten Metastasen nur 16 ein Rezidiv entwickelt, weshalb auch kein Median berechnet werden konnte.

Kumulative Rezidivrate

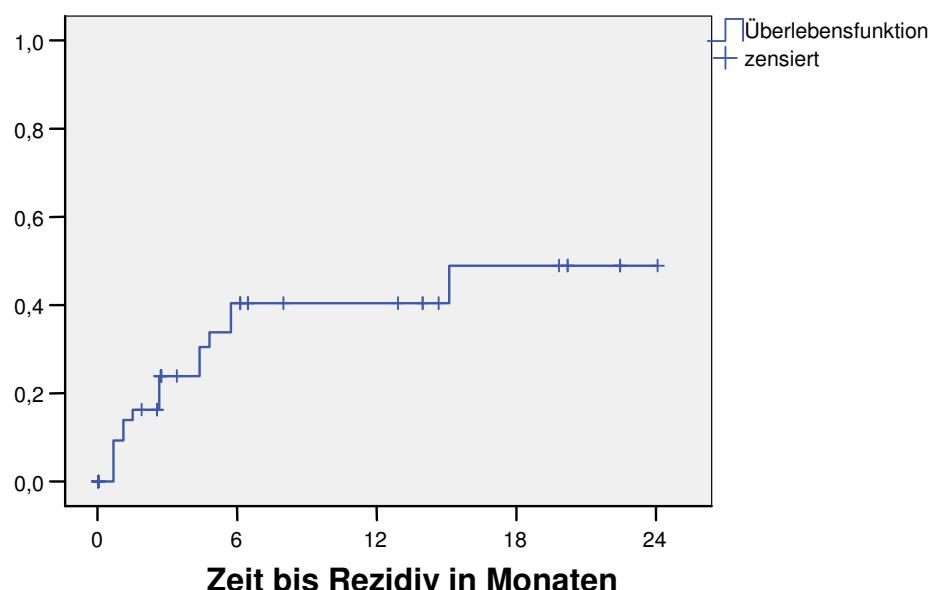


Abbildung 35: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen sonstiger Karzinome

4.3 Effektivität der RFA-Behandlung

Es wurden im Behandlungszeitraum insgesamt 282 Läsionen bzw. Metastasen in 145 Behandlungen punktiert und abladiert. Der Ablationserfolg wurde in der ersten bildgebenden Kontrolle, meist am ersten postinterventionellen Tag, kontrolliert. In einer i. v. kontrastverstärkten, biphasischen Spiral-CT ließ sich die Ausdehnung des hypodensen Ablationsareals mit der ursprünglichen Ausdehnung der unbehandelten Läsion vergleichen. Wurde das ganze zu behandelnde Tumorgewebe erfasst, so werteten wir die RFA-Behandlung als erfolgreich. Dies war in 260 von 282 Behandlungen der Fall: bei 92,2 % der behandelten Läsionen. Stimmten Ausdehnung des Ablationsareals und des ursprünglichen Tumors nicht überein, mussten wir von einem Resttumor ausgehen und die RFA-Behandlung wurde zum Teil wiederholt.

Ablationserfolg bei erster Kontrolle	Häufigkeit	Prozente
erfolgreich	260	92,2 %
nicht erfolgreich	22	7,8 %
gesamt	282	100 %

Tabelle 53: Häufigkeit des Ablationserfolges

4.5 Komplikationen

Komplikation	Häufigkeit	Prozent
keine	125	86,2
Blutung	14	9,7
Schmerzen	4	2,8
sonstige	2	1,4
gesamt	145	100,0

Tabelle 54: Häufigkeit von Komplikationen

5. Diskussion

5.1 Wertung der Ergebnisse

Um die in dieser Dissertation ermittelten Daten einschätzen zu können, sollten sie den Daten vergleichbarer, bereits veröffentlichter Studien gegenübergestellt werden. Es ist zu zeigen, welchen Stellenwert die RFA-Behandlung innerhalb der bisher üblichen Behandlungsverfahren einnimmt.

