

**Aus dem Krankenhaus St. Elisabeth in Ravensburg
Abteilung für diagnostische Radiologie
und Strahlentherapie
Leiter Professor Dr. B. Steidle**

**Radiofrequenzablation hepatischer Metastasen bei
kolorektalen Karzinomen: aktueller Stand der Therapie
hepatischer Metastasen und retrospektive Evaluation
eigener Daten nach Radiofrequenzablation bei neun
Patienten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu Tübingen**

**vorgelegt von
Thomas Wolfgang Görg
aus Dernbach/Ww.
Ravensburg
2005**

Dekan: Professor Dr. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Steidle

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. L. Pereira

Für Simone, Alfons und Ursula

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	1
1.1	Geschichte und Bedeutung des kolorektalen Karzinoms	1
1.2	Schwachstellen der Diagnostik	2
1.3	Behandlungsmöglichkeiten hepatischer Metastasen	5
1.3.1	Die chirurgische Resektion als Behandlungsstandard	5
1.3.2	Weitere Therapieverfahren bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome	7
1.3.3	Lokalablative Verfahren	11
1.4	Prinzipien der RFA	16
1.4.1	Physikalischer Hintergrund	16
1.4.2	Indikation und Planung	17
1.4.3	Durchführung	18
1.4.4	Sedierung und Analgesie	19
1.4.5	Komplikationen	19
1.4.6	Nachsorge	20
1.4.7	Aktuelle Entwicklungen	20
1.5	Status der Radiofrequenzablation in Deutschland	21
2	Fragestellung und Zielsetzung der eigenen Studien	23
3	Material und Methoden	24
3.1	Generator und Elektroden	21
3.2	Durchführung	25
3.3	Patientenkollektiv	27

4	Ergebnisse	30
4.1	Komplikationen und Verlaufskontrollen	30
4.2	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien	33
4.3	Beispielhafte Darstellung eines Verlaufs	34
5	Diskussion	38
5.1	Vorteile der Radiofrequenzablation	38
5.2	Bedeutung für die Klinik	39
6	Zusammenfassung	40
7	Literaturverzeichnis	42
8	Danksagung	49

Anlage: Lebenslauf

Verzeichnis der Abkürzungen:

5FU	5-Fluorourcil
CT	Computertomographie
FUDR	Fluorodeoxyuridin
HACE	Chemoembolisation der Arteria hepatica
KM	Kontrastmittel
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie (=ILT)
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	selektive interne Radiotherapie

1. Einleitung:

1.1. Geschichte und Bedeutung des kolorektalen Karzinoms

Inzidenz kolorektaler Karzinome:

Kolorektale Karzinome sind die zweithäufigsten soliden Tumoren bei Menschen beider Geschlechter und sie sind verantwortlich für etwa 10% der Todesfälle durch Krebserkrankungen in der westlichen Welt (Johns L.E., Houlston R.S., 2001; Gwyn K., Sinicrope F.A., 2002; Iyer R.B. et al., 2002).

Die Leber ist dabei die häufigste Lokalisation für eine Fernmetastasierung, wobei etwa die Hälfte aller Erkrankten im weiteren Verlauf Lebermetastasen entwickelt. Damit stellen Metastasen des kolorektalen Karzinoms die häufigste Indikation zur Durchführung von Leberresektionen dar.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben bereits etwa 10-25% aller Patienten Lebermetastasen, weitere 20-50% entwickeln diese im weiteren Verlauf (Jessup J.M. et al., 1996, Yoon S.S., Tanabe K.K., 1998, Ruers T., Bleichrodt R.P., 2001), viele davon isoliert in der Leber (Jessup J.M. et al., 1996).

Etwa 50-60% aller Patienten weisen nach primär kurativer Resektion lokale, regionale oder Fernmetastasen auf. Fast 85% der Rezidive werden innerhalb von 2,5 Jahren entdeckt, die übrigen 15% innerhalb der folgenden 2,5 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten betrug zwischen 5 und 9 Monaten (Luna-Perez P., Rodriguez-Coria D.F., 1998; Renehan A.G. et al., 2002)

Bedeutung hepatischer Metastasen:

Die Todesursache der kolorektalen Karzinome ist häufig die hepatische Metastasierung. Mehr als die Hälfte der Erkrankten stirbt an den Folgen der Lebermetastasierung durch Tumorkachexie, Leberinsuffizienz und -versagen, Koma hepaticum und späterem Multiorganversagen. In früherer Zeit blieben viele Patienten mit möglicherweise resektablen Lebermetastasen aufgrund der noch nicht ausreichend entwickelten Diagnostik und Therapie unbehandelt.

Behandelte Patienten hatten dabei eine 5-Jahres-Überlebensrate von 28%. Bei den Unbehandelten betrug sie 0% (Wilson S.M., Adson M.A., 1976). Die behandelten Patienten überlebten im Schnitt 36 Monate, wobei davon wiederum 25% 5 Jahre und länger überlebten (Wanebo H.J. et al., 1978). Die mittlere Überlebenszeit bei unbehandelten Lebermetastasen liegt bei 6-12 Monaten (Geoghan J.G., Scheele J., 1999).

Die chirurgische Resektion der Metastasen kann die Überlebenszeit bei einem Teil der Patienten verbessern oder sie in einzelnen Fällen auch heilen (Harmon K. et al., 1999). Die Chirurgie ist dabei die einzige Therapie mit kurativem Ansatz. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion aller lokalisierbaren Lebermetastasen kann bis zu 40% erreichen. Hierbei vermag eine Kombination mit einer Chemotherapie häufig die Wirksamkeit der Resektion zu verbessern und die Überlebenszeit weiter anzuheben (Bismuth H. et al., 1996).

1.2. Schwachstellen der Diagnostik:

Die Behandlung der Metastasen ist eng an das Erkennen der Läsionen geknüpft. Aus diesem Grund kommt der Diagnostik eine besondere Bedeutung zu. Hierzu stehen mehrere verschiedene Verfahren zur Verfügung. Jedes Verfahren bietet bestimmte Vor- und Nachteile und unterliegt stetigen Verbesserungen. Aufgrund des Einflusses der Diagnostik auf das weitere Vorgehen, sollen diese Verfahren im Folgenden erläutert werden.

Schwierigkeiten bei der Detektion kleiner Herde:

Synchrone Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms werden häufig zeitnah mit der Diagnosesicherung des Primärtumors mittels bildgebender Verfahren entdeckt. Suspekte Leberläsionen sollten biopsiert oder möglichst intraoperativ histologisch abgeklärt werden.

Später auftretende Lebermetastasen sollen im Rahmen regelmässiger Nachsorgeuntersuchungen durch bildgebende Verfahren und

Blutuntersuchungen von Tumormarkern und leberspezifischen Parametern entdeckt werden. Damit spielen die bildgebenden Verfahren eine entscheidende Rolle in der gesamten Therapie. Gerade hier liegt jedoch ein Schwachpunkt:

Kein diagnostisches Verfahren allein erfasst das ganze Ausmaß der Erkrankung sicher. Deshalb ist es nötig, mehrere Verfahren miteinander zu kombinieren um auch kleine metastatische Herde zu lokalisieren. Nur eine möglichst exakte Ausbreitungsdiagnostik ermöglicht eine effektive Therapie mit den entsprechenden Vorteilen für den Patienten. Gerade Mikrometastasen, die im späteren Verlauf zu einem Krankheitsprogress führen, können noch nicht sicher erfasst werden. Die Tumorausdehnung beeinflusst jedoch erheblich die Wahl der Therapiemethode und die Wirksamkeit der Behandlung.

Sensitivität der einzelnen Untersuchungsmethoden:

Zu den durchgeführten Untersuchungen gehören CT- oder MRT-Scans des Thorax und Abdomens, ergänzende Ultraschalluntersuchungen, Bluttests, PET und Szintigraphie (Glover C. et al., 2002).

Der perkutane Ultraschall alleine erkennt etwa 50-60% der Lebermetastasen richtig positiv. Er ist dabei die günstigste und am einfachsten durchführbare Methode. Dennoch ist er nur eine ergänzende Methode in der Diagnostik (Cervone A. et al., 2000; Rydzewski B. et al., 2002; Gruenberger T. et al., 2002).

Die Untersuchung der Wahl ist derzeit die Computertomographie, die bereits flächendeckend in Deutschland zur Verfügung steht. Verbesserungen hat diese Methode durch die Entwicklung der Multislice-CT's erfahren. Die unterschiedliche Durchblutung von Leberparenchym und Metastasen und damit deren Kontrastmittelaufnahme lassen sich in einer Zwei-PhasenCT darstellen. Die Sensitivität der CT liegt bei etwa 80% (Li L. et al., 1999; Schmidt J. et al., 2000). Mit den neueren Geräten dürfte sich diese inzwischen weiter verbessert haben.

Diese Sensitivität kann durch die Arterioportographie auf 90% erhöht werden. Allerdings handelt es sich hierbei um eine invasive Methode, bei der ein Katheter in der oberen Mesenterialarterie platziert wird. Dabei werden Aufnahmen in der arteriellen und portalvenösen Phase angefertigt. Die Methode liefert aber auch einige falsch positive Ergebnisse bedingt durch Pseudoläsionen oder Durchblutungs-varianzen (Valls C. et al., 2001; Park J.H., Nazarian L.N., 2001; Okano K. et al., 2002).

Durch die fortschreitende technische Entwicklung findet die MRT zunehmend Einzug in die Diagnostik. Schnellere Sequenzen reduzieren die Bewegungsartefakte und die technischen Merkmale erhöhen die Auflösung der Geräte. Zudem kommen leberspezifische Kontrastmittel zum Einsatz. Zu diesem Zweck wurden unspezifische (z.B. Gd-DTPA-Magnevist®, Schering), hepatobiliäre (z.B. Multi-Hance®, Bracco), retikuloendotheliale (z.B. AMI-25-Endorem®, Guerbet) und hepatozytenspezifische Kontrastmittel (z.B. Teslascan®, Nycomed) entwickelt (Hammerstingl R.M., 2001). Eine ergänzende Untersuchungsmethode ist die PET. Dabei handelt es sich in der Regel um eine Ganzkörperuntersuchung, die vorwiegend zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt wird. Hier werden mögliche Fernmetastasen im Sinne eines Screenings erfasst, die mittels CT oder MRT weiter abgeklärt werden können (Boykin K.N. et al., 1999; Zealley I.A. et al., 2001).

Seltener wird eine präoperative Laparoskopie durchgeführt. Diese ermöglicht allerdings in Verbindung mit einer laparoskopischen Ultraschalluntersuchung die sensitivste Erfassung der Lebermetastasen. In einzelnen Fällen wurde dadurch die Laparotomie aufgrund der besseren Einschätzung der Herde verhindert, die in anderen bildgebenden Verfahren als resektabel eingestuft wurden (Figueras J., Valls C., 2000). Allerdings handelt es sich hier um ein invasives Verfahren, das in Narkose durchgeführt wird und damit wiederum Risiken birgt. Damit gehört die Laparoskopie nicht zu den Standardmethoden.

Die Rolle der bildgebenden Verfahren zur Überwachung einer Intervention:

Bildgebende Verfahren werden nicht nur zur Diagnostik eingesetzt. Sie spielen auch bei der Durchführung der Thermoablation eine Rolle. Mit ihnen werden die Position der Sonde sowie der Koagulationseffekt in Echtzeit bzw. in kurzen zeitlichen Intervallen kontrolliert. Die Positionierung der Sonde kann dabei unter sonographischer Kontrolle erfolgen. Gleichwertig hierzu ist die Computertomographie, sofern keine schrägen Positionen erforderlich sind. Die Darstellung im MRT ist ebenfalls möglich, wenngleich deutlich aufwändiger in Bezug auf Dauer und Materialien. Die zunehmende Echogenität während der Koagulation verhindert später die exakte Darstellung der dorsal liegenden Tumoranteile mittels Sonographie während dies besser im CT und der MRT gelingt.

1.3 Behandlungsmöglichkeiten

Aufgrund der Bedeutung der Lebermetastasen bezüglich der Lebensqualität und der Überlebenszeit wurde bereits in den 70er Jahren die chirurgische Resektion angewandt und zunehmend verbessert. In den 80er Jahren kamen durch weiterentwickelte technische Möglichkeiten verschiedene lokalablative Verfahren zum Einsatz. Im Rahmen der systemischen Therapie bei progredienten Tumorleiden kommt der Chemotherapie, die bereits seit den 60er Jahren in Form des 5-FU zur Verfügung steht, weiterhin eine entscheidende Rolle zu.

Die verschiedenen Therapieoptionen, ihre Indikation, ihre Möglichkeiten und Grenzen soll das folgende Kapitel erläutern.

1.3.1 Die chirurgische Resektion als Behandlungsstandard

Die chirurgischen Verfahren stellen nach wie vor den Behandlungsstandard in der Therapie hepatischer Metastasen und auch des HCC dar, an der sich alle weiteren Verfahren messen lassen müssen. Die Anzahl der vorhandenen

Metastasen spielt dabei eine zunehmend untergeordnete Rolle (Kokudo N. et al., 2004, Ercolani G. et al., 2002). Etwa 70% der Patienten sind bei Diagnosestellung inoperabel und können nur einer palliativen Chemotherapie zugeführt werden (Goldberg R.M. et al., 2002). Aufgrund der strengen Kontraindikationen kommen allerdings nur etwa 10-30% aller Patienten für diese Therapieform in Frage. Das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen sehen einige Autoren dabei nicht zwingend als Kontraindikation (Elias D. et al., 2003).

Es setzen sich zunehmend aggressivere Behandlungsmethoden durch, die auch mit multimodalen Behandlungskonzepten (Nachresektionen, Resektionen weiterer Organmetastasen, Chemotherapien, RFA) in Palliativsituationen die Überlebenszeit weiter verlängern können (Nicoli N. et al., 2004; Yoshidome H. et al., 2004).

