

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Vergleich dreier Mikrowellenablationssysteme für die  
minimal-invasive Lebertumorthherapie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Erhard, Ludwig

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Clasen

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Plentz

Tag der Disputation: 20.07.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Epidemiologie der Lebermalignome .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Therapie primärer Lebertumoren .....</b>	<b>3</b>
1.2.1 Chirurgische Resektion und Transplantation.....	4
1.2.2 Medikamentöse- und Strahlentherapie.....	6
1.2.3 Lokale Chemotherapien .....	7
1.2.4 Thermoablative Verfahren .....	7
<b>1.3 Therapie sekundärer Lebertumoren.....</b>	<b>10</b>
1.3.1 Chirurgische Resektion .....	10
1.3.2 Systemische Chemotherapie.....	11
1.3.3 Lokale Chemotherapien .....	12
1.3.4 Thermoablative Verfahren .....	13
<b>2. Mikrowellenablation .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Theoretische Grundlagen der Mikrowellenablationstechnik.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Technik der Mikrowellenablation.....</b>	<b>15</b>
2.2.1 Mikrowellenablationssysteme.....	17
2.2.2 Generatoren und Kabel .....	17
2.2.3 Antennen .....	18
<b>2.3 Einsatzgebiet „Leber“.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4 Vorteile .....</b>	<b>19</b>
<b>2.5 Nachteile .....</b>	<b>21</b>
<b>2.6 Durchführung .....</b>	<b>21</b>
<b>3. Fragestellung .....</b>	<b>22</b>
<b>4. Material und Methoden.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 Technische Ausrüstung .....</b>	<b>23</b>
4.1.1 Valleylab Covidien - Evident MW Ablation System .....	23

4.1.2	Microsulis Acculis Microwave Tissue Ablation System .....	24
4.1.3	Medwaves AveCure Microwave Ablation System .....	24
<b>4.2</b>	<b>Versuchsobjekt Leber.....</b>	<b>25</b>
<b>4.3</b>	<b>Materialien .....</b>	<b>25</b>
<b>4.4</b>	<b>Ausschlusskriterien.....</b>	<b>26</b>
<b>4.5</b>	<b>Studiendesign .....</b>	<b>26</b>
<b>4.6</b>	<b>Experimenteller Ablauf.....</b>	<b>28</b>
<b>4.7</b>	<b>Auswertung .....</b>	<b>29</b>
<b>4.8</b>	<b>Statistische Analyse .....</b>	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
<b>5.1</b>	<b>Einzelgerät-Analyse.....</b>	<b>32</b>
5.1.1	Covidien.....	32
5.1.1.1	1-Sonde-Versuche .....	32
5.1.1.2	3-Sonden-Versuche .....	33
5.1.2	Medwaves .....	33
5.1.3	Acculis .....	35
<b>5.2</b>	<b>Geräte-vergleichende Analyse.....</b>	<b>38</b>
5.2.1	Ablationszeit: 5 Minuten .....	39
5.2.2	Ablationszeit: 10 Minuten .....	42
5.2.3	Maximale Zeit .....	45
<b>5.3</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>48</b>
<b>6.1</b>	<b>Geometrie der Ablationszonen .....</b>	<b>50</b>
<b>6.2</b>	<b>Volumen der Ablationszonen.....</b>	<b>52</b>
<b>6.3</b>	<b>Ablationszeit.....</b>	<b>54</b>
<b>6.4</b>	<b>Limitationen der Studie .....</b>	<b>56</b>
<b>6.5</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>60</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>62</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BCLC .....	Barcelona Clinic Liver Cancer
CCC .....	Cholangiozelluläres Karzinom
CT .....	Computertomographie
EGF .....	Epidermal growth factor
GHz.....	Gigahertz
Gy .....	Gray
HCC .....	Hepatozelluläres Karzinom
HIA.....	Hepatische intraarterielle Chemotherapie
Hz .....	Hertz
MHz .....	Megahertz
MRT .....	Magnetresonanztomographie
MW .....	Mittelwert
MWA.....	Mikrowellenablation
PEI .....	Perkutane Ethanolinjektion
RF .....	Radiofrequenz
StAbw .....	Standartabweichung
TACE .....	Transarterielle Chemoembolisation
5-JÜR.....	Fünf-Jahres-Überlebensrate

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: "Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).....</i>	<i>4</i>
<i>Abbildung 2: Behandlung verschiedener Tumorstadien des hepatozellulären..... Karzinoms.....</i>	<i>9</i>
<i>Abbildung 3: Leberdurchblutung [114].....</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 4: Ablationsfeld RF- vs. MWA.....</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 5: Skalpell, Führungsröhrchen, Schieblehre.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 6: 3-Sonden-Versuchsanordnung mit Sondenabstand 1,5 cm.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 7: Ablationszone .....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 8: Medwaves Mikrowellenablation.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 9: Die Graphen zeigen die Versuchsergebnisse bezüglich des ..... errechneten Volumens der Ablationszone in Abhängigkeit von der Zeit.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 10: Die Graphen zeigen die Versuchsergebnisse bezüglich der ..... errechneten Kurzachse der Ablationszone in Abhängigkeit von der Zeit.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 11: Die Graphen zeigen das mittlere Volumen, den Sphärizitätsindex b/a sowie den Kurzachsen-Durchmesser nach 5 Minuten Ablationszeit .....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 12: Die Graphen zeigen die Volumina, Sphärizitätsindex b/a sowie Kurzachsen-Durchmesser nach 10 Minuten Ablationszeit .....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 13: Die Graphen zeigen die Volumina, Sphärizitätsindex b/a sowie Kurzachsen-Durchmesser nach maximaler Zeit.....</i>	<i>46</i>

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Darstellung der verwendeten Mikrowellenablationssysteme .....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 2: Versuchsprotokoll .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 3: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) des Volumens [cm<sup>3</sup>], des Sphärizitätsindex b/a und des Kurzachsen-Durchmessers [mm] in Abhängigkeit von der Ablationszeit [min] bei konstanter Leistung von 45 Watt .....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 4: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) des Volumens [cm<sup>3</sup>], des Sphärizitätsindex b/a und des Kurzachsen-Durchmessers [mm] in Abhängigkeit von der Ablationszeit [min] bei konstanter Leistung von 32 Watt. ....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 5: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) des Volumens [cm<sup>3</sup>], des Sphärizitätsindex b/a und des Kurzachsen-Durchmessers [mm] in Abhängigkeit von der Ablationszeit [min] bei Leistungseinstellungen von 60, 90 und 180 Watt.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 6: Mittels linearer Regression errechnete Gleichungen für Volumen, Sphärizitätsindex b/a und Kurzachsen-Durchmesser.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 7: Tukey Kramer Post hoc - Auswertung der Ablationsvolumina, Sphärizitätsindex b/a und der Kurzachsen-Durchmesser nach fünf Minuten bei maximaler Leistung.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 8: Tukey Kramer Post hoc - Auswertung der Ablationsvolumina, des Sphärizitätsindex b/a und der Kurzachsen-Durchmesser nach zehn Minuten bei maximaler Leistung.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 9: Tukey Kramer Post hoc - Auswertung der Ablationsvolumina, des Sphärizitätsindex b/a und der Kurzachsen-Durchmesser nach maximaler Zeit und bei maximaler Leistung .....</i>	<i>47</i>

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Lebermalignome

Die malignen Leberraumforderungen unterteilt man in primäre und sekundäre Tumoren. Zu den primären Lebermalignomen gehören das hepatozelluläre (HCC), das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), das embryonale Hepatoblastom und das Angiosarkom. Das HCC stellt mit ca. 75 % den Hauptanteil der primären Lebertumoren und ist insgesamt der fünfthäufigste Tumor weltweit. Das HCC weist eine Inzidenz von 1-7 pro 100,000 Einwohner, sowie eine Mortalität von 250,000 Todesfällen pro Jahr auf. Die geographische Ausbreitung gestaltet sich uneinheitlich und lässt sich grob in drei Gruppen zuordnen [1]. Die höchste Inzidenz wird in Teilen Afrikas und Asien mit mehr als 30/100,000 Einwohner beobachtet. Das Risiko ist mit einer Inzidenzrate von zehn bis 20 pro 100,000 Einwohner in Japan und Südeuropa erhöht, wohingegen Nord-/Südamerika, Australien, Indien und Nordeuropa mit einer Inzidenz von 5-10/100,000 zu den Niedrigrisikogebieten zählen. Jedoch steigt die Zahl der Neuerkrankungen in Europa und der USA an. HCC treten bei Männern etwa drei- bis viermal häufiger auf als bei Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt in Afrika und Asien zwischen dem dritten und vierten Lebensjahrzehnt, in Europa und USA zwischen der fünften und sechsten Dekade [2-4].

70-90 % aller HCC entwickeln sich auf Basis einer vorbestehenden Leberzirrhose. Dies erklärt auch die hohe Prävalenz in Ländern wie Asien und Afrika, in denen eine hohe Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektionsrate zu beobachten ist. Das absolute HCC-Risiko beträgt bei Patienten mit Hepatitis C bis zu 55 % und bei Patienten mit Hepatitis B/D bis zu 50 %.

In Europa dagegen stellt die alkoholinduzierte Leberzirrhose die häufigste Ursache für die Entstehung eines HCCs dar. Aber auch andere Ursachen wie  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel, Autoimmunhepatitis, Häm siderose, Morbus Wilson, primäre biliäre Zirrhose oder Toxine (z.B. Aflatoxine, Nikotin), spielen eine Rolle

bei der Entstehung eines HCCs. Desweiteren wird ein Zusammenhang bei der Entstehung eines HCCs zwischen Diabetes mellitus und der nichtalkoholischen Steatohepatitis, der „Non-alcoholic fatty liver disease“, diskutiert [5, 6].

In vielen Fällen ist der Tumor bei Diagnosestellung inoperabel, da er meist im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird. Aktuell werden ca. 46 % in frühen Stadien diagnostiziert. Bei palliativer Therapie liegt die mediane Überlebenszeit bei sechs bis zwölf Monaten. Nach Lebertransplantation beträgt die 5-JÜR 40-70 %, nach lokalablativer Therapie, wie der RF Ablation, ca. 50 % [4, 7-9].

Sekundäre Lebermalignome, in Form von Metastasen, treten weitaus häufiger auf als die primären Lebertumoren [2]. Auf Grund der Größe und der doppelten Blutversorgung durch die Arteria hepatica und die Vena portae ist die Leber besonders empfänglich für die Invasion von Tumorzellen. In der Mehrzahl der Fälle metastasieren Tumoren des Gastrointestinaltrakts über die Pfortader in die Leber. Desweiteren stammen Lebermetastasen in absteigender Häufigkeit von Malignomen folgender Organe: Pankreas, Mamma, Lunge. Seltener metastasieren Tumoren der Schilddrüse, der Prostata und der Haut in die Leber [10, 11].

Eine wichtige Untergruppe dieser sekundären Raumforderungen stellen die kolorektalen Metastasen dar. Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickeln in bis zu 50 % der Fälle hepatische Metastasen [12]. Die jährlichen Neuerkrankungen des kolorektalen Karzinoms liegen bei circa 1,000,000 Fällen weltweit. In den USA und in Europa werden pro Jahr ca. je 150,000 solcher Tumoren neudiagnostiziert [12, 13].

In Deutschland erkranken pro Jahr knapp 500,000 Patienten an malignen Tumoren. Neben dem Bronchialkarzinom ist das kolorektale Karzinom die häufigste Krebstodesursache. Es ist hinter dem Mamma-Karzinom bei Frauen und dem Prostata-Karzinom bei Männern der jeweils zweithäufigste Tumor [14]. Die 5-JÜR bei potentiell resektablen, aber unbehandelten kolorektalen Lebermetastasen beträgt 3 % [12], wohingegen nach Resektion eine Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 16 bis 50 % erwartet wird [15, 16].

## 1.2 Therapie primärer Lebertumoren

Die Therapie richtet sich nach der Ausbreitung und Größe des Tumors sowie dem Allgemeinzustand des Patienten. Für die Wahl der Therapie empfiehlt sich die „Barcelona Clinic Liver Cancer“ (BCLC) Staging- und Behandlungsskala. Basierend auf mehreren Kohorten- und randomisierten Studien, analysiert durch die „Barcelona group“, entstand ein System, das die Klassifizierung mit einer Therapieempfehlung verknüpft (siehe Abbildung 1) [17-19]. Es berücksichtigt das Tumorstadium, die Leberfunktion, den Allgemeinzustand sowie krankheitsspezifische Symptome und verbindet diese mit einem Behandlungsalgorithmus. In der Regel ist für Patienten im Stadium 0 mit einem sehr früh diagnostizierten HCC die chirurgische Resektion das Mittel der Wahl. Bei Patienten im Stadium A mit HCC im Frühstadium wird ein radikales Therapieregiment empfohlen, das heißt Resektion, Transplantation oder die perkutane Tumorablation. Für Patienten im Stadium B mit einem fortgeschrittenen, nicht metastasierten HCC wird eine Chemoembolisation empfohlen. Im Stadium C bei hepatozellulärem Karzinom im fortgeschrittenen Stadium mit Pfortaderinvasion wird die Behandlung mit Sorafenib empfohlen. Im Endstadium D bei Fernmetastasen steht die symptomatische Therapie im Vordergrund [20]. Natürlich erfasst die BCLC-Skala nicht alle Patienten und jeder Fall sollte individuell betrachtet werden, dennoch dient sie in vielen Fällen als hilfreiche Leitlinie. In einer Arbeit von Cillio et al. wurden verschiedene Klassifikations- und Stagingansätze miteinander verglichen, unter den die BCLC-Klassifikation die genaueste Einteilung der Patienten bezüglich Überlebenszeit zeigte [21].

## BCLC Behandlungsstrategien (HCC)

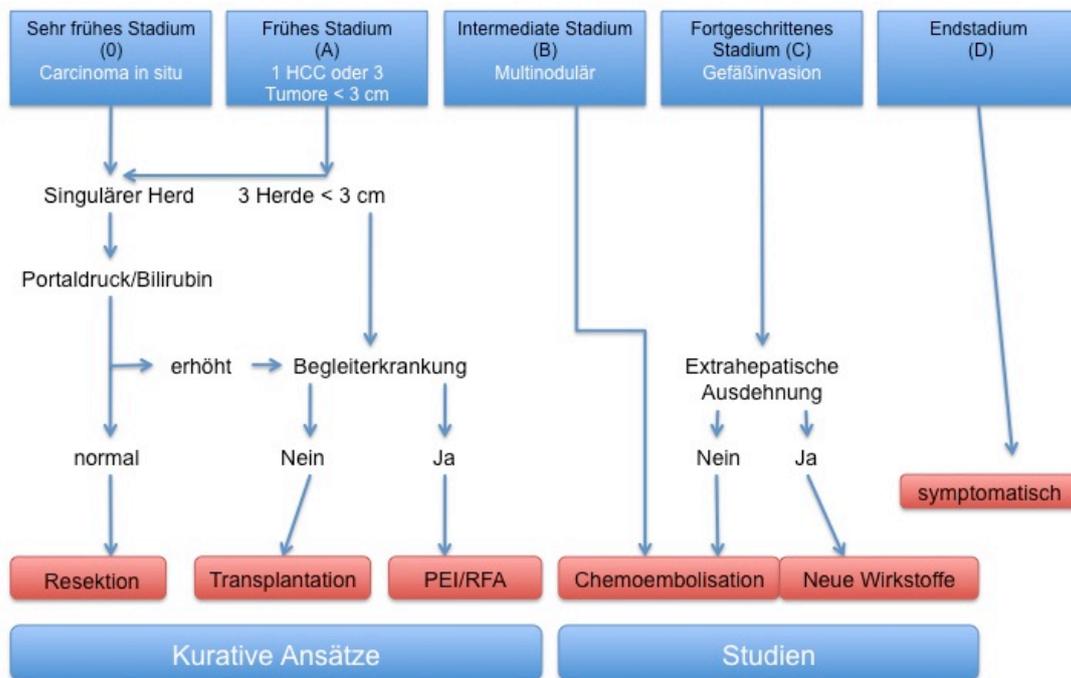


Abbildung 1: "Barcelona Clinic Liver Cancer" (BCLC) Staging- und Behandlungsskala [17, 21]

### 1.2.1 Chirurgische Resektion und Transplantation

Die Therapie der Wahl bei nicht-zirrhosischem bedingtem HCC ist die chirurgische Resektion. Bei vollständiger Resektion wird eine 5-JÜR von bis zu 50 % erreicht [22, 23]. Eine R0-Resektion ist lediglich bei 10 bis 30 % der Patienten möglich. Der Grund dafür liegt im langen asymptomatischen Wachstum von primären Lebertumoren, weshalb Lebertumoren meist erst im fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert werden [24].

Die Rezidivrate nach Resektion wird in der Literatur mit bis zu 80 % nach 5 Jahren angegeben. Hierbei unterscheidet man Früh-Rezidive, die etwa zwei Drittel ausmachen, von Spät-Rezidiven, die vor allem auf de-novo Tumoren zurückzuführen sind [25].

Betrachtet man die zirrhotisch bedingten HCC, so ist die Therapie der Wahl die Transplantation. Bedingungen für eine Lebertransplantation ist die Erfüllung der Milan-Kriterien (d.h.: Einzelherd < 5 cm oder maximal 3 Herde < 3 cm, keine Gefäßinvasion, keine extrahepatische Metastasierung). Die Transplantation erreicht eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 70 % bei einer Rezidivwahrscheinlichkeit von 5-15 % [26]. Durch den Mangel an Spenderorganen ist diese Therapieform jedoch häufig limitiert.

Diese beiden genannten Therapieoptionen stellen gegenwärtig nicht mehr die einzigen kurativen Behandlungsmöglichkeiten dar, da auch andere Optionen als Primärtherapie zum Einsatz kommen. Lokalablative Verfahren, wie die Mikrowellen- oder Radiofrequenzablation, sind mittlerweile als kurative Therapieverfahren anerkannt [27]. Vergleicht man Studien untereinander, so zeigt sich in sehr frühen Tumorstadien (BCLC 0/A) kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Resektion und thermischen Ablationsverfahren [28]. So liegen die 5-JÜR nach RF Ablation für Patienten mit Child-Pugh-A Leberzirrhose und einem einzelnen Lebertumor mit einem Durchmesser unter 2 cm bei 83 % und für Patienten mit einem Tumordurchmesser zwischen 2 und 5 cm bei 76 %. Im Vergleich dazu liegt die 5-JÜR nach Mikrowellenablation für Child-Pugh-A Patienten mit einem Einzelherd < 4 cm bei 87 % [29]. Die chirurgische Resektion erzielt vergleichbare Ergebnisse [30]. Ein Vorteil der chirurgischen Resektion in frühen Stadien liegt in der besseren Beurteilung der pathologischen Morphologie des Tumors. Dies ist bei ablativen Verfahren nur möglich, wenn vor der Ablation eine Biopsie entnommen wird. Allerdings ist im Falle eines falsch negativen Biopsieergebnisses keine erneute Biopsie möglich und zudem ist die Gefahr einer Tumorverschleppung gegeben. Kommt jedoch der Patient für eine Transplantation nicht in Frage, spielt die Pathologie für die Behandlung keine Rolle und somit ist die thermische Ablation in solchen Fällen als gleichwertige kurative Alternative zu sehen. Neben der oben genannten hohen Rezidivrate stellen eine unzureichende Restfunktion der Leber sowie mögliche schwere Begleiterkrankungen des Patienten weitere limitierende Faktoren einer chirurgischen Resektion dar. Die Mortalitätsrate nach konventioneller Resektion

ist wie auch nach perkutaner Ablation gering (bis ca. 1 %), allerdings ist die Hospitalisationsdauer nach perkutaner Ablation deutlich geringer verglichen mit der chirurgischen Resektion [8].

### **1.2.2 Medikamentöse- und Strahlentherapie**

Bei der Behandlung des HCCs spielt die systemische Chemo- oder Hormontherapie aufgrund ihrer niedrigen Ansprechraten nur eine untergeordnete Rolle. Die Kombinationstherapie aus Cisplatin, Interferon Alfa, Doxorubicin und 5-Fluorouracil ist eines der erfolgversprechensten Chemotherapeutika bei Lebertumoren, weist jedoch nur eine Ansprechrate von ca. 26 % auf [31]. Auch die klassische Strahlentherapie stellt bei Lebertumoren keine vielversprechende Option dar, da das Lebergewebe grundsätzlich eine geringe Strahlentoleranz aufweist. Die maximal einsetzbare Dosis liegt bei ca. 30 Gy und ist durch eine mögliche Schädigung des funktionellen Lebergewebes im Sinne zirrhotischer Veränderungen noch weiter herabgesetzt [32]. Jüngere Studien sehen jedoch einen Bedeutungsgewinn der Strahlentherapie bei Lebertumoren in fortgeschrittenen Stadien. Neuere Entwicklungen, wie zum Beispiel die „Stereotactic Body Radiotherapy“, versprechen eine genauere Fokussierung des Tumorherds wodurch die Dosis erhöht werden kann, ohne das umliegende Gewebe zu stark zu schädigen [33]. Eine weitere Strahlenanwendung bei fortgeschrittenem HCC ist die selektive interne Radiotherapie (SIRT). Hierbei erfolgt eine transarterielle Injektion von kleinen, mit dem Betastrahler Yttrium-90 beladenen Partikeln über die Leberarterie bis zu dem Zieltumor. Eine türkische Studie ergab hierzu eine 55 %ige Ansprechrate [34]. Bei nicht-resektablen fortgeschrittenen HCCs, die an thermosensiblen Strukturen wie Leberhilus oder größeren Gefäßen lokalisiert sind, stellt die Brachytherapie eine mögliche Therapiemodalität dar. Hierbei wird an Hand radioaktiver Strahlung aus kürzester Entfernung Tumorgewebe bestrahlt, die oben aufgeführten Nachteile können somit reduziert werden [35].