5.1.1 Hepatozelluläres Karzinom

1-Jahres-ÜLR	84,4 %	3-Monate-RR	44,1 %
2-Jahres-ÜLR	63,3 %	6-Monate-RR	65,9 %
3-Jahres-ÜLR	51,8 %	1-Jahres-RR	77,3 %
Mean	35,8 Monate	Mean	6,57 Monate
Median	36,3 Monate	Median	3,90 Monate

Tabellen 55 und 56: Überlebensraten und Rezidivraten bei HCC aus unserer Studie

Wie zu erwarten, unterstreicht die Literatur, dass die Überlebens- und Rezidivraten von Patienten mit unbehandeltem HCC bei vorbestehender Leberzirrhose am schlechtesten ausfallen. Diese liegen bei vergleichbarer Patientengruppe mit Ein-, Zwei- und Drei-Jahres-Überlebensraten von 54 %, 33 bis 40 % und 28 % sowie einer medianen Lebenserwartung von 13 Monaten (Llovet, Bustamante et al. 1999)-(Nzeako, Goodman et al. 1996), deutlich unterhalb unserer Daten. Zieht man nun die in der Literatur veröffentlichten Werte für den Erfolg einer Strahlentherapie bei HCC heran, zeigt sich, dass auch diese mit Ein-, Zwei- und Drei-Jahres-Überlebensraten von 60,5 %, 40,3 % und 32,0 % (Liu, Li et al. 2004) bei wiederum vergleichbarer Patientengruppe nicht mit den von uns evaluierten RFA-Daten konkurrieren können. Die Strahlentherapie als nichtinvasives Verfahren sollte heutzutage nur noch in Ausnahmefällen als Palliativmaßnahme zum Einsatz kommen.

Ein weiteres Verfahren zur Behandlung eines irresektablen HCC stellt die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) dar. Die hierbei erzielten Ein-, Zwei-, Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 83 %, 52 %, 40 % und 16 % (Savastano, Miotto et al. 1999) bei der Behandlung mit Epirubicin zeigen, dass die TACE effizienter ist als die Strahlentherapie. Dennoch stellt sich mit der Behandlung durch TACE allein der Therapieerfolg nicht ein, wie er mit einer zusätzlichen RFA-Behandlung erreicht werden kann. Dies wird zudem bestätigt, stellt man die mittlere Überlebenszeit von 23 Monaten (Herber, Günes et al. 2002) bei einer Behandlung mit Mitomycin-C und Lipiodol den von uns erreichten 35,8 Monaten gegenüber.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, sind die bisher aufgeführten Behandlungsansätze für die 80 % der Patienten von Bedeutung, die sich bei Erstdiagnose ihres Tumorleidens für einen chirurgischen Eingriff nicht eignen. Sollte ein Patient bei Diagnosestellung die Kriterien für einen chirurgischen Eingriff erfüllen, stehen üblicherweise zwei Behandlungsalternativen zu Verfügung. Zunächst ist eine Leberteilresektion zu erwägen. Die Literatur zeigt, dass die diese mit einer Ein-, Drei-, und Fünf-Jahres-Überlebensrate von 86,6 %, 70,3 % und 60,6 % sowie einer Ein-, Drei-, und Fünf-Jahres-Rezidivrate von 13,7 %, 41,9 % und 59,3 % (Ramacciato, Mercantini et al. 2003) besseren Erfolg aufweisen kann als jedes andere minimalinvasive Therapieverfahren. Besonders gut schneiden die Rezidivraten im Vergleich zu den bisherig genannten Verfahren ab. Durch die chirurgische Entfernung des Tumorgewebes kann das Auftreten von Rezidiven, besonders das von Lokalrezidiven, stark reduziert werden.

Erfüllt ein Patient die Milan-Kriterien und findet sich ein passender Spender, so steht auch die Lebertransplantation als Therapiealternative zur Verfügung. Auch hier ist die Anzahl der Patienten, die einer solchen Behandlung unterzogen werden können, sehr gering. Dennoch hat die Lebertransplantation mit ihrer Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensrate von 61,7 % und 59,8 % (De Carlis, Giacomoni et al. 2003) deutlich die beste Prognose.

Versucht man nun, den Erfolg der RFA-Behandlung bei HCC hinsichtlich der in der Literatur aufgeführten Daten zu werten, zeigt sich, dass sie eindeutig eine bessere Therapiealternative darstellt als die Strahlentherapie oder TACE. Zudem kommt es bei der RFA-Behandlung nicht zu den unerwünschten Nebenwirkungen, die von Strahlung und Chemotherapeutika hervorgerufen werden. Im Vergleich zu den chirurgischen Ansätzen ist die RFA-Behandlung nur bedingt konkurrenzfähig. Ist ein Patient operabel, sollte eine chirurgische Tumorentfernung angestrebt werden. Da oft jedoch der Gegenfall vorliegt, ist die RFA-Behandlung bei den inoperablen Patienten als Therapieform bevorzugt zu wählen. Sicherlich lässt sich auch eine Kombination aus TACE und RFA-Behandlung in Erwägung ziehen, zumal durch eine vorherige TACE die Tumorgröße reduziert werden kann und der Tumor somit leichter zu abladieren ist.

