

Aus der Klinik für Chirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Peter Bruch

**Einfluss der Lernkurve auf die Ergebnisse  
der Radiofrequenzablation von  
malignen Lebertumoren**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von  
Kristoffer J. Elias  
aus Ulm

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Philipp Hildebrand  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Gieseler  
Tag der mündlichen Prüfung: 12.09.2011  
Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 12.09.2011

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
1.1	Therapie von primären und sekundären Lebertumoren	4
1.2	interventionelle Therapieverfahren zur Behandlung von Lebertumoren	6
1.3	Radiofrequenzablation	7
1.3.1	Historie	7
1.3.2	Wirkungsweise	8
1.3.3	Zugangswege	10
1.3.4	Ergebnisse der Literatur	12
1.4	Lernkurve und Erfahrung in der Medizin	14
1.4.1	Definition von Lernkurve	14
1.4.2	Einfluss von Lernkurve und Erfahrung	15
1.5	Fragestellung	16
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>17</b>
2.1	Patienten	17
2.1.1	Patientenkollektiv	17
2.1.2	Einteilung der Studienpopulation in Gruppen	17
2.1.3	Klinische Charakterisierung der Studienpopulation	19
2.2	Durchführung der Radiofrequenzablation	20
2.2.1	Indikation	20
2.2.2	Punktionstechnik	21
2.2.3	Zugangswege und Behandlungsregime	21

2.3	Prä-, peri- und postoperative Datenerhebung	24
2.4	Statistik	25
3	ERGEBNISSE	26
3.1	Daten zur Radiofrequenzablation	26
3.2	Kombination Radiofrequenzablation mit Leberresektion	31
3.3	Begleitende Therapien	32
3.4	Komplikationen	33
	3.4.1 Letalität	33
	3.4.2 Komplikationen und Hospitalisation	34
3.5	Follow-up und Überlebensraten	35
4	DISKUSSION	37
4.1	Prognosefaktoren und Indikationsstellung	37
4.2	Zugangswahl und technische Probleme	41
4.3	Lernkurve	46
4.4	Aussicht / Schlussfolgerung / Trainingsmodelle	47
5	ZUSAMMENFASSUNG	49

<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>51</b>
<b>7 DANKSAGUNG</b>	<b>58</b>
<b>8 LEBENSLAUF</b>	<b>59</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Therapie von primären und sekundären Lebertumoren

Mit einer jährlichen Inzidenz von fast 1 Million Patienten ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) einer der häufigsten soliden malignen Tumore der Welt. Seine Inzidenz stieg während der letzten Jahrzehnte auch in westlichen Ländern deutlich an und liegt bei 10–30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr [48, 57]. Ursächlich ist dabei meist die Entwicklung einer Zirrhose, welche sich in Asien und Afrika am häufigsten auf Grundlage einer chronischen Hepatitis B, in den USA in den meisten Fällen aufgrund einer Hepatitis C – Infektion entsteht [19, 50]. Dabei ist das HCC klinisch hochmaligne, unbehandelt ist die Prognose infaust. Trotz der Implementierung verschiedener Therapiestrategien ließ sich für die HCC-Patienten zwischen 1977 und 1996 keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreichen [22]. Nur für etwa 5 – 15 % der Patienten mit neu diagnostiziertem hepatozellulärem Karzinom kommt eine primäre Resektion in Betracht [15]. Aufgrund der fehlenden kurativen Therapieoptionen des HCC bei Irresektabilität verstarben > 90% der Patienten im Verlauf an ihrer Erkrankung [27], unbehandelt besteht eine mediane Überlebenszeit von 1 – 8 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 3 % [2, 61].

Darüber hinaus stellt die Leber das „häufigste Zielorgan“ für Karzinommetastasen dar. Häufigkeitsangaben schwanken in der Literatur zwischen 30 und 50% [8, 12]. Vor allem Absiedelungen gastrointestinaler Tumoren sind wegen der venösen Drainage über die Pfortader in die Leber aufgrund ihrer Funktion als Filter lokalisiert. Die Inzidenz synchroner Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt ca. 15–25% [14], weitere 20–30% der Patienten entwickeln diese im weiteren Verlauf meist innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung.