### **1.2.3 Lokale Chemotherapien**

Lokale Chemotherapien haben seit Jahrzehnten einen gewissen Stellenwert in der HCC-Therapie. Praktisch angewendet wird neben der hepatischen intraarteriellen Chemotherapie (HIA) noch die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Letztere wird von der BCLC für Patienten im Stadium B empfohlen.

Das Prinzip der TACE beruht auf einer intraarteriellen Injektion von Chemotherapeutika mit anschließender Embolisation der tumorversorgenden Gefäße [36]. Ziel dieses Verfahrens ist es den Tumor von der Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr abzukapseln und möglichst große Tumornekrosen zu erzielen. Die Verteilung des Medikamentes wird durch die Embolisation reduziert, wodurch eine stärkere lokale und eine schwächere systemische Wirkung erreicht werden kann [37]. Bei der HIA wird ein Chemostatika direkt in die Arteria hepatica injiziert, eine Embolisation wird dabei nicht durchgeführt.

Die Ansprechrate einer TACE liegt, ähnlich wie bei der HIA, bei circa 50 %. Die 5-JÜR wird mit circa 26 % angegeben [38, 39].

In einer Studie von Llovet et al. ergibt sich für Patienten mit nicht resektablem HCC ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur systemischen Chemotherapie [40]. Vor Lebertransplantationen zeigt sich ebenfalls ein Vorteil bezüglich der Ansprechraten [40]. Die TACE wird im klinischen Alltag zur palliativen Behandlung hepatozellulärer Karzinome angewendet [41].

### **1.2.4 Thermoablative Verfahren**

Eine weitere Gruppe stellen die thermoablativen Verfahren dar. Hierbei wird mittels Temperaturveränderungen eine Koagulation des Tumorgewebes mit Sicherheitsrand angestrebt.

Die ersten klinisch eingesetzten thermoablativen Therapien wurden in den 1970er Jahren mit der Kryoablation begonnen. An Hand von im Tumor platzierten Sonden wird mittels flüssigen Stickstoffs eine Vereisung des Tumors erreicht, die zur Zerstörung des Tumors führt [42]. Zu den Vorteilen der

Kryoablation zählen die großen Ablationszonen (bis zu 10 cm Durchmesser), Schmerzfreiheit während der Behandlung und die gute Steuerbarkeit der Größe der Ablationszone. Außerdem können mehrere Läsionen behandelt werden und eine Ablation in der Nähe großer Gefäße ist möglich [43, 44]. In einer Studie von Shimizu et al. betrug die 1-, 3- und 5-JÜR nach Kryoablation eines HCC mit einem Durchmesser unter < 4,5 cm 93 %, 79 % bzw. 40 % und ist daher mit dem Outcome nach Resektion vergleichbar [45, 46]. Zu Beginn war für die Durchführung der Kryotherapie noch eine Laparotomie nötig. Studien belegen jedoch, dass dieses Verfahren auch laparoskopisch oder perkutan durchgeführt werden kann [42]. Die zuvor hohen Komplikationsraten, bis zu 40 %, konnten somit deutlich minimiert werden. Die Rezidivrate nach 15 Monaten ist mit bis zu 13 % dennoch höher als bei anderen Thermoablations-Techniken [47].

Die Kryoablation wurde, auf Grund der hohen Komplikations- und Rezidivrate, in den letzten zwanzig Jahren zunehmend von anderen thermoablativen Verfahren abgelöst. Vor allem die RF Ablation hat in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung in der perkutanen Behandlung von Lebertumoren gewonnen. Hierbei wird durch lokaler Applikation von hochfrequentem Wechselstrom (Radiofrequenzbereich 365 - 480 kHz) eine Hitzekoagulation herbeigeführt. In einer prospektiven Studie von WU et al. betrug die 1-, 3 und 5-JÜR nach Behandlung eines HCCs (mittlerer Durchmesser  $3,6 \pm 1,4$  cm) mittels RF Ablation 85 %, 60 % beziehungsweise 47 % [48]. Im Vergleich mit der PEI erreicht die RF Ablation bei Patienten mit Child-Pugh A/B Leberzirrhose und einem HCC mit einem Durchmesser unter 2,5 cm nach drei Jahren eine 28 %ig höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Zudem ist ein lokales Rezidiv nach RF Ablation um 63 % weniger wahrscheinlich als nach PEI. Die Komplikationsrate dagegen ist bei der RF Ablation zwar höher, im Hinblick auf schwerwiegende Komplikationen, die weitere Behandlungen nach sich ziehen, konnte jedoch kein Unterschied festgestellt werden [49].

In den letzten Jahren hat sich die Mikrowellenablation zu einem wichtigen Bestandteil der ablativen Lebertherapie entwickelt. In bisherigen Studien erzielte die Mikrowellenablation, im Hinblick auf Ansprech-, Rezidiv- und Überlebensrate, ähnlich gute Ergebnisse wie die RF Ablation. Die

Mikrowellenablation ist in der Lage größere Ablationszonen zu erzeugen, wohingegen die RF Ablation kugelförmiger arbeitet [50, 51].

Andere thermoablative Verfahren sind die Laser- und Ultraschalltherapie. Insbesondere die Ultraschall-Ablation gilt als erfolgversprechendes Ablationsverfahren, wobei die Nachteile gegenwärtig noch überwiegen: Die Behandlung ist sehr schmerzhaft und kann zu Verbrennungen führen, außerdem ist die Ablationsgröße stark abhängig von der Lokalisation des Tumors [52].

Gegenüber der Resektion liegen die Vorteile dieser genannten Therapien in der geringen Mortalität und Morbidität, einer kürzeren Krankenhausverweildauer, Wiederholbarkeit, den geringeren Kosten und der Therapieüberwachung durch Bildgebung [53, 54]. Das Einsatzgebiet dieser Verfahren ist groß, vor allem werden sie zunehmend bei inoperablen Patienten als Einzeltherapie oder auch in Kombination mit anderen Therapieformen eingesetzt.

In einer Studie von Meza-Junco et al. werden die einzelnen lokalen Therapieformen für unterschiedliche hepatozelluläre Tumorausbreitungen zusammengefasst und vorgeschlagen (Abbildung 2) [55].

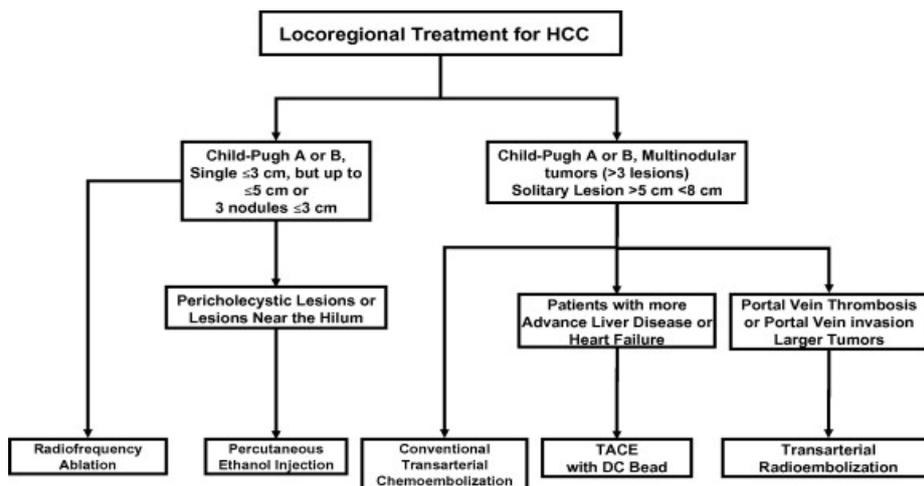


Abbildung 2: Behandlung verschiedener Tumorstadien des hepatozellulären Karzinoms

### **1.3 Therapie sekundärer Lebertumoren**

Wie bereits dargestellt treten Lebermetastasen weitaus häufiger auf als primäre Lebertumoren. Die mediane Überlebenszeit unbehandelter Patienten mit Lebermetastasen beträgt je nach Lokalisation, Primärtumor und Ausmaß der Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt zwischen zwei und acht Monaten [56]. Bei den meisten Primärtumoren, die Lebermetastasen ausgebildet haben, zeigt sich bereits ein Multiorganbefall. Eine Ausnahme stellen hierbei kolorektale Karzinome dar, deren Tumorausbreitung sich in vielen Fällen auf die Leber beschränken kann.

#### **1.3.1 Chirurgische Resektion**

Die Therapie der Wahl von Lebermetastasen stellt, wie schon bei den primären Leberraumforderungen, die chirurgische Resektion dar. Anzahl, Größe und Ausdehnung der Metastasen sowie vorbestehende Lebererkrankungen und funktionsfähiges Lebergewebe bestimmen das chirurgische Vorgehen [57].

Folgende Fakten müssen erfüllt sein, um eine Resektion von Lebermetastasen zu rechtfertigen:

- mögliche R0-Resektion, eventuell in Kombination mit ablativen Verfahren oder neoadjuvanter Chemotherapie zur Tumorregression bei initial zu großer Tumormasse
- Operabilität des Patienten
- Ausreichendes funktionelles Leberparenchym nach der Resektion (25 % bei gesundem Lebergewebe bzw. 50-60 % bei Patienten mit Leberzirrhose)

Für die Operabilität sind Ort, Anzahl und das Gesamtvolumen der Lebermetastasen entscheidende Kriterien. So liegt die 5-JÜR bei Befall eines Leberlappens bei ca. 50 % und bei bilateralem Befall mit mindestens 5 Metastasen bei bis zu 40 % [57, 58].

Das zusätzliche Auftreten von extrahepatischen Metastasen stellt keine absolute Kontraindikation für eine Resektion dar, soweit es möglich ist diese

Tumoren vollständig zu entfernen. In diesem Fall beträgt die 5-JÜR zwischen 25 und 35 % [59, 60].

Derzeit können, unter Berücksichtigung der Indikationen und Kontraindikationen, etwa 10-20 % der Patienten mit Lebermetastasen primär chirurgisch behandelt werden. Dieser Anteil kann durch neoadjuvante Chemotherapien auf ca. 20-40 % erhöht werden [57].

Die Mortalitätsrate bei chirurgischer Resektion beträgt bis zu 7 % [61]. Mögliche tödliche Komplikationen sind Sepsis, Hämorrhagien, Herzinfarkt oder Leberversagen. Häufiger kommt es zu Gallenblaseneröffnungen, Fisteln, Abszessen, Wundinfektionen oder Lungenverletzungen. Außerdem besteht die Gefahr einer operationsbedingten Tumorverschleppung [61].

In 2 unabhängigen retrospektiven Studienanalysen liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebermetastasenresektion (mittlerer Durchmesser 3,5 cm) zwischen 30-38 %, mit einer mittleren Überlebenszeit von 3,6 Jahren [61, 62]. Im Vergleich dazu beträgt die 5-JÜR nach Mikrowellenablation bei Lebermetastasen mit einem mittleren Durchmesser von 3,1 cm circa 29 % [63]. Zu erneuten Metastasen in der Restleber kommt es nach Resektion bei circa 60 % der Patienten, davon kommen zwischen 20-30 % für eine erneute chirurgische Entfernung in Frage [64].

Nachteile der chirurgischen Therapie stellen die postoperative Immunschwäche sowie die Freisetzung von Wachstumsfaktoren dar, die das Risiko eines Rezidivs steigern. Im Vergleich dazu haben lokale Ablationsverfahren einen günstigen Einfluss auf die Immunstimulation und eine geringere Freisetzung von Wachstumsfaktoren zur Folge [65].

### **1.3.2 Systemische Chemotherapie**

Für Patienten, die für eine Resektion nicht in Frage kommen, ist die Chemotherapie eine mögliche Therapieoption. Die systemische Chemotherapie spricht jedoch nur bei etwa 40 % der Patienten mit kolorektalen Metastasen an und kann erhebliche Nebenwirkungen verursachen, wodurch die Lebensqualität stark beeinträchtigt wird. Auch die Heilungschancen sind eher als gering

einzustufen. Die 2-JÜR liegt bei weniger als 20 %. Zudem werden in der Fachliteratur sehr hohe Rezidivraten bis zu 85 % angegeben. Aus diesem Grund wird diese Therapieform nur als adjuvantes oder palliatives Verfahren eingesetzt [66, 67].

In jüngster Zeit werden häufiger monoklonale Antikörper, sogenannte „Biologicals“, bei der systemischen Therapie von Lebermetastasen allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt. Vor allem Bevacizumab, ein Antikörper gegen den VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), Cetuximab sowie Panitumumab, Antikörper gegen den endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor EGFR (endothelial growth factor receptor), werden in Mono- als auch Kombinationstherapien beim metastasierten kolorektalen Karzinom verwendet [68, 69].

Es ergab sich eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten (46,9 % versus 38,7 %) beim Einsatz von Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI (Folinsäure, Fluoruracil, Irinotecan) im Vergleich zur Monotherapie mit FOLFIRI. Auch eine höhere Rate an sekundären R0-Resektionen konnte beobachtet werden. Diese Vorteile ergeben sich lediglich bei Tumoren mit Expression eines k-ras Wildtyps, was die Zulassung für Cetuximab und Panitumumab auf diese Tumoren beschränkt [70].

In den letzten Jahren wurde auch die Entwicklung von „small molecules“ weiter vorangetrieben. Diese Therapieformen wirken selektiv auf bestimmte Schritte der zellulären Signaltransduktion und hemmen beziehungsweise verringern so die Tumoraktivität. Ein Beispiel dafür ist Erlotinib, ein selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase-Domäne des EGF-Rezeptors. Dabei wird das Auftreten eines „rash“, einem akne-ähnlichen Hautausschlag, innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen als positiver Prognosefaktor gesehen [71].

### **1.3.3 Lokale Chemotherapien**

Ähnlich wie bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms versprechen lokale Chemoanwendungen dagegen bessere Erfolgsaussichten. Durch einen hohen First-Pass Mechanismus können höhere Dosen appliziert werden, ohne

eine Zunahme der systemischen Nebenwirkungen zu bewirken. Derzeit wird die lokale Chemotherapie als alleinige Therapiemodalität in klinischen Studien angewendet. Bei multimodalem Therapiekonzept nimmt jedoch ihr Stellenwert stets zu. Bei der HIA werden im Vergleich zur systemischen Chemotherapie bis zu dreifach höhere Ansprechraten erreicht, eine signifikante Verlängerung der Lebenszeit konnte dennoch nicht nachgewiesen werden [72, 73].

Bisher konnte sich nur die TACE zur Behandlung von Lebermetastasen im klinischen Alltag etablieren. Die TACE wird als palliatives Verfahren in der Behandlung von Lebermetastasen eingesetzt. In einer Studie der Universität Frankfurt/Main gelang es mit TACE die Überlebenszeit der Patienten ohne wesentliche Einschränkung der Lebensqualität zu verlängern. Die mediane Überlebenszeit beträgt neun bis vierzehn Monate und es werden Ansprechraten von bis zu 70 % erreicht [74, 75]. Diese Ergebnisse bringen die TACE im Hinblick auf eine Kombinationsbehandlung mit thermischen Ablationsverfahren als kurativen Therapieansatz in die Diskussion [76].

#### **1.3.4 Thermoablative Verfahren**

Zusätzlich zu den genannten Verfahren sind, wie auch beim HCC, lokal-ablative Therapieansätze zur primär palliativen Behandlung der Lebermetastasen verfügbar. Hierbei rücken die thermischen Ablationsverfahren, besonders die RF Ablation und Mikrowellenablation, in den Vordergrund [77, 78]. In einer klinischen Studie von Xu et al. wurden die Langzeitergebnisse nach RF Ablation von 56 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen untersucht. Die RF Ablation erreicht eine mittlere Überlebenszeit von 27 Monaten, sowie eine 3-JÜR von 41 % nach Behandlung hepatischer Metastasen [79]. In einer prospektiven Studie von Liang et al. wurde das Outcome von 74 Patienten nach einer Mikrowellenablationsbehandlung hepatischer Metastasen (durchschnittlicher Metastasendurchmesser 3,1 cm) untersucht. Es zeigte sich eine 3-JÜR von bis zu 46 %. Die Rezidivraten sind hierbei stark von Größe und Anzahl der Metastasen abhängig [63, 80]. In einer retrospektiven Studienauswertung von Pathak et al. werden das Langzeit-Outcome sowie die

Komplikationsraten verschiedener ablativer Therapien von Lebermetastasen analysiert. Die Kryotherapie erreicht eine 1-, 3-, 5-JÜR von 84 %, 37 %, 17 % und es kommt in 17-39 % der Fälle zu einem Rezidiv. Nach einer Mikrowellenablationsbehandlung werden bei 5-13 % der Patienten Rezidive beobachtet und 1-, 3-, 5-JÜR von 73 %, 30 %, 16 % erzielt. Patienten, die eine RF-Ablation erhielten, weisen eine 1-, 3-, 5-JÜR von 85 %, 36 %, 24 % auf, zu Rezidiven kommt es in 10-31 %. Verglichen mit einer palliativen Chemotherapie (5-JÜR von 17-24 %) erreichen ablativ Verfahren eine signifikant höhere Überlebensrate [81].

Die RF Ablation ist als effektive, sichere und komplikationsarme Therapie bei sekundären Lebertumoren weltweit anerkannt. Limitiert wird sie durch Größe und Lage der Tumoren. Durch den Einsatz neuerer gekühlter Elektrodenspitzen erreicht man gewebeschonendere Ablationen bis zu einem Durchmesser von fünf Zentimetern, in Ausnahmefällen bis zu sieben Zentimetern. Berücksichtigt man den Sicherheitsabstand von 1 cm sind Lebertumoren von 4 bis 5 cm mittels RF Ablation abladierbar [82]. Der gewebeschädigende Effekt wird durch die Lage und Durchblutung der Lebertumoren beeinflusst. Durch angrenzende, größere Blutgefäße kommt es zu einem Wärmeabtransport, der die vollständige Denaturierung des Gewebes unter Umständen verhindert. Dieser Effekt wird als „heat-sink“ bezeichnet und wird für Gefäße größer 3 mm beschrieben [83, 84]. Zur Vermeidung des „heat-sink“ Effektes kann versucht werden, durch Abklemmen der Pfortader oder A. hepatica den Wärmeabtransport zu verringern. Dabei steigt jedoch die Inzidenz von Pfortaderthrombosen und Gallengangsverletzungen. Gerade die Gallengangsstrukturen sind sehr thermosensibel, wodurch eine RF Ablation in deren Nähe mit einer erhöhten Gefahr von Leckage und Stenosen der Gallenwege einhergeht. Aus den aufgezählten Gründen ist die RF Ablation prinzipiell nicht bei Lebermetastasen, die eine Größe von 5 cm überschreiten oder sich in der Nähe des Leberhilus oder thermosensibler Strukturen wie den großen zentralen Gallenwegen befinden, anzuwenden [85-87].

Kurative Ansätze wie Resektion oder thermische Ablationsverfahren benötigen oft ein neoadjuvantes Downstaging mittels systemischer oder lokaler

Chemotherapien. Zudem wird auch die Kombination aus Resektion und ablativen Verfahren als kurative Therapieform angewendet. Ebenso kombiniert die palliative Versorgung häufig mehrere Therapieformen miteinander, um die Lebenszeit zu verlängern sowie die Schmerzen zu vermindern.

## **2. Mikrowellenablation**

### **2.1 Theoretische Grundlagen der Mikrowellenablationstechnik**

Unter den lokalablativen Verfahren zur Behandlung von hepatischen Tumoren setzten sich in den letzten Jahren vor allem Verfahren durch, die mittels Hitze Tumorgewebe zerstören. Die hierbei weitverbreitete RF Ablation wird zunehmend durch die neuere, verwandte Ablationstechnik mit Mikrowellen abgelöst. In den letzten Jahren kam die Mikrowellenablation auch in anderen ärztlichen Bereichen immer öfter zum Einsatz. Auch in Deutschland wird die Behandlung von beispielsweise Schilddrüsen-Knoten, Lungentumoren oder Nierenkarzinomen immer häufiger durch eine Mikrowellenablation angeboten. Ein Grund dafür ist, dass die Mikrowellenablation wegen ihrer Arbeitsweise in fast allen menschlichen Geweben vergleichbare Ergebnisse erzielt [88].

### **2.2 Technik der Mikrowellenablation**

Das Prinzip der Mikrowellenablation beruht auf einem hochfrequenten, wechselnden, elektromagnetischem Feld (zwei Frequenzbereiche: circa 900 oder 2450 MHz) [89]. Dieses wird über eine oder mehrere Mikrowellenantennen, unter bildgebenden Verfahren (Ultraschall, CT, MRT), dem Zielgewebe zugeführt. Moleküle mit Dipolmoment (vor allem Wassermoleküle) richten sich durch diesen Mechanismus immer wieder neu aus, woraus eine Erhöhung ihrer kinetischen Energie resultiert und es somit zu einer Steigerung der Temperatur kommt [90, 91].

Bei der RF Ablation hingegen wird ein elektrisches Wechselfeld erzeugt, das eine intrazelluläre Ionenbewegung und dadurch eine lokale Erhitzung bewirkt.

Um einen geschlossenen Stromkreis zu erzielen, werden für die RF Ablation zwei elektrische Pole benötigt. Bei der monopolaren RF Ablation befindet sich ein Pol im Zielgewebe und einer auf der Haut (Neutralelektrode). Bei der bipolaren RF Ablation werden beide elektrischen Pole über Applikatoren in das Zielgewebe eingebracht. Die Energie bei der Mikrowellenablation wird über eine im Zielgewebe positionierte Antenne abgegeben, eine Neutralelektrode ist nicht notwendig [92].

Ein limitierender Faktor der Ablationsgröße der RF Ablation ist der Widerstand. Durch den Temperaturanstieg im Gewebe steigt der elektrische Widerstand an und die Effektivität der Energiezufuhr wird deutlich reduziert. Gerade bei hohen Temperaturen ( $> 100\text{ °C}$ ) treten Vaporisierungs- und Karbonisierungsprozesse auf, weshalb die RF Ablation bevorzugt mit Temperaturen  $< 100\text{ °C}$  auf Kosten der längeren Ablationsdauer angewendet wird [93].