5.1.2 Lebermetastasen

5.1.2.1 Kolorektales Karzinom

1-Jahres-ÜLR	92,3 %
2-Jahres-ÜLR	32,9 %
Mean	19,84 Monate
Median	20,00 Monate

3-Monate-RR	31,2 %
6-Monate-RR	58,6 %
1-Jahres-RR	69,6 %
Mean	9,10 Monate
Median	5,63 Monate

Tabellen 57 und 58: Überlebensraten und Rezidivraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms aus unserer Studie

Auch für die Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms sollen die Erfolgssichten einer RFA-Therapie mit den bisher üblichen Behandlungsansätzen verglichen werden. Wie auch bei der Therapie des HCC erreicht die chirurgische Resektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 37 bis 58 % und einer medianen Dauer von 18,5 Monaten bis zum Auftreten eines Rezidives die besten Überlebenschancen (Vibert, Canedo et al. 2005)-(Liu, Fan et al. 2002). Es ist damit sehr entscheidend, dass eine Metastasierung in die Leber früh diagnostiziert wird, um eine Operationsfähigkeit des Tumors zu gewährleisten.

Auch bei initial irresektablen Lebermetastasen ist es durchaus sinnvoll, diese durch eine Chemotherapie in ihrer Tumorausdehnung so weit zu reduzieren, dass sie einer Resektion zugänglich gemacht werden können. Die hierbei erreichte mediane Überlebensdauer von 48 Monaten und die Fünf-Jahres-Überlebensrate von 50 % (Giacchetti, Itzhaki et al. 1999) sind höher als bei allen minimalinvasiven Therapienalternativen.

Da diese Operationsfähigkeit aber nicht bei allen Patienten erreicht werden kann, müssen auch Behandlungsalternativen wie die Chemotherapie und andere minimalinvasive Verfahren in Betracht gezogen werden. Im Vergleich zur HAI-Chemotherapie (hepatisch arterielle Infusion) mit einer medianen Überlebensdauer von 17 Monaten und einer Ein-, Zwei- und Drei-Jahres-Überlebensrate von 59 %, 26 % und 13 % (Kohnoe, Endo et al. 2002) konnten wir jedoch durch unsere RFA-Behandlung bessere Überlebensdaten erreichen.

Wie im Ergebnisteil bereits angekündigt, wird nachfolgend auf die unerwarteten Unterschiede der Überlebens- und Rezidivraten bei Patienten mit und ohne Chemotherapie im Vorfeld eingegangen werden. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit Chemotherapie nur 25,5 % und bei denen ohne Chemotherapie 56,3 %. Bei der Ein-Jahres-

Rezidivrate ist das Verhältnis 81,8 % zu 44,4 %. Da es der therapeutische Ansatz der Chemotherapie ist, das Tumorwachstum zu unterdrücken oder die Tumorlast zu senken, war ein umgekehrtes Ergebnis zu erwarten. Wir gehen davon aus, dass die Patienten, die eine Chemotherapie vor ihrer ersten RFA-Behandlung bekommen haben, im Vergleich zu denen ohne Chemotherapie in ihrem Tumorleiden (Anzahl und Größe der Lebermetastasen) weiter fortgeschritten waren, woraus sich die für diese Patientengruppe schlechteren Überlebensdaten ergaben.

5.1.2.2 Mammakarzinom

1-Jahres-ÜLR	84,6 %
2-Jahres-ÜLR	38,7 %
Mean	23,61 Monate
Median	23,27 Monate

3-Monate-RR	16,7 %
6-Monate-RR	50,0 %
1-Jahres-RR	76,7 %
Mean	8,90 Monate
Median	5,05 Monate

Tabellen 59 und 60: Überlebensraten und Rezidivraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms aus unserer Studie

Auch bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms ist die Tumorresektion das Mittel der Wahl, vorausgesetzt, der Patient ist operationsfähig. Die damit erreichte Ein-, Zwei-, Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensrate von 92 %, 85 %, 52 % und 41 % (Arena and Ferrero 2004) ist mit minimalinvasiven Therapieansätzen nicht zu erreichen. Wiederum muss also darauf geachtet werden, dass eine Metastasierung in die Leber so früh wie möglich diagnostiziert wird, um dem Patienten die Chance auf ein operatives Entfernen der Lebermetastasen zu erhalten.