Voraussetzungen:

Zu den Kontraindikationen für eine Resektion gehören eine ausgedehnte, multizentrische Lokalisation, erhebliche Tumorgroße, die Beziehung der Läsion zu den Hilusstrukturen der Restleber und eine Leberzirrhose. Relative Kontraindikationen sind Infiltration der Pfortader oder der Vena cava inferior oder weitere extrahepatische Metastasen (Scheele J. et al., 2001). Obligat ist auch die Narkosefähigkeit. Es müssen alle erkennbaren Metastasen mit mindestens 1 cm tumorfreiem Rand resektabel sein. Wichtig ist weiterhin die funktionelle Reservekapazität der Leber, welche durch die Child-Pugh Klassifikation, die Synthesekapazität von Gerinnungsfaktoren oder der Cholinesterase als Indikator der Syntheseleistung ausgedrückt werden kann. Verschiedene quantitative Belastungstests (Galactose-Eliminationskapazität, der Amino-Pyridin Atemtest, der Indocyanin-Grün- oder der Monoäthylglycinoxylidid(MEGX)-Test) ergänzen die Diagnostik und ermöglichen, insbesondere bei fehlender oder eingeschränkter Regenerationsfähigkeit (z. B. im Rahmen einer Zirrhose) eine bessere Abschätzung der Prognose. Bei normaler Leberfunktion können bis zu 75% der Leber reseziert werden. Die Kenntnisse über die segmentale Einteilung der Leber haben dabei zur

Entwicklung der segmentalen Resektion geführt. Dadurch ist es möglich geworden, mehr gesundes Lebergewebe zu erhalten (Parks R.W., Garden O.J., 2001; Malafosse R. et al., 2001; Rees M., John T.G., 2001). Anwendung findet die Chirurgie dabei sowohl bei primären (hepatozelluläres Karzinom oder infiltrierende Cholangiokarzinome) als auch sekundären (Metastasen) Malignomerkrankungen der Leber. Damit ist die Chirurgie unter den gegenwärtigen Umständen das einzige kurative Verfahren, einschließlich der Lebertransplantation. Trotz guter initialer Ergebnisse kommt es bei $\frac{2}{3}$ der Patienten später zu einem Rezidiv (Topal B. et al., 2003).

Beim Vorliegen der oben genannten Kontraindikationen bleibt die Chemotherapie als einzige Therapiemöglichkeit (Chiappa A. et al., 1999; Fong Y. et al., 1999). Diese ist jedoch ebenfalls sehr begrenzt in ihrer Wirksamkeit in Hinblick auf eine Lebensverlängerung (Jonker D.J. et al., 2000)

Risiken:

Obwohl sich die Operationstechniken und die postoperative Versorgung weiter entwickelt haben, liegt die Mortalität bei diesem Eingriff derzeit bei bis zu 7%. Durch Hämorrhagien, Sepsis und Leberversagen kommt es dabei zum Tod des Patienten. Andere Komplikationen treten in 20-40% der Fälle auf und umfassen Leckagen der Gallengänge, Fisteln, Abszesse, Wundinfektionen und Pneumonien. Im Rahmen des Eingriffs kann es ausserdem zu einer lokalen Tumoraussaat sowie zu einer verstärkten Aussaat von Tumorzellen in den Blutkreislauf kommen. Des Weiteren steigt das Risiko einer Progression der Mikrometastasen sowie eines Rezidivs durch eine Immunsuppression und das Freisetzen von Wachstumsfaktoren. Hier bieten lokal ablativ Verfahren den Vorteil einer deutlich geringeren Immunsuppression sowie einer geringeren Freisetzung von Wachstumsfaktoren (Tranberg K.G., 2004).

Ergebnisse:

Die mittlere Überlebenszeit betrug 28-46 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 24-38% (Lorenz M et al., 2000; Bolton JS, Fuhrman G.M., 2000; Choti M.A. et al., 2002; Primrose J.N., 2002;).

Die absolute Anzahl der Lebermetastasen wird aufgrund der verbesserten Operationstechniken von vielen Chirurgen zunehmend als zweitrangig eingestuft. Die Überlebensrate unter Patienten mit bis zu 4 und mit mehr als 4 Metastasen ergab in Studien keinen signifikanten Unterschied (Morris D.L., 2002)

1.3.2 Weitere Therapieverfahren:

Eine Vielzahl an verschiedenen Verfahren, neben der chirurgischen Intervention, wurde in den letzten Jahren erprobt. Jedes der Verfahren beruht auf unterschiedlichen Ansätzen und zeigt damit jeweils typische Vor- und Nachteile. Anhand dieser, gemessen an den Indikationen der einzelnen Verfahren, zeigt sich der Stellenwert der Radiofrequenzablation als ergänzende bzw. alternative Behandlungsform.

Chemotherapie über die Arteria hepatica:

Nach Resektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms kommt es in 60-70% der Fälle zu einem Rezidiv, meist wieder in der Leber. Damit ist eine adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie indiziert. Diese wird auch bei nicht resektablen Metastasen angewandt, da sie die Überlebensrate verlängert (Fakih M.G., 2004). Alle Medikamente, so auch Chemotherapeutika, unterliegen pharmako-kinetischen Eigenschaften und Verdünnungseffekten bei systemischer Therapie. Es erscheint logisch, dass das Ansprechen von Tumoren über die Applikationsart entscheidend beeinflusst werden kann. Ein Ansatz hierzu ist das Verabreichen der Medikamente intraarteriell. Über viele Jahre war die intraarterielle Applikation der Chemotherapeutika über einen Katheter eine Methode der Wahl bei Lebermetastasen. Die Grundlage für dieses Verfahren ist, dass Lebermetastasen über 1 cm Grösse ihre Blutversorgung überwiegend aus der Arteria hepatica beziehen. Ein anderer Grund ist die hohe first pass Metabolisierung der Medikamente (Howell J.D. et al., 1999; Aldrighetti L. et al., 2002; Fiorentini G., 2004). Dieses Vorgehen

garantiert eine hohe Konzentration der Therapeutika im Organ und weniger systemische Toxizität. Zudem erlaubt es höhere Konzentrationen der Mittel im Vergleich zur iv Anwendung.

Ergebnisse:

Vergleichende Studien haben ein deutlich besseres Ansprechen der Metastasen bei der intraarteriellen Verabreichung im Vergleich zur iv-Anwendung ergeben (Lygidakis N.J. et al., 2001). Die Überlebensrate der Patienten mit systemischer Therapie war signifikant geringer als in der Gruppe der Patienten, die ihre Chemotherapie über eine implantierte Infusionspumpe intraarteriell erhielten (mittlere Überlebenszeit 226 Tage gegenüber 405 Tagen). Die intraarterielle Gruppe gab ausserdem eine bessere Lebensqualität an, als die iv-Gruppe (Allen-Mersh T.G. et al., 1994). In der intraarteriellen Gruppe sprachen 43% der Patienten auf die Therapie an, in der iv-Gruppe lediglich 9%. Ausserdem kam es unter intraarterieller Anwendung zu einer 1-Jahres-Überlebensrate von 64%, im Vergleich zu 44% in der iv-Gruppe. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 23% gegenüber 13% (Howell JD et al., 1997). In den Studien kamen 5FU und FUDR zur Anwendung. FUDR hat eine first pass Metabolisationsrate von 84-99%. Man hat FUDR angewendet, um hohe Konzentrationen im Tumor bei niedrigen Blutplasmaspiegeln zu erreichen. Das Ansprechen des Tumors konnte damit erheblich gesteigert werden, die systemische Toxizität nahm deutlich ab (Pelosi E. et al., 1999). Eine Kombination von 5-FU mit Folinsäure ist ebenfalls möglich (ART-Protokoll) (Tumorzentrum München, 2004).

Die Gabe von Chemotherapeutika über die Arteria hepatica bietet somit eine effektive Methode in der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen. Es gibt allerdings noch keine eindeutige Lösung, welches der beiden Verfahren die Langzeitüberlebensrate verbessert, da es wie oben erwähnt, häufig zu einer extrahepatischen Metastasierung kommt (Mathur P., Allen-Mersh T.G., 2001; Link K.H. et al., 2001; Muller H. et al., 2001; Weinreich D.M., Alexander H.R., 2002; Kohnoe S., Endo K., 2002).

Chemoembolisation der Arteria hepatica:

Die Chemoembolisation der Arteria hepatica (HACE) wurde entwickelt, um nicht resektable nicht disseminierte Lebermetastasen zu behandeln (Chen M.S. et al., 2002). Auch wenn der Nachweis einer erhöhten Überlebensrate in der Anwendung von HACE fehlt, war doch ein deutliches Ansprechen der Patientengruppe auf diese Therapie zu verzeichnen. HACE wurde überwiegend zur Therapie von hepatozellulären Karzinomen angewendet. Im Rahmen einiger Studien, kam es jedoch auch zum Einsatz bei kolorektalen Metastasen (Huang X.Q. et al., 1999). Die präoperative Anwendung sollte die Tumormasse verringern. Dieses gelang jedoch nur bei einer kleinen Zahl der Patienten. Bei Patienten mit resezierbaren Tumoren konnte kein nennenswertes Abnehmen der Tumormasse registriert werden. Insgesamt profitierten die Patienten wenig von diesem Verfahren, deshalb kommt es nur noch vereinzelt bei nicht resektablen Tumoren zur Anwendung (Abramson R.G. et al., 2000; Popov I. et al., 2002).

Embolisation der Pfortader:

Die präoperative Chemoembolisation der Pfortader induziert eine bleibende Leberhypertrophie, die eine Leberinsuffizienz im Rahmen ausgedehnter Leberresektionen reduziert (Azoulay D. et al., 2000, a und b). Meist wird diese angewendet bei der Behandlung von Karzinomen der Gallenwege. Aber auch bei der Therapie kolorektaler Metastasen kam diese Methode zum Einsatz. Die Embolisation kann perkutan unter sonographischer Kontrolle und Punktion der Portalvene oder operativ durch Einlage in eine iliokolische Vene geschehen. Die Embolisation wird dabei entweder in der rechten Portalvene durchgeführt, um eine Hypertrophie des linken Leberlappens zu induzieren, wenn der rechte Leberlappen reseziert werden soll oder umgekehrt. Insgesamt wird die Pfortaderembolisation gut toleriert und reduziert systemische Reaktionen im Vergleich zur intraarteriellen Embolisation (Kemeny N. et al., 1999; Kokudo N. et al., 2001).

Radiotherapie/Brachytherapie:

Die klassische perkutane Radiotherapie hat in der Anwendung bei Lebertumoren aufgrund der radiosensitiven Eigenschaften der Leber keine Anwendung gefunden. Die Dosis ist dabei auf 30-35 Gy beschränkt (Malik U., Mohiuddin M., 2002). Die selektive interne Bestrahlung (SIRT) könnte eine alternative Behandlungsmöglichkeit bei nicht resektablen Metastasen sein, die auch der RFA oder Kryotherapie nicht zugänglich waren. SIRT erlaubt dabei eine hohe durchschnittliche Dosis von 200-300 Gy in Lebertumoren ohne wesentlichen Effekt auf die nicht befallenen Leberareale.

Durchführung:

Es werden Yttrium90-haltige Mikrosphären in einer einzigen Dosis in die Arteria hepatica appliziert. Begünstigt durch die hohe arterielle Perfusion der Metastasen reichern diese im Vergleich zum übrigen Lebergewebe sehr stark an. Dadurch wird ein fast selektiver Uptake der Metastasen erreicht. Yttrium90 erscheint besonders passend für diese Anwendung, da es ein reiner β -Strahler mit einer Eindringtiefe von 11mm ist und eine Halbwertszeit von 2,7 Tagen besitzt. Als reiner β -Strahler ist es auch einfacher zu handhaben als zum Beispiel Iod133 als gemischten β - und μ -Strahler oder andere reine μ -Strahler (Stubbs R.S. et al., 2001). Die Mikrosphären haben einen Durchmesser von 29-35 μ m und verbleiben damit in den Arteriolen. Um die möglichen Strahlenfolgen in anderen Organen zu verhindern ist die Applikation der Mikrosphären in die Leberarterie besonders wichtig. Erste Ergebnisse bescheinigen dieser Methode einen guten Erfolg. (Dancey J.E. et al., 2000; Campbell A.M. et al., 2000).

Immunotherapie:

Die Immunotherapie wird bei fortgeschrittenen Krebsleiden eingesetzt, in denen konventionelle Verfahren unwirksam waren. Levamisol, ein unspezifischer Immunstimulator, wurde in Verbindung mit 5FU als Immunstimulus angewandt. (Lode H.N. et al., 1998). In der Immunotherapie sind viele Kombinationen verschiedener Medikamente denkbar. Die einzelnen

Kombinationsmöglichkeiten werden noch getestet, stehen aber eventuell als adjuvante Therapien zur Verfügung. Eine Studie beschreibt die Behandlung von 19 Patienten mit Interleukin 2 vor Hepatektomie bei Lebermetastasen. Die Vorbehandlung mit dem Interleukin schützte vor der Immunsuppression, die postoperativ in der Kontrollgruppe auftrat. (Okuno K. et al., 1999). Auch der monoklonale Antikörper 17-1A erhöhte die Überlebensrate bei Resektionen bei primären kolorektalen Karzinomen. Er kann auch in der adjuvanten Therapie vor und nach Leberresektionen bei Lebermetastasen sowie in Kombination mit einer Radiotherapie angewandt werden (Buchegger F. et al., 2000).

1.3.3 Lokalablative Verfahren:

Anders, als die zuvor beschriebenen Behandlungen, beschränken sich lokalablative Verfahren auf die Beseitigung des eigentlichen Tumors. Mit der Zeit erreichten einige der Methoden einen guten Wirkungsgrad. Ihre steigende Popularität führte dabei zu ständigen Verbesserungen. Nicht zuletzt wegen ihres kostengünstigen Einsatzes und der einfachen Durchführung bei niedriger Komplikationsrate erreichten sie weltweite Anerkennung. Unter diesen Verfahren nimmt die Radiofrequenzablation in den vergangenen Jahren eine zunehmend stärkere Position ein.

Kryotherapie

Die Kryotherapie gehört zu den ersten lokalablativen Verfahren die lange Zeit weltweit eingesetzt wurde. Die Indikation zur Durchführung der Kryotherapie entspricht weitgehend denen der RFA. Auch die Ergebnisse sind vergleichbar, die Durchführung ist jedoch etwas aufwändiger (Seifert J.K. et al., 2000; Sotsky T.K. et al., 2002). Bei diesem Verfahren wird eine Kryosonde in das Gewebe eingeführt. Durch wiederholte Einfrier- und Auftauvorgänge entstehen intra- und extrazelluläre Eiskristalle in einem Gebiet, dem so genannten „Eisball“, der zur Zerstörung des Tumors führt.