Aufgrund der elektromagnetischen Funktionsweise ist die Mikrowellenablation im Gegensatz zur RF Ablation, die auf einem Stromfluss basiert, unabhängig von solchen Widerstandsveränderungen. Infolgedessen können höhere Temperaturen erzeugt sowie die Ablationszeiten verkürzt werden [94].

Aus diesem Grund arbeitet die RF Ablation in Gewebe mit guter Leitfähigkeit besser, wohingegen die Mikrowellenablation in den meisten menschlichen Geweben ähnliche Ergebnisse erzielt [89, 95, 96]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit und Komplikationsraten betreffend, ergeben sich in älteren Studien zwischen der RF Ablation und der Mikrowellenablation keine signifikanten Unterschiede [51, 97, 98]. Vor allem im Hinblick auf die Therapie größerer Tumoren ( $> 3\text{ cm}$ ) verspricht sich die Forschung eine Verbesserung durch die Optimierung der Mikrowellenablation. In einer ex vivo Studie von Li et al. konnte gezeigt werden, dass die Mikrowellenablation im Hinblick auf Ablationsvolumina und –dauer einen signifikanten Vorteil gegenüber der RF Ablation aufweist [99]. Eine in vivo Studie von Yin et al. ergab bei der Behandlung von großen HCCs ( $> 3\text{ cm}$ ) einen Trend zu weniger Lokalrezidiven bei der Mikrowellenablation, statistisch signifikante Ergebnisse wurden jedoch nicht beobachtet [100].

Bei der Mikrowellenablation ist es möglich mehrere Antennen gleichzeitig zu verwenden. Die Größe der Volumina addiert sich dabei nicht, sondern wird durch einen synergischen Effekt der elektromagnetischen Felder signifikant größer als zwei Einzelapplikationen [94, 101-103].

### **2.2.1 Mikrowellenablationssysteme**

Ein Mikrowellenablationssystem besteht grundsätzlich aus drei Komponenten: einem Generator, einer Antenne und einem Koaxialkabel, welches beides verbindet. Die Antennen besitzen einen steifen Schaft, an dessen Spitze sich die aktive Zone befindet, über die die Leistung an das Gewebe abgegeben wird. Durch Energieverluste im Verlauf des Schaftes kann es zu Hitzeentwicklungen kommen, die zu Verbrennungen und Schädigungen des angrenzenden Gewebes führen können. Um dies vorzubeugen, werden größere Kabeldurchmesser und bei den meisten Systemen Kühlvorrichtungen verwendet.

Zur Wasserkühlung wird mittels einer peristaltischen Pumpe ein geschlossener Wasserkreislauf erzeugt, über den der Applikator mit destilliertem Wasser/Kochsalzlösung perfundiert wird. Eine weitere Möglichkeit ist die Kühlung mittels Gas nach dem Joule-Tompson Prinzip.

### **2.2.2 Generatoren und Kabel**

Die Generatoren erzeugen die Energie durch ein Magnetron oder Halbleiterquellen. Die Leistung kann, unabhängig vom Gewebe, variiert werden. Die verschiedenen Generatoren arbeiten mit Frequenzen um 900 MHz beziehungsweise 2,45 GHz. Der Energietransport erfolgt über ein Coaxialkabel. Dieses besteht aus zwei Kupferleitungen, wobei die Innere zusätzlich mit Silber beschichtet wird, um die Leitfähigkeit zu verbessern. Zwischen den beiden Leitdrähten befindet sich ein Nichtleiter aus Polymer. Je dünner das Kabel, desto höher ist der Widerstand und desto ausgeprägter die Kabelerwärmung.

Folglich können bestimmte Kabeldiameter nicht unterschritten werden, was zu einer Einschränkung der Flexibilität der Kabel führt [90].

### **2.2.3 Antennen**

Die Antennen sind die empfindlichste Komponente im System. Den Herstellern muss es gelingen eine perfekte Balance zwischen Effizienz und der möglichst geringen Antennenstärke zu finden. Die aktive Spitze der Nadeln bestimmt maßgeblich die Form. Dabei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Nadeln weiterhin minimal invasiv eingesetzt werden können. In der Regel sind sie gerade und weisen eine kegel- oder pyramidenförmige Spitze auf. An die Spitze grenzt die aktive Zone, über die die Mikrowellen in das umliegende Gewebe abgegeben werden. Die Bandbreite reicht von monopolen, dipolaren, koaxialen, triaxialen sowie Schlitz- und Chokeantennen. Durch die hohen Temperaturen kann es bei zu dünnen Antennen zu Hitzeschäden im Bereich des proximalen Antennenteils kommen. Der Durchmesser ist dadurch nach unten hin limitiert. Dieser Effekt kann allerdings mittels Kühlvorrichtungen reduziert werden [104-107]. Ebenso können Kühlmäntel- und Antennenspitzenkühlungssysteme diese peripheren Hitzeschäden am Gewebe und an der Haut reduzieren und die mögliche Energieauslastung von dünneren Antennen erhöhen [108, 109].

### **2.3 Einsatzgebiet „Leber“**

Die Leber ist ein stark vaskularisiertes Organ (siehe Abbildung 3) mit sehr vielen Gefäßverzweigungen, aufgrund dessen die Gefahr des oben bereits erwähnten „heat-sink“ Effekts als hoch einzustufen ist. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Mikrowellenablation von diesem Effekt weniger beeinflusst wird als andere Thermoablationsverfahren. Die Mikrowellenablation ist in der Lage, geschlossene Ablationszonen um Gefäße mit einem Durchmesser bis 10 mm zu erzeugen und zudem größere

Ablationszonen in stark durchbluteten Arealen zu erreichen [94, 110-113]. Bei der RF Ablation hingegen kann die Ablationszone bei hierin enthaltenen Gefäßen mit einem Durchmesser über 3 mm deutliche Unregelmäßigkeiten aufweisen [114].

Die Komplikationsrate ist wie bei der RF Ablation gering und die Mikrowellenablation stellt somit eine sichere Behandlungsmethode von Lebertumoren dar. In einer Studie von Livraghi et al. ergeben sich bei 2,9 % der Patienten mit Lebertumoren ernsthafte Komplikationen. Es wurden unter anderen Pleuraergüsse, Darmperforationen, Diaphragmahernien oder Leberinfarkte beschrieben [115].

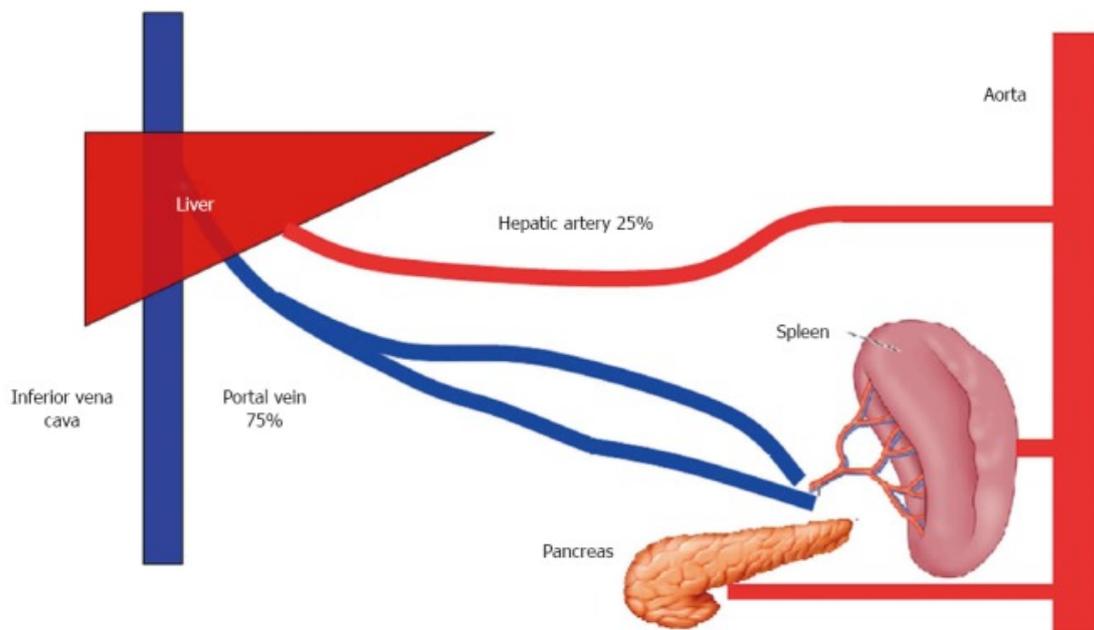


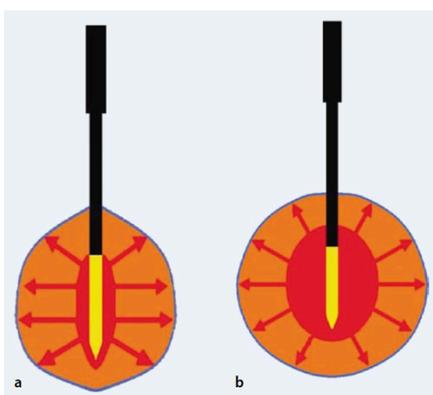
Abbildung 3: Leberdurchblutung [116]

## 2.4 Vorteile

Die Mikrowellenablation hat gegenüber anderen geläufigen Ablationsverfahren einige theoretische Vorteile: Durch die Mikrowellentechnologie können schneller Temperaturen, die zur Denaturierung führen, über ein größeres Volumen erreicht werden. Hohe Temperaturen können durch die Mikrowellenablation erzeugt werden, wohingegen die RF Ablation durch

mögliche Karbonisierungsprozesse ab Temperaturen  $> 90-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  limitiert ist. Die Mikrowellenablation ist zudem unabhängiger vom sogenannten „heat-sink“ Effekt („Temperaturloch“). Bei der RF Ablation entsteht die Ablationszone zum einen durch das elektrische Feld direkt im Gewebe um den Applikator und zum anderen durch einen davon ausgehenden Wärmetransport in die Peripherie. Der Wärmetransport kann durch Gefäße oder Lufteinschlüsse gestört sein, was sich negativ auf die Form und Größe der Ablationszone auswirken kann. Bei der Mikrowellenablation hingegen wird direkt ein bestimmtes Volumen durch die Mikrowellen erreicht und der Wärmetransport spielt eine geringere Rolle. Somit ist die Mikrowellenablation unabhängiger von Störfaktoren (siehe Abbildung 4). Die Anwendung in Geweben mit hoher Impedanz wie Lunge oder Knochen erweist sich als effektiv [117].

Wie bereits erwähnt, haben mehrere parallel arbeitende Antennen bei der Mikrowellenablation einen synergischen Effekt. In einer Studie von 2008 zeigen Oshima et al., dass zwei Antennen mit einem Abstand bis zu zwei cm signifikant höhere Volumina abladieren im Vergleich zu zwei zeitlich nacheinander geschalteten Einzelantennen [118]. Bei der Mikrowellenablation sind keine Neutralelektroden notwendig, wie es bei der monopolaren RF Ablation der Fall ist. Somit besteht hier keine Gefahr durch Verbrennungen durch unsachgemäß angebrachte Neutralelektroden [89, 91, 118].



*Abbildung 4: Bei der RF Ablation entsteht die Ablationszone ausgehend vom erhitzten Gewebe um den Applikator durch Konduktion in die Peripherie (a). Bei der Mikrowellenablation wird direkt ein potentiell größeres Volumen erreicht, eine zusätzliche Konduktion spielt eine geringere Rolle (b) [119].*

## **2.5 Nachteile**

Die Mikrowellenenergie ist im Vergleich zur Radiofrequenz schwieriger zu generieren und es ist problematischer diese sicher und effizient weiterzuleiten. Aus diesem Grund muss die Mikrowellenenergie in Coaxialkabeln transportiert werden, welche im Vergleich zu normalen Stromkabeln, die bei der RF Ablation eingesetzt werden durch ihren größeren Durchmesser unflexibler und außerdem anfälliger für Erhitzung sind. Diese Überwärmung entsteht durch Reflexion von Mikrowellen und birgt die Gefahr von unerwünschten Verbrennungen entlang des Stichkanales. Dieser Nachteil konnte jedoch in den letzten Jahren durch die Weiterentwicklung von Kühlsystemen minimiert werden, was es auch ermöglicht, höhere Energien auf kleinere Antennenspitzen zu verteilen. Desweiteren sind Mikrowellenantennen im Vergleich zu RF-Elektroden teurer [120, 121].

## **2.6 Durchführung**

Zur Durchführung einer Mikrowellenablation eignen sich laparoskopische beziehungsweise laparotomische Eingriffe oder ein perkutaner Zugang. Es werden eine oder mehrere Antennen in das Zielgewebe eingeführt. Ist die exakte Lage im Tumorzentrum an Hand bildgebender Verfahren wie beispielsweise MRT, CT oder Sonographie bestimmt, wird das angrenzende Tumorgewebe über einen bestimmten Zeitraum erhitzt. Zum Behandlungsmonitoring bieten sich ebenfalls die Sonographie, die MRT oder CT an. Die kostengünstige und weit verbreitete Sonographie hat den Nachteil, dass durch die Hitzeentwicklung im Ablationsgewebe kleine Luftbläschen entstehen, die die Abgrenzung des Tumors bzw. der Ablationszone erschweren. Die MRT weist im Vergleich zur CT eine höhere Sensitivität für thermische Vorgänge auf und stellt somit die beste Möglichkeit zur Bildgebung von thermisch bedingten Ablationen dar. In der MRT können kleinere Ablationsveränderungen detektiert und somit das Ablationsende exakter bestimmt werden, auch eine Echtzeitbildgebung mittels MR-Fluoroskopie ist

möglich. Weitere Vorteile sind: hoher Weichteilkontrast, leberspezifische Kontrastmittel, keine Strahlenbelastung. Als Nachteile sind ein hoher Kostenfaktor und lange Interventionszeiten zu nennen. Das Magnetfeld innerhalb des MRTs stellt keinen Störfaktor der Ablationen dar [122, 123].

### **3. Fragestellung**

Die Mikrowellenablation ist eine vielversprechende und im Vergleich zur RF Ablation relativ junge Methode der thermischen Ablationsverfahren. Einige Hersteller von Mikrowellenablationssystemen verfolgen unterschiedliche Ansätze, um das Ablationsergebnis in Hinblick auf Größe und Form der Volumina sowie auch die Handhabung zu perfektionieren. In dieser Studie werden die Mikrowellenablationsgeräte von drei unterschiedlichen Herstellern, die verschiedene technische Ansätze verfolgen, analysiert und untereinander verglichen.

Folgende Fragestellungen der ex-vivo Studie sollten in dieser Arbeit geklärt werden:

1. Wie verhalten sich die Ablationsvolumina, die Sphärizität und der Kurzachsen-Durchmesser in Abhängigkeit der Zeit bei den einzelnen Generatoren?
2. Welchen Einfluss hat die Generatorleistung auf die Volumina, Sphärizität und den Kurzachsen-Durchmesser?
3. Welches System erzielt die größten Volumina, die beste Sphärizität und den größten Kurzachsen-Durchmesser nach 5, 10 Minuten und nach der maximal empfohlenen Ablationszeit?

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Technische Ausrüstung

In dieser Studie arbeiten wir mit drei Mikrowellenablationssystemen von drei unterschiedlichen Herstellern. Die Ablationen und deren Analyse werden unabhängig der jeweiligen Firmen durchgeführt. Einen Überblick der verwendeten Systeme gibt Tabelle 1:

System	A	B	C
Hersteller	Covidien	Medwaves	Microsulis Medical Limited
Generator/Antenne	Evident MWA Generator/ VT1720	Avecure Microwave Generator/ 14-15-LH-35	Acculis Sulis VpMTA/ Accu2i
max. Generator Leistung	60 W/ Gerät	40 W	180 W
max. Antennen Leistung	45 W/ Antenne	32 W, moduliert	nicht angegeben
maximal einstellbare Zeit	10 min	15 min	6 min
Frequenz	915 MHz	902-928 MHz (moduliert)	2,45 GHz
Kühlung	ja	nein	ja
maximale Anzahl Antennen	3	1	1

*Tabelle 1: Darstellung der verwendeten Mikrowellenablationssysteme*

#### 4.1.1 Valleylab Covidien - Evident MW Ablation System

Der Mikrowellengenerator „Evident MWA System“ der Firma Valleylab Covidien (Colorado, USA) arbeitet mit einer Antennenleistung von 45 Watt, einer Frequenz von 915 MHz und einer maximalen Zeit von zehn Minuten.

Durch zusätzliche Generatoren können bis zu drei Antennen gleichzeitig geschaltet werden. Die Energieabgabe erfolgt kontinuierlich, die Leistung sowie

die Zeit kann am Gerät reguliert werden. Die perkutanen, intern mit Flüssigkeit gekühlten Sonden besitzen eine aktive Länge von 37 mm.

#### **4.1.2 Microsulis Acculis Microwave Tissue Ablation System**

Der Generator der Firma Microsulis Acculis (Hampshire, Großbritannien) ist ein System mit einer hohen Generatorleistung von 180 Watt und einer maximalen empfohlenen Ablationsdauer von sechs Minuten. Die Arbeitsfrequenz liegt bei 2,45 GHz.

Die Leistung wird über eine intern mit Flüssigkeit gekühlte Antenne (Accu2i pMTA applicator) mit einem Schaftdurchmesser von 1,8 mm kontinuierlich an das Gewebe abgegeben. Die Zeit und die Leistung sind am Gerät regulierbar. Die Möglichkeit zum Anschluss zweier Temperatursonden ist gegeben.

#### **4.1.3 Medwaves AveCure Microwave Ablation System**

Der MWI881 Generator der Firma Medwaves (San Diego, USA) besitzt eine vergleichsweise geringe maximale Antennenleistung von 32 Watt. Der Frequenzbereich liegt zwischen 902 und 928 MHz bei einer maximalen realen Ablationszeit von 15 Minuten.

Die zugeführte Leistung wird mit der reflektierten Leistung („Reverse Power“) verglichen, und demnach die Generatorleistung automatisch geregelt. Zudem passt der Generator die Frequenz im vorgegebenen Bereich (von 902 bis 928 MHz) automatisch an. Das Gerät verfügt über zwei Modi, dem Temperatur-Modus, hier wird die gewählte Temperatur (60-120 °C) auf +/- 3 °C konstant gehalten und dem Power-Modus, bei dem eine konstante Leistung aufrechterhalten wird.

Die Antennen verfügen über einen integrierten Temperatursensor, der sich unmittelbar vor der aktiven Spitze der Antenne befindet. In dieser Studie wurde eine Nadelgröße von 14 Gauge verwendet. Im Gegensatz zu den beiden anderen Systemen verfügt das Medwaves-System über keine Flüssigkeitskühlung der Antenne. Die Leistung dieses Systemes kann nicht

manuell variiert werden, sondern wird durch die Vorwahl der verwendeten Antenne durch das System automatisch eingestellt. Die Versuche werden mit Antennen mit einer aktiven Spitze von 4 cm durchgeführt, das System verwendet hierfür die maximal verfügbare Leistung von 32 W.

## 4.2 Versuchsobjekt Leber

Für die Versuche wird Gewebe von frischen ex-vivo Rinderlebern verwendet. Je nach Exemplar variiert die Größe zwischen vier und acht Kilogramm. Bei den Ablationen wird darauf geachtet, dass die Ablationszonen in gefäßarmen Bereichen liegen. Wird die Ablationszone dennoch von einem größeren Gefäß durchzogen, wird der Versuch wiederholt. Durch Lagerung über zwölf Stunden bei Zimmertemperatur wird eine Temperatur des Gewebes zwischen 17 °C und 22 °C erreicht.

## 4.3 Materialien

- Skalpell
- Führungsröhrchen als Schneidehilfe
- Schieblehre zur Messung der Ablationszonen
- Digitalkamera Panasonic Lumix DMC FX 66
- Holzvorrichtung zur exakten Ausrichtung der Antennen bei den 3-Sonden-Versuchen



Abbildung 5: Skalpell, Führungsröhrchen, Schieblehre

#### **4.4 Ausschlusskriterien**

Zum Ausschluss einzelner Versuche und somit zur Wiederholung führen folgende Gründe:

- Abbruch der Ablation durch das Mikrowellenablationssystem vor Erreichen der angestrebten Ablationszeit
- Beschädigung der Sonden
- Ablationszone erreicht die Kapsel oder den Rand der Leber
- Große Gefäße (> 10 mm Durchmesser) innerhalb der Ablationszone

#### **4.5 Studiendesign**

Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich der Geometrie der Koagulationszonen, die durch drei Mikrowellenablationssysteme mit verschiedenen technischen Eigenschaften erzeugt werden.

Wir vergleichen Geräte mit jeweils unterschiedlichen Leistungs- und Frequenzbereichen miteinander. Von jedem Gerät werden Versuche unter Verwendung einer Sonde durchgeführt. Bei der Versuchsreihe des Mikrowellenablationssystems der Firma Covidien werden zusätzlich Ablationen mit drei parallel liegenden, im gleichschenkligen Dreieck angeordneten Sonden durchgeführt. Zur Vergleichbarkeit werden Versuchsreihen mit den vom Hersteller empfohlenen maximalen Parametereinstellungen angelegt. Zudem führen wir bei allen Geräten eine 5-min-Reihe durch. Bei dem Gerät Acculis wird die Leistung zwischen 60, 90 und 180 Watt und die Ablationsdauer zwischen 3, 5 und 6 Minuten unter Verwendung einer Sonde variiert. Die 1-Sonden-Experimente des Mikrowellenablationssystems der Firma Covidien werden mit einer Leistung von 45 Watt bei einer Ablationsdauer von 3, 5, 6 und 10 Minuten angefertigt. Die 3-Sonden-Reihen werden mit einer Leistung von 45 Watt und 10 Minuten Ablationsdauer mit Abständen zwischen den Sonden von 1,5 cm und 2,0 cm durchgeführt (siehe Abbildung 6). Die Reihe des Mikrowellenablationsgerätes der Firma Medwaves im „Power-Modus“ (s.o.) umfasst Ablationsversuche mit Ablationszeiten von 5, 6, 10 und 15 min bei 32

Watt. Für jede Parameterkombination werden jeweils 4 Ablationen durchgeführt. Dies ergibt insgesamt eine Zahl von 76 Ablationen (siehe Tabelle 2).