Da auf Grund der sehr häufig disseminierten Erkrankung bei Mammakarzinom-Patientinnen, ein operativer Behandlungsansatz nicht immer als nicht sinnvoll erscheint, spielen auch hier bei der Behandlung von Lebermetastasen die Chemotherapie und andere minimalinvasive Verfahren eine bedeutende Rolle. Vergleicht man die von uns erbrachten Daten der Radiofrequenzablation mit denen der als palliativ anzusehenden TACE (Ein-, Zwei- und Drei-Jahres-Überlebensrate von 63,04 %, 30,35 % und 13,01% (Li, Meng et al. 2005)), so zeigt sich, dass durch das RFA-Verfahren bessere Überlebensdaten erreicht werden können.

Gleiches gilt auch für die systemische Chemotherapie, die mit ihrer Ein-, Zwei- und Drei-Jahres-Überlebensrate von 33,88 %, 11,29 % und 0 % noch schlechter abschnitt als die TACE (Li, Meng et al. 2005).

Es stellte sich wie auch schon bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms heraus, dass Überlebens- und Rezidivdaten der Patienten mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms und einer Vortherapie mit Chemotherapeutika schlechter ausgefallen sind, als bei den Patienten, die keine Chemotherapie vor ihrer ersten RFA-Behandlung bekommen haben. Auch dieses unerwartete Ergebnis lässt sich wohl mit dem schon fortgeschrittenen Tumorleiden der Patienten mit Chemotherapie erklären. Eine größere Tumorausbreitung bzw. aggressivere Metastasierung mag dafür verantwortlich sein.

5.1.2.3 Sonstige Karzinome

Mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 62,6 % scheidet diese Patientengruppe im Vergleich zu den drei anderen von uns behandelten Gruppen am schlechtesten ab. Leider ist sie mit elf verschiedenen Primärtumoren nur sehr begrenzt auswertbar. Dennoch sollte man bei Patienten mit Lebermetastasen, welchen Ursprungs auch immer, als Erstes eine Resektion in Betracht ziehen.

6. Zusammenfassung

Mit der Radiofrequenzablation hat eine neue Behandlungsalternative zur Therapie von primären und sekundären Lebermalignomen Einzug in den Klinikalltag gehalten. Dieses Verfahren stellt besonders für Patienten eine Chance zur Senkung der Tumorlast dar, bei denen keine Tumorresektion durchgeführt werden kann.

Eine chirurgische Entfernung von Tumoren sollte bei Lebermalignomen immer in Betracht gezogen werden, sofern dies möglich ist. Die Literatur zeigt auf, dass die Patienten die besten Überlebenschancen haben, die frühzeitig einer Lebertransplantation oder einer Leberteilresektion unterzogen werden, und zwar unabhängig des Ursprungs des Primärtumors.

Den Patienten, die keine Chance auf Heilung oder Tumorreduktion durch Resektion haben, stehen mit sich fortwährend verbessernden minimalinvasiven Verfahren Therapiealternativen zur Verfügung, die eine Linderung ihres Tumorleidens ermöglichen.

Bei den minimalinvasiven Therapieansätzen hat die RFA-Behandlung bessere Überlebensdaten erbracht als die Chemotherapie, die TACE oder die HAI-Behandlung. Realistische Ziele der Behandlung von Lebermalignomen mit Chemotherapeutika sind die Tumormassenreduzierung und das Aufhalten eines weiteren Wachstums der Geschwulst. Durch die Reduzierung des Tumorgewebes sollen Patienten, die zuvor aufgrund der Größe und Anzahl der Lebertumoren inoperabel waren, wieder einem chirurgischen Eingriff zugänglich gemacht werden.

Die Radiofrequenzablation hat bei Patienten, die, abgesehen von bestehenden Lebermalignomen, tumorfrei sind, das Ziel einer vollständigen Heilung. Wird bei der Radiofrequenzablation das gesamte Tumorgewebe zerstört und kommt es zu einer Schrumpfung oder vollständigen Auflösung der Ablationsnarbe, so kann dieses Ziel in manchen Fällen erreicht werden.

Die geringe Anzahl der Komplikationen, die bei den 145 von uns durchgeführten Behandlungen aufgetreten sind, kann als Zeichen einer sehr gut verträglichen und ungefährlichen Therapiealternative angesehen werden. Vergleicht man Nebenwirkungen und Komplikationen, so ist die RFA-Behandlung für den Patienten weitaus angenehmer als die oftmals lang andauernden Zyklen einer Chemotherapie.