Die Indikation zur Kryotherapie ist das Vorhandensein von einer oder mehreren nicht resektablen Metastasen. Sie schont dabei mehr Gewebe als eine chirurgische Intervention. Die Kryotherapie lässt sich auch bei Metastasen anwenden, die in Nachbarschaft zu Blutgefässen liegen. Grössere Gefässe erschweren jedoch das Einfrieren des Gewebes, indem sie ihre Umgebung aufwärmen. Das Verfahren kann auch bei Patienten angewendet werden, die aufgrund ihrer Erkrankung und bei Leberinsuffizienz zu einer chirurgischen Resektion ungeeignet sind (Seifert J.K. et al., 1998; Rivoire M. et al., 2000; Neeleman N. et al., 2001; Sikma M.A. et al., 2001).

Die Durchführung beginnt mit einer Laparotomie und anschliessender Exploration des Bauchraumes zum Ausschluss weiterer Metastasen. Dabei wird der intraabdominelle Ultraschall eingesetzt. Bei oberflächlichen Metastasen kann die Kryosonde direkt unter Sicht platziert werden. Bei tiefer liegenden Metastasen geschieht dies unter Ultraschallkontrolle. Bei grösseren Metastasen können 2 oder mehr Sonden benutzt werden. Der Einfriervorgang wird solange durchgeführt, bis der „Eisball“ mindestens einen Zentimeter über den Rand des Tumors reicht. 2 oder 3 Auftau- und Einfriervorgänge sollten dabei durchgeführt werden. Dadurch werden die Einflüsse der Umgebung wie das Erwärmen des „Eisballs“ reduziert. Die ganze Prozedur kann unter Ultraschall oder CT Kontrolle auch perkutan durchgeführt werden.

Als Komplikationen des Verfahrens können Hämorrhagien der Leber, biliäre Fisteln, Verletzung der Gallenwege, rechtsseitiger Pleuraerguss, Leberabszess, Thrombozytopenien, Myoglobulinämie, Arrhythmien, akutes Nierenversagen und Kryoschock durch Multiorganversagen auftreten.

Die Gesamtmorbidität liegt zwischen 6 und 29%, die Mortalität zwischen 0 und 8%, bei einer durchschnittlichen Mortalität von 1.6%. Die mittlere Überlebenszeit liegt zwischen 8 und 43 Monaten. Verbesserte Verfahren mit flüssigem Stickstoff und die Verbesserung der bildgebenden Verfahren konnten die Kryotherapie in den vergangenen Jahren voranbringen. Wenn auch Langzeiterfahrungen über den Erfolg der Kryotherapie fehlen, scheint die Methode geeignet für Patienten, die für eine chirurgische Intervention nicht geeignet sind. Ausserdem ist sie eine gute Ergänzung im Rahmen der

chirurgischen Eingriffe (Seifert J.K. et al., 1999; Gruenberger T., et al., 2001; Ruers T.J. et al., 2001). Ihren Höhepunkt scheint die Kryotherapie bereits überschritten zu haben. Sie wird zunehmend von der RFA verdrängt, die bei vergleichbarer Effektivität einen reduzierten Aufwand und damit eine geringere Komplikationsrate bietet.

Perkutane Alkoholinjektion (PEI):

Nach sonographischer Lokalisation erfolgt unter Lokalanästhesie das Einführen einer Nadel. Über diese werden, je nach Tumorgrosse, 1 – 10 ml Ethanol injiziert. Die Wirkung beruht auf einer Denaturierung der Proteine mit anschliessender Nekrose, Zelldehydrierung und Thrombose der tumorversorgenden Gefässe. Da die Tumornekrose nur einen Teil der Zellen erreicht, hat es sich bewährt, mehrere Therapiesitzungen durchzuführen. Bei 3-5 cm grossen Herden werden so durchschnittlich 6 Sitzungen durchgeführt. Insgesamt ist dieses Verfahren nebenwirkungsarm. Heftige Schmerzreaktionen wurden beim Austreten des Alkohols an die Leberoberfläche beobachtet, Fieber und Schmerzen waren insgesamt seltener als bei der RFA (Kessler A. et al, 2002).

Möglich ist auch eine einmalige Anwendung, die sog. *Single-Shot PEI*, bei der bis zu 150ml Ethanol unter Vollnarkose injiziert werden. Hierbei ist auf eine gleichmässige Verteilung zu achten, bei septierten Tumoren wird diese erschwert. Diese Art der Applikation findet inzwischen jedoch keine Anwendung mehr.

Die PEI wurde bereits Anfang der 90er Jahre durchgeführt, wird jedoch in jüngerer Zeit durch die thermischen Ablationsverfahren zunehmend verdrängt, da sich hiermit grössere Läsionen behandeln lassen. Mehrere Studien bescheinigen der RFA im Vergleich einen besseren Wirkungsgrad (Becker D. et al., 1999; Giovannini M., 2002). Das Hauptanwendungsgebiet erstreckt sich auf die Behandlung des primären Leberzellkarzinoms.

Perkutane Essigsäureinjektion (PAI):

Dieses sehr ähnliche Verfahren basiert auf dem gleichen Prinzip. Statt des Alkohols wird 50%ige Essigsäure verwendet. Es sind dabei weniger Sitzungen erforderlich. Die injizierte Menge liegt bei 2-5 ml Essigsäure. Eine *Single-shot-high-PAI* ist ebenfalls möglich, vergleichbar mit der PEI. Dafür werden 10ml Essigsäure benutzt. Dieses Verfahren findet vor allem in Japan Anwendung, in Deutschland wird sie nicht eingesetzt. Die PEI dagegen ist weltweit verbreitet.

Mikrowellenkoagulation (LITT/ILT):

Hierbei wird eine quarzummantelte (Neodymium yttrium aluminium garnet = Nd:YAG) Laserelektrode (Wellenlänge 1054-1064 nm) in die Läsion eingeführt. Im Infrarotbereich ist die Durchdringung von Gewebe am höchsten. Die Laserenergie lässt sich so kugelförmig in das umliegende Gewebe applizieren. Die Ausbreitung wird beeinflusst durch Streuung und Absorption. Die Eindringtiefe des Lasers in metastatischem Gewebe liegt dabei etwa bei 42 mm, in gesundem Lebergewebe liegt sie bei etwa 30 mm. Um den Laser herum kommt es dabei aufgrund starker Erhitzung zu Verkohlungen. Läsionen von bis zu 16mm lassen sich mit einem einzelnen Laser erreichen. Mehrere Laser können auch simultan eingesetzt werden, womit die Größe der erreichten Läsion entsprechend zunimmt und eine zylinderförmige Nekrose entsteht. Neuere Entwicklungen verfügen über Flüssigkeitskühlung der angewandten Glasfasern (ähnlich der RFA), um Verkohlungen zu verhindern.

Das Prinzip beruht, wie auch die RFA, auf einer Temperaturerhöhung mit anschließender Zellnekrose. Es bestehen vergleichbare Resultate beider Verfahren in Bezug auf Wirkung, Nebenwirkungen und Komplikationen bei Läsionen zwischen 1 und 3 cm Größe (Shibata T. et al., 2002; Diederich S., Hosten N., 2004).

In Deutschland ist dieses Verfahren nur wenig in Einsatz, wenn auch neuere Ergebnisse bei fortschreitender Entwicklung der Methode vielversprechend erscheinen.

1.4. Prinzipien der Radiofrequenzablation

1.4.1 Physikalischer Hintergrund:

Es existieren mehrere Verfahren, Hitze in Geweben zu applizieren. Geeignet hierfür sind unter anderem Mikrowellen oder auch Laser. Die RFA ist jedoch die weltweit am häufigsten eingesetzte Methode.

Die so genannte thermale Radiofrequenzablation verwandelt Radiowellen in Hitze. Ein hochfrequentes alternierendes Signal (100-500 kHz) dringt über eine unisolierte Elektrode in das umliegende Gewebe ein und verursacht Vibrationen in den Ionen, indem die Ionen versuchen, dem schnell wechselnden Signal zu folgen. Diese Bewegung verursacht eine Erhitzung des Gewebes um die Elektrode herum.

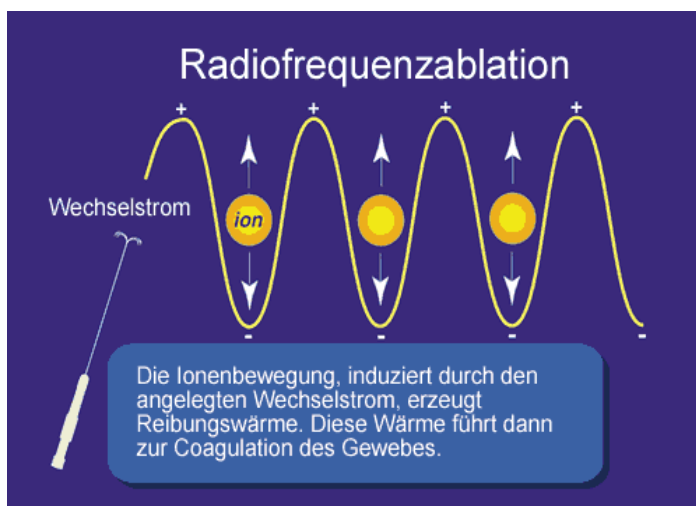


Abbildung 1 der Firma RadioTherapeutics: schematische Darstellung der Ionenbewegung

Das Ziel sind Temperaturen, die ausreichen, um das Gewebe zu denaturieren und damit zu zerstören (Liu C.L., Fan S.T., 1997; Goldberg S.N., 2001; Choi H. et al., 2001; Wood B.J. et al, 2002; Parikh A.A. et al., 2002). Die Erhitzung der Zellen führt dabei als zusätzlicher Effekt zum Austritt von intra- und extrazellulärem Wasser aus dem Gewebe, was die Nekrose des Gewebes beschleunigt. Ausserdem haben Versuche belegt, dass die Hyperthermie die Migration von Monocyten in das absterbende Gewebe beschleunigt, was die Sekretion von Cytokinen und Schock-Proteinen erhöht, wodurch wiederum die Apoptose beschleunigt wird (Hager E.D. et al., 1999).

Der Umfang der dabei erreichten Nekrose hängt von der erreichten Gewebetemperatur und der Dauer der Behandlung ab (Goldberg S.N. et al., 2000; Rhim H. et al., 2001).

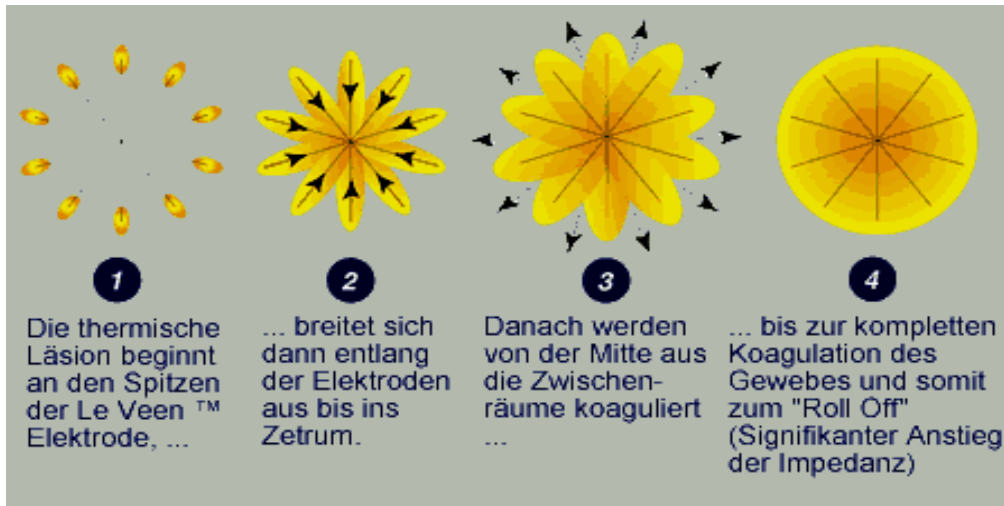


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Entwicklung der thermischen Läsion

1.4.2 Indikation und Planung:

Die Indikation zur Durchführung einer Thermoablation ähnelt der bei der chirurgischen Intervention. Einige Autoren limitieren die Anwendung der RFA auf das Fehlen extrahepatischer Metastasen. Metastasen in Nachbarschaft zu den Portalvenen oder den Gallengängen sind problematisch aufgrund des Risikos einer Beschädigung dieser Strukturen und der Entwicklung von Thrombosen. Eine kapselnahe Lage führt zu verstärkter Schmerzsymptomatik. Limitierend ist auch die Grösse einer zu behandelnden Läsion. Inzwischen existieren Elektroden bis zu einem Durchmesser von 5 cm. Bei grösseren Läsionen kann die Anwendung überlappend erfolgen. Bei primären Leberzellkarzinomen wurden damit Tumoren bis 11 cm Grösse unter vorübergehender Blockade der Lebervenen therapiert (Rossi S. et al., 2000). Idealerweise liegt die Grösse der zu behandelnden Läsion bei bis zu 3 cm, mindestens 1 cm unterhalb der Kapsel und mit mindestens 2 cm Entfernung zu den Gallengängen und den Portalvenen. Zu den übrigen benachbarten thermosensiblen Organen (Magen, Duodenum, Gallenblase, Kolon und

Zwerchfell) sollte ebenfalls ein Sicherheitsabstand von 1 -2 cm eingehalten werden. Ist dies nicht möglich, kann eine Distanzierung der Organe mittels CO₂, Luft oder Kochsalzlösung durchgeführt werden, um eine Perforation zu vermeiden.

Ausserdem müssen allgemeine Grundbedingungen wie ein intaktes Gerinnungssystem (Quick > 50, Thrombozyten > 50000/ μ l), Infektfreiheit und eine fehlende Myelonsuppression vorliegen.

In die Planung sollte mit einbezogen werden, dass nach Möglichkeit ein Sicherheitssaum von 1 cm um die Läsion herum erreicht wird, ähnlich dem chirurgischen Vorgehen, das bedeutet, dass bei einer Metastase von 3 cm Durchmesser eine Nekrose von mindestens 4 cm erreicht werden sollte.