Abbildung 6: 3-Sonden-Versuchsanordnung mit Sondenabstand 1,5 cm (Covidien)

MWA-System	Abstand zw. Sonden	Leistung [Watt]	Zeit [min]	Versuchszahl
Covidien 1-Sonde		45	3	n = 4
Covidien 1-Sonde		45	5	n = 4
Covidien 1-Sonde		45	6	n = 4
Covidien 1-Sonde		45	10	n = 4
Covidien 3-Sonden	1,5 cm	45	10	n = 4
Covidien 3-Sonden	2,0 cm	45	10	n = 4
Acculis		180	3	n = 4
Acculis		180	5	n = 4
Acculis		180	6	n = 4
Acculis		90	3	n = 4
Acculis		90	5	n = 4
Acculis		90	6	n = 4
Acculis		60	3	n = 4
Acculis		60	5	n = 4
Acculis		60	6	n = 4
Medwaves		32	5	n = 4
Medwaves		32	6	n = 4
Medwaves		32	10	n = 4
Medwaves		32	15	n = 4

Tabelle 2: Versuchsprotokoll

## 4.6 Experimenteller Ablauf

Die Mikrowellenablationen werden an ex vivo Rinderlebern bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Antennen werden je nach Leistung und zu erwartender Applikationsgröße ausreichend tief in das Lebergewebe vorgeschoben. Dadurch wird gewährleistet, dass die aktive Spitze in allen Richtungen von circa 60 mm Gewebe umgeben ist. Liegt ein Gefäß mit einem Durchmesser  $\geq 10$  mm in der Ablationszone, so wird die Ablation wiederholt. Weitere Wiederholungskriterien sind, wie oben beschrieben, das Erreichen der Leberkapsel durch die Koagulationsnekrose und Abbruch des Gerätes bei Sondendefekt, unzureichender Kühlung oder zu hoher Reverse Power (reflektierte Leistung), letzteres wird nur bei dem Medwaves-System berücksichtigt.

Die Antennen von Covidien und Acculis werden über ein peristaltisches Pumpsystem mit geschlossenem Kreislauf, mit Ampuwa Fresenius Lösung, gekühlt. Diese Lösung wird nach zwei Experimenten ausgewechselt, um eine Überwärmung der Kühlflüssigkeit zu vermeiden. Um eine Überhitzung zu vermeiden werden die Antennen nach jeder Ablation ausgewechselt.

Nach Ablauf der vorgewählten Ablationsdauer schalten die Geräte die Stromzufuhr automatisch ab, die Kühlsysteme laufen weiter. Der Medwaves-Generator, der bei zu hoher Reverse Power die Ablation kurz unterbricht, schaltet nach Erreichen der vorgewählten reinen Ablationszeit ebenfalls die Stromzufuhr ab. In dem Fall wird die Gesamtdauer dokumentiert. Anschließend wird die Sonde, um sie nicht zu beschädigen, beim Zurückziehen durch ein Führungsröhrchen mit einem Durchmesser von 2 mm ersetzt. Danach wird das koagulierte Gewebe entlang dem Führungsröhrchen mit einem Skalpell aufgeschnitten, wodurch sich ein Längsschnitt durch die Ablationszone ergibt (Abbildung 7).

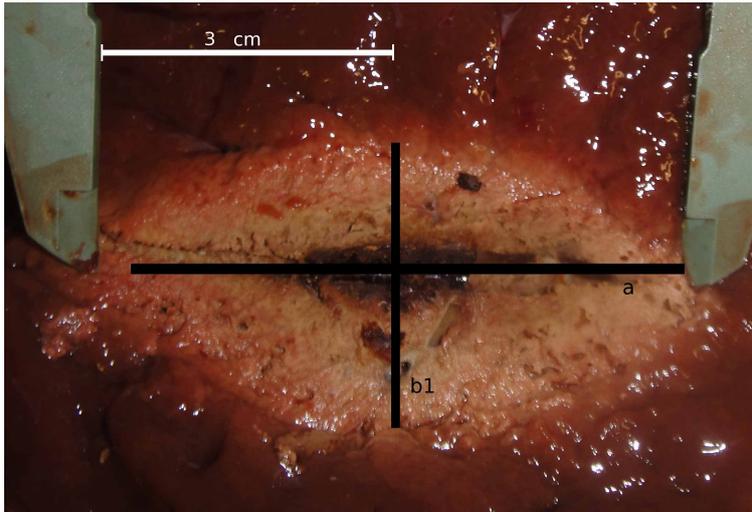


Abbildung 7: Ablationszone

#### 4.7 Auswertung

Nach Freilegung der halbierten Koagulationszone erfolgt zunächst eine makroskopische Beurteilung der abladierten Zone. Eine zentrale Verfärbung des Gewebes entspricht einer irreversiblen Schädigung desselben [124, 125]. Ist Homogenität des koagulierten Gewebes gegeben, werden die maximalen Längs- und Querentfernungen zwischen den gegenüberliegenden Rändern der Ablationszone mit einer Schieblehre gemessen und als Längsachse = a und Breite = b1 (Abbildung 7) dokumentiert. Anschließend wird die halbierte Fläche der Koagulationszone an der breitesten Stelle im rechten Winkel aufgeschnitten und der Radius gemessen und mit dem Faktor 2 als Höhe = b2 erfasst [124, 126]. Bei den Versuchen mit drei Sonden wird die Ablationszone entlang eines Führungsstabs, der im Mittelpunkt des gleichschenkligen Dreiecks der drei Sondeneinführungspunkte parallel eingeführt wird, eröffnet und anschließend wie oben beschrieben vermessen.

In die Berechnung gehen die Längsachse und der Mittelwert b von Höhe und Breite ein, aus denen der Sphärizitätsindex  $b/a$  (=shape factor) ermittelt wird. Je näher das Ergebnis des Sphärizitätsindex  $b/a$  an 1 kommt, desto kugelförmiger wird die Ablationszone. Zur Erfassung des komplett abladierten Volumens wird die Ellipsoidformel  $V = a/2 \cdot b1/2 \cdot b2/2 \cdot 4/3 \cdot \pi / 1000 \text{ cm}^3$  verwendet.

Alle Messungen werden von derselben Person durchgeführt.

## 4.8 Statistische Analyse

Im Folgenden werten wir die Geräte in einem ersten Schritt statistisch einzeln aus („Einzelgeräatanalyse“), um im zweiten Schritt die Geräte gegeneinander vergleichen („Geräte-vergleichende-Analyse“) zu können.

Die zu untersuchenden Variablen in der Einzelgerätauswertung sind das Volumen des ablatierten Ellipsoiden, die Sphärizität dieses Ellipsoiden (die Approximationsfähigkeit des Verfahrens eine Kugel zu ablatieren) und der Mittelwert der beiden kurzen Halbachsen.

Hierzu werden die Abhängigkeiten der Variablen mit Hilfe linearer Regressionsmodelle untersucht. Die das Volumen beeinflussenden Variablen sind die Ablationsdauer und die Leistung, wobei nur für das System Acculis die Leistung variiert wurde und somit als Variable eingeht. Verschiedene Studien zeigen, dass das Volumen der Ablationszone mit zunehmender Ablationsdauer nicht proportional weiter wächst, sondern dass sich nach einer bestimmten Zeit ein Plateau einstellt [127]. Um die Abhängigkeit des Volumens und des Kurzachsen-Durchmessers von der Ablationsdauer zu beschreiben, geht daher, wie bereits in vorausgehenden Studien beschrieben [127, 128], der natürliche Logarithmus der Ablationsdauer in die Berechnung des Kurzachsen-Durchmessers und des Volumens ein. Vorangegangene Studien konnten zeigen, dass die Verwendung dieses Modells den Zusammenhang zwischen Ablationsdauer und Ablationszonendurchmesser bzw. Volumen im Vergleich zu anderen Approximationen mit dem höchsten Bestimmtheitsmaß  $R^2$  abbilden [127, 128]. Für das Volumen sowie den Kurzachsen-Durchmesser wird die Formel  $\alpha \cdot \ln(t) + \beta$ , mit den Koeffizienten  $\alpha$ ,  $\beta$  und der Zeit  $t$  (Netto-Ablationszeit, gemessen in Minuten), verwendet. In den Versuchen mit dem System Acculis gehen die Zeit  $t$  (gemessen in Minuten), die Leistung  $P$  (in Watt) und die Koeffizienten  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  mit ein:  $\alpha \cdot \ln(t) + \beta \cdot P + \gamma$ .

Im Abschnitt der „Geräte-vergleichende-Analyse“ werden die Unterschiede der Ablationszone bezüglich Volumen, Kurzachsen-Durchmesser und Sphärizitätsindex nach 5, 10 Minuten und maximaler Zeit zwischen den Geräten verglichen. Hinsichtlich der Frage, nach signifikanten Unterschieden in

den jeweiligen Parametergruppen, wird eine ANOVA Varianzanalyse durchgeführt. Liefert die ANOVA einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Ergebnisse der 3 Geräte, wird im Anschluss der Tukey-Test durchgeführt, um die Ergebnisse Rängen zuzuordnen. Die statistische Auswertung wird mit dem Programm R (R Development Core Team, Universität Auckland) durchgeführt, wobei zur einfacheren Darstellung der Editor RStudio (Team RStudio, Boston) benutzt wird. Die Güte der Ergebnisse wird mit dem Bestimmtheitsmaß  $R^2$  angegeben [ $R^2 = (\text{Fehlervarianz})/(\text{Messvarianz})$ ], welches die Variabilität des Datensatzes, die durch das jeweilige Modell erklärt wird, beschreibt. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,10 entspricht einer statistisch nachweisbaren Tendenz. Wenn nicht anders angegeben, werden die Daten mit  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

## 5. Ergebnisse

Die 76 Ablationen werden an sieben ex vivo-Rinderlebern durchgeführt. In allen Fällen stellen sich die Ablationszonen konfluent und homogen mit einer regelmäßigen Berandung dar. Das koagulierte Gewebe weist eine ellipsoide bis zirkuläre Geometrie auf. Zentral zeigt sich eine karbonisierte, dunklere Zone, umgeben von einer helleren Ablationszone durch denaturiertes Gewebe. Insgesamt müssen 8 Versuche wiederholt und von der Studie ausgeschlossen werden, da es zu einem Abbruch des Systems (u.a. Überwärmung, Sondendefekt) kommt oder die Ablationszone von einem größeren Gefäß durchkreuzt wird.

Die Ergebnisse in unserer Studie werden in zwei Teilen, mit jeweils getrennter statistischer Auswertung, aufgearbeitet.

Der erste Teil der Analyse beschäftigt sich mit dem gerätespezifischen Ablationsvolumen und dessen Geometrie in Abhängigkeit der Zeit.

Im zweiten Teil vergleichen wir die Geräte untereinander bei maximaler Leistung nach 5, 10 Minuten und maximal möglicher Zeit.

## 5.1 Einzelgerät-Analyse

### 5.1.1 Covidien

#### 5.1.1.1 1-Sonde-Versuche

Bei dieser Versuchsreihe wird das größte Volumen unter Verwendung einer Sonde nach der maximalen, empfohlenen Ablationsdauer von 10 Minuten mit  $17,1 \text{ cm}^3 \pm 0,9 \text{ cm}^3$  erreicht. Nach 3, 5 und 6 Minuten ergeben sich Volumina von  $5,4 \text{ cm}^3 \pm 0,7 \text{ cm}^3$ ,  $9,7 \text{ cm}^3 \pm 1,3 \text{ cm}^3$  und  $10,9 \text{ cm}^3 \pm 1,1 \text{ cm}^3$  (siehe Tabelle 3). An Hand dieser Daten ergibt die Regressionsanalyse folgende Volumen-Zeit-Funktion:  $V = 9,7 \cdot \ln(t) - 5,7$  (vgl. Tabelle 6). Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  dieser Schätzung weist für Querschnittsdaten einen sehr hohen Wert von 0,94 auf, was bedeutet, dass 94 Prozent der Varianz des Datensatzes durch das Modell erklärt werden. Hinsichtlich des Kurzachsen-Durchmessers der Ablationszonen ergeben sich nach 3, 5, 6, und 10 Minuten Werte von  $17,0 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ mm}$ ,  $22,0 \text{ mm} \pm 1,5 \text{ mm}$ ,  $23,0 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ mm}$  und  $26,8 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$ . Hieraus ergibt sich nach Durchführung der Regressionsanalyse die Gleichung  $b = 8,0 \cdot \ln(t) + 8,5$  (siehe Tabelle 6 mit  $R^2$  von 0,92). Somit steigt auch die Länge der Kurzachse mit zunehmender Zeit stets an (siehe Abbildung 10). Der Sphärizitätsindex  $b/a$  weist Werte von  $0,48 \pm 0,02$ ,  $0,58 \pm 0,04$ ,  $0,59 \pm 0,03$  und  $0,58 \pm 0,02$  nach 3, 5, 6 und 10 Minuten auf. Die ermittelte Gleichung,  $b/a = 0,0125 \cdot t + 0,48$  (vgl. Tabelle 6), zeigt eine geringe Tendenz zu einer Zunahme der Sphärizität der Ablationszone mit zunehmender Zeit auf, jedoch mit einem deutlich geringeren Korrelationskoeffizienten ( $R^2 = 0,39$ ) als zuvor für das Volumen und den Kurzachsen-Durchmesser ermittelt.

#### Covidien mit 1 Sonde:

	Leistung [W]	Zeit [min]	Volumen		b/a		Kurzachse	
			MW [cm <sup>3</sup> ]	StAbw	MW	StAbw	MW [mm]	StAbw
1	45,0	3,0	5,4	0,7	0,48	0,02	17,0	0,9
2	45,0	5,0	9,7	1,3	0,58	0,04	22,0	1,5
3	45,0	6,0	10,9	1,1	0,59	0,03	23,0	0,9
4	45,0	10,0	17,1	0,9	0,58	0,02	26,8	0,6

*Tabelle 3: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) des Volumens [cm<sup>3</sup>], des Sphärizitätsindex b/a und des Kurzachsen-Durchmessers [mm] in Abhängigkeit von der Ablationszeit [min] bei konstanter Leistung von 45 Watt*

#### **5.1.1.2 3-Sonden-Versuche**

In den 3-Sonden-Versuchsreihen erzielt das System von Covidien nach 10 Minuten Ablationszeit Volumina von  $70,6 \text{ cm}^3 \pm 4,9 \text{ cm}^3$  (1,5 cm Sondenabstand) und  $76,5 \text{ cm}^3 \pm 3,2 \text{ cm}^3$  (2,0 cm Sondenabstand). Der Sphärizitätsindex b/a liegt bei einem Sondenabstand von 1,5 cm beziehungsweise 2 cm bei  $0,77 \pm 0,02$  und  $0,88 \pm 0,01$  ( $P < 0,001$ ). Auch der Kurzachsen-Durchmesser ist bei der 2 cm-Anordnung signifikant größer:  $47,0 \text{ mm} \pm 1,5 \text{ mm}$  versus  $50,6 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ mm}$  ( $P < 0,01$ ). Zur Vereinfachung verwenden wir in der Geräte-vergleichenden Analyse die signifikant besseren Ergebnisse der beiden 3-Sonden-Versuchsreihen (2 cm Abstand).

#### **5.1.2 Medwaves**

Bei den Versuchen mit dem Medwaves-System kommt es durch automatisches Unterbrechen der Ablationen bei den 15-min Versuchen zu höheren Gesamtablationszeiten, welche inklusive der zwischengeschalteten Ablationspausen bei 24 – 25 Minuten liegen. Die Versuchsreihen mit den Ablationsdauern 5, 6 und 10 Minuten werden von dem System ohne Unterbrechung durchgeführt.

Nach 5, 6, 10 und 15 (netto) Minuten resultieren Volumina von  $18,9 \text{ cm}^3 \pm 1,6 \text{ cm}^3$ ,  $21,0 \text{ cm}^3 \pm 3,1 \text{ cm}^3$ ,  $25,9 \text{ cm}^3 \pm 2,9 \text{ cm}^3$  und  $56,0 \text{ cm}^3 \pm 1,5 \text{ cm}^3$ . Aus der hiervon errechneten Volumengleichung  $V = 23,2 \cdot \ln(t) - 21,4$  (siehe Tabelle 6), ist zu entnehmen dass auch bei diesem Gerät die Volumina mit der Zeit ansteigen (siehe Abbildung 9). Der Korrelationskoeffizient der errechneten Gleichung beträgt 0,92. Auch die Länge der Kurzachsen-Durchmesser zeigt eine stetige Steigerung bei Zunahme der Zeit (vgl. Tabelle 4). Beträgt sie nach 5 Minuten Ablationszeit noch  $26,9 \text{ mm} \pm 1,3 \text{ mm}$ , erreicht man nach 15 Minuten bereits Werte von  $40,9 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ . Ähnlich wie das Gerät der Firma Covidien zeigt sich bei dem Sphärizitätsindex  $b/a$  eine geringere Korrelation mit der Zeit. So steigen die Werte bei 5, 6, 10 und 15 Minuten mit  $0,54 \pm 0,04$ ,  $0,52 \pm 0,08$ ,  $0,55 \pm 0,04$  und  $0,64 \pm 0,02$  und einer geschätzten Gleichung von  $b/a = 0,006 \cdot t + 0,497$  nur schwach bis gar nicht an (vgl. Tabelle Gleichung 6). Zusätzlich kann, vor allem bei den längeren Ablationen, ein dünner Ablationsstreifen entlang des Antennenschaftes beobachtet werden. Die Länge dieser unerwünschten Ablationsstreifen betrug, je nach Ablationszeit, zwischen einem Drittel und der Hälfte des Ablationslängsdurchmessers und konnte bei Ablationszeiten ab 10 Minuten beobachtet werden (siehe Abbildung 8)

Medwaves:

	Leistung [W]	Zeit [min]	Volumen		b/a		Kurzachse	
			MW [ $\text{cm}^3$ ]	StAbw	MW	StAbw	MW [mm]	StAbw
1	32,0	5,0	18,9	1,6	0,54	0,04	26,9	1,3
2	32,0	6,0	21,0	3,1	0,52	0,08	27,5	2,6
3	32,0	10,0	25,9	2,9	0,55	0,04	30,0	1,1
4	32,0	25,0*	56,0	1,5	0,64	0,02	40,9	0,5

*Tabelle 4: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) des Volumens [ $\text{cm}^3$ ], des Sphärizitätsindex  $b/a$  und des Kurzachsen-Durchmessers [mm] in Abhängigkeit von der Ablationszeit [min] bei konstanter Leistung von 32 Watt.*

*\* entspricht einer netto Ablationszeit von 15 Minuten.*

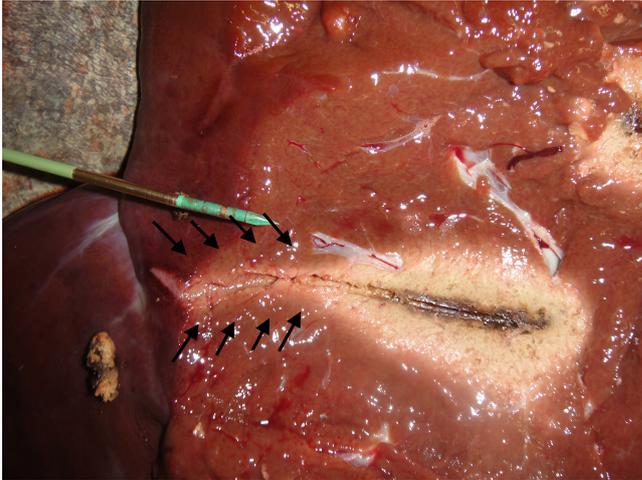


Abbildung 8: Medwaves Mikrowellenablation an einer Rinderleber ex vivo mit Ablationsstreifen (Pfeile) entlang des Antennenschafte

### 5.1.3 Acculis

Bei den Versuchen mit dem Acculis-System wird neben der Zeit auch die Leistung variiert. Auch hier zeigt sich bei allen drei Leistungseinstellungen eine zeitabhängige Zunahme des Ablationsvolumens. Die größten Volumina ergeben sich bei den 180 Watt Versuchen nach 6 Minuten mit einer Durchschnittsgröße von  $57,2 \text{ cm}^3 \pm 6,3 \text{ cm}^3$ . Nach einer Ablationsdauer von 3 beziehungsweise 5 Minuten erreicht das Gerät Größen von  $25,6 \text{ cm}^3 \pm 1,2 \text{ cm}^3$  und  $52,4 \text{ cm}^3 \pm 4,5 \text{ cm}^3$ . Die errechnete Volumengleichung,  $V = 47,4 \cdot \ln(t) - 25,9$ , zeigt eine Volumenzunahme abhängig von der Zeit (siehe Abbildung 9). Der Korrelationskoeffizient der errechneten Gleichung beträgt 0,92. Im Vergleich zu den Versuchen mit 60 beziehungsweise 90 Watt steigt das Volumen bei den 180 Watt Versuchen deutlich schneller in Abhängigkeit der Zeit (siehe Volumenformel Tabelle 6). Die errechnete Volumengleichung in Abhängigkeit der Zeit und der angelegten Leistung lautet  $V = 0,26 \cdot P + 26,8 \cdot \ln(t) - 41,2$ . Bei konstanter Zeit erreicht man also eine durchschnittliche Volumenzunahme von  $0,26 \text{ cm}^3$  pro Watt.