Es ist zu erwarten, dass in Zukunft die Radiofrequenzablation im Langzeitverlauf wesentlich bessere Ergebnisse erzielen wird, da auch große Tumoren mit einer deutlich erhöhten Sicherheit abladiert werden können.

7. Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Abkürzungen

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterteilung der Leber nach Couinaud

Abbildung 2: Darstellung der Ionenagitation

Abbildungen 3 und 4: Darstellung der Positionierung einer Ablationsnadel

Abbildung 5: Hypervaskularisierter Lebertumor in AP

Abbildung 6: Hypervaskularisierter Lebertumor in PVP

Abbildung 7: Hypovaskularisierter Lebertumor in AP

Abbildung 8: Hypovaskularisierter Lebertumor in PVP

Abbildung 9: CT-Guide1010® der Firma Ultraguide, Tirat Hacarmel, Israel

Abbildung 10: Rita Model 1500®

Abbildung 11: CC1® Cosman Coagulator

Abbildung 12: Radiotherapeutics RF 3000®

Abbildung 13: RITA Starburst XL® Schirmnadel mit neun vollkommen ausgefahrenen Elektroden

Abbildung 14: Radionics Mono® Ablationsnadel

Abbildung 15: Radionics Cooled-tip Cluster® Elektrodensonde

Abbildung 16: LeVeen® Elektrode, Radiotherapeutics

Abbildung 17: Verteilung der Primärtumoren

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Primärtumor HCC

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Primärtumor HCC mit und ohne TACE als Vortherapie

Abbildung 20: Rezidivraten bei Primärtumor HCC

Abbildung 21: Rezidivraten bei Primärtumor HCC mit und ohne TACE als Vortherapie

Abbildung 22: Rezidivraten einzelner HCC-Läsionen

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Abbildung 25: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Abbildung 26: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Abbildung 27: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Abbildung 30: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

Abbildung 31: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Abbildung 32: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bei Lebermetastasen sonstiger Karzinome

Abbildung 34: Rezidivraten bei Lebermetastasen sonstiger Karzinome

Abbildung 35: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen sonstiger Karzinome

7.2 Tabellen

Tabelle 1: Häufigkeit der zum Einsatz gekommenen Radiofrequenzgeneratoren

Tabelle 2: Technische Daten der Radiofrequenzgeneratoren

Tabelle 3: Geschlechterverteilung der behandelten Patienten

Tabelle 4: Häufigkeiten der verschiedenen Primärtumoren

Tabelle 5: Sonstige behandelte Karzinome

Tabelle 6: Alter aller Patienten bei Erstdiagnose des Primärtumors

Tabelle 7: Alter der Patienten mit HCC bei Erstdiagnose

Tabelle 8: Alter der Patienten mit kolorektalem Karzinom bei Erstdiagnose des Primärtumors

Tabelle 9: Alter der Patienten mit Mammakarzinom bei Erstdiagnose des Primärtumors

Tabelle 10: Alter der Patienten mit sonstigem Karzinom bei Erstdiagnose des Primärtumors

Tabelle 11: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung aller Patienten

Tabelle 12: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit HCC

Tabelle 13: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit kolorektalem Karzinom

Tabelle 14: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit Mammakarzinom

Tabelle 15: Dauer der Erkrankung bis zur ersten RFA-Behandlung der Patienten mit sonstigem Karzinom

Tabelle 16: Häufigkeit der verschiedenen Vorbehandlungen

Tabelle 17: Vortherapie bei 15 Patienten mit HCC

Tabelle 18: Vortherapie bei 35 Patienten mit kolorektalem Karzinom

Tabelle 19: Vortherapie bei 15 Patienten mit Mammakarzinom

Tabelle 20: Indikation bei Patienten mit HCC

Tabelle 21: Indikation bei Patienten mit kolorektalem Karzinom

Tabelle 22: Indikation bei Patienten mit Mammakarzinom

Tabelle 23: Läsionen bei Patienten mit HCC

Tabelle 24: Läsionen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom

Tabelle 25: Läsionen bei Patienten mit Mammakarzinom

Tabelle 26: Häufigkeit der Narkosen

Tabelle 27: Überlebensraten bei Primärtumor HCC

Tabelle 28 und 29: Rezidivraten bei Primärtumor HCC und deren Lokalisation

Tabelle 30: Rezidivraten einzelner HCC-Läsionen

Tabelle 31: Größenverteilung der einzelnen HCC-Läsionen und die Häufigkeit von Rezidiven

Tabelle 32: Rezidivraten der einzelnen HCC-Läsionen, abhängig von ihrer Größe

Tabelle 33: Überlebensraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Tabelle 34: Überlebensraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Tabellen 35 und 36: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms und deren Lokalisation