Die Lage der Sonde kann unter Ultraschallkontrolle überprüft werden. Diese Methode wird häufig aufgrund des kostengünstigen und leichten Zugangs gewählt. Eine etwas präzisere Lagekontrolle lässt das CT zu. Hier kann auch unmittelbar nach Entfernen der Sonde eine Erfolgskontrolle durchgeführt werden. Auch die MRT kommt hierbei zunehmend zum Einsatz, allerdings existieren erst wenige geeignete Sondensysteme, deshalb ist die Anwendung der MRT noch eher selten (siehe auch Kapitel 1.2. Schwachstellen der Diagnostik). Hierzu kam zum Beispiel ein offenes Zwei-Magnet-MR zur Anwendung. Mittels einer weiterentwickelten Software wurde zusätzlich versucht, einen Temperaturgradienten abzubilden (Dick E.A. et al. 2002).

1.4.3 Durchführung:

Es wird eine Elektrode in Seldinger-Technik im Tumorgewebe platziert und mittels eines Generators erhitzt. Bei Temperaturen über etwa 50 Grad Celsius beginnt eine Nekrose im Gewebe einzusetzen. Angestrebt werden Temperaturen von 80 bis 90 Grad Celsius.

Limitiert wird die Temperaturentwicklung vor allem durch benachbarte grössere Blutgefässe. Gefässe bis 3mm Durchmesser werden dabei während der RFA koaguliert. Grössere Gefässe bleiben weiter perfundiert und kühlen sich und die

unmittelbare Umgebung mit dem Blutfluss, wodurch die benötigten Temperaturen nicht erreicht werden und Tumorreste verbleiben können.

Es wurde gezeigt, dass Tumorreste gehäuft in der Nähe von grösseren Gefässen auftraten. Deshalb versuchte man, den kühlenden Effekt der Gefässe durch einen reduzierten Blutfluss mittels Medikamenten (Halothan, Vasopressin, Epinephrin) (Goldberg S.N. et al, 1998) oder Verschluss der Blut zuführenden Gefässe (Pfortader oder A. hepatica) zu mindern.

Consiglieri et al. definieren zu diesem Zweck einen Koeffizienten h und liefern einen mathematischen Ansatz zur Beurteilung dieses Perfusionseffektes (Consiglieri L. et al, 2003). Dieser zeigt, dass sowohl die Blutmenge als auch der Gefässdurchmesser Einfluss auf die Temperaturentwicklung nehmen.

1.4.4 Sedierung und Analgesie:

Wie bereits oben erwähnt, sind Ablationen vor allem kapselnah mit erheblichen Schmerzen verbunden. Auch Herde in der Nähe der Leberpforte sowie subphrenisch können zu starken Schmerzen führen. Ein adäquates Schmerzmanagement ist deshalb wichtig. Eingriffe, die keinen Atemstillstand erfordern, lassen sich gut unter Analgosedierung durchführen. Bewährt haben sich Propofol und Fentanyl, die sich gut steuern lassen. Die Applikation erfolgt unter Monitoring der Vitalfunktionen. Bei komplexeren Eingriffen sollte jedoch der Intubationsnarkose der Vorzug gegeben werden, auch aufgrund der Steuerbarkeit der Zwerchfellaktionen. Auch einige Stunden nach dem Eingriff kann es zu verstärkten Schmerzsymptomen kommen, woraus sich auch die Notwendigkeit einer analgetischen Nachbehandlung ergibt.

1.4.5 Komplikationen:

Trotz der vielen Vorteile, die die RFA bietet, hat diese Behandlung auch einige Nachteile und Komplikationen. Im Vordergrund stehen hierbei am häufigsten lokale Schmerzen und Fieber. Zudem kann es zu Pleuraergüssen, subkutanen und subkapsulären Hämatomen sowie ventrikulären Fibrillationen kommen.

Als weitere Komplikationen werden Hautverbrennungen, Hämorrhagien, Zwerchfell-nekrosen, hepatische Abszesse, Verletzungen der hepatischen Gefäße und der Gallengänge, Nierenversagen, Koagulopathien und Leberversagen erwähnt, die auch schwere Verläufe nehmen können (Bilchik A.J. et al, 2001; Wong S.L., Edwards M.J., 2001). Insgesamt liegt die Komplikationsrate jedoch sehr niedrig bei 2,5 bis 5%.

Eine besondere Schwierigkeit liegt in der korrekten Platzierung der Nadel, was eine gewisse Erfahrung in der Durchführung sowie ein sensitives bildgebendes Verfahren zur Echtzeitdokumentation voraussetzt. Ein Rezidiv in unmittelbarer Nachbarschaft einer durchgeführten Behandlung kann aus der mangelhaften Platzierung der Nadel resultieren.

Der portalvenöse Blutfluss des Leberparenchyms erschwert zudem das Erhitzen des Gewebes, anders als in primären Tumoren.

1.4.6 Nachsorge:

Innerhalb einer Woche sollte zum Ausschluss von Komplikationen (Abszesse, Thrombosen, Hämatome, etc.) und zur Erfolgskontrolle eine MRT oder ein 2-Phasen-Spiral-CT durchgeführt werden. Die Kontrolle mittels Ultraschall erscheint weniger geeignet (Meloni MF. et al., 2001). Die Deutsche Expertengruppe RFA empfiehlt in der Nachsorge eine Kontrolle nach spätestens 48 Stunden sowie Kontrollen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten. Sofern sich danach kein Rezidiv findet, werden weitere Kontrollen alle 6 Monate als ausreichend eingeschätzt. Ausserdem sollte die regelmässige Kontrolle der Tumormarker im Serum erfolgen (Yuste A.L.et al., 2002)

1.4.7 Aktuelle Entwicklungen:

Entscheidend für den Einsatz der RFA war die Weiterentwicklung der eingesetzten Elektroden. Konnte man mit den anfangs eingesetzten monopolen Elektroden zunächst nur Herde bis etwa 1,5 cm behandeln, bieten

heutige flüssigkeitsgekühlte Elektroden die Behandlung deutlich grösserer Volumina. Hier wird durch die Kühlung der zweilumigen Kanüle mittels 0.9%iger NaCl-Lösung eine Verkohlung verhindert und Verdampfungen im Bereich der Koagulation reduziert. Die Verkohlung des Gewebes unmittelbar an der Elektrode ist dabei der entscheidende Faktor, der die Temperaturentwicklung und damit die Nekrosegröße determiniert und damit limitiert.

Bei den üblicherweise verwendeten zugelassenen RF-Elektroden handelt es sich um monopolare Elektroden, das heisst, der hochfrequente Wechselstrom fließt zu Neutralelektroden, die an den Oberschenkeln oder der Hüfte anliegen. Dazu gehören auch die am häufigsten verwendeten Systeme (RF3000®, Fa. RadioTherapeutics, Mountain View, CA, USA [unperfundiert]; Model 1500®, RITA Medical Systems, Mountain View, CA, USA [unperfundiert]; Cool-Tip®, Burlington, MA, USA [geschlossen perfundiert] sowie HiTT-Elektrotom 106®, Berchthold, Tuttlingen [offen perfundiert]). In der klinischen Erprobung fanden sich bereits multipolare Elektroden, die ohne die Neutralelektroden auskommen. Hier befinden sich beide Pole in der Sonde. Diese sollen einen unkontrollierten Stromfluss im Körper verhindern, der zu einem Ansteigen der Körpertemperatur führen kann. Ausserdem lassen sich Verbrennungen im Bereich der Neutralelektroden vermeiden. (Tacke J. et al., 2004).

Ebenfalls zum Einsatz kam ein flexibles Applikatorsystem, das sich nach dem Einführen leichter korrigieren liess. Die hierbei verwendete Nadel war zudem dünner, als in den starren Applikatoren. (Gebaur B. et al., 2003)

1.5. Status der RFA in Deutschland

Eine deutschlandweite Umfrage (Birth M. et al.) aus dem Jahr 2004 hatte sich zum Ziel gesetzt, den aktuellen Stand der RFA-Anwendung in Deutschland zu erfassen.

Die Rücklaufquote der Fragebögen lag lediglich bei 17,25% (345 von 2026). Die Indikation zur Durchführung wurde dabei meist interdisziplinär gestellt, in der Regel durch Chirurgie, Radiologie und Onkologie, relativ häufig aber auch ohne Einbeziehung eines zweiten Fachbereichs ($\frac{1}{3}$ der Fälle). Grössere

Patientenzahlen kamen überwiegend bei Universitätskliniken vor (> 20 Interventionen/a), kleinere Kollektive fanden sich mehrheitlich bei akademischen Lehrkrankenhäusern (bis 20 Interventionen/a). Auch Kreiskrankenhäuser führen nach diesen Angaben die RFA durch, vorwiegend mit kleinen Patientenzahlen.

Insgesamt wurde festgestellt, dass es eine deutliche Diskrepanz landesweit in Fragen der Indikation, Durchführung und den Ergebnissen gibt. Die Gefahr sehen die Autoren in fehlenden Standards, wodurch es zu einer Überschätzung und einem unkritischen Einsatz der Therapie sowie unbefriedigenden Ergebnissen kommt. Insbesondere, dass 9% der Kliniken die Indikation zur RFA ohne Hinzuziehen eines Chirurgen stellen, sehen die Autoren als besonders kritisch. Generell geht die Empfehlung in Richtung individueller Behandlungspläne mit Einbeziehung der notwendigen Fachrichtungen innerhalb einer Expertenkommission (Flieger D. et al., 2004; Hanna N.N., 2004).

Tabelle 1: Empfehlungen der Expertengruppe RFA bei Lebermetastasen:

Diagnostik:

Umfelddiagnostik entspr. den Leitlinien der dt. Krebsgesellschaft
Dyn. Hochfeld MRT oder 2-Phasen Spiral-CT nicht älter als 2 Wochen
Biopsie bei unklaren Herden

Indikation:

Metachrones Auftreten der Metastasen
Unifokal max. Durchmesser 5cm
Multifokal max. Durchmesser 3,5cm, max. 5 Herde
Extrahepatische Metastasen ohne Wachstumstendenz keine Kontraindikation
Nicht bei systemischem Tumorprogress

Therapieempfehlung:

Nur im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes
Nach Möglichkeit mit adjuvanter Chemotherapie

2. Fragestellung und Zielsetzung der eigenen Studien

Ziel der Evaluation unseres eigenen Patientenkollektivs war es, zu zeigen, ob sich unsere Erfahrungen mit denen zahlreicher weiterer Studien decken. Anhand der Daten sollte sich auch zeigen, ob das Verfahren einen zählbaren Nutzen für den Patienten hat, auch wenn diese Form der Behandlung in unserer Klinik nur relativ selten eingesetzt wurde.

Die Indikation zur RFA stellten wir in einem interdisziplinären Kolloquium, dem Pathologen, Onkologen, Chirurgen, Radiologen, und weitere Fachbereiche angehörten. Nach sorgfältigem Abwägen aller Therapieoptionen entschlossen wir uns dann bei den ausgewählten Patienten zur Durchführung einer Radiofrequenzablation.

Wir führten dieses Verfahren im Jahr 2001 in unserem Haus ein, da die bis dato publizierten Ergebnisse vielversprechend waren.

Wir erhofften uns mit dem Vergleich unserer retrospektiven Studie mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen eine Antwort auf die Frage, ob auch Kliniken, die diese Behandlung nicht schwerpunktmässig durchführen, qualifizierte und reproduzierbare Ergebnisse erhalten.

3. Material und Methoden:

Das Verfahren beruht auf Induktion von örtlichen Temperaturveränderungen durch Hochfrequenz-Wechselstrom. Der Nadelschirm wirkt dabei wie eine Antenne. Das Radiofrequenzfeld löst eine Bewegung der Ionen aus, dadurch entsteht die sog. Friktionswärme, die die Koagulation des Gewebes bewirkt.

3.1. Generator und Elektroden

Generator:

Radiofrequency Generator RF3000® der Firma RadioTherapeutics mit einer Leistung bis 200 Watt



Abbildung 3:
Generator RF3000®

LeVeen Nadelelektrode (Array-Elektrode):

Die unperfundierte Hauptelektrode besteht aus 12 in gleichmäßigen Abständen angeordneten ausfahrbaren Elektroden, die die Form eines Regenschirms bilden. Diese werden durch eine isolierte Metallkanüle geführt und darüber aufgespannt. Die spitz zulaufenden Drähte werden so im Gewebe verankert. Erhältlich sind Elektroden mit einem Durchmesser von 2,0 cm, 3,0 cm, 3,5 cm, 4,0 cm und 5,0 cm.

Das verwendete System der Firma RadioTherapeutics Systems misst während der Durchführung die Gewebeimpedanz, die auf der Austrocknung des Gewebes beruht. Nach erfolgreicher Koagulation steigt diese an und führt damit zu dem sog. „Roll-Off“.



Abbildung 4: Die zur Verfügung stehenden Nadelelektroden unterscheiden sich in Schirmgröße und Nadellänge

Damit soll eine bessere Vorhersage des Umfangs der thermischen Läsion möglich sein. Andere Systeme messen lediglich die Temperatur im Bereich der Läsion, teilweise direkt an den Nadeln. Die erzeugte Wärme steigt zunächst unmittelbar an den Nadeln an, breitet sich dann in das Zentrum des erfassten Bereiches aus und schließlich auch nach außen, von den Nadeln weg. Im Idealfall entsteht so in einem gleichmäßig durchbluteten Gewebe eine kugelförmige Nekrose.

3.2. Durchführung (am Beispiel der 3,5 cm Elektrode):

Durchführung der Untersuchung unter Sedierung und Anästhesie mit Fentanyl (~1µg/kg KG) und Midazolam (~1-3 mg/kg KG)

Positionierung der Elektrode unter CT-Kontrolle (CT Highspeed Advantix der Firma General Electric).

Beginn der Behandlung mit 50 Watt.

Erhöhung der Leistung um 10 Watt/Minute bis max. 90 Watt.