Die Länge der Kurzachse nimmt sowohl mit der Zeit, als auch mit der Leistung zu (vgl. Tabelle 5). Die höchsten Werte werden bei 180 Watt mit  $43,4 \text{ mm} \pm 1,7 \text{ mm}$  nach 6 Minuten erreicht. Nach 3 Minuten mit 180 Watt beträgt die Länge

der Kurzachse  $31,9 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ . Mit Zunahme der Leistung steigt der Koeffizient  $\alpha$  von 8,8 auf 17,4 an (bei einer Anpassungsgüte von 0,70 – 0,94), was die Tatsache widerspiegelt, dass der Kurzachsen-Durchmesser umso schneller zunimmt, je höher die Leistung ist. Bei konstanter Ablationszeit wächst die Länge der Kurzachse im Mittel um 0,1 mm pro Watt.

Die Funktion des Sphärizitätsindex  $b/a$  weist keine erkennbare Korrelation mit der Ablationsdauer auf. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  liegt für die errechnete Gleichung in Relation zu der Ablationsdauer und der Leistung bei 0,22. Die Durchschnittswerte für die 6 Minutenversuche betragen für Leistungen von 60, 90 und 180 Watt  $0,78 \pm 0,06$ ,  $0,72 \pm 0,04$  und  $0,74 \pm 0,02$ . Somit ist eine Zunahme des Sphärizitätsindex  $b/a$  bei höherer Leistung nicht zu erkennen.

Acculis:

	Leistung [W]	Zeit [min]	Volumen		b/a		Kurzachse	
			MW [cm <sup>3</sup> ]	StAbw	MW	StAbw	MW [mm]	StAbw
1	60	3	9,8	1,0	0,75	0,06	24,1	1,4
2	60	5	13,5	1,3	0,78	0,02	27,3	1,0
3	60	6	19,5	2,3	0,78	0,06	30,8	2,0
4	90	3	14,6	0,7	0,74	0,03	27,4	0,8
5	90	5	22,3	4,0	0,74	0,08	31,6	3,0
6	90	6	30,0	4,0	0,72	0,04	34,5	2,0
7	180	3	25,6	1,2	0,66	0,01	31,9	0,5
8	180	5	52,4	4,5	0,76	0,04	42,3	1,0
9	180	6	57,2	6,3	0,74	0,02	43,4	1,7

*Tabelle 5: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) des Volumens [cm<sup>3</sup>], des Sphärizitätsindex  $b/a$  und des Kurzachsen-Durchmessers [mm] in Abhängigkeit von der Ablationszeit [min] bei Leistungseinstellungen von 60, 90 und 180 Watt*

System und Leistung	Volumengleichung	R <sup>2</sup>	b/a Gleichung	R <sup>2</sup>	Kurzachse Gleichung	R <sup>2</sup>
<b>A</b>						
Covidien 45 Watt	$V = 9,7 \cdot \ln(t) - 5,7$	0,94†	$b/a = 0,0125 \cdot t + 0,48$	0,39	$b = 8,0 \cdot \ln(t) + 8,5$	0,93†
<b>B</b>						
Medwaves 32 Watt	$V = 23,2 \cdot \ln(t) - 21,4$	0,92†	$b/a = 0,006 \cdot t + 0,497$	0,53	$b = 8,8 \cdot \ln(t) + 11,6$	0,90†
<b>C</b>						
Acculis 180 Watt	$V = 47,4 \cdot \ln(t) - 25,9$	0,92†	$b/a = 0,0308 \cdot t + 0,577$	0,68	$b = 17,4 \cdot \ln(t) + 13,1$	0,94†
Acculis 90 Watt	$V = 20,6 \cdot \ln(t) - 8,7$	0,77†	$b/a = -0,004 \cdot t + 0,751$	0,01	$b = 9,9 \cdot \ln(t) + 16,4$	0,70†
Acculis 60 Watt	$V = 12,5 \cdot \ln(t) - 4,4$	0,75†	$b/a = 0,012 \cdot t + 0,715$	0,11	$b = 8,8 \cdot \ln(t) + 14,2$	0,73†
Acculis Variabel*	$V = 0,26 \cdot P + 26,8 \cdot \ln(t) - 41,2$	0,88†	$b/a = 0,0004 \cdot P + 0,013 \cdot t + 0,72$	0,22	$b = 0,10 \cdot P + 12,0 \cdot \ln(t) + 4,0$	0,90†
* Gleichung abhängig von Zeit und Leistung						
† R <sup>2</sup> > 0,7						

Tabelle 6: Mittels linearer Regression errechnete Gleichungen für Volumen, Sphäritätsindex b/a und Kurzachsen-Durchmesser

## 5.2 Geräte-vergleichende Analyse

Im Folgenden vergleichen wir die drei Geräte (Acculis, Medwaves und Covidien) im Hinblick auf Volumen (vgl. Abbildung 9), Sphärizitätsindex  $b/a$  und Kurzachsen-Durchmesser (vgl. Abbildung 10) jeweils unter Verwendung der maximalen Leistung nach 5 Minuten, 10 Minuten und nach maximaler Ablationsdauer. In die 10 Minuten Reihe und den Ablationen nach maximal möglicher Ablationsdauer fließen zusätzlich die Ergebnisse der 3-Sonden-Versuche von Covidien mit ein. Bei diesen Ablationen arbeiten wir mit Sondenabständen von 1,5 cm und mit 2 cm. Es ergeben sich signifikant bessere Ergebnisse bezüglich des Kurzachsen-Durchmessers ( $P < 0,001$ ) und des Sphärizitätsindex  $b/a$  ( $P < 0,01$ ) und eine signifikante Tendenz im Volumen ( $P = 0,09$ ) bei 2 cm Abstand. Im Folgenden werden nur die Werte bei 2 cm Sondenabstand zur vergleichenden Analyse herangezogen.

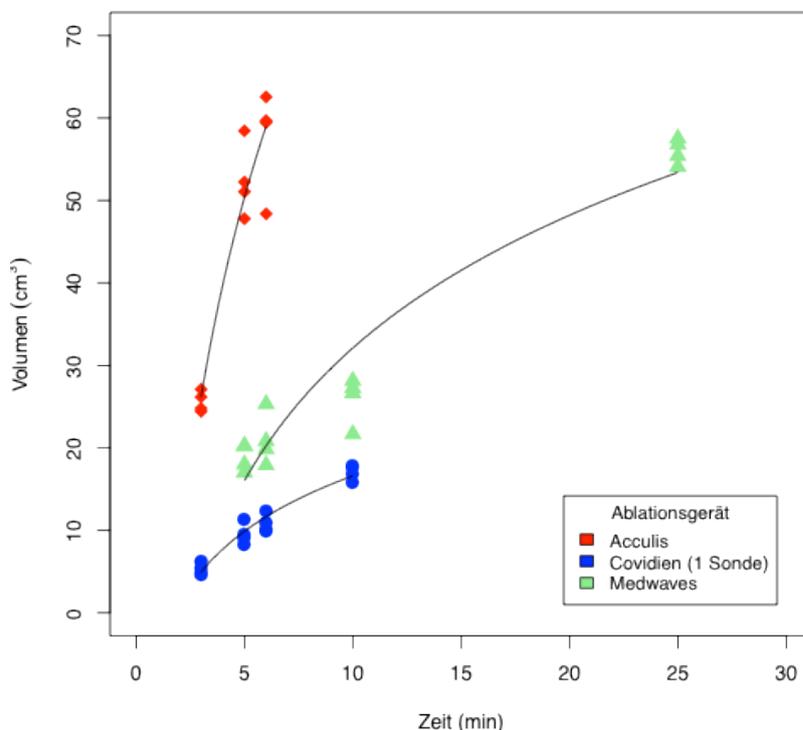


Abbildung 9: Die Graphen zeigen die Versuchsergebnisse bezüglich des errechneten Volumens der Ablationszone in Abhängigkeit von der Zeit bei maximaler Leistung (Acculis: 180 Watt, Covidien: 45 Watt, Medwaves: 32 Watt). Die mittels linearer Regression errechnete Formel zur Vorhersage des Volumens der Ablationszone ist jeweils dargestellt.

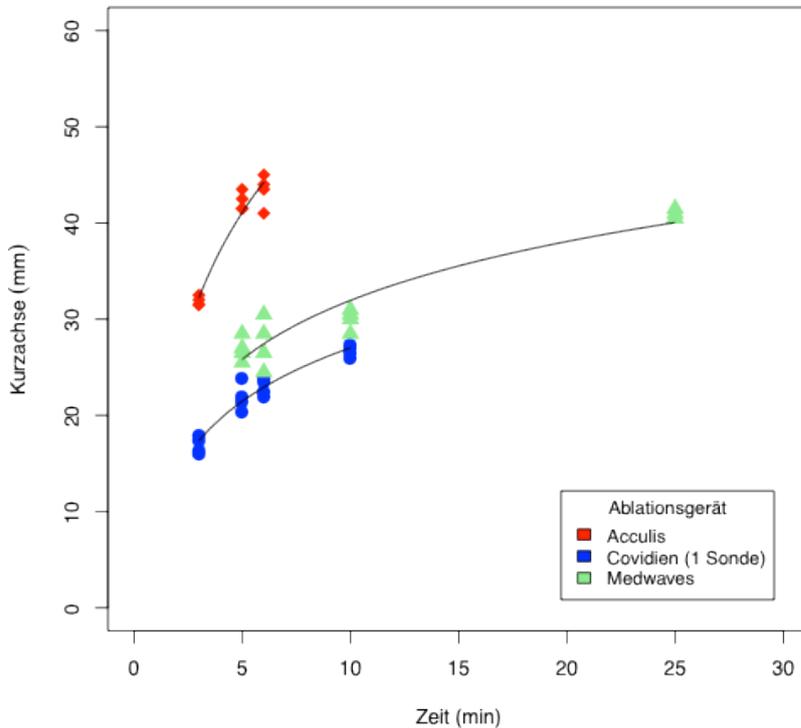


Abbildung 10: Die Graphen zeigen die Versuchsergebnisse bezüglich der errechneten Kurzachse der Ablationszone in Abhängigkeit von der Zeit bei maximaler Leistung (Acculis: 180 Watt, Covidien: 45 Watt, Medwaves: 32 Watt). Die mittels linearer Regression errechnete Formel zur Vorhersage der Kurzachse der Ablationszone ist jeweils dargestellt.

### 5.2.1 Ablationszeit: 5 Minuten

Nach 5 Minuten reiner Ablationszeit weist die ANOVA signifikante Unterschiede der Ablationsergebnisse der drei Systeme im Hinblick der Ablationsvolumina, des Sphäritätsindex  $b/a$  sowie des Kurzachsen-Durchmessers auf (vgl. Abbildung 11). Der im Anschluss durchgeführte Tukey Kramer post hoc Test zeigt die signifikant höchsten Werte in Bezug auf Ablationsvolumen, Kurzachsen-Durchmesser und Sphäritätsindex durch das Ablationsgerät von Acculis ( $V = 52,4 \text{ cm}^3 \pm 4,5 \text{ cm}^3$ ,  $b/a = 0,76 \pm 0,04$ , Kurzachsen-Durchmesser =  $42,3 \text{ mm} \pm 1,0 \text{ mm}$ ). Tabelle 7 zeigt die entsprechenden Signifikanzniveaus.

Sowohl im Vergleich zu Covidien ( $V = 9,7 \text{ cm}^3 \pm 1,3 \text{ cm}^3$ ,  $b/a = 0,58 \pm 0,04$ ,

Kurzachsen-Durchmesser = 22,0 mm  $\pm$  1,5 mm) als auch zu Medwaves (V = 18,9 cm<sup>3</sup>  $\pm$  1,6 cm<sup>3</sup>, b/a = 0,54  $\pm$  0,04 , Kurzachsen-Durchmesser = 26,9 mm  $\pm$  1,3 mm) weist Acculis signifikant höhere Volumina auf (P < 0,001). Auch bezüglich dem Sphärizitätsindex und dem Kurzachsen-Durchmesser sind die Unterschiede zu den Geräten von Covidien und Medwaves hochsignifikant (P < 0,001).

Vergleicht man die Geräte von Covidien und Medwaves miteinander, so ergeben sich bei Medwaves höhere Volumina (P = 0,002) und längere Kurzachsen-Durchmesser (P < 0,001). Der Sphärizitätsindex b/a zeigt keine signifikanten Unterschiede der Beiden (P = 0,41).

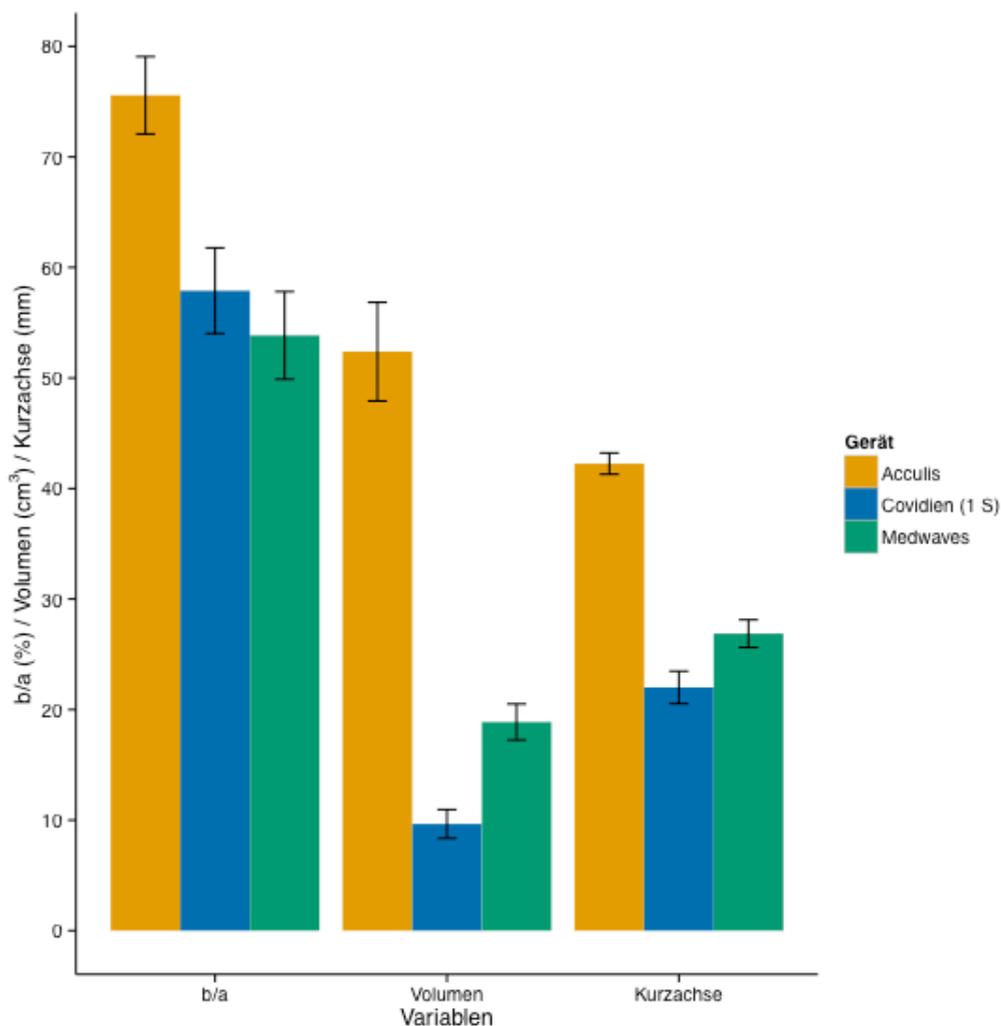


Abbildung 11: Die Graphen zeigen das mittlere Volumen, den Sphärizitätsindex b/a sowie den Kurzachsen-Durchmesser nach 5 Minuten Ablationszeit. Die Fehlerbalken markieren das 95-% Konfidenzintervall. 1 S = 1 Sonde.

		Volumen, MW [cm <sup>3</sup> ] ± StAbw		
Gerät	Acculis	Medwaves	Covidien 1 S	
Acculis	52,4 ± 4,5 (+)			
Medwaves	***	18,9 ± 1,6 (0)	***	
Covidien 1 S	***	**	9,7 ± 1,3 (-)	
		<b>b/a, MW ± StAbw</b>		
Gerät	Acculis	Medwaves	Covidien 1 S	
Acculis	0,76 ± 0,04 (+)			
Medwaves	***	0,54 ± 0,04 (0)	***	
Covidien 1 S	***		0,58 ± 0,04 (0)	
		<b>Kurzachse, MW ± StAbw</b>		
Gerät	Acculis	Medwaves	Covidien 1 S	
Acculis	42,3 ± 1,0 (+)			
Medwaves	***	26,9 ± 1,3 (0)	***	
Covidien 1 S	***	***	22,0 ± 1,5 (-)	

Tabelle 7: Tukey Kramer Post hoc - Auswertung der Ablationsvolumina, Sphäritätsindex b/a und der Kurzachsen-Durchmesser nach 5 Minuten bei maximaler Leistung. + (höchster Wert), 0 (mittlerer Wert), - (kleinster Wert) geben die Reihenfolge an. Signifikanz-Level: '\*\*\*' entspricht ≤ 0,001, '\*\*' entspricht ≤ 0,01, '\*' entspricht ≤ 0,05, ' ' entspricht > 0,05. 1 S = 1 Sonde.

### 5.2.2 Ablationszeit: 10 Minuten

In die Ergebnisauswertung nach 10 Minuten fließen Versuche mit den Ablationssystemen Medwaves und Covidien mit einer Sonde und Covidien mit 3 Sonden ein. Ausgeschlossen ist das Acculis-Gerät, da dieses eine maximale Zeiteinstellung von 6 Minuten besitzt. Die durchgeführte ANOVA weist signifikante Unterschiede bezüglich des Ablationsvolumens, des Kurzachsen-Durchmessers und des Sphärizitätsindex auf, woraufhin der Tukey Kramer post hoc Test folgende Ergebnisse hinsichtlich des Gruppenvergleichs liefert: Die größten Volumina und Kurzachsen-Durchmesser werden mit dem Covidien-Generator mit 3 Sonden erzielt ( $V = 76,5 \text{ cm}^3 \pm 3,2 \text{ cm}^3$ ,  $b/a = 0,89 \pm 0,01$ , Kurzachsen-Durchmesser =  $50,6 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ mm}$ ; Abbildung 12). Signifikant kleinere Volumina werden bei den Ablationen mit dem System von Covidien mit einer Sonde ( $V = 17,1 \text{ cm}^3 \pm 0,9 \text{ cm}^3$ ,  $b/a = 0,58 \pm 0,02$ , Kurzachsen-Durchmesser =  $26,8 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$ ) und den Versuchen des Medwaves-Systems ( $V = 25,9 \text{ cm}^3 \pm 2,9 \text{ cm}^3$ ,  $b/a = 0,55 \pm 0,04$ , Kurzachsen-Durchmesser =  $30,0 \text{ mm} \pm 1,1 \text{ mm}$ ), mit jeweiligen Signifikanzniveaus  $P < 0,001$  gemessen. Ähnliche Resultate ergeben sich auch im Hinblick auf den Sphärizitätsindex  $b/a$  (jeweils  $P < 0,001$ ).

Auch zwischen dem System von Covidien mit einer Sonde und dem System von Medwaves zeigen sich signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 8) bezüglich des Volumens ( $P = 0,01$ ) und des Kurzachsen-Durchmessers ( $P = 0,004$ ), der Sphärizitätsindex  $b/a$  ist nicht signifikant unterschiedlich ( $P = 0,32$ ).

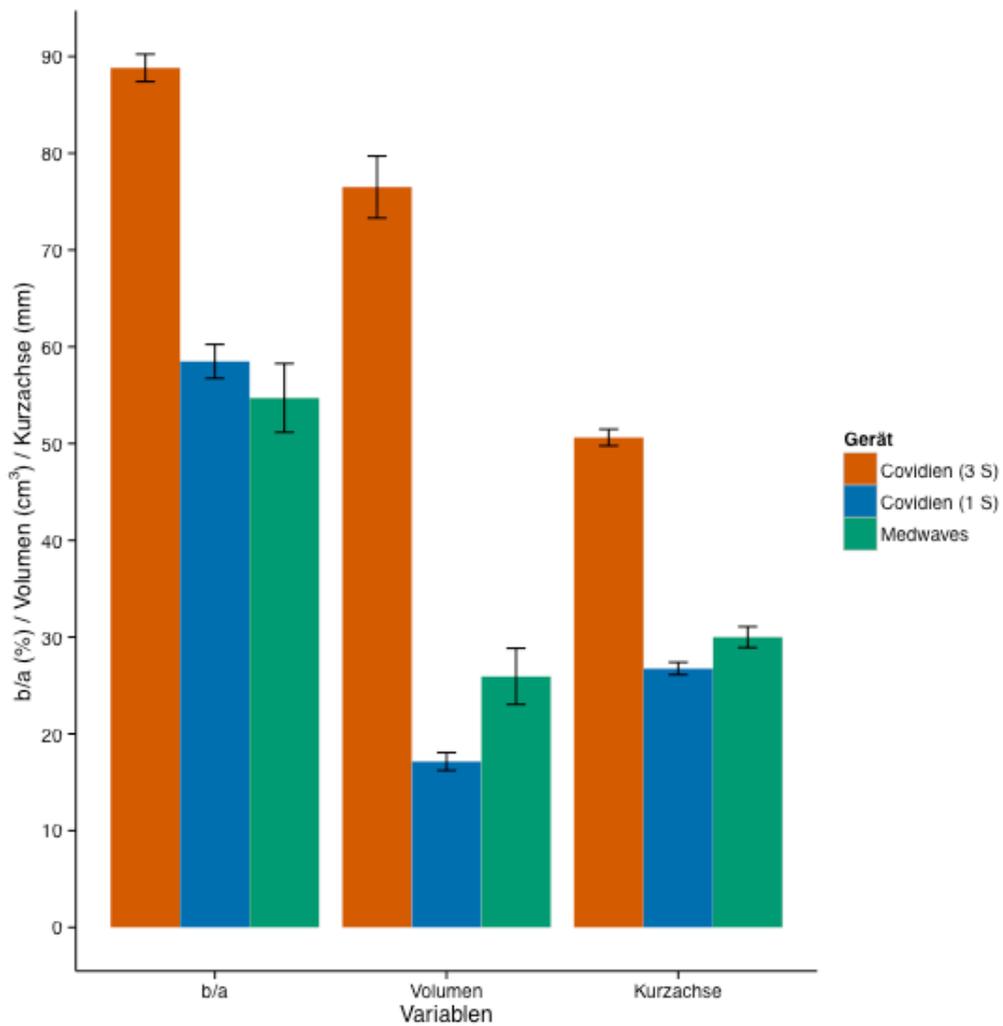


Abbildung 12: Die Graphen zeigen die Volumina, Sphärizitätsindex  $b/a$  sowie die Kurzachsen-Durchmesser nach 10 Minuten Ablationszeit. Die Fehlerbalken markieren das 95-% Konfidenzintervall. 3 S = 3 Sonden, 1 S = 1 Sonde.