Tabelle 37: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Tabelle 38: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Tabelle 39: Größenverteilung der einzelnen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms und die Häufigkeit von Rezidiven

Tabelle 40: Rezidivraten der einzelnen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, abhängig von ihrer Größe

Tabelle 41: Überlebensraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

Tabelle 42: Überlebensraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Tabellen 43 und 44: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms und deren Lokalisation

Tabelle 45: Rezidivraten bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms mit und ohne CTx als Vortherapie

Tabelle 46: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen eines Mammakarzinoms

Tabelle 47: Größenverteilung der einzelnen Lebermetastasen eines Mammakarzinoms und die Häufigkeit von Rezidiven

Tabelle 48: Rezidivraten der einzelnen Lebermetastasen eines Mammakarzinoms, abhängig von ihrer Größe

Tabelle 49: Überlebensraten bei Lebermetastasen sonstiger Karzinome

Tabellen 50 und 51: Rezidivraten bei Lebermetastasen sonstiger Karzinome und deren Lokalisation

Tabelle 52: Rezidivraten einzelner Lebermetastasen sonstiger Karzinome

Tabelle 53: Häufigkeit des Ablationserfolges

Tabelle 54: Häufigkeit von Komplikationen

Tabelle 55 und 56: Überlebensraten und Rezidivraten bei HCC aus unserer Studie

*Tabellen 57 und 58: Überlebensraten und Rezidivraten bei Lebermetastasen eines
kolorektalen Karzinoms aus unserer Studie*

*Tabellen 59 und 60: Überlebensraten und Rezidivraten bei Lebermetastasen eines
Mammakarzinoms aus unserer Studie*

7.3 Abkürzungen

RFA = Radiofrequenzablation

CA = Karzinom

CTx = Systemische Chemotherapie

TACE = Transarterielle Chemoembolisation

LTR = Leberteilresektion

CT = Systemische Chemotherapie oder Computertomografie

MRT = Magnetresonanztomografie

Sono = Sonografie

8. Literaturverzeichnis

- Archer, S. G. and B. N. Gray (1989). "Vascularization of small liver metastases." *Br J Surg* **76**(6): 545–8.
- Arena, E. and S. Ferrero (2004). "Surgical treatment of liver metastases from breast cancer." *Minerva Chir* **59**(1): 7–15.
- Bloch, F. (1946). "Nuclear induction." *Phys Rev* **70**: 460–74.
- Chaudhuri, T. K. and S. Fink (1991). "Physiological considerations in imaging liver metastases from colorectal carcinoma." *Am J Physiol Imaging* **6**(3): 150–60.
- Cox, I. H., W. D. Foley et al. (1991). "Right window for dynamic hepatic CT." *Radiology* **181**(1): 18–21; discussion 21–4.
- De Carlis, L., A. Giacomoni et al. (2003). "Surgical treatment of hepatocellular cancer in the era of hepatic transplantation." *J Am Coll Surg* **196**(6): 887–97.
- Di Bisceglie, A.M. (2002). "Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma." *J Vasc Interv Radiol* **13**(9 Pt 2) S169-71
- Foley, W. D. (1989). "Dynamic hepatic CT." *Radiology* **170**(3 Pt 1): 617–22.
- Giacchetti, S., M. Itzhaki et al. (1999). "Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery." *Ann Oncol* **10**(6): 663–9.
- Goldberg, S. N., G. S. Gazelle et al. (2000). "Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation." *Cancer* **88**(11): 2452–63.
- Greenway, C. V. and R. D. Stark (1971). "Hepatic vascular bed." *Physiol Rev* **51**(1): 23–65.
- Heiken, J. P., P. J. Weyman et al. (1989). "Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging." *Radiology* **171**(1): 47–51.
- Herber, S., M. Günes et al. (2002). "Sequenzielle Transkatheter-Chemoembolisation (TACE) bei primärem hepatocellulärem Karzinom (HCC) – Prospektive Studie bei 54 Patienten." *RoeFo* **18**(1):
- Herold (2004). *Innere Medizin*.
- Holzknecht, N., T. Helmberger et al. (2001). "[Evaluation of an electromagnetic virtual target system (CT-guide) for CT-guided interventions]." *Rofo* **173**(7): 612–8.
- Hounsfield, G. (1973). "Computerized transverse axial scanning (tomography) I. Description of system." *Br J Radiology* **46**: 1016–22.
- Ishida, T., K. Ohnuki et al. (2003). "[Treatment strategy for liver metastasis from breast cancer]." *Nippon Geka Gakkai Zasshi* **104**(10): 707–10.
- Kew, M. (1989). "Hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis." *Gastroenterology* **97**: 136–9.
- Klinke, R. and S. Silbernagl (1996). "Lehrbuch der Physiologie." Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag
- Kohnoe, S., K. Endo et al. (2002). "Protracted hepatic arterial infusion with low-dose cisplatin plus 5-fluorouracil for unresectable liver metastases from colorectal cancer." *Surgery* **131**(1 Suppl): S128–34.
- Kopka, L. and E. Grabbe (1999). "[Biphasic liver diagnosis with multiplanar-detector spiral CT]." *Radiologe* **39**(11): 971–8.
- Koteish, A. and Thuluvath, P.J. (2002). "Screening for hepatocellular carcinoma." *J Vasc Interv Radiol* **13**(9 Pt 2) S185-90
- Krebsregister Bayern, Jahresbericht 2006, Seite 20
- Lauterbur, P. (1973). "Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance." *Nature* **242**: 190–1.
- Leen, E., W. Angerson et al. (1995). "Detection of colorectal liver metastases: comparison of laparotomy, CT, US, and Doppler perfusion index and evaluation of postoperative follow-up results." *Radiology* **195**: 113–6.
- Lencioni, R., D. Cioni et al. (2001). "Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: techniques, indications, imaging findings, and clinical results." *Abdom Imaging* **26**(4): 345–60.