Impedanzerhöhung („Roll-Off“) innerhalb von 5-15 Minuten:

Nach einer Minute Pause Neustart mit 75% der letzten angebrachten Leistung, evtl. wieder Steigerung bis max. 90 Watt für bis zu 10 Minuten bzw. weitere Impedanzerhöhung. Nach Roll-Off oder nach 15 Minuten Beenden der Behandlung.

Ein Roll-Off unter 5 Minuten wird meist durch ein unvollständiges Entfalten der Elektrode ausgelöst. In diesem Fall sollte die Elektrode erneut entfaltet werden und die Prozedur von neuem begonnen werden.

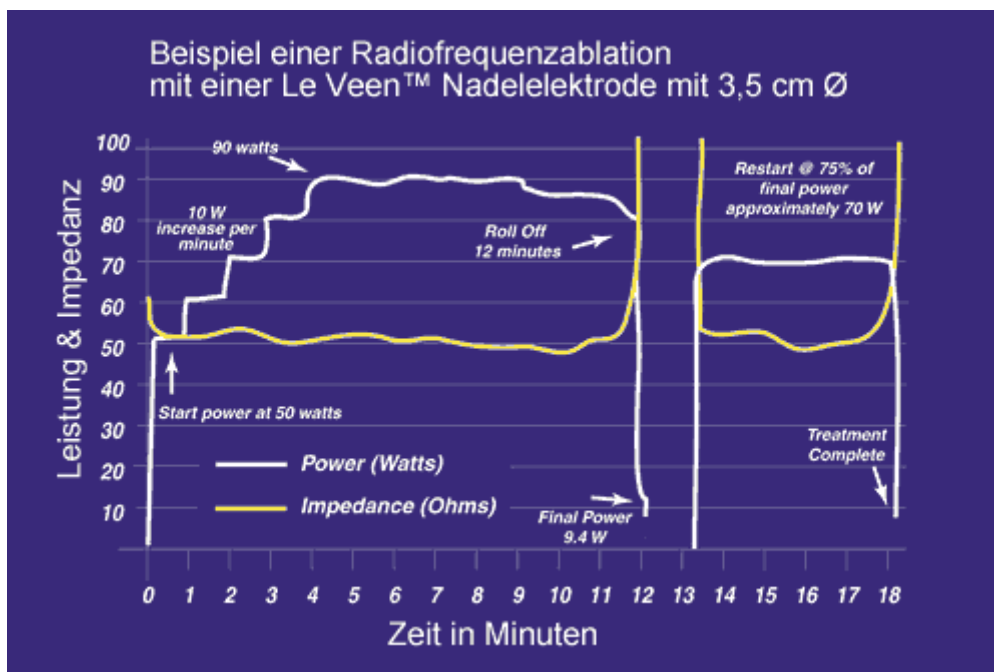


Abbildung 5: Protokoll der Firma RadioTherapeutics für den Einsatz der LeVeen Nadel-
elektrode zum Erreichen des sog. „Roll off“.

Sollte nach der ersten Schritt kein Roll-Off innerhalb von 15 Minuten eintreten, wird die Behandlung bei einer Leistung von 90 Watt insgesamt bis zu einer Gesamtdauer von 30 Minuten durchgeführt. Das System schaltet dann nach 15 Minuten jeweils selbsttätig ab.

Nach erfolgter Koagulation der Metastase wird die Sonde 3 cm zurückgezogen. Es folgt eine erneute Koagulation des Stichkanals zur Vermeidung einer Streuung von Tumorzellen.

Die angewandte Leistung hängt vom Durchmesser der Elektrode ab. Für die 4,0 cm Elektrode liegt der Anfangswert bereits bei 80 Watt, die Maximalleistung bei 190 Watt. Mit zunehmendem Durchmesser steigen auch die Anforderungen an die Generatorleistung.



Abbildung 6: Impedanzanstieg (= „Roll off“) im Verlauf der Koagulation (rechtes Display) von 53 Ω auf 538 Ω .

Die mitgelieferten Protokolle der Hersteller liefern dabei Anhaltspunkte und Empfehlungen zur Durchführung. Sie sollten den jeweiligen Erfahrungen angepasst werden (Trübenbach J. et al., 2003).



Abbildung 7: Lagerung des Patienten im CT. Die Kanüle wurde bereits platziert. Die Lagekontrolle erfolgt im CT mittels Head-up-Display

Anschließend erfolgt die Erfolgskontrolle im CT (Einzeiler SpiralCT der Firma General Electrics bzw. 16-Zeiler-CT der Firma Philips [Abbildung 7])

3.3 Patientenkollektiv:

Von November 2001 bis Juli 2004 führten wir insgesamt 11 Thermoablationen bei 9 Patienten (6♀; 3♂) mit primärem Kolonkarzinom durch. Bei allen Patienten wurde der Primärtumor chirurgisch reseziert. Bei 2 Patienten wurde bereits vor der RFA eine Leberteilresektion aufgrund hepatischer Metastasen

mit kurativer Intention durchgeführt, im weiteren Verlauf kam es jedoch zu einer weiteren Lebermetastasierung.

Die Tumorstadien zum Zeitpunkt der Resektion des Primärtumors lagen bei Stadium T3 und T4 mit der Ausbildung regionärer Lymphknotenmetastasen bei allen Patienten.

Bei bereits diagnostizierter hepatischer Metastasierung war bei einem Patienten zuvor eine Chemotherapie mit 5FU, Oxaliplatin und Leukoverin durchgeführt worden. Die Metastasierung blieb jedoch weiter progredient.

Bei einem Patienten waren Lebermetastasen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aufgetreten, bei den übrigen fand sich eine hepatische Metastasierung im Folgezeitraum zwischen 4 und 44 Monaten.

Bei 7 Patienten lagen solitäre Metastasen vor, bei einem Patienten 2 Metastasen und bei einem Patienten multipel.

Das Durchschnittsalter war 69,1 Jahre (62-77 Jahre).

Die Vorstellung der Patienten erfolgte aufgrund einer in der Nachsorge festgestellten hepatischen Metastasierung. Das Staging umfasste die erneute Bestimmung der Tumormarker sowie ein 2Phasen-CT der Thorax- und Bauchorgane, konventionelle Thoraxdiagnostik und eine Abdomensonographie zum Ausschluss von weiteren Fernmetastasen.

Die Grösse der behandelten Metastasen lag zwischen 2,5 und 3,5 cm.

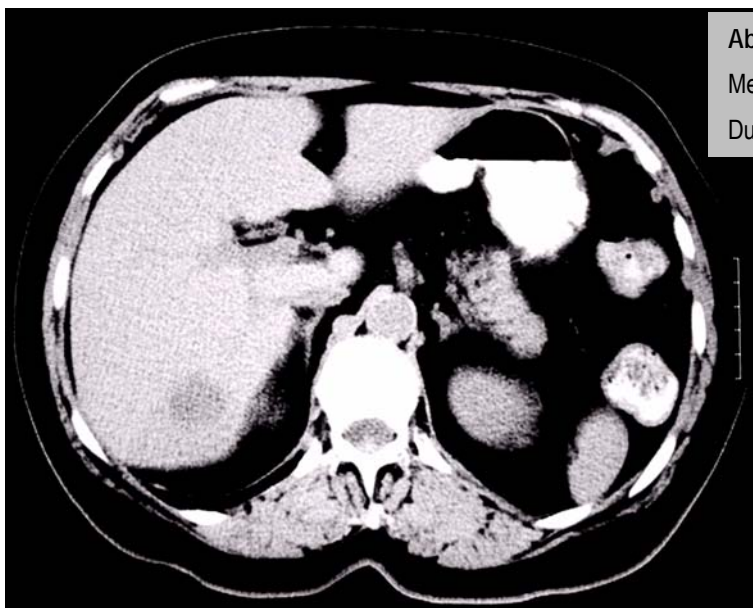


Abbildung 8 zeigt eine solitäre Metastase in Segment 7 mit einem Durchmesser von 2cm.

Alle Patienten wurden durch den Operateur ausführlich über das vorgesehene Verfahren und dessen Komplikationsmöglichkeiten sowie weitere Therapieoptionen aufgeklärt.

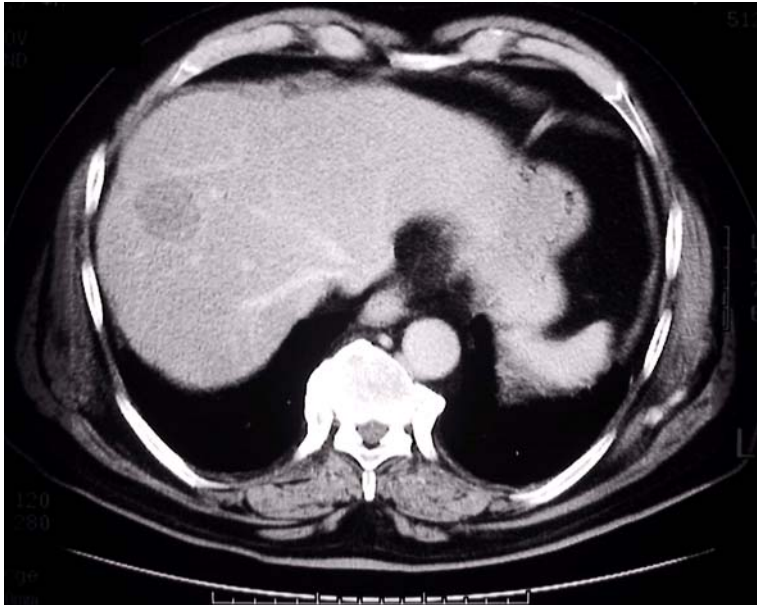


Abbildung 9 zeigt eine andere solitäre Metastase im Lebersegment 8 mit 2,5cm Durchmesser



In Abbildung 10 erkennt man eine solitäre Metastase mit 3cm Durchmesser in Segment 7. Es handelt sich um den Patienten aus Abbildung 1 in der Kontrolluntersuchung 4 Wochen nach Anfertigung der oben gezeigten Aufnahme. Man erkennt deutlich den grössenproredienten Befund innerhalb des kurzen Zeitraumes.

Die Durchführung erfolgte am Folgetag nach dem unter Punkt 3.2. genannten Protokoll. Nach entsprechender Hautdesinfektion und Lokalanästhesie wurde die Sonde in Seldingertechnik unter sterilen Bedingungen platziert. Die Lagekontrolle der Sonde erfolgte hierbei CT-gestützt.

Nachkontrollen mittels CT erfolgten jeweils am Folgetag, weitere Kontrollen nach 2 bis 4 und nach 6 bis 8 Monaten.

4 Ergebnisse

4.1. Komplikationen und Verlaufskontrollen

Unmittelbare interventionelle Komplikationen traten nicht auf. Alle Patienten waren unter der durchgeführten Analgosedierung gut steuerbar. Im weiteren Verlauf kam es lediglich in einem Fall zu einem kleinen subkapsulären Hämatom, eine weitere Intervention war nicht nötig. Die postinterventionellen Schmerzen waren mit niederpotenten Schmerzmitteln, in der Regel Novalgin per os oder als iv. Kurzinfusion gut zu behandeln.

Bei den folgenden Kontrolluntersuchungen wurde die Ausdehnung der erreichten Nekrose ausgewertet. In den unmittelbaren Kontrollen stellten sich die Koagulationsdefekte zunächst hypodens dar. Im weiteren Verlauf kam es dann zu narbigen – bindegewebigen Umbauten. Bei einem Patienten trat in unmittelbarer Nachbarschaft ein Rezidivtumor auf. Dieser wurde ebenfalls, in einer zweiten Sitzung, abladiert.

Bei insgesamt 6 Patienten kam es in der weiteren Folge zu einer Tumoraussaat (66%). Bei 2 davon beschränkte sich die Metastasierung weiter auf die Leber (22%), bei 4 anderen traten systemische Metastasen auf (44%).



Abbildung 11: Einführen der Ablationssonde unter CT-Kontrolle durch den Intercostalraum

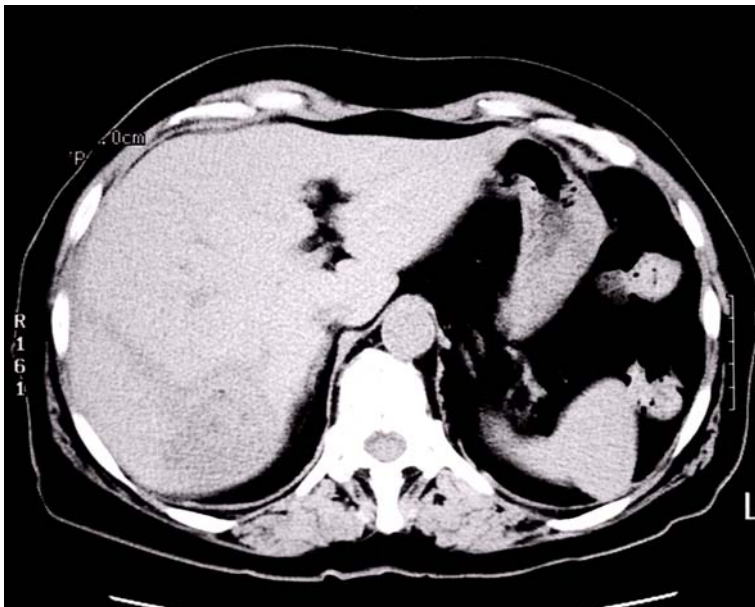


Abbildung 12: Am ersten postinterventionellen Tag kommt es zu einer ausgeprägten Ödembildung im Koagulationsbereich. Der Stichkanal des Instruments ist ebenfalls deutlich sichtbar. Die Grösse des Ödems beträgt etwa 5cm

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 3 Patienten (33%) ihrem fortschreitenden Tumorleiden erlegen. 3 weitere Patienten (33%) wurden wegen Tumorprogression weiter mittels Chemotherapie behandelt. Die übrigen 3 Patienten befinden sich in der Nachsorge. Bei ihnen liegen aktuell keine Hinweise auf ein progredientes Tumorwachstum vor. Der Nachsorgezeitraum erstreckt sich dabei auf maximal 31 Monate.