Die Überlebenszeit nach kurativer Resektion des Primärtumors wird daher bei vielen Tumorentitäten entscheidend durch einen Leberbefall determiniert. Allerdings können nur ca. 20 – 25 % aller Patienten mit hepatischer Metastasierung in kurativer Intention reseziert werden [8, 15, 44, 80].

Zudem beträgt die Rate an intrahepatischen Rezidiven nach potentiell kurativer R0-Resektion von Lebermetastasen ca. 50 % [8, 44, 80]. Bleiben die Lebermetastasen unbehandelt, beträgt die mediane Überlebenszeit 7,5 Monate, nur 7,9 % der Patienten überleben unbehandelt zwei Jahre.

Lebertumoren haben daher einen großen klinischen Stellenwert und eine hohe sozioökonomische Relevanz. Bis heute stellt die chirurgische Resektion den Gold-Standard für die Therapie von primären und sekundären Lebermalignomen dar. Die Sinnhaftigkeit jeglicher onkologischer Resektion wird bei vertretbarem perioperativem Risiko v. a. durch den erreichbaren Langzeitverlauf bestimmt. Weitgehende Einigkeit herrscht darüber, dass nur dann, wenn durch den Eingriff eine R0-Situation erzielt werden kann und zugleich kein extrahepatischer Tumor vorliegt (mit Ausnahme resezierbarer Lungenfiliae), eine potenzielle Chance zur Kuration besteht und die Indikation zur Resektion geprüft werden sollte [28]. Dabei liegen resektable Lebertumoren vor, wenn keine nichtresektablen, extrahepatischen Tumormanifestationen vorliegen, weniger als 70% des Parenchyms befallen sind, weniger als 3 Lebervenen bzw. 7 Segmente betroffen sind, keine Leberinsuffizienz vorliegt, keine Child-B- oder -C-Zirrhose vorhanden ist und keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen bestehen [70].

Besteht nach o. g. Kriterien eine Irresektabilität, sind die Hauptsäulen der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie die verschiedenen chemotherapeutischen Behandlungsverfahren. Diese haben insbesondere bei gastrointestinalen Tumoren in den letzten Jahren Erfolge durch z. B. die Kombination mit Antiangiogenese-Hemmern bei der Überlebenszeitverbesserung erzielt [25, 36]. Eine langfristige Tumorheilung ist jedoch durch eine alleinige Chemotherapie nur selten möglich. Eine radiologisch nachgewiesene komplette Remission wird in ca. 7 % erreicht, jedoch bleibt eine pathologisch gesicherte komplette Remission weiterhin die Ausnahme [73].

Auf der Suche nach alternativen Therapien sind in den letzten Jahren eine Reihe von Verfahren entwickelt worden, die über unterschiedliche Wirkprinzipien eine Devitalisierung der Metastasen zum Ziel haben. Im Vordergrund stehen dabei die Erzielung einer Tumorzellnekrose bzw. Induktion der Apoptose sowie die Unterbrechung der Tumovaskularisation durch ein lokales Vorgehen. Als dafür vorteilhaft erweisen sich die gute Zugänglichkeit und ausgeprägte Reservekapazität der Leber, die auch wiederholte Anwendungen ermöglichen.

## 1.2 interventionelle Therapieverfahren zur Behandlung von Lebertumoren

Unterteilt man die Verfahren nach ihrem zytotoxischen Wirkprinzip, lassen sich thermische, elektro-chemische, mechanisch-chemische und radiogene Therapieformen abgrenzen, wobei in vielen Fällen deren kombinierte Wirkungen ausgenutzt werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Lokoregionäre Therapieformen bei malignen Lebertumoren (Auswahl)

Thermisch	hypertherm	Radiofrequenzablation (RFA) Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) Mikrowellen-Therapie Hochintensiver, fokussierter Ultraschall
	hypotherm	Kryotherapie
Elektro-chemisch		Elektrolyse
Mechanisch/Chemisch		intratumorale Injektion (Ethanol, Essigsäure, heißes Kochsalz, Zytostatika)
		Transarterielle Chemoembolisation