- Li, X. P., Z. Q. Meng et al. (2005). "Treatment for liver metastases from breast cancer: results and prognostic factors." *World J Gastroenterol* **11**(24): 3782–7.
- Liu, C. L., S. T. Fan et al. (2002). "Hepatic resection for colorectal liver metastases: prospective study." *Hong Kong Med J* **8**(5): 329–33.
- Liu, M. T., S. H. Li et al. (2004). "Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization." *Jpn J Clin Oncol* **34**(9): 532–9.
- Liu, Q. D., K. S. Ma et al. (2003). "Experimental study on the feasibility and safety of radiofrequency ablation for secondary splenomegaly and hypersplenism." *World J Gastroenterol* **9**(4): 813–7.
- Llovet, J. M., J. Bustamante et al. (1999). "Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials." *Hepatology* **29**(1): 62–7.
- Mahon, B. M. and T. London (1991). "Working on screening for hepatocellular carcinoma." *J. nat. Cancer Inst.* **83**: 916–9.
- Matsui, O., M. Kadoya et al. (1991). "Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply." *Radiology* **178**(2): 493–7.
- Mazzaferro, V., E. Regalia et al. (1996). "Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis." *N engl J Med* **334**: 693–9.
- Nagashima, I., C. Hamada et al. (1996). "Surgical resection for small hepatocellular carcinoma." *Surgery* **119**: 40–5.
- Nzeako, U. C., Z. D. Goodman et al. (1996). "Hepatocellular carcinoma and nodular regenerative hyperplasia: possible pathogenetic relationship." *Am J Gastroenterol* **91**(5): 879–84.
- Okuda, K. (1992). "Hepatocellular Carcinoma: recent progress." *Hepatology* **15**: 948–63.
- Patanaphan, V., O. M. Salazar et al. (1988). "Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis." *South Med J* **81**(9): 1109–a12.
- Peterson, M. S., R. L. Baron et al. (1996). "Hepatic malignancies: usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging." *Radiology* **201**(2): 337–45.
- Purcell, E., H. Torrey et al. (1946). "Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid." *Phys Rev* **69**(37–38)
- Ramacciato, G., P. Mercantini et al. (2003). "Hepatic resections for hepatocellular carcinoma (HCC): short and long-term results on 106 cirrhotic patients." *J Exp Clin Cancer Res* **22**(4 Suppl): 233–41.
- Ramsey, D. E., L. Y. Kernagis et al. (2002). "Chemoembolization of hepatocellular carcinoma." *J Vasc Interv Radiol* **13**(9 Pt 2): S211–21.
- Ridge, J. A., J. R. Bading et al. (1987). "Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the hepatic artery and portal vein." *Cancer* **59**(9): 1547–53.
- Savastano, S., D. Miotto et al. (1999). "Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors." *J Clin Gastroenterol* **28**(4): 334–40.
- Schafer, D.F. and Sorrell, M.F. (1999). "Hepatocellular carcinoma" *Lancet* **353**(9160): 1253–7
- Schmidt, D., J. Trubenbach et al. (2003). "[Radiofrequency ablation ex vivo: comparison of the efficacy of impedance control mode versus manual control mode by using an internally cooled clustered electrode]." *Rofo* **175**(7): 967–72.
- Silverman, P. M., B. Brown et al. (1995). "Optimal contrast enhancement of the liver using helical (spiral) CT: value of SmartPrep." *AJR Am J Roentgenol* **164**(5): 1169–71.
- Soyer, P., S. C. de Givry et al. (1996). "Detection of focal hepatic lesions with MR imaging: prospective comparison of T2-weighted fast spin-echo with and without fat suppression, T2-weighted breath-hold fast spin-echo, and gadolinium chelate-enhanced 3D gradient-recalled imaging." *AJR Am J Roentgenol* **166**(5): 1115–21.
- Thaler, H. (1982). "Lebererkrankungen." Berlin, Springer Verlag.
- Thommsen, C. (2002). "Mammakarzinom: Inzidenz und Mortalität in den letzten 25 Jahren. Was haben wir erreicht?" *Der Gynäkologe* **7**: 680–8.
- Thuluvath (2003). *Journal of Clinical Oncology*.