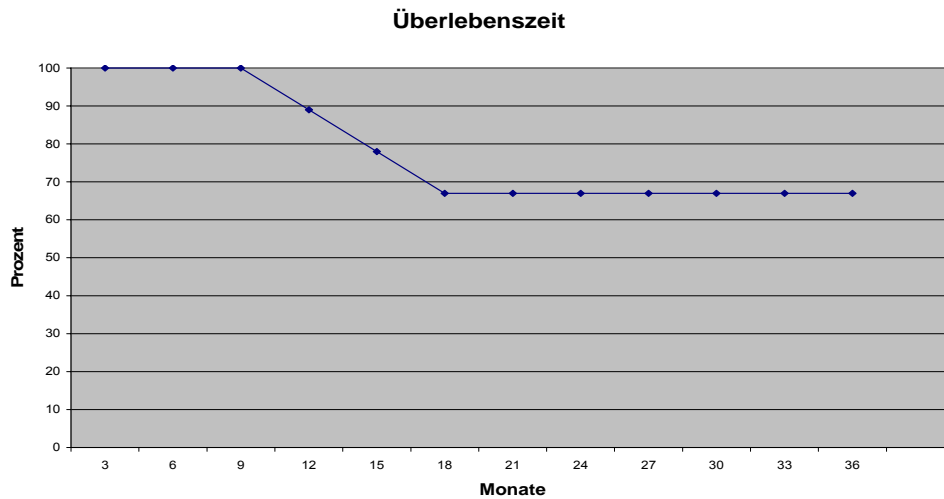


Tabelle 2: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum. Die ersten neun Monate überlebten alle Patienten. Der kürzeste Beobachtungszeitraum liegt bei 5 Monaten, der längste bei 31 Monaten

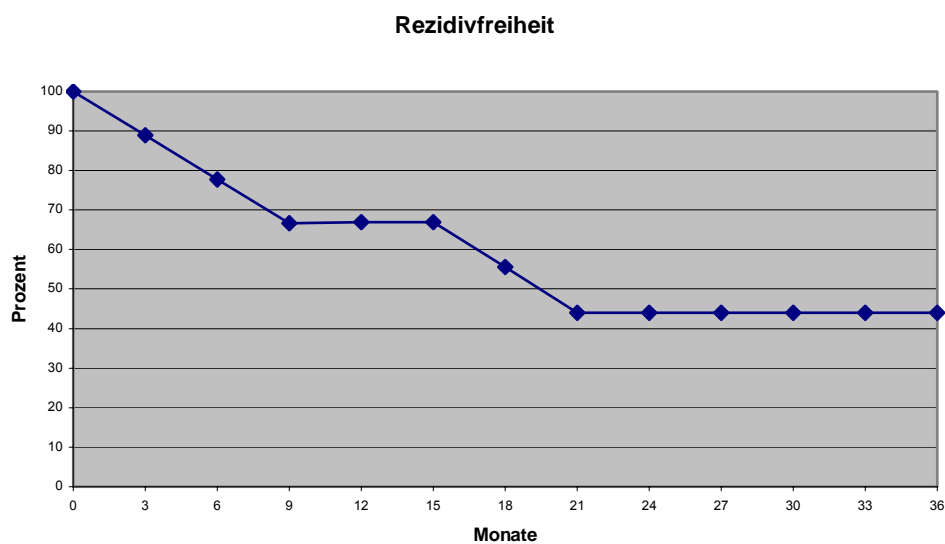


Tabelle 3: Kaplan-Meier Analyse der Rezidivfreiheit im Beobachtungszeitraum. Bereits innerhalb der ersten 3 Monate kam es bei einem Patienten zu einer systemischen Tumoraussaat. Insgesamt traten bei 5 Patienten in den folgenden 21 Monaten weitere Tumormetastasen auf. Zu einem lokalen Rezidiv kam es in nur einem Fall. Den weiteren Krankheitsverlauf bestimmte massgeblich das Auftreten von Lymphknotenmetastasen sowie weiteren Organmanifestationen.

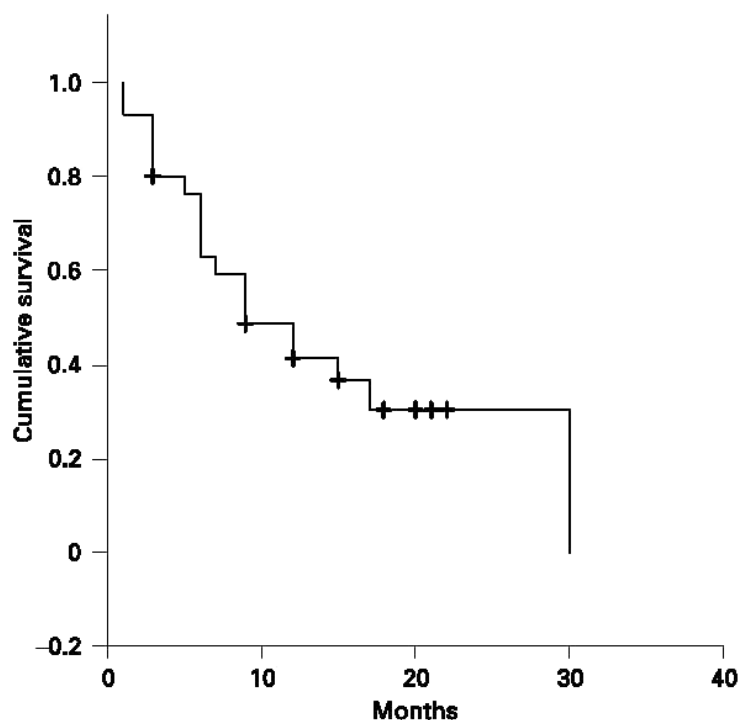


Abbildung 13:
Kaplan-Meier Überlebenskurve
aus T.J. White, Percutaneous
Radiofrequency Ablation of
Colorectal Hepatic Metastases –
Initial Experience, Dig Surg
2004;21:314–320.
Ergebnisse aus 54
Behandlungen an 30 Patienten.

4.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien

	Solbiati 1997	de Baere 2000	Chopra 2001	Kuvshinov 2002	Livraghi 2003	Trübenbach 2003	Abdalla 2004	eigene Daten
Zahl der Patienten	29	54	15	32	88	26	57	9
Zahl der Läsionen	44	100	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	134	53	<i>n/a</i>	11
Zahl der Eingriffe (RFA)	<i>n/a</i>	55	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	119	54	<i>n/a</i>	12
Metastasengröße	1,3-5,1	1,0-4,2	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	0,6 - 4	1,5-4,5	<i>n/a</i>	2,5-3,5
Durchschnitt	<i>n/a</i>	2,6	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	2,1	2,3	<i>n/a</i>	2,9
Nekroserate	66%	90%	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	60%	83%	<i>n/a</i>	88%
Follow Up (Monate)								
Durchschnitt	<i>n/a</i>	13,7	5,2	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	16,2
Rezidivfreiheit	<i>n/a</i>	50%	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	26%	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	33%
Rezidivquote gesamt	<i>n/a</i>	50%	<i>n/a</i>	69%	70%	<i>n/a</i>	84%	66%
Rezidivquote an der Läsion	<i>n/a</i>	18%	27%	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	43%	<i>n/a</i>	11%
Rezidivquote hepatisch	22%	67%	33%	38%	40%	15%	44%	22%
Rezidivquote lokal und systemisch	<i>n/a</i>	14%	33%	<i>n/a</i>	19%	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	33%
Rezidivquote systemisch	<i>n/a</i>	37%	7%	<i>n/a</i>	11%	20%	<i>n/a</i>	11%

Tabelle 4: Ergebnisse einiger Studien in der perkutanen Anwendung der RFA im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen. (*n/a* = Daten nicht verfügbar)

Es existiert inzwischen eine Vielzahl an Studien. Viele davon vergleichen dabei mehrere verschiedene Verfahren wie perkutanen und laparoskopischen Einsatz der RFA bzw. Einsatz intraoperativ nach Laparotomie. Weiterhin werden hepatische Metastasen verschiedener Primärtumoren (z.B. Mammakarzinom) innerhalb der Studien gleichbedeutend mitbehandelt. Die oben angeführten Zahlen beziehen sich ausschließlich auf die perkutane Anwendung.

Der Vergleich mehrerer Studien zeigt die große Schwankungsbreite der Daten. Einige der Studien sind in ihrer Auswertung lückenhaft. Insgesamt lässt sich jedoch eine hohe Rezidivquote von mindestens 50% konstatieren. Unsere eigenen Daten liegen innerhalb der Schwankungen der übrigen Daten. Das Follow-Up, also der Nachbeobachtungszeitraum ist in den meisten Studien sehr kurz, sofern er überhaupt angegeben ist. Die größte Varianz lag im Tumordurchmesser, wobei die durchschnittlich behandelte Tumorgroße sehr ähnlich war.

4.3. Beispielhafte Darstellung eines Verlaufs

Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft den zeitlichen Ablauf der hepatischen Metastasierung und die Ergebnisse der Tumorablation.

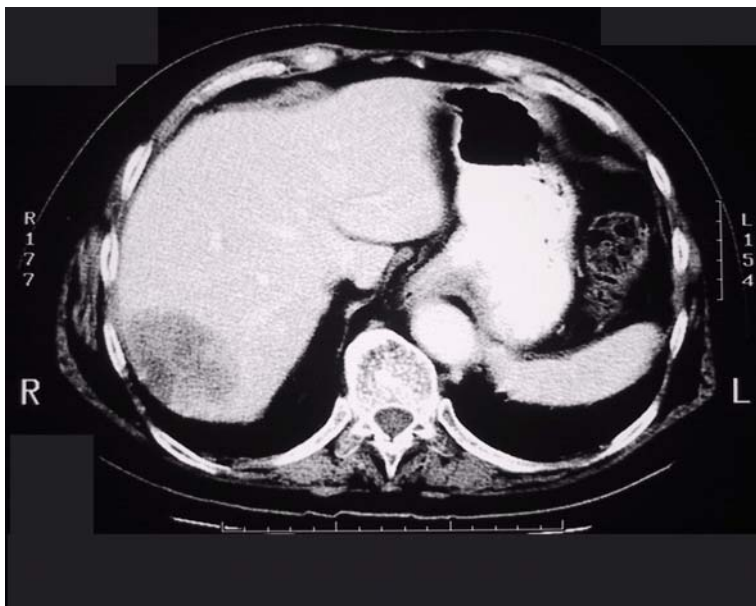


Abbildung 14: Zeitpunkt der Diagnosestellung einer hepatischen Filialisierung. Ausgedehnte Metastase in Segment 6/7



Abbildung 15: Kontrolle nach 7 Wochen. Bereits deutliche Progredienz des Befundes, zunehmende Polymorphie

Nach den oben gezeigten Aufnahmen erfolgte die Segmentresektion des befallenen Bereichs. Bereits 13 Monate später kam es am Resektionsrand zu einem Rezidiv. Da keine weiteren Metastasen vorlagen, entschlossen wir uns zur Thermoablation der verbliebenen Metastase.

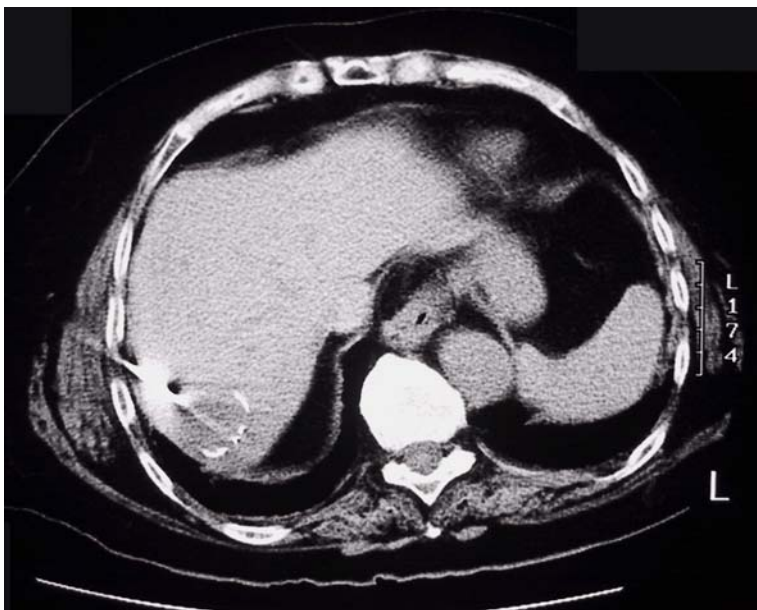


Abbildung 16: CT-gesteuertes Einführen der Ablationssonde. Man erkennt die ausgestellten Elektroden in Form eines Schirms



Abbildung 17: Kontrolle der erreichten Läsion am Folgetag. Es findet sich eine oedematöse Zone, die die Grösse der vorangegangenen Läsion übersteigt

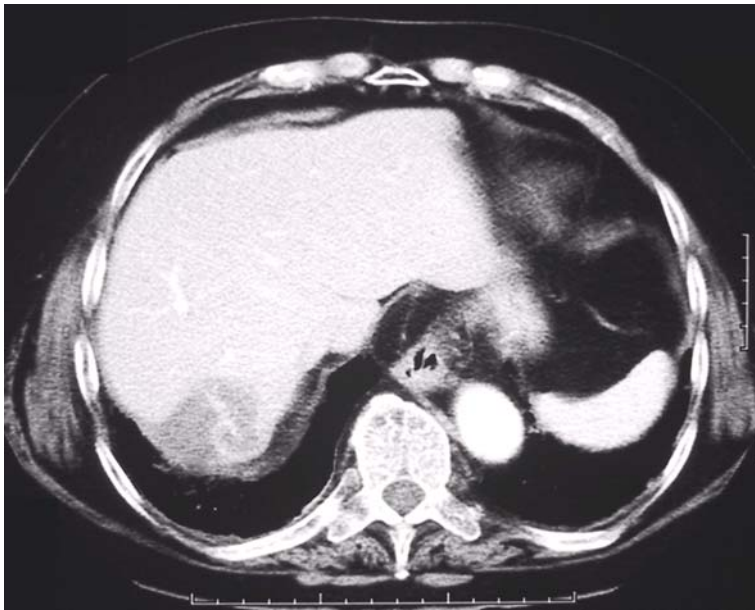


Abbildung 18: Kontrolle nach weiteren 7 Monaten. Die Läsion verliert an Grösse und erscheint homogener

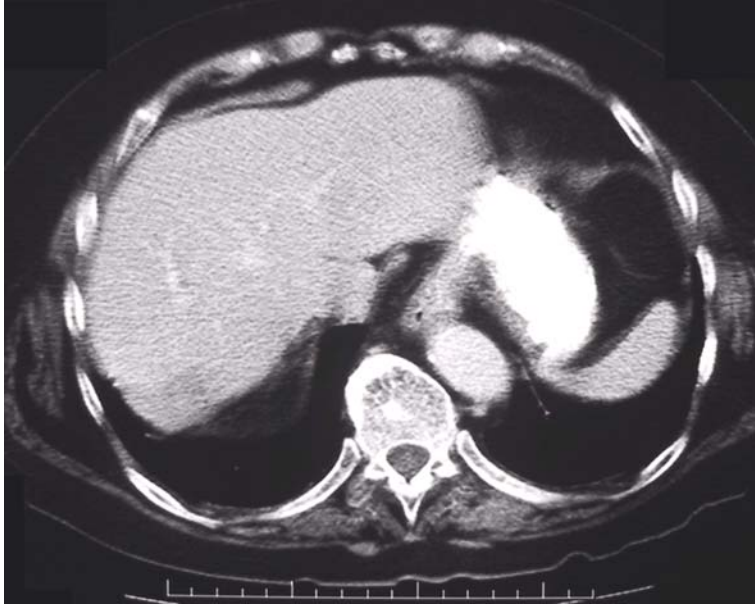


Abbildung 19: Kontrolle 13 Monate nach Thermoablation. Die Läsion ist noch unscharf abgrenzbar und hat weiter deutlich an Grösse abgenommen. Die Leber zeigt zu diesem Zeitpunkt keine weiteren Metastasen

Im gezeigten Fall kam es weitere 6 Monate später zum Auftreten pulmonaler Metastasen. Unter Chemotherapie gelang zunächst eine Teilremission, im weiteren Verlauf verstarb die Patientin an den Folgen einer systemischen Metastasierung.