<b>Volumen, MW [cm<sup>3</sup>] ± StAbw</b>			
<b>Gerät</b>	<b>Covidien 3 S</b>	<b>Medwaves</b>	<b>Covidien 1 S</b>
<b>Covidien 3 S</b>	76,5 ± 3,2 (+)	***	***
<b>Medwaves</b>	***	25,9 ± 2,9 (0)	**
<b>Covidien 1 S</b>	***	**	17,1 ± 0,9 (-)

<b>b/a, MW ± StAbw</b>			
<b>Gerät</b>	<b>Covidien 3 S</b>	<b>Medwaves</b>	<b>Covidien 1 S</b>
<b>Covidien 3 S</b>	0,89 ± 0,01 (+)	***	***
<b>Medwaves</b>	***	0,55 ± 0,04 (0)	***
<b>Covidien 1 S</b>	***	***	0,60 ± 0,02 (0)

<b>Kurzachse, MW ± StAbw</b>			
<b>Gerät</b>	<b>Covidien 3 S</b>	<b>Medwaves</b>	<b>Covidien 1 S</b>
<b>Covidien 3 S</b>	50,6 ± 0,9 (+)	***	***
<b>Medwaves</b>	***	30,0 ± 1,1 (0)	***
<b>Covidien 1 S</b>	***	***	26,8 ± 0,6 (-)

Tabelle 8: Tukey Kramer Post hoc - Auswertung der Ablationsvolumina, des Sphäritätsindex b/a und der Kurzachsen-Durchmesser nach 10 Minuten bei maximaler Leistung. + (höchster Wert), 0 (mittlerer Wert), - (kleinster Wert), - (kleinster Wert) geben die Reihenfolge an. Signifikanz-Level: '\*\*\*' entspricht ≤ 0,001, '\*\*' entspricht ≤ 0,01, '\*' entspricht ≤ 0,05, ' ' entspricht > 0,05. 3 S = 3 Sonden, 1 S = 1 Sonde.

### 5.2.3 Maximale Zeit

Bei allen verwendeten Geräten entspricht die maximal empfohlene Ablationsdauer der höchsten einstellbaren Dauer, System Covidien mit 10 Minuten, System Medwaves mit 15 Minuten reiner Ablationszeit (Das Gerät unterbricht bei zu hohen Gewebswiderständen die Ablation, die Gesamtdauer inklusive Ablationspausen lag zwischen 24-25 Minuten) und System Acculis mit 6 Minuten.

Die durchgeführte ANOVA weist signifikante Unterschiede bezüglich des Ablationsvolumens, des Kurzachsen-Durchmessers und des Sphärizitätsindex auf. Die Ergebnisse des im Folgenden durchgeführten Tukey Kramer post hoc Tests sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Das größte Volumen erhält man bei den Ablationen mit dem System von Covidien mit 3 Sonden ( $V = 76,5 \text{ cm}^3 \pm 3,2 \text{ cm}^3$ ,  $b/a = 0,89 \pm 0,01$ , Kurzachsen-Durchmesser =  $50,6 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ mm}$ , siehe Abbildung 13). Signifikant kleinere Volumina erzielen das Gerät von Acculis ( $V = 57,5 \text{ cm}^3 \pm 6,3 \text{ cm}^3$ ,  $b/a = 0,75 \pm 0,02$ , Kurzachsen-Durchmesser =  $43,4 \text{ mm} \pm 1,7 \text{ mm}$ ) und das System von Medwaves ( $V = 56,0 \text{ cm}^3 \pm 1,5 \text{ cm}^3$ ,  $b/a = 0,64 \pm 0,02$ , Kurzachsen-Durchmesser =  $40,9 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ ), jedoch ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geräten ( $P = 0,96$ ).

Das signifikant kleinste Volumen ( $P < 0,001$ ) erreicht Covidien unter Verwendung einer Sonde ( $V = 17,1 \text{ cm}^3 \pm 0,9 \text{ cm}^3$ ,  $b/a = 0,58 \pm 0,02$ , Kurzachsen-Durchmesser =  $28,6 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$ ).

Auch im Hinblick auf die Länge der Kurzachse sowie die Sphärizität  $b/a$  ergeben sich die signifikant höchsten Werte unter Verwendung des Gerätes von Covidien mit 3 Sonden ( $P < 0,001$ ).

Zwischen Medwaves und Acculis konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Kurzachsen-Durchmessers ( $P = 0,20$ ) beobachtet werden. Der Sphärizitätsindex  $b/a$  ist bei Acculis auf einem niedrigen Signifikanz-Niveau größer als bei dem System von Medwaves.

Betrachtet man lediglich die Versuche bei denen eine Antenne eingesetzt wurde, zeigen sich die größten Volumina bei den Geräten von Medwaves und

Acculis. Zwischen diesen beiden ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $P = 0,96$ ). Im Vergleich zu der Versuchreihe mit dem Covidien-System werden jeweils signifikante Unterschiede im Volumen, des Sphärizitätsindex  $b/a$  sowie des Kurzachsen-Durchmessers ( $P$  jeweils  $< 0,001$ ) beobachtet.

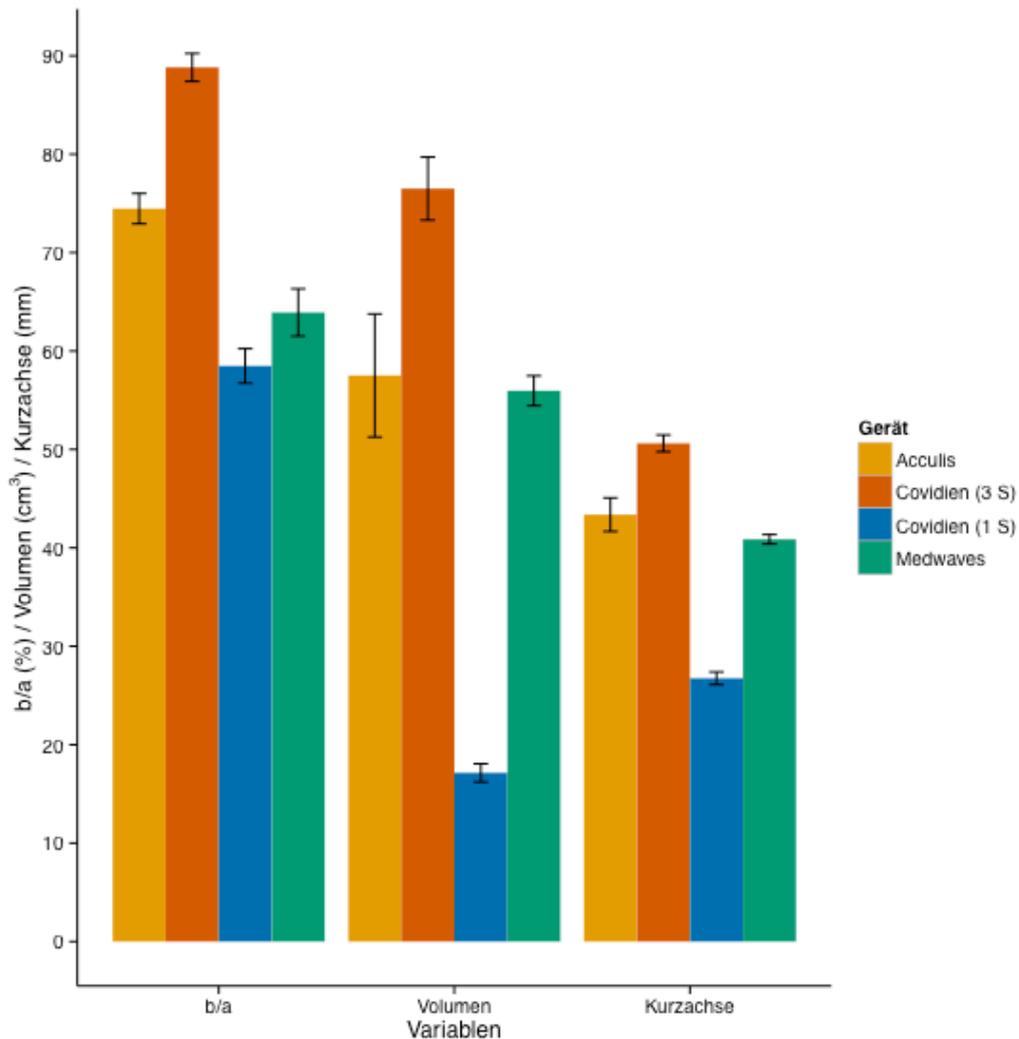


Abbildung 13: Die Graphen zeigen die Volumina, Sphärizitätsindex  $b/a$  sowie die Kurzachsen-Durchmesser nach maximaler Zeit (Acculis: 6 Minuten, Covidien: 10 Minuten, Medwaves: 15 Minuten reine Ablationszeit). Die Fehlerbalken markieren das 95-% Konfidenzintervall. 3 S = 3 Sonden, 1 S = 1 Sonde.

<b>Volumen, MW [cm<sup>3</sup>] ± StAbw</b>					
Gerät	Covidien 3 S	Acculis	Medwaves	Covidien 1 S	
Covidien 3 S	76,5 ± 3,2 (+)	***	***	***	***
Acculis	***	57,5 ± 6,3		***	***
Medwaves	***		56,0 ± 1,5 (0)	***	***
Covidien 1 S	***	***	***	17,1 ± 0,9(-)	
<b>b/a, MW ± StAbw</b>					
Gerät	Covidien 3 S	Acculis	Medwaves	Covidien 1 S	
Covidien 3 S	0,89 ± 0,01 (+)	*	***	***	***
Acculis	*	0,74 ± 0,02 (0)	*	***	***
Medwaves	***	*	0,64 ± 0,02 (-)		
Covidien 1 S	***	***		0,58 ± 0,02 (-)	
<b>Kurzachse, Mw [mm] ± StAbw</b>					
Gerät	Covidien 3 S	Acculis	Medwaves	Covidien 1 S	
Covidien 3 S	50,6 ± 0,9 (+)	***	***	***	***
Acculis	***	43,4 ± 1,7 (0)		***	***
Medwaves	***		40,9 ± 0,5 (0)	***	***
Covidien 1 S	***	***	***	26,8 ± 0,6 (-)	

Tabelle 9: Tukey Kramer Post hoc - Auswertung der Ablationsvolumina, des Sphäritätsindex b/a und der Kurzachsen-Durchmesser nach maximaler Zeit und bei maximaler Leistung. + (höchster Wert), 0 (mittlerer Wert), - (kleinster Wert) geben die Reihenfolge an. Signifikanz-Level: '\*\*\*' entspricht ≤ 0,001, '\*\*' entspricht ≤ 0,01, '\*' entspricht ≤ 0,05, '.' entspricht > 0,05. 3 S = 3 Sonden, 1 S = 1 Sonde.

### 5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Betrachtet man die Geräte einzeln, so zeigen sich die schnellsten Volumen-, b/a- und Kurzachsen-Durchmesser-Zunahmen in Abhängigkeit der Zeit bei den Ablationen mit dem System Acculis unter Verwendung der maximalen Leistung von 180 Watt (vgl. Tabelle 6). Bei allen Geräten steigen die Volumina sowie die Kurzachsen-Durchmesser bei zunehmender Zeit an. Der Sphärizitätsindex weist bei allen Geräten keine eindeutige Korrelation zu der Ablationsdauer auf.

Vergleicht man die Geräte untereinander, so ergibt sich das größte mittlere Ablationsvolumen mit  $76,5 \text{ cm}^3 \pm 3,2 \text{ cm}^3$  bei den Versuchen mit dem System der Firma Covidien unter Verwendung von 3 Sonden. Auch im Hinblick auf die Sphärizität erreicht diese Versuchsreihe mit  $0,89 \pm 0,01$  die signifikant höchsten Werte. Und ebenso im Kurzachsen-Durchmesser erzielt es mit  $50,6 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ mm}$  die größten Werte.

Bei den Versuchsreihen mit nur einer Sonde ergeben sich nach 5 Minuten die signifikant ( $P < 0,001$ ) größten Volumina, b/a-Werte und Kurzachsen-Durchmesser bei dem System Acculis. Nach Ablation mit der maximalen empfohlenen Ablationsdauer hingegen nähert sich das Ablationsgerät von Medwaves an die Werte von Acculis und es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den beiden Systemen.

## 6. Diskussion

In den letzten Jahrzehnten konnte durch den technischen Fortschritt in der Diagnostik sowie der Therapiemöglichkeiten das Outcome bei Lebertumoren deutlich verbessert werden. Da die Patienten in früheren Stadien diagnostiziert werden können, steigen die Heilungschancen. Die Lebertransplantation stellt die Therapie mit dem besten Outcome dar, diese ist jedoch auf Grund einer begrenzten Spenderzahl deutlich limitiert. Im klinischen Alltag stellen minimal invasive Verfahren häufig eine Alternative zu der chirurgischen Resektion dar. Eine retrospektive Studie von Peng et al. vergleicht das Outcome zwischen thermoablativen Verfahren und chirurgischem Vorgehen bei Lebertumoren < 2

cm. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Therapien [129]. Die thermoablativen Verfahren, insbesondere die RF Ablation, erhielten somit immer mehr Einzug in den klinischen Alltag und sind mittlerweile in vielen Fällen Therapie der Wahl [130, 131]. Trotzdem existieren bei diesen Therapieformen einige Einschränkungen und somit besteht Verbesserungsbedarf im Hinblick auf Ablationsvolumen und -geometrie.

Derzeit stellen Einzeltumoren bis zu 5 cm oder weniger als drei Herde  $< 3$  cm, eine Indikation für thermoablativ Verfahren dar [55]. In der Klinik werden am häufigsten Tumoren zwischen 2,5 – 5 cm diagnostiziert [132]. Berücksichtigt man einen beidseitigen Sicherheitsabstand von 0,5 - 1 cm, um das Rezidivrisiko zu senken, so ergibt sich ein erforderlicher Durchmesser von 3,5 - 7 cm.

Wie auch bei der RF Ablation limitiert die längliche Form der Mikrowellenablationsantenne den Kurzachsen-Durchmesser. Eine Möglichkeit dem entgegenzuwirken wäre eine mehrfache Neuausrichtung der Sonde, was wiederum die Komplikationsrate sowie die Behandlungsdauer steigern würde. Zudem ist das Risiko von Tumorverschleppung erhöht.

Ein weiterer Lösungsansatz zur Steigerung des Kurzachsen-Durchmessers wäre eine Erhöhung der ins Gewebe abgegebenen Energie/Leistung. Problematisch dabei ist die Überwärmung des Antennenschaftes, wodurch es zu ungewollten Hitzeschäden an potentiell gesundem Gewebe kommen kann. Durch dickere Isolation der Antennen oder Kühlvorrichtungen kann dieses Risiko minimiert werden [131].

Frühere Studien haben gezeigt, dass die Mikrowellenablation im Vergleich zur RF Ablation das Potential besitzt, größere Volumina in kürzerer Zeit zu erzielen [99, 133, 134]. Dennoch bleibt die Ablationsgröße der limitierende Faktor von Mikrowellenablationen, insbesondere bei Tumoren mit einem Durchmesser  $> 4$  cm [29]. Damit auch größere Tumoren erfolgreich mit dem Mikrowellenablationsverfahren behandelt werden können, bedarf es Generatoren die möglichst große Ablationsvolumina, Ablationszonen mit einem großen Kurzachsen-Durchmesser sowie möglichst sphärische Zonen erzeugen

können. Um die Komplikationsraten sowie die Behandlungsdauer und -kosten zu reduzieren, sollte zudem die Ablationszeit minimal gehalten werden. Auch hier hat die Mikrowellenablation einen Vorteil gegenüber der RF Ablation, bei der auf Grund der Gefahr der Karbonisierung mit niedriger Energieabgabe bzw. Temperatur und somit länger ablatiert werden muss.

Das Ziel dieser Studie liegt im Vergleich verschiedener technischer Ansätze zur Erzeugung optimaler Ablationszonen mittels Mikrowellenablation. Relevante Größen sind hierbei Volumina, Längs-, Querdurchmesser der Ablationen sowie die dafür benötigte Zeit. Durch den Vergleich verschiedener Systeme sollen Vor- und Nachteile der jeweiligen Techniken aufgezeigt werden.

## **6.1 Geometrie der Ablationszonen**

Bösartige Lebertumoren, sowohl primäre als auch Metastasen, weisen sehr häufig eine rundliche Geometrie auf. Aus diesem Grund sollen ablativ Verfahren neben großen Ablationsvolumina auch Ablationsformen erreichen, die bestmöglich der Geometrie der Tumoren entsprechen [99].

Betrachtet man Studien zur Radiofrequenzablation stellt die geometrische Form die größte Herausforderung dar. Verantwortlich dafür ist, unter anderem, die Form der verwendeten Applikatoren, die bei der RF Ablation sowie der Mikrowellenablation länglich aufgebaut ist. Folglich ist es wesentlich leichter größere Längsdurchmesser zu erreichen, als große Werte für Höhe und Breite im rechten Winkel zum Applikator. Um die Geometrie der Ablationszonen mathematisch zu erfassen, berechnen wir in unserer Studie den Sphärizitätsindex  $b/a$  und betrachten zusätzlich den Mittelwert von Höhe und Breite. In einer älteren Studie von Pereira et al. konnte gezeigt werden, dass die RF Ablation Durchmesser von 5-7 cm erreicht, somit können Tumoren mit einem Durchmesser von 4,5 – 5 cm sicher ablatiert werden [82].

In unserer Studie ergeben sich Kurzachsen-Durchmesser von maximal 43,4 mm  $\pm$  1,7 mm bei dem Acculis-Gerät und 50,6 mm  $\pm$  0,9 mm bei den 3-Sonden-Versuchen mit dem System der Firma Covidien. Bei allen Geräten zeigt sich

dabei eine kontinuierliche und signifikante Zunahme der Kurzachsen-Durchmesser in Abhängigkeit von der Zeit. Bei dem Gerät von Acculis kann zusätzlich die Leistung verändert werden, auch hier steigt der Kurzachsen-Durchmesser mit zunehmender Leistungseinstellung signifikant an. Verglichen mit neueren 1-Sonden ex vivo RF Ablation Studien (maximal erreichter Kurzachsen-Durchmesser  $40,5 \text{ mm} \pm 4,0 \text{ mm}$  [135]) ergeben sich somit Vorteile für die Mikrowellenablation. In unserer Studie wird die größte Ablationszone mit einem System mit relativ geringer Leistung unter Verwendung von 3 Antennen erreicht. Dieses Ergebnis spiegelt den bereits in früheren Studien vorgeschriebenen synergischen Effekt parallel geschalteter Mikrowellenantennen wieder [99, 135, 136]. Allerdings sind bei der Verwendung mehrerer Sonden die damit einhergehenden höheren Kosten, die erhöhte Gefahr für Komplikationen wie z.B. Blutung und die längeren Interventionsdauern für weitere Antennenpositionierungen zu berücksichtigen [94]. Als Schwierigkeit zeigt sich in unseren 3-Sonden-Experimenten die exakte parallele Anordnung der Antennen im Lebergewebe. Als Lösung verwenden wir eine Art Führungsschiene, die den Antennenwinkel zueinander vorgibt und somit einen konstanten Antennenabstand zueinander garantiert. In der klinischen Anwendung ist die exakte Positionierung dreier Antennen durch Bewegungen des Patienten (Atmung etc.) und anatomische Hindernisse deutlich erschwert, die Behandlungsdauer würde somit weiter erhöht. Gerade im Hinblick auf Wirtschaftlichkeit aber auch den Patientenkomfort sind kurze Interventionszeiten anzustreben.

Hinsichtlich der Sphärizität ist der Quotient aus  $b/a$  ein wichtiger Bezugsfaktor. Je näher sich ihr Wert an eins annähert, desto kugelförmiger ist die Zone. Hier zeigt sich bei allen Geräten kein signifikanter Anstieg abhängig von der Zeit. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei allen Geräten neben dem Längsdurchmesser auch der Kurzachsen-Durchmesser kontinuierlich mit der Zeit ansteigt, und somit der Sphärizitätsindex  $b/a$  nicht signifikant mit der Zeit zunimmt. Ein Sphärizitätsindex von deutlich unter 1 bedeutet, dass intaktes Lebergewebe zerstört wird wenn ausgehend von einem annähernd runden Tumor dieser durch die Kurzachse der Ablation eingeschlossen wird, was

gerade bei ausgeprägter Leberzirrhose ein Problem darstellen könnte. Interessanterweise haben ex vivo Studien bei der RF Ablation gezeigt, dass es zu einem Anstieg des Sphärizitätsindex mit zunehmender Ablationsdauer kommt [136], während in der vorliegenden Auswertung keine signifikante Zunahme vorlag.

Zusammenfassend kann man sagen, dass unter den 1-Sonden-Versuchen das System von Acculis in kürzeren Zeitspannen die besten Werte im Bezug auf die Geometrie erzielt. Die höchsten Werte werden bei den 3-Sonden-Versuchen mit Covidien ( $b/a = 0,89 \pm 0,01$ ) sowie bei dem Gerät von Acculis ( $b/a = 0,78 \pm 0,06$ ) erzielt. Vergleicht man die Geräte von Medwaves (32 Watt) und Covidien (45 Watt) miteinander, so zeigt sich in der 1-Sonden-Reihe, dass die Ablationszonen von Medwaves, nach der gleichen Zeit, kugelförmiger ausfallen und zudem höhere Kurzachsen-Durchmesser erzielt werden können. Ein möglicher Grund dafür liegt in der Arbeitsweise der Geräte, Medwaves arbeitet mit weniger Leistung, passt sich jedoch der momentanen Impedanz im Gewebe an und kann möglicherweise dadurch effektiver Gewebe zerstören.

## **6.2 Volumen der Ablationszonen**

Neben der Geometrie spielt das Ablationsvolumen bei der Mikrowellenablationsbehandlung von Tumoren eine entscheidende Rolle. Die Radiofrequenzablation ist im Gegensatz zur Mikrowellenablation anfällig für Karbonisierungsprozesse und dadurch sind höhere Volumina schwieriger und zeitaufwendiger zu erreichen [66, 93]. Erhöht sich die Sondentemperatur  $>100$  °C kommt es zu einer Karbonisierung des direkt die Nadelelektrode umgebenden Gewebes. Dadurch wird die Leitfähigkeit derart herabgesetzt, dass keine Zunahme des Ablationsvolumen erreicht werden kann [93]. Auf Grund ihrer Arbeitsweise wird die Mikrowellenablation dadurch weniger eingeschränkt und kann durch höhere Temperaturen, schneller größere Ablationszonen generieren [99].

Das System von Acculis erzielt große Volumina nach kurzer Ablationszeit. Im Vergleich zu den beiden anderen Geräten, die mit deutlich niedrigeren Leistungseinstellungen arbeiten, erreicht das Acculis-System nach 5 Minuten Volumina, die drei bis viermal höher sind.

Die kleinsten Ablationszonen erreicht das ebenfalls gekühlte System von Covidien. Bei diesem Hersteller ist es jedoch möglich mehrere Antennen parallel zu verwenden und mit einer Versuchsanordnung von 3 Antennen werden nach 10 Minuten die größten Volumina aller verwendeten Geräte erzielt. Verglichen mit Radiofrequenzablationen erzielt es vergleichbare Volumina deutlich schneller [136].

Betrachtet man die Volumina von Medwaves nach kurzer Ablationszeit (5 Minuten), so zeigen sich signifikant größere Ergebnisse als bei den 1-Sonden-Versuche von Covidien (45 Watt), und das obwohl mit weniger Leistung gearbeitet wird (32 Watt). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die Systeme unterschiedliche Energieverluste und Effektivitäten aufweisen.

Nach 15 Minuten reiner Ablationszeit erreicht das Gerät von Medwaves Volumina, die keinen signifikanten Unterschied zu den Maximalvolumina von Acculis aufweisen. Das Medwaves-System besitzt, als einziges der verwendeten Geräte, einen Impedanzmesser in der Antenne: Es wird nur ablatiert, wenn sich der Gewebswiderstand unter einem gewissen Niveau befindet. Die komplette Anwendungsdauer bei 15 Minuten reiner Ablationszeit beträgt letztendlich zwischen 24-25 Minuten und unterscheidet sich dadurch zeitlich nicht von vergleichbaren RF Ablationen [137]. Jedoch wird, zumindest theoretisch, das Risiko von Überwärmung durch diese Technik verringert, weshalb der Hersteller auf eine Kühlvorrichtung verzichtet. In unserer Studie zeigten sich jedoch, vor allem bei längeren Ablationszeiten, Koagulationsnekrosen entlang des Antennenschaftes. Trotz der Annahme, dass vitales Gewebe durch den Blutfluß und den damit einhergehenden Wärmeabtransport weniger sensibel auf eine solche Erwärmung des Antennenschaftes ist, bedarf es weiterer in vivo Evaluationen und ggf. einer Erweiterung des Systems um eine Kühlvorrichtung.

### 6.3 Ablationszeit

Ein entscheidender Vorteil der Mikrowellenablation verglichen mit der RF Ablation ist, wie in vorhergehenden Studien beschrieben, eine schnellere Arbeitsweise [99]. Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen diese Beobachtung und konnten zeigen, dass mit einem System mit hoher Generatorleistung innerhalb von nur 6 Minuten Ablationszonen mit einem Kurzachsen-Durchmesser über 4 cm erzeugt werden können. In einer ex-vivo Studie von Rempp et al. benötigt die RF Ablation für vergleichbare Kurzachsen-Durchmesser 15 Minuten Ablationszeit [135]. Es ist jedoch anzumerken, dass sehr hohe Leistungen notwendig sind um diese kurzen Ablationszeiten zu erreichen. Die Mikrowellenablation mit sehr hohen Leistungen – bis zu 180 Watt in der vorliegenden Arbeit – bringt die potentielle Gefahr von Komplikationen wie Verbrennungen mit sich, dies ist bei der klinischen Anwendung zu berücksichtigen.

Betrachtet man die verwendeten Ablationssysteme mit ihren verschiedenen Einstellungen, ergeben sich erhebliche Unterschiede innerhalb der Mikrowellentechnologie. Das System von Acculis erreicht nach 6 Minuten reiner Ablationszeit bereits Volumina, die signifikant größer ausfallen als die Ergebnisse bei der 1-Sonden-Reihe von Covidien nach 10 Minuten Ablationszeit. Auch im Vergleich mit Medwaves erzielt Acculis bereits nach 6 Minuten Ablationsgrößen, die sich nicht signifikant vom Ablationsvolumen von Medwaves nach 15 Minuten reiner Ablationszeit unterscheiden. Betrachtet man die Parameter Kurzachsen-Durchmesser, Volumen und Sphärizitätsindex  $b/a$ , so zeigt sich, dass nach 5 Minuten Ablationszeit das Gerät von Acculis die jeweils signifikant höchsten Werte aufweist im Vergleich zu Medwaves und Covidien (1-Sonden-Versuche). Der Grund dafür liegt in der verwendeten Leistung, Acculis abladiert mit einer Generatorleistung von 180 Watt im Vergleich zu Medwaves 32 Watt und Covidien 45 Watt. Der Nachteil liegt hier wieder in der erschwerten Steuerbarkeit des Systems mit der Gefahr von unerwünschten Gewebsverbrennungen.

Im Vergleich zwischen Covidien (1-Sonde) und Medwaves ergeben sich, bis auf den Sphärizitätsindex  $b/a$ , signifikante Unterschiede in den Messgrößen. So erzielt Medwaves signifikant größere Volumina und Kurzachsen-Durchmesser als das Covidien-System mit einer Sonde nach 5 Minuten reiner Ablationszeit. Auch hier liegt der Grund vermutlich in der unterschiedlichen Arbeitsweise. Das Medwaves-System erlaubt eine Anpassung an die vorherrschende Gewebsimpedanz und kann somit effizienter Energie ins Gewebe abgeben.

In Studien ergab sich für die gesamte Behandlungsdauer einer Mikrowellenablation ein durchschnittlicher Zeitaufwand von 78 Minuten im Vergleich zu 103 Minuten für eine RF-Ablation [97, 98]. Bei sehr ähnlichem Vorbereitungsaufwand ist dieser Vorteil am ehesten auf die schnellere Arbeitsweise der Mikrowellentechnologie zurückzuführen, wodurch die direkten Behandlungskosten gesenkt werden können. In einer Studie von Zhang et al. wurden neben dem klinischen Outcome auch wirtschaftliche Aspekte zwischen RF Ablation und Mikrowellenablation analysiert. Insgesamt erhielten 230 Lebertumor-Patienten (349 Raumforderungen mit einem Durchmesser von  $5,7 \text{ cm} \pm 2,1 \text{ cm}$ ) eine Mikrowellenablationsbehandlung, 92 Patienten (173 Raumforderungen mit einem Durchmesser von  $5,4 \text{ cm} \pm 1,9 \text{ cm}$ ) erhielten eine RF Ablations-Therapie. Insgesamt beliefen sich die Kosten einer Mikrowellenablationsbehandlung auf durchschnittlich 1200 Dollar, wohingegen die Durchführung einer RF-Ablation im Schnitt 2000 Dollar kostet. Als mögliche Gründe für die niedrigeren Kosten führen die Autoren kürzere Ablationszeiten sowie bis zu 35 % weniger Behandlungssitzungen auf [138, 139]. Bezüglich der Hospitalisierungszeit ergibt sich ein leichter Vorteil der RF-Technik. Durch die längere Liegezeit reduziert sich der zuvor genannte ökonomische Vorteil gegenüber der RF Ablation [98].

## 6.4 Limitationen der Studie

In unserer Studie müssen im Hinblick auf die Auswertung der durchgeführten Experimente einige Aspekte kritisch betrachtet werden. Die Haupteinschränkung ist die Verwendung von ex-vivo Rinderlebern, die ein anderes Verhalten aufweisen als in vivo Gewebe. Zur Vergleichbarkeit der Versuche werden die Ablationen an den Rinderlebern nicht bei Körpertemperatur, sondern bei Raumtemperatur durchgeführt.

Zudem spielt der Unterschied von Tumorgewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe eine Rolle. Laut einer Studie von Hamazoe et al. werden Tumorzellen durch Hitze schneller zerstört als gesunde Zellen [140]. Alle Versuche wurden jedoch in gesundem Lebergewebe durchgeführt. Ein Erklärungsansatz für die erhöhte Hitzesensibilität von Tumorgewebe liegt in einem veränderten Metabolismus der entarteten Zellen. Einige Studien zeigen, dass im Tumorgewebe nach einem Hitzestimulus die Immunantwort stimuliert wird, gleichzeitig die Zytokinausschüttung abfällt und die Apoptose beschleunigt abläuft [141-143].

Eine weitere Erklärung für die erhöhte Thermosensibilität liegt in der Umkapselung von Tumoren, hepatozelluläre Tumoren kommen in 40 % in umkapselter Form vor [144]. Die Kapsel kann durch Isolation eine stärkere Hitzeausbreitung innerhalb des Tumors bedingen, was bessere Ablationsbedingungen mit sich bringt [145]. Tumorgewebe hat außerdem häufig einen höheren Wassergehalt als gesundes Gewebe. Betrachtet man die Arbeitsweise der Mikrowellenablationstechnik, so wird klar dass die Sensitivität auf diese Technik mit der Anzahl der Wassermoleküle zunimmt [91, 146]. Zudem kontrahiert sich das Gewebe durch die Hitzeentwicklung. Es ist folglich davon auszugehen, dass das ursprünglich vitale Gewebe vor der Ablation größer war, als das letztendlich gemessene, was zu einer Unterschätzung der Ablationszone führt [147, 148].

Die fehlende Gewebepfusion im avitalen Lebergewebe bei ex vivo Experimenten schränkt die Übertragbarkeit auf die klinische Anwendung

gewissermaßen ein. Durch die Mikro- und Makroperfusion kommt es in vivo zu einem Wärmeabtransport und damit zu einem Energieverlust. Eine Studie von Wright et al. zeigte zwar, dass die Mikrowellenablationstechnik weniger anfällig ist als die RF Ablation in Bezug auf Kühlungseffekte durch Gefäße [117], aber gerade bei längeren Ablationen ist davon auszugehen, dass die ex-vivo Ablationsvolumina durch den fehlenden Blutfluss größere Werte erreichen als das in vivo zu erwarten wäre [106, 149].

Diese Limitationen treffen insbesondere auf die absoluten Ablationsergebnisse zu, sind jedoch von geringerer Bedeutung im Bezug auf den Vergleich der verschiedenen Systeme, da alle Systeme unter gleichen Bedingungen getestet wurden. Eine weitere Evaluationen der Mikrowellenablationstechnik unter in vivo Bedingungen ist jedoch notwendig um die im klinischen Gebrauch zu erwartenden Ablationsergebnisse abschätzen zu können.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass aus Kostengründen die Antennen, die für eine einmalige klinische Anwendung vorhergesehen waren, für die Versuche mehrmals eingesetzt wurden. Jedoch wurde während der Versuche kein Verlust der Ablationsperformance durch den mehrmaligen Gebrauch der Antennen beobachtet.

## **6.5 Schlussfolgerung**

Drei Mikrowellenablationssysteme mit verschiedenen technischen Ansätzen zur Erzeugung möglichst großer und sphärischer Ablationszonen in kurzer Zeit werden in dieser Studie verglichen. Eine Gesamtschau der Ergebnisse zeigt, dass sich bei allen Systemen gewisse Vor- und Nachteile ergeben.

Die signifikant höchsten Werte aller Bezugsparameter erreicht das Covidien-System in der 3-Sonden-Versuchsreihe. Jedoch ergeben sich bei der Verwendung von nur einer Antenne die signifikant kleinsten Werte in unseren Experimenten. Um größere Tumoren erfolgreich zu abladieren, bedarf es also mit diesem System einer Parallelschaltung von mehreren Antennen. Aufgrund der mehrfachen Punktionen, kann es zu einer Steigerung der Komplikationsrate

führen. Bei den anderen verwendeten Geräten ist es wiederum nicht möglich mehrere Antennen parallel arbeiten zu lassen.

Das Gerät von Medwaves erzielt bezüglich Form und Größe der Ablationszone vergleichbare, nicht signifikant kleinere, Ergebnisse als Acculis. Ein Nachteil ist hierbei die benötigte Ablationszeit. Für die größten Ablationszonen benötigt der Generator eine Anwendungsdauer von 24-25 Minuten bei einer reinen Ablationszeit von 15 Minuten. Die längeren Ablationszeiten können in der klinischen Anwendung zu einer Steigerung der Kosten führen. Im Vergleich mit dem Covidien-System (1-Sonden-Versuchsreihe) ergeben sich, trotz einer geringeren Leistung, nach 6 beziehungsweise 10 Minuten Ablationszeit signifikant größere Volumina.

Betrachtet man das System der Firma Acculis ergeben sich die zweitgrößten Werte hinsichtlich Größe und Form der Ablationszone in der mit Abstand kürzesten Zeit. Kritisch hinterfragt werden muss dabei jedoch die hohe Leistungsabgabe in das Gewebe und das dadurch möglicherweise erhöhte Risiko für Behandlungskomplikationen (insbesondere Hautverbrennungen im Verlauf des Antennenschafes). Ein möglicher Lösungsansatz wäre eine Weiterentwicklung der Kühlvorrichtung. Davon abgesehen ist bei in vivo Ablationen der Wärmeabtransport durch eine intakte Durchblutung gesteigert, was die Gefahr von Gewebsverbrennungen senken würde. Auch die RF-Ablation hat auf Grund der benötigten Neutralelektroden ein gewisses Risiko von Hautverbrennungen (im Bereich der Neutralelektrode) [150]. In einer klinischen Studie von Huo et al. zeigt sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen der RF Ablation und der Mikrowellenablation [151].

Der nächste Schritt ist das klinische Outcome der beiden Verfahren zu analysieren. In einer retrospektiven Studie von Correa-Gallego et al. zeigt sich eine Rezidivrate nach 2 Jahren von 7 % für die Mikrowellenablation von Metastasen (< 2 cm), 18 % für die RF Ablation-Therapie [152]. In einer Metastudie vom Huo et al. ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der 1-5 JÜR, jedoch kann ein signifikanter Vorteil in der 6-JÜR nach Mikrowellenablationsbehandlung einer hepatischen Raumforderung beobachtet

werden. Betrachtet man die lokalen Rezidivraten, so zeigt sich nur bei der Therapie von Lebermetastasen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Mikrowellenablation, die Rezidivraten bei HCCs sind bei beiden Verfahren in etwa gleich [153, 154]. Ein möglicher Grund ist der unterschiedliche zelluläre Aufbau und eine damit verbundene erhöhte Vulnerabilität von Metastasen bezüglich einer Mikrowellenablation. Ein weiterer möglicher Ansatz ist, dass Lebermetastasen häufiger als HCCs mikroskopische Ausläufer in das angrenzende Lebergewebe ausbilden. Die Mikrowellenablation besitzt das Potential einen größeren Sicherheitssaum um den makroskopischen Tumor zu erzielen und diese Tumorausläufer mit zu erfassen. Zudem kann durch die höheren Temperaturen und die homogene Arbeitsweise bei der Mikrowellenablation möglicherweise die Wahrscheinlichkeit von persistierenden Tumorzellen im Randbereich und somit die Rezidivrate gesenkt werden [112, 155-157].

In der klinischen Anwendung der untersuchten Mikrowellenablationssysteme sind Unterschiede im Vergleich zu den ex-vivo Experimenten im Bezug auf die Gewebeeffekte zu erwarten. Auf Grund von Auswirkungen auf die Ablation durch Gewebedurchblutung und Körpertemperatur muss mit schlechteren Ergebnissen gerechnet werden, andererseits unterschätzen unsere Versuche die Größe des ablatierten Gewebes wegen des Schrumpfungsprozesses während der Ablation. Dennoch wird, eine höhere Wärmesensibilität von Tumoren im Vergleich zu gesundem Gewebe angenommen, was eine bessere Ablation ermöglicht.

Eine Annäherung an die klinische Situation kann durch ergänzende Studien unter in vivo Bedingungen und am Tumormodell ermöglicht werden da hierbei realitätsnähere Bedingungen vorliegen als im gesunden ex vivo-Gewebe.

## 7. Zusammenfassung

Die Behandlung von Lebermetastasen und HCC ist ein wichtiger interdisziplinärer Behandlungsfokus. Dabei ist die lokale Tumorablation ein fester Bestandteil der Therapiekonzepte geworden, wobei zur weiteren Verbesserung des klinischen Outcomes der Patienten eine kontinuierliche Optimierung notwendig ist. In der vorliegenden ex vivo Studie werden drei unterschiedliche Mikrowellenablationssysteme verschiedener Hersteller (Covidien, Medwaves, Acculis) im Hinblick auf Ablationsvolumina, Kurzachsen-Durchmesser und der Ablationsgeometrie im ersten Schritt einzeln analysiert (lineare Regressionsmodelle), um in einem zweiten Schritt miteinander verglichen zu werden (ANOVA Varianzanalyse, gefolgt von einem Tukey Kamer post hoc Test). Dafür fertigen wir 76 ex-vivo Ablationen an Rinderlebern an. Es kann gezeigt werden, dass unter Berücksichtigung eines Sicherheitsabstandes von 0,5 – 1 cm, Tumoren bis zu 3 cm sicher abladiert werden können. Limitierend dabei ist die Größe des Kurzachsen-Durchmessers und nur bei der Versuchsanordnung mit 3 Sonden (Covidien-System) werden Werte > 5 cm erreicht (Covidien-3-Sonden: 50,6 mm ± 0,9 mm, Acculis: 43,4 mm ± 1,7 mm, Medwaves 40,9 mm ± 0,5 mm, Covidien-1-Sonde: 26,8 mm ± 0,6 mm). Ein weiterer wichtiger Parameter stellt die Geometrie der Ablationszone dar, als Bezugsgröße in dieser Studie dient dabei der Sphärizitätsindex  $b/a$ . Die beste Geometrie ergibt sich bei der Versuchsanordnung mit 3 parallel geschalteten Antennen bei dem Covidien-System ( $b/a = 0,89 \pm 0,01$ ). In den 1-Sonden-Versuchen beobachtet man maximale  $b/a$ -Werte von  $0,74 \pm 0,02$  mit dem Acculis Generator. Interessanterweise erreicht das System von Medwaves, mit einer deutlich niedrigeren Leistung, annähernde Ergebnisse wie Acculis, jedoch in einer deutlich längeren Zeit. Ein möglicher Ansatzpunkt für kommende Systeme wäre eine Kombination beider Technologien, das heißt eine hohe Ausgangsleistung mit einer entsprechenden Impedanz-Messsonde. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die signifikant besten Ergebnisse aller untersuchten Parameter in der 3-Sonden-Versuchsreihe von Covidien erzielt wurden.

Für eine Anwendung im klinischen Alltag sind die Ergebnisse dieser ex-vivo Studie nur eingeschränkt übertragbar. Vielmehr zeigt sie die Vor- und Nachteile der verschiedenen Mikrowellenablationstechniken auf, die zur weiteren Verbesserung des Verfahrens herangezogen werden können. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Mikrowellenablation das Potential besitzt, die RF Ablation in naher Zukunft abzulösen. Hierfür bedarf es jedoch weiterer Studien, innerhalb derer die Mikrowellenablation unter in-vivo Bedingungen bezüglich der Reproduzierbarkeit im perfundierten Gewebe evaluiert werden muss und somit eine sichere Anwendung mit einer validen Vorhersehbarkeit der Größen- und Formenverhältnisse im lebendigen Organismus gegeben ist.

## Literaturverzeichnis

1. McGlynn, K.A., J.L. Petrick, and W.T. London, *Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: An Emphasis on Demographic and Regional Variability*. Clin Liver Dis, 2015. **19**(2): p. 223-238.
2. Bähr, C. and S. Zeuzem, *Lebertumoren*, in *Innere Medizin*. 2009, Elsevier. p. 1003-1010.
3. Pausch, J. and W. Rösch, *Hepatologie*, in *Innere Medizin*. 2009, Thieme. p. 573-627.
4. Herold, G., *Innere Medizin*. 2011: Herold. 957.
5. Bruix, J. and J.M. Llovet, *Major achievements in hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2009. **373**(9664): p. 614-6.
6. Calle, E.E., L.R. Teras, and M.J. Thun, *Obesity and mortality*. N Engl J Med, 2005. **353**(20): p. 2197-9.
7. Blum, H.E., *Hepatozelluläres Karzinom*, in *Die Onkologie*, Hiddemann and Bartram, Editors. 2010, Springer. p. 908-917.
8. de Lope, C.R., et al., *Management of HCC*. J Hepatol, 2012. **56 Suppl 1**: p. S75-87.
9. Singal, A.G. and H.B. El-Serag, *Hepatocellular Carcinoma from Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015.
10. Dienstag, J. and I. Kurt, *Tumoren von Leber und Gallenwegen*, in *Harrisons Innere Medizin*, M. Dietel, N. Suttorp, and M. Zeitz, Editors. 2005, Apw. p. 565-567.
11. Drebber, U.D., V Dienes, HP, *Lebermetastasen. Inzidenz und Verteilung. Eine Untersuchung aus dem Leber-Register der Universität zu Köln*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2005. **43**: p.
12. Leonard, G.D., B. Brenner, and N.E. Kemeny, *Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 2038-48.
13. Rim, S.H., et al., *Colorectal cancer incidence in the United States, 1999-2004 : an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. Cancer, 2009. **115**(9): p. 1967-76.
14. Institut, R.-K. *Krebs in Deutschland*. 2013 [cited 9.; Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F\\_blob%3DpublicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F_blob%3DpublicationFile)
15. Kemeny, N., et al., *Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4888-96.
16. Hiddemann, W., *Die Onkologie Teil 2*. Vol. 2. 2010. 866.
17. Cillo, U., et al., *Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system*. J Hepatol, 2006. **44**(4): p. 723-31.

18. Marrero, J.A., et al., *Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort*. Hepatology, 2005. **41**(4): p. 707-16.
19. Grieco, A., et al., *Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre*. Gut, 2005. **54**(3): p. 411-8.
20. Pons, F.V., M. Llovet, J., *Staging systems in hepatocellular carcinoma*. HPB (Oxford), 2005(7): p. 35-41.
21. Cillo, U., et al., *The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available?* J Hepatol, 2004. **40**(1): p. 124-31.
22. Poon, R.T., et al., *Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years*. Ann Surg, 2001. **234**(1): p. 63-70.
23. Thelen, A., et al., *Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis*. Br J Surg, 2012.
24. Little, S.A. and Y. Fong, *Hepatocellular carcinoma: current surgical management*. Semin Oncol, 2001. **28**(5): p. 474-86.
25. Imamura, H., et al., *Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy*. J Hepatol, 2003. **38**(2): p. 200-7.
26. Jonas, S., et al., *Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Hepatology, 2001. **33**(5): p. 1080-6.
27. Bruix, J., M. Sherman, and A.A.f.t.S.o.L.D. Practice Guidelines Committee, *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
28. Cho, Y.K., H. Rhim, and S. Noh, *Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic review*. J Gastroenterol Hepatol, 2011. **26**(9): p. 1354-60.
29. Liang, P., et al., *Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation*. Radiology, 2005. **235**(1): p. 299-307.
30. Kudo, M., *Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010*. Oncology, 2010. **78 Suppl 1**: p. 113-24.
31. Tazi el, M., et al., *Systemic treatment and targeted therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. N Am J Med Sci, 2011. **3**(4): p. 167-75.
32. Weinmann, M., T. Hehr, and W. Budach, *Strahlentherapie des hepatozellulären Karzinoms*, in *Der Onkologe*. 2000, Springer. p. 336-341.
33. Ursino, S., et al., *Radiotherapy and hepatocellular carcinoma: update and review of the literature*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012. **16**(11): p. 1599-604.
34. Kucuk, O.N., et al., *Selective intraarterial radionuclide therapy with Yttrium-90 (Y-90) microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors*. World J Surg Oncol, 2011. **9**: p. 86.

35. Mohnike, K., et al., *Image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma*. Dig Dis, 2009. **27**(2): p. 170-4.
36. Brown, D.B., et al., *Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria*. J Vasc Interv Radiol, 2007. **18**(12): p. 1469-78.
37. Varela, M., et al., *Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics*. J Hepatol, 2007. **46**(3): p. 474-81.
38. Takayasu, K., et al., *Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients*. Gastroenterology, 2006. **131**(2): p. 461-9.
39. Liapi, E. and J.F. Geschwind, *Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand?* Ann Surg Oncol, 2010. **17**(5): p. 1234-46.
40. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival*. Hepatology, 2003. **37**(2): p. 429-42.
41. Lewandowski, R.J., et al., *Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview*. Radiology, 2011. **259**(3): p. 641-57.
42. Tacke, J., et al., *MR-guided percutaneous cryotherapy of the liver: in vivo evaluation with histologic correlation in an animal model*. J Magn Reson Imaging, 2001. **13**(1): p. 50-6.
43. Gananadha, S., et al., *An experimental evaluation of ablation devices for the local treatment of the liver resection edge*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(5): p. 528-32.
44. Mascarenhas, B.A. and T.S. Ravikumar, *Experimental basis for hepatic cryotherapy*. Semin Surg Oncol, 1998. **14**(2): p. 110-5.
45. Shimizu, T., et al., *Outcome of MR-guided percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009. **16**(6): p. 816-23.
46. Jansen, M.C., et al., *Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(4): p. 331-47.
47. Pearson, A.S., et al., *Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies*. Am J Surg, 1999. **178**(6): p. 592-9.
48. Wu, W., et al., *[Long-term efficacy of radiofrequency ablation in 446 patients with hepatocellular carcinoma]*. Beijing Da Xue Xue Bao, 2010. **42**(6): p. 716-21.
49. Bouza, C., et al., *Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma*. BMC Gastroenterol, 2009. **9**: p. 31.
50. Kuang, M., et al., *Long-term outcome of percutaneous ablation in very early-stage hepatocellular carcinoma*. J Gastrointest Surg, 2011. **15**(12): p. 2165-71.
51. Lu, M.D., et al., *Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study*. J Gastroenterol, 2005. **40**(11): p. 1054-60.

52. Leslie, T., et al., *High-intensity focused ultrasound treatment of liver tumours: post-treatment MRI correlates well with intra-operative estimates of treatment volume*. Br J Radiol, 2012. **85**(1018): p. 1363-70.
53. Brunello, F., et al., *Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial*. Scand J Gastroenterol, 2008. **43**(6): p. 727-35.
54. Shetty, S.K., et al., *Cost-effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation for malignant hepatic neoplasms*. J Vasc Interv Radiol, 2001. **12**(7): p. 823-33.
55. Meza-Junco, J., et al., *Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how?* Cancer Treat Rev, 2012. **38**(1): p. 54-62.
56. van Ruth, S., et al., *Metastasectomy for liver metastases of non-colorectal primaries*. Eur J Surg Oncol, 2001. **27**(7): p. 662-7.
57. Grundmann, R.T., et al., *[Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow]*. Zentralbl Chir, 2008. **133**(3): p. 267-84.
58. Kokudo, N., et al., *Surgery for multiple hepatic colorectal metastases*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2004. **11**(2): p. 84-91.
59. Gonzalez, M., et al., *Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases*. World J Surg, 2012. **36**(2): p. 386-91.
60. Carpizo, D.R. and M. D'Angelica, *Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(9): p. 2411-21.
61. Simmonds, P.C., et al., *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies*. Br J Cancer, 2006. **94**(7): p. 982-99.
62. Kanas, G.P., et al., *Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors*. Clin Epidemiol, 2012. **4**: p. 283-301.
63. Liang, P., et al., *Prognostic factors for percutaneous microwave coagulation therapy of hepatic metastases*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **181**(5): p. 1319-25.
64. Rees, M., et al., *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients*. Ann Surg, 2008. **247**(1): p. 125-35.
65. Widenmeyer, M., et al., *Analysis of tumor antigen-specific T cells and antibodies in cancer patients treated with radiofrequency ablation*. Int J Cancer, 2011. **128**(11): p. 2653-62.
66. Pereira, P.L., J. Trubenbach, and D. Schmidt, *[Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges]*. Rofo, 2003. **175**(1): p. 20-7.
67. Benoist, S., et al., *Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?* J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3939-45.
68. Fuchs, C.S., et al., *Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(30): p. 4779-86.
69. Hurwitz, H., et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2335-42.

70. Van Cutsem, E., et al. *KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience*. 2008; Available from: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=55&abstractID=34491](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=34491).
71. Moore, M.J., et al., *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 1960-6.
72. van Vledder, M.G., et al., *Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned?* J Gastrointest Surg, 2010. **14**(11): p. 1691-700.
73. Del Freo, A., et al., *Hepatic arterial chemotherapy with oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil in pre-treated patients with liver metastases from colorectal cancer*. In Vivo, 2006. **20**(6A): p. 743-6.
74. Vogl, T.J., et al., *Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update*. Eur Radiol, 2007. **17**(4): p. 1025-34.
75. Bavisotto, L.M., et al., *Hepatic transcatheter arterial chemoembolization alternating with systemic protracted continuous infusion 5-fluorouracil for gastrointestinal malignancies metastatic to liver: a phase II trial of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC 1104)*. Clin Cancer Res, 1999. **5**(1): p. 95-109.
76. Zangos, S., et al., *[Transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases. A palliative therapeutic approach]*. Radiologe, 2001. **41**(1): p. 84-90.
77. Martin, R.C., C.R. Scoggins, and K.M. McMasters, *Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(1): p. 171-8.
78. Kim, K.H., et al., *Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases*. J Korean Surg Soc, 2011. **81**(1): p. 25-34.
79. Xu, C., et al., *Radiofrequency Ablation in Treating Colorectal Cancer Patients with Liver Metastases*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(18): p. 8559-61.
80. Gillams, A.R. and W.R. Lees, *Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2000. **43**(5): p. 656-61.
81. Pathak, S., et al., *Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review*. Colorectal Dis, 2011. **13**(9): p. e252-65.
82. Pereira, P.L., et al., *[Radiofrequency ablation of liver metastases]*. Radiologe, 2004. **44**(4): p. 347-57.
83. Goldberg, S.N., et al., *Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter*. Radiology, 1998. **209**(3): p. 761-7.
84. Lu, D.S., et al., *Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(1): p. 47-51.

85. de Baere, T., et al., *Hepatic malignancies: percutaneous radiofrequency ablation during percutaneous portal or hepatic vein occlusion*. Radiology, 2008. **248**(3): p. 1056-66.
86. Mulier, S., et al., *Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours*. Br J Surg, 2002. **89**(10): p. 1206-22.
87. Shankar, S., et al., *Myoglobinemia after CT-guided radiofrequency ablation of a hepatic metastasis*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(2): p. 359-61.
88. Zhou, W., et al., *Comparison of ablation zones among different tissues using 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine models*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e71873.
89. Brace, C.L., et al., *Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model*. Radiology, 2009. **251**(3): p. 705-11.
90. Brace, C.L., *Microwave ablation technology: what every user should know*. Curr Probl Diagn Radiol, 2009. **38**(2): p. 61-7.
91. Brace, C.L., *Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences?* Curr Probl Diagn Radiol, 2009. **38**(3): p. 135-43.
92. Goldberg, S.N., G.S. Gazelle, and P.R. Mueller, *Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **174**(2): p. 323-31.
93. Livraghi, T., et al., *Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases*. Radiology, 1997. **202**(1): p. 205-10.
94. Brace, C.L., et al., *Microwave ablation with multiple simultaneously powered small-gauge triaxial antennas: results from an in vivo swine liver model*. Radiology, 2007. **244**(1): p. 151-6.
95. Abbas, G., et al., *Ablative treatments for lung tumors: radiofrequency ablation, stereotactic radiosurgery, and microwave ablation*. Thorac Surg Clin, 2007. **17**(2): p. 261-71.
96. Moser, T., et al., *[Image-guided ablation of bone tumors: review of current techniques]*. J Radiol, 2008. **89**(4): p. 461-71.
97. Shibata, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: comparison of radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy*. Radiology, 2002. **223**(2): p. 331-7.
98. Iida, H., et al., *A comparative study of therapeutic effect between laparoscopic microwave coagulation and laparoscopic radiofrequency ablation*. Hepatogastroenterology, 2013. **60**(124): p. 662-5.
99. Li, X., et al., *Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation, both using a pair of internally cooled interstitial applicators: results in ex vivo porcine livers*. Int J Hyperthermia, 2011. **27**(3): p. 240-8.
100. Yin, X.Y., et al., *Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors*. Cancer, 2009. **115**(9): p. 1914-23.

101. Wright, A.S., F.T. Lee, Jr., and D.M. Mahvi, *Hepatic microwave ablation with multiple antennae results in synergistically larger zones of coagulation necrosis*. *Ann Surg Oncol*, 2003. **10**(3): p. 275-83.
102. Trembly, B.S., et al., *Effect of phase modulation on the temperature distribution of a microwave hyperthermia antenna array in vivo*. *Int J Hyperthermia*, 1994. **10**(5): p. 691-705.
103. Camart, J.C., et al., *915 MHz microwave interstitial hyperthermia. Part II: Array of phase-monitored antennas*. *Int J Hyperthermia*, 1993. **9**(3): p. 445-54.
104. Shock, S.A., et al., *Microwave ablation with loop antenna: in vivo porcine liver model*. *Radiology*, 2004. **231**(1): p. 143-9.
105. O'Rourke, A.P., et al., *Current status of liver tumor ablation devices*. *Expert Rev Med Devices*, 2007. **4**(4): p. 523-37.
106. Hines-Peralta, A.U., et al., *Microwave ablation: results with a 2.45-GHz applicator in ex vivo bovine and in vivo porcine liver*. *Radiology*, 2006. **239**(1): p. 94-102.
107. Strickland, A.D., et al., *Experimental study of large-volume microwave ablation in the liver*. *Br J Surg*, 2002. **89**(8): p. 1003-7.
108. Kuang, M., et al., *Liver cancer: increased microwave delivery to ablation zone with cooled-shaft antenna--experimental and clinical studies*. *Radiology*, 2007. **242**(3): p. 914-24.
109. Wang, Y., et al., *Internally cooled antenna for microwave ablation: results in ex vivo and in vivo porcine livers*. *Eur J Radiol*, 2008. **67**(2): p. 357-61.
110. Yang, D., et al., *Measurement and analysis of tissue temperature during microwave liver ablation*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2007. **54**(1): p. 150-5.
111. Bhardwaj, N., et al., *A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver*. *Pathology*, 2009. **41**(2): p. 168-72.
112. Yu, N.C., et al., *Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model*. *J Vasc Interv Radiol*, 2008. **19**(7): p. 1087-92.
113. Awad, M.M., et al., *Microwave ablation in a hepatic porcine model: correlation of CT and histopathologic findings*. *HPB (Oxford)*, 2007. **9**(5): p. 357-62.
114. Lu, D.S., et al., *Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors*. *J Vasc Interv Radiol*, 2003. **14**(10): p. 1267-74.
115. Livraghi, T., et al., *Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012. **35**(4): p. 868-74.
116. Mukhtar, A. and H. Dabbous, *Modulation of splanchnic circulation: Role in perioperative management of liver transplant patients*. *World J Gastroenterol*, 2016. **22**(4): p. 1582-92.
117. Wright, A.S., et al., *Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model*. *Radiology*, 2005. **236**(1): p. 132-9.

118. Oshima, F., et al., *Simultaneous microwave ablation using multiple antennas in explanted bovine livers: relationship between ablative zone and antenna*. Radiat Med, 2008. **26**(7): p. 408-14.
119. Hoffmann, R., et al., *Comparison of four microwave ablation devices: an experimental study in ex vivo bovine liver*. Radiology, 2013. **268**(1): p. 89-97.
120. Hoffmann, R., H. Rempp, and S. Clasen, *[Microwave tumor ablation. New devices, new applications?]*. Radiologe, 2012. **52**(1): p. 22-8.
121. Lubner, M.G., et al., *Microwave ablation of hepatic malignancy*. Semin Intervent Radiol, 2013. **30**(1): p. 56-66.
122. Clasen, S. and P.L. Pereira, *Magnetic resonance guidance for radiofrequency ablation of liver tumors*. J Magn Reson Imaging, 2008. **27**(2): p. 421-33.
123. Crocetti, L. and R. Lencioni, *Thermal ablation of hepatocellular carcinoma*. Cancer Imaging, 2008. **8**: p. 19-26.
124. Mulier, S., et al., *Experimental and clinical radiofrequency ablation: proposal for standardized description of coagulation size and geometry*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(4): p. 1381-96.
125. Goldberg, S.N., et al., *Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria*. Radiology, 2005. **235**(3): p. 728-39.
126. Goldberg, S.N., et al., *Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria*. J Vasc Interv Radiol, 2009. **20**(7 Suppl): p. S377-90.
127. Lubner, M.G., et al., *High-powered microwave ablation with a small-gauge, gas-cooled antenna: initial ex vivo and in vivo results*. J Vasc Interv Radiol, 2012. **23**(3): p. 405-11.
128. Jones, R.P., et al., *Microwave ablation of ex vivo human liver and colorectal liver metastases with a novel 14.5 GHz generator*. Int J Hyperthermia, 2012. **28**(1): p. 43-54.
129. Peng, Z.W., et al., *Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study*. Radiology, 2012. **262**(3): p. 1022-33.
130. Osaki, Y. and H. Nishikawa, *Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review*. Hepatol Res, 2014.
131. Tombesi, P., F. Di Vece, and S. Sartori, *Resection vs thermal ablation of small hepatocellular carcinoma: What's the first choice?* World J Radiol, 2013. **5**(1): p. 1-4.
132. Rhim, H., et al., *Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors*. Radiographics, 2001. **21 Spec No**: p. S17-35; discussion S36-9.
133. Fan, W., et al., *Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation in vivo using two internally cooled probes*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(1): p. W46-50.
134. Yu, J., et al., *A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe: results in ex vivo and in vivo porcine livers*. Eur J Radiol, 2011. **79**(1): p. 124-30.

135. Rempp, H., et al., *A comparison of internally water-perfused and cryogenically cooled monopolar and bipolar radiofrequency applicators in ex vivo liver samples.* Acad Radiol, 2014. **21**(5): p. 661-6.
136. Rathke, H., et al., *Comparison of four radiofrequency ablation systems at two target volumes in an ex vivo bovine liver model.* Diagn Interv Radiol, 2014. **20**(3): p. 251-8.
137. Pereira, P.L., et al., *Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers.* Radiology, 2004. **232**(2): p. 482-90.
138. Zhang, X.G., et al., *Ultrasound-guided ablative therapy for hepatic malignancies : a comparison of the therapeutic effects of microwave and radiofrequency ablation.* Acta Chir Belg, 2014. **114**(1): p. 40-5.
139. Ohmoto, K., et al., *Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas.* J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(2): p. 223-7.
140. Hamazoe, R., et al., *Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity.* J Surg Oncol, 1991. **48**(3): p. 176-9.
141. Vanagas, T., et al., *Apoptosis is activated in an early period after radiofrequency ablation of liver tissue.* Hepatogastroenterology, 2009. **56**(93): p. 1095-9.
142. Hansler, J., et al., *Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes after radio-frequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases.* World J Gastroenterol, 2006. **12**(23): p. 3716-21.
143. Isbert, C., et al., *Enhancement of the immune response to residual intrahepatic tumor tissue by laser-induced thermotherapy (LITT) compared to hepatic resection.* Lasers Surg Med, 2004. **35**(4): p. 284-92.
144. Pereira, P., et al., *Primäre Lebertumoren - Bildgebende diagnostische Strategien und radiologisch interventionelle Therapie.* Der Onkologe. 2000.
145. Livraghi, T., et al., *Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions.* Radiology, 2000. **214**(3): p. 761-8.
146. Lubner, M.G., et al., *Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices.* J Vasc Interv Radiol, 2010. **21**(8 Suppl): p. S192-203.
147. Brace, C.L., et al., *Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: a laboratory study in liver and lung.* J Vasc Interv Radiol, 2010. **21**(8): p. 1280-6.
148. Sommer, C.M., et al., *Quantification of tissue shrinkage and dehydration caused by microwave ablation: experimental study in kidneys for the estimation of effective coagulation volume.* J Vasc Interv Radiol, 2013. **24**(8): p. 1241-8.
149. Sommer, C.M., et al., *Effect of tissue perfusion on microwave ablation: experimental in vivo study in porcine kidneys.* J Vasc Interv Radiol, 2011. **22**(12): p. 1751-7.
150. Vogl, T.J., *Interventionelle Thermoablation von malignen Lebertumoren und Lebermetastasen: Vergleich von Radiofrequenzablation (RFA),*

- laserinduzierter Thermotheapie (LITT) und Mikrowellenablation (MWA).* Ärzteblatt 2011. **10/2011**.
151. Huo, Y.R. and G.D. Eslick, *Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis.* J Vasc Interv Radiol, 2015. **26(8)**: p. 1139-1146 e2.
  152. Correa-Gallego, C., et al., *A Retrospective Comparison of Microwave Ablation vs. Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer Hepatic Metastases.* Ann Surg Oncol, 2014.
  153. Mulier, S., et al., *Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors.* Ann Surg, 2005. **242(2)**: p. 158-71.
  154. Qian, G.J., et al., *Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies.* Eur Radiol, 2012. **22(9)**: p. 1983-90.
  155. Simon, C.J., D.E. Dupuy, and W.W. Mayo-Smith, *Microwave ablation: principles and applications.* Radiographics, 2005. **25 Suppl 1**: p. S69-83.
  156. Carrafiello, G., et al., *Microwave tumors ablation: principles, clinical applications and review of preliminary experiences.* Int J Surg, 2008. **6 Suppl 1**: p. S65-9.
  157. Lu, D.S., et al., *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver.* Radiology, 2005. **234(3)**: p. 954-60.

## **Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit mit dem Titel „Vergleich dreier Mikrowellenablationssysteme für die minimal-invasive Lebertumorthherapie“ wurde an der Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung von Prof. Dr. Stefan Clasen (Doktorvater) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Rüdiger Hoffmann (Betreuer).

Die Versuche wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig, nach Beratung durch das Institut für Biometrie nach Anleitung durch Dr. Gunnar Blumenstock, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert oder bereits bei der Universitätsklinik Tübingen als Dissertation vorgelegt.

Den Grad eines Dr. med. habe ich noch nicht erworben.

München, den 03.02.2017

Ludwig Erhard