- Vibert, E., L. Canedo et al. (2005). "Strategies to treat primary unresectable colorectal liver metastases." Semin Oncol **32**(6 Suppl 8): 33–9.
- Walkey, M. M. (1991). "Dynamic hepatic CT: how many years will it take 'til we learn?" Radiology **181**(1): 17–8.
- Wands, J. and H. Blum (1991). "Primary hepatocellular carcinoma." N engl J Med **325**: 729–31.
- Wood, T. F., D. M. Rose et al. (2000). "Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications." Ann Surg Oncol **7**(8): 593–600.

9. Erklärung

Hiermit erkläre ich, Christoph Seeliger, geboren am 18.01.1977 in München, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt habe und außer den angegebenen Hilfsmitteln keine weiteren verwendet habe. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder teilweise übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und gemäß ihrer Herkunft einzeln aufgeführt.

Diese hier vorgelegte Dissertation wurde von mir nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zum Erlangen eines akademischen Grades eingereicht.

München

Christoph Seeliger

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christoph Seeliger
Geburtsdaten: 18.01.1977 in München
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1983–1988 Gemeindeschule Pullach
1988–1994 Nymphenburger Gymnasium, München
1994–1996 Felsted School , Essex, England
1996 Schulabschluss in England mit
Anerkennung der Allgemeinen Hochschulreife

Studium

1996–1997 Medizinstudium an der Semmelweis Universität, Budapest
1997–2003 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
seit 2004 Zahnmedizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität
München und der Justus-Liebig-Universität Gießen

Famulaturen

09–10 / 1998 Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der LMU, München
08–09 / 2000 Chirurgische Poliklinik der LMU , München
08 / 2001 Institut der klinischen Radiologie Großhadern LMU, München
09 / 2001 Praxis Dr. Dr. Seeliger Dr. Dr. Zauner MKG-Chirurgie, München
02–03 / 2002 Medizinische Klinik der Charité, Schwerpunkt Kardiologie,
Berlin

Praktisches Jahr

10 / 2002–02 / 2003 Institut der klinischen Radiologie Großhadern LMU, München
02–06 / 2003 Chirurgie, Conradie Hospital University of Cape Town Südafrika
06–09 / 2003 Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus München Neuperlach

Staatsexamen

08 / 1999	Ärztliche Vorprüfung
03 / 2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08 / 2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10 / 2003	Ärztliche Prüfung
12 / 2004	Approbation als Arzt
04 / 2008	Zahnärztliche Prüfung
07 / 2008	Approbation als Zahnarzt

Medizinische Tätigkeiten

05 / 1999–02 / 2005	Sachbearbeiter, ADAC Ambulanzdienst
03–08 2005	Gastarzt in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München
03/ 2007- 06 / 2008	Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Jung-Stilling-Krankenhauses in Siegen
07/ 2008 – 01 / 2009	Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Justus-Liebig Universität Gießen
ab 02 / 2009	Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité Berlin

11. Danksagung

Für die Möglichkeit der Erstellung dieser Dissertation an der Abteilung für klinische Radiologie der Universitätsklinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser danken.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. T. Helmberger und Dr. med. R. Hoffmann für die Überlassung des Themas, für die immer hilfsbereite und stets freundliche Beratung bei der Durchführung der Studie, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Eltern ganz herzlich für die Unterstützung während meines Studiums und der Entstehung dieser Arbeit danken.