5. Diskussion

Bei der Radiofrequenzablation handelt es sich um ein neueres Verfahren, das seit einigen Jahren Einzug in viele Kliniken gehalten hat. Studien befassen sich mit diesem Thema seit 1996. Initial wurden zunächst nur kleine Patientenzahlen, zwischen 10 und 30, untersucht. Mit zunehmender Verbesserung der Methode und aufgrund vielversprechender Ergebnisse hielt das Verfahren immer mehr Einzug in den Klinikalltag. Inzwischen existieren Ergebnisse aus den Jahren 2000 bis heute mit Kollektiven von 60 bis 150 Patienten mit dabei weit über 400 einzelnen und therapierten Metastasen. Eine lokale Tumorkontrolle bescheinigen diese Untersuchungen in 52 bis 94 Prozent aller Fälle. Zu weiteren Lebermetastasen kam es in 22 bis 75 Prozent. Im meist kurzen Beobachtungszeitraum variieren die Angaben zur Tumorfreiheit sehr stark. Sie reichen von 9 Prozent nach 12 Monaten bis 63 Prozent nach 10 Monaten bzw. 33 Prozent nach 23 Monaten. Ebenso stark variieren die Angaben zu den Überlebensraten. Sie reichen von 93 bis 100 Prozent nach einem Jahr über 61 bis 89 Prozent nach 2 Jahren bis zu 46 Prozent nach 3 Jahren. Insgesamt verfügen aber nur wenige Studien über entsprechend lange Beobachtungsintervalle. Es wäre wünschenswert, die behandelten Patienten möglichst vollständig zu erfassen und in prospektive und randomisierte Studien einzubeziehen. Diese liegen in der Literatur bisher nicht vor. Hohe Patientenzahlen bleiben zudem größeren Zentren vorbehalten.

5.1 Vorteile der Radiofrequenzablation

Die RFA hat in zahlreichen Studien ihre Möglichkeiten unter Beweis stellen können. Ihr Wirkungsgrad und ihre Einsatzmöglichkeiten wurden über die vergangenen Jahre kontinuierlich verbessert und erweitert. Sie ist dabei, die bisher angewandten lokalablativen Verfahren abzulösen.

Ihre Vorteile sind:

- **kostengünstiger Einsatz** im Vergleich zu einer offenen Operation (oder auch der Kryotherapie) durch eine deutlich verkürzte Hospitalisierung und einen wesentlich geringeren instrumentellen und personellen Aufwand (Gazelle GS. et al., 2004)
- **einfache Durchführbarkeit**. Die notwendigen Systeme zur Durchführung und Nachsorge stehen den meisten Kliniken zur Verfügung.

- **niedrige Komplikationsrate.**
- **hohe Effektivität**, vor allem unter Einhaltung der oben angesprochenen Richtlinien.
- **breit gefächerte Einsatzmöglichkeit**, auch bei Patienten, die einer chirurgischen Resektion nicht zur Verfügung stehen.

Nicht zuletzt erfüllt die RFA auch einen wichtigen psychologischen Effekt, indem sie den Patienten zeigt, dass etwas für sie getan wird.

5.2 Bedeutung für die Klinik:

Aus den oben genannten Gründen scheint es umso wichtiger, dass sich diese Methode auch in kleineren Kliniken mit der dafür nötigen Ausstattung weiter verbreitet - entsprechende Kenntnisse der Vorgehensweise und der Komplikationen vorausgesetzt - um das Verfahren einer größeren Patientenzahl zugänglich zu machen. Alleine die zuvor angesprochene Umfrage zeigt, wie uneinheitlich die RFA in Deutschland gehandhabt wird, obwohl Therapieempfehlungen dafür bereits von einer Interessengemeinschaft Radiofrequenzablation (IGRA) innerhalb der Arbeitsgemeinschaft interventionelle Radiologie (AGIR) erarbeitet wurden.

Hierbei scheint es geboten, im besonderen Interesse der Patienten und im Hinblick auf ein optimales Ergebnis, nach einheitlichen und bewährten Behandlungskriterien vorzugehen. Die große Schwankungsbreite, gerade im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle von 54 bis 92%, ist ein Indikator für die uneinheitliche Anwendung, sicher auch unter Berücksichtigung der Erfahrung des Operateurs. Verglichen mit den angesprochenen Studien liegen unsere eigenen Ergebnisse innerhalb der gängigen Parameter (unter Berücksichtigung des kleinen Kollektivs). Das zeigt, dass auch bei kleinen Patientenzahlen für den Einzelnen ein Erfolg erreichbar ist. Vorausgesetzt, der Operateur ist mit dem Verfahren ausreichend vertraut und die Nachsorge der Patienten ist gewährleistet, wäre somit eine flächendeckende Behandlung Betroffener gegeben. Zumindest sollte erwogen werden, bei entsprechender Indikation, den Patienten über diese Form der Behandlung zu informieren und einem geeigneten Krankenhaus zur weiteren Therapie zuzuführen.

6. Zusammenfassung

Die Leber ist häufiger Sitz einer Metastasierung im Rahmen eines primären kolorektalen Karzinoms. Die progrediente Metastasierung führt im weiteren Krankheitsverlauf häufig durch Tumorkachexie, Leberversagen und schließlich Multiorganversagen zum Tode des Patienten. Die Beseitigung der Metastasen kann die Lebensqualität und die Überlebenszeit der Patienten verbessern. In einigen Fällen führt sie auch zur Vollremission und erfüllt somit einen kurativen Zweck.

Bei der Therapie kommen verschiedene Verfahren in Betracht. Zuerst sollte immer die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion erwogen werden, da sie als einziges Verfahren einen kurativen Ansatz beinhaltet. Steht der Patient einer Resektion nicht zur Verfügung, was in etwa 70 – 80% der Fälle vorkommt, bleiben verschiedene systemische und lokalablative Verfahren. Zu den systemischen Therapien gehören Chemotherapien, Chemoembolisation und Immunotherapie, die jedoch eher der palliativen Therapie dienen. Als lokale Anwendung besteht ebenfalls die Möglichkeit einer Radiotherapie.

Die lokalablativen Verfahren zielen auf eine Beseitigung der Lebermetastasen ab. Eine lange Jahre praktizierte Methode ist die Kryotherapie, bei der die Metastasen mit Hilfe einer Krysonde eingefroren werden. Weitere Verfahren sind die perkutane Essigsäure- oder Alkoholinjektion sowie die Mikrowellenkoagulation. Einen besonderen Stellenwert unter den genannten Verfahren nimmt die Radiofrequenzablation ein. Die RFA ist die derzeit am häufigsten weltweit eingesetzte Methode da sie im Vergleich zu den übrigen Verfahren bei geringem Aufwand und deutlich reduzierten Kosten eine hohe Effektivität bei niedrigen Komplikationsraten bietet. Die RFA gewinnt auch weiterhin an Bedeutung, was sich auch in der Zahl der Publikationen zu diesem Thema widerspiegelt. Wurde das Verfahren zunächst nur zur Therapie von Lebermetastasen eingesetzt, findet sie heute bereits Einzug bei der Behandlung von Lungen-, Nieren- und Knochentumoren.

Die Durchführung ist standardisiert und auch in kleineren Kliniken mit entsprechender Ausrüstung durchführbar. Das Prinzip beruht auf einer thermischen Reaktion des Gewebes durch hochfrequenten Wechselstrom, der das Tumorgewebe auf über 100 Grad Celsius zu erhitzen vermag. Mehrere Arten von Elektroden kommen dabei zum Einsatz. Auch ihre Entwicklung wurde in den letzten Jahren vorangetrieben, was die

Effektivität der Methode weiter verbessern konnte. Das für den Patienten sehr schonende Verfahren erlaubt die Behandlung von aktuell bis zu 4 cm grossen Läsionen, aber auch deutlich grössere Herde wurden bereits durch überlappende Felder therapiert. Trotz einiger Einschränkungen, bietet die RFA einer Vielzahl von Patienten zumindest eine Verbesserung der Lebensqualität, in einigen Fällen sogar die völlige Remission der Grunderkrankung.

Die RFA ist damit ein kostengünstiges, komplikationsarmes, einfach und breit einsetzbares Verfahren, das zunehmend die übrigen lokalablativen Therapien ablösen wird.

Eine deutschlandweite Umfrage zeigte, wie sehr die Kliniken in Fragen der Indikation, Durchführung und den Ergebnissen der RFA auseinanderweichen. Eine Kommission hat sich deshalb bereits bemüht, einen einheitlichen Standard zu schaffen.

Die Durchführung der Therapie in unserem Haus geschah in Einklang mit den angesprochenen Richtlinien. Die Auswertung der in unserer Klinik durchgeführten Radiofrequenzablationen erlaubt dabei den Schluss, dass auch Kliniken, die diese Therapieform nicht schwerpunktmässig einsetzen, eine vergleichbare Erfolgsquote erreichen, die sich mit der größerer Zentren messen lässt.

7. Literaturverzeichnis:

- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004 Jun;239(6):818-25; discussion 825-7
- Abramson RG, Rosen MP, Perry LJ, Brophy DP, Raeburn SL, Stuart KE. Cost-effectiveness of hepatic arterial chemoembolization for colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy. *Radiology* 2000; 216: 485-491
- Aldrighetti L, Arru M, Angeli E, Venturini M, Salvioni M, Ronzoni M, Caterini R, Ferla G. Percutaneous vs. surgical placement of hepatic artery indwelling catheters for regional chemotherapy. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 513-517
- Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 344: 1255-1260
- Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231: 480-486
- Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, Emile JF, Bismuth H. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000; 232: 665-672
- Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, et al: Resection of non-resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509–522
- Becker D, Hansler JM, Strobel D, Hahn EG: Percutaneous ethanol injection and radio-frequency ablation for the treatment of nonresectable colorectal liver metastases - techniques and results, *Langenbecks Arch Surg.* 1999 Aug; 384(4):339-43
- Bilchik AJ, Wood TF, Allegra DP: Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: lessons learned.
- Birth M, Hildebrand P, Dahmen G, Ziegler A, Broring DC, Hillert C, Bruch HP: Present state of radio frequency ablation of liver tumors in Germany. *Chirurg.* 2004 Apr;75(4):417-23
- Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, McMillan RW, Aultman DF, McDonald JC. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surg* 1999; 65: 1183-1185

- Bolton JS, Fuhrman GM: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma, *Ann Surg.* 2000 May;231(5):743-51
- Buchegger F, Roth A, Allal A, Dupertuis YM, Slosman DO, Delaloye AB, Mach JP. Radioimmunotherapy of colorectal cancer liver metastases: combination with radiotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 910: 263-269
- Buchegger F, Allal AS, Roth A, Papazyan JP, Dupertuis Y, Mirimanoff RO, Gillet M, Pelegrin A, Mach JP, Slosman DO. Combined radioimmunotherapy and radiotherapy of liver metastases from colorectal cancer: a feasibility study. *Anticancer Res* 2000; 20: 1889-1196
- Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol* 2000; 45: 1023-1033
- Cervone A, Sardi A, Conaway GL. Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg* 2000; 66: 611-615
- Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, Lu LX, Zhang WZ, Yuan YF, Guo YP, Lin XJ, Li GH. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 74-78
- Chiappa A, Zbar AP, Biella F, Staudacher C: Survival after repeat hepatic resection for recurrent colorectal metastases, *Hepatogastroenterology.* 1999 Mar-Apr;46(26):1065-70
- Choi H, Loyer EM, DuBrow RA, Kaur H, David CL, Huang S, Curley S, Charnsangavej C. Radio-frequency ablation of liver tumors: assessment of therapeutic response and complications. *Radiographics* 2001; 21: S41-54
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, Lillemoie KD, Yeo CJ, Cameron JL: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases, *Ann Surg.* 2002 Jun;235(6):759-66
- Consiglieri L., dos Santos, I., Haemmerich D.: Theoretical analysis of the heat convection coefficient in large vessels and the significance for thermal ablative therapies. *Phys. Med. Biol.* **48** 2003 4125–4134
- Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, Hendler AL, Goin JE. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med* 2000; 41: 1673-1681
- Dick EA, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Gedroyc WMW: Ablative therapy for liver tumours, *Gut* 2002;50:733–739
- Diederich S, Hosten N: Percutaneous ablation of pulmonary tumours: state-of-the-art 2004, *Radiologe.* 2004 Jul;44(7):658-62

- Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P: Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases, *Br J Surg*. 2003 May;90(5):567-74
- Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G, Del Gaudio M, Nardo B, Cavallari A: Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival, *Arch Surg*. 2002 Oct;137(10):1187-92
- Fakih MG: 5-fluorouracil leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX) in the treatment of metastatic colon cancer with severe liver dysfunction. *Oncology*. 2004;67(3-4):222-4
- Figueras J, Valls C. The use of laparoscopic ultrasonography in the preoperative study of patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2000; 232: 721-723
- Fiorentini G, Rossi S, Dentico P, Meucci F, Bonechi F, Bernardeschi P, Cantore M, Guadagni S, De Simone M: Oxaliplatin hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a phase I-II clinical study. *Anticancer Res*. 2004 May-Jun;24(3b):2093-6
- Flieger D, Keller R, Fischbach W: Palliative treatment for colorectal cancer. *Internist* 2004 Jul;45(7):786-94
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases, *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309-18; discussion 318-21
- Gazelle GS, McMahon PM, Beinfeld MT, Halpern EF, Weinstein MC: Metastatic colorectal carcinoma: cost-effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation versus that of hepatic resection. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):729-39
- Gebaur B. Et al, Flexible Applikatoren zur Radiofrequenzablation, *Fortschr Roentgenstr* 2003; 175: 1720-1723
- Geoghan JG, Scheele J: Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999;86:158-169
- Glover C, Douse P, Kane P, Karani J, Meire H, Mohammadtaghi S, Allen-Mersh TG. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 476-484
- Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ et al.: N9741: Oxaliplatin(oxal) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin(LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer(CRC). Initial toxicity and response data from a GI Intergroup study. *American Society of Clinical Oncology* 2002

- Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS: Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter, *Radiology*. 1998 Dec;209(3):761-7
- Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancies: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174:323–331
- Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: Principles and techniques. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 129-147
- Giovannini M: Percutaneous alcohol ablation for liver metastasis, *Semin Oncol*. 2002 Apr;29(2):192-5
- Gruenberger T, Jourdan JL, Zhao J, King J, Morris DL. Reduction in recurrence risk for involved or inadequate margins with edge cryotherapy after liver resection for colorectal metastases. *Arch Surg* 2001; 136: 1154-1157
- Gruenberger T, Zhao J, King J, Chung T, Clingan PR, Morris DL. Echogenicity of liver metastases from colorectal carcinoma is an independent prognostic factor in patients treated with regional chemotherapy. *Cancer* 2002; 94: 1753-1759
- Gwyn K, Sinicrope FA: Chemoprevention of colorectal cancer, *Am J Gastroenterol*. 2002 Jan;97(1):13-21
- Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, Gallenbeck D, Stephan M, Popa C. Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 3403-3408
- Hammerstingl R.M., Schwarz W., Hochmuth K., Staib-Sebler E., Lorenz M., Vogl T. J.: Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie von Lebermetastasen: Positive versus negative Kontrastmittel *Radiologe* 2001 · 41:24–39
- Hanna NN: Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies. *Clin Colorectal Cancer*. 2004 Jul;4(2):92-100
- Harmon K, Ryan J, Biehl T, Lee F: Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;177:402–404
- Howell JD, McArdle CS, Kerr DJ, Buckles J, Ledermann JA, Taylor I, Gallagher HJ, Budden J. A phase II study of regional 2-weekly 5-fluorouracil infusion with intravenous folinic acid in the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 1997; 76: 1390-1393
- Howell JD, Warren HW, Anderson JH, Kerr DJ, McArdle CS: Intra-arterial 5 fluorouracil and intravenous folinic acid in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg* 1999; 165: 652-658

- Huang XQ, Huang ZQ, Duan WD, Zhou NX, Feng YQ. Severe biliary complications after hepatic artery embolization. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 119-123
- Iyer RB, Silverman PM, DuBrow RA, Charnsangavej C. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 3-13
- Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr, Menck HR, Winchester DP: The National Cancer Data Base. Report on colon cancer, *Cancer*. 1996 Aug 15;78(4):918-26
- Johns LE, Houlston RS: A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk, *Am J Gastroenterol*. 2001 Oct;96(10):2992-3003
- Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W: Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Br J Cancer*. 2000 Jun;82(11):1789-94
- Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 39-49
- Kessler A, Blank A, Merhav H, Orron D, Konikoff F, Oren R, Figer A, Marouani N, Weiss J, Gutman M, Graif M: Minimally invasive techniques in the treatment of liver tumors, *Isr Med Assoc J*. 2002 Dec;4(12):1106-10
- Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Ohta K, Yamaguchi T, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T, Ikari T, Yanagisawa A, Kato Y. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001; 34: 267-272
- Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, Makuuchi M: Surgery for multiple hepatic colorectal metastases, *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(2):84-91
- Kohnoe S, Endo K, Yamamoto M, Ikeda Y, Toh Y, Baba H, Tajima T, Okamura T. Protracted hepatic arterial infusion with low-dose cisplatin plus 5-fluorouracil for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Surgery* 2002; 131: S128-13
- Li L, Wu PH, Mo YX, Lin HG, Zheng L, Li JQ, Lu LX, Ruan CM, Chen L: CT arterial portography and CT hepatic arteriography in detection of micro liver cancer. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 225-227
- Link KH, Sunelaitis E, Kornmann M, Schatz M, Gansauge F, Leder G, Formentini A, Staib L, Pillasch J, Beger HG. Regional chemotherapy of nonresectable colorectal liver metastases with mitoxantrone, 5-fluorouracil, folinic acid, and mitomycin C may prolong survival. *Cancer* 2001; 92: 2746-2753

- Liu CL, Fan ST. Nonresectional therapies for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1997; 173: 358-365
- Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS: Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach", *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12): 3027-35
- Lode HN, Xiang R, Becker JC, Gillies SD, Reisfeld RA. Immunocytokines: a promising approach to cancer immunotherapy. *Pharmacol Ther* 1998; 80: 277-292
- Lorenz M, Staib-Sebler E, Hochmuth K, Heinrich S, Gog C, Vetter G, Encke A, Muller HH: Surgical resection of liver metastases of colorectal carcinoma: short and long-term results, *Semin Oncol*. 2000 Oct;27(5 Suppl 10):112-9
- Luna-Perez P, Rodriguez-Coria DF: The natural history of liver metastases from colorectal cancer, *Arch Med Res*. 1998 Winter;29(4):319-24
- Lygidakis NJ, Sgourakis G, Dedemadi G, Safioleus MC, Nestoridis J. Regional chemoimmunotherapy for nonresectable metastatic liver disease of colorectal origin. A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1085-1087
- Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A, Nordlinger B: Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies, *Ann Oncol*. 2001 Jul;12(7):887-94
- Malik U, Mohiuddin M. External-beam radiotherapy in the management of liver metastases. *Semin Oncol* 2002; 29: 196-201
- Mathur P, Allen-Mersh TG. Hepatic arterial chemotherapy for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 317-319
- Meloni MF, Goldberg SN, Livraghi T., et al., Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation, comparison of pulse inversion contrast-enhanced harmonic sonography, contrast-enhanced power doppler sonography and helical CT, *Am J. Roentgenol*. 2001; 177:375-380
- Morris DL: Surgery for liver metastases: How many? *ANZ J Surg* 2002; 72: 2
- Muller H, Nakchbandi W, Chatzissavvidis I, Valek V. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and chemoembolization with melphalan in the treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 652-661
- Neeleman N, Wobbes T, Jager GJ, Ruers TJ. Cryosurgery as treatment modality for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 325-359

- Nicoli N, Casaril A, Mangiante G, Ciola M, Hilal MA, Marchiori L: Surgical treatment for liver metastases from colorectal carcinoma: results of 228 patients. *Hepatogastroenterology*. 2004 Nov-Dec;51(60):1810-4
- Okano K, Yamamoto J, Okabayashi T, Sugawara Y, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Furukawa H, Muramatsu Y. CT imaging of intrabiliary growth of colorectal liver metastases: a comparison of pathological findings of resected specimens. *Br J Radiol* 2002; 75: 497-501
- Okuno K, Kaneda K, Yasutomi M. Regional IL-2-based immunochemotherapy of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1263-1267
- Okuno K, Hirai N, Takemoto Y, Kawai I, Yasutomi M. Interleukin-2 as a modulator of 5-fluorouracil in hepatic arterial immunochemotherapy for liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 487-491
- Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, Ellis LM. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol* 2002; 29:168-182
- Park JH, Nazarian LN, Halpern EJ, Feld RI, Lev-Toaff AS, Parker L, Wechsler RJ. Comparison of unenhanced and contrast-enhanced spiral CT for assessing interval change in patients with colorectal liver metastases. *Acad Radiol* 2001; 8: 698-704
- Parks RW, Garden OJ: Liver resection for cancer. *World J Gastroenterol*, 2001;7(6):766-771
- Pelosi E, Bar F, Battista S, Bello M, Bucchi MC, Alabiso O, Molino G, Bisi G. Hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable confined liver metastases: prediction of systemic toxicity with the application of a scintigraphic and pharmacokinetic approach. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 505-510
- Popov I, Lavrnjic S, Jelic S, Jezdic S, Jasovic A. Chemoembolization for liver metastases from colorectal carcinoma: risk or a benefit. *Neoplasma* 2002; 49: 43-48
- Primrose JN. Treatment of colorectal metastases: surgery, cryotherapy, or radiofrequency ablation. *Gut* 2002; 50: 1-5
- Rees M, John TG: Current status of surgery in colorectal metastases to the liver, *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):341-4
- Rehnan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST: Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials, *BMJ*. 2002 Apr 6;324(7341):813
- Revathy B. Iyer, Paul M. Silverman, Ronelle A. DuBrow and Chusilp Charnsangavej: Imaging in the Diagnosis, Staging, and Follow-Up of Colorectal Cancer, *AJR* 2002; 179:3-13

- Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD III, et al. Essential techniques for successful radiofrequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*. 2001;21:S17–S35
- Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Gignoux B, Frering B, Kaemmerlen P. Cryosurgery as a means to improve surgical treatment of patients with multiple unresectable liver metastases. *Anticancer Res* 2000; 20: 3785-3790
- Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchiano A, Fornari F, Quaretti P, Tolla GD, Ambrosi C, Mazzaferro V, Blum HE, Bartolozzi C: Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology*. 2000 Oct;217(1):119-26
- Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, Wobbes T. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Br J Surg* 2001; 88: 844-84
- Ruers T, Bleichrodt RP: Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results, *Eur J Cancer*. 2002 May;38(7):1023-33
- Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K: Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection?, *Chirurg*. 2001 May;72(5):547-60
- Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H.: Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriportography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2000; 24: 43-47
- Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 201-208
- Seifert JK, Morris DL. Indicators of recurrence following cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 234-240
- Seifert JK, Achenbach T, Heintz A, Bottger TC, Junginger T: Cryotherapy for liver metastases, *Int J Colorectal Dis*. 2000 Jun;15(3):161-6
- Shibata T, Imuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2002;223:331–337
- Sikma MA, Coenen JL, Kloosterziel C, Hasselt BA, Ruers TJ. A breakthrough in cryosurgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 870
- Sotsky TK, Ravikumar TS. Cryotherapy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 183-191
- Stubbs RS, Cannan RJ, Mitchell AW. Selective internal radiation therapy (SIRT) with ⁹⁰Yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 333-337

- Tacke J., Mahnken A., Roggan A. et al. Multipolar radiofrequency ablation, Fortschr. Roentgenstr. 2004;176:324-329
- Topal B, Kaufman L, Aerts R, Penninckx F: Patterns of failure following curative resection of colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2003 Apr;29(3):248-53
- Tranberg KG: Percutaneous ablation of liver tumours, Clinical Gastroenterology Vol. 18, No. 1, pp. 125–145, 2004
- Trübenbach J., Schmidt D., Pereira PL: Interventionell-radiologische Therapie bei Lebermetastasen. Zentralbl Chir 2003;128:920-927
- Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwigs- Maximilians-Universität und der Technischen Universität München Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge 2004
- Valls C, Andia E, Sanchez A, Guma A, Figueras J, Torras J, Serrano T: Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. Radiology 2001; 218: 55-60
- Wanebo HJ, Semoglou C, Attiyeh F, Stearns MJ Jr: Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases, Am J Surg. 1978 Jan;135(1):81-5
- Weinreich DM, Alexander HR. Transarterial perfusion of liver metastases. Semin Oncol 2002; 29: 136-144
- Wilson SM, Adson MA: Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers, Arch Surg. 1976 Apr;111(4):330-4
- Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Simpson D, McMasters KM: Radiofrequency ablation for unresectable hepatic tumors. Am J Surg. 2001 Dec;182(6): 552- 7
- Wood BJ, Ramkaransingh JR, Fojo T, Walther MM, Libutti SK. Percutaneous tumor ablation with radiofrequency. Cancer 2002; 94: 443-451
- Yoon SS, Tanabe KK: Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer, Surg Oncol. 1998 Nov-Dec;7(3-4):197-207
- Yoshidome H, Ito H, Kimura F, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Ohtsuka M, Kato A, Nukui Y, Miyazaki M: Surgical treatment for extrahepatic recurrence after hepatectomy for colorectal metastases. Hepatogastroenterology. 2004 Nov-Dec; 51(60):1805-9

Yuste AL, Aparicio J, Segura A, Lopez-Tendero P, Girones R, Perez-Fidalgo JA, Diaz R, Calderero V: Analysis of clinical prognostic factors for survival and time to progression in patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. Clin Colorectal Cancer. 2003 Feb;2(4):231-4

Zealley IA, Skehan SJ, Rawlinson J, Coates G, Nahmias C, Somers S. Selection of patients for resection of hepatic metastases: improved detection of extrahepatic disease with FDG pet. Radiographics 2001; 21: S55-69

8. Danksagung

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn Dr. med. B. Riecke, Berlin, für seine Hilfestellung bei der Literaturbeschaffung und seine konstruktive Kritik. Mein weiterer Dank gebührt Herrn Dr. med. T. Opitz, Ravensburg, für seine Anregungen zur inhaltlichen und formellen Strukturierung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. B. Steidle, Ravensburg, für die Überlassung des Themas und seine Kritik und Hilfestellung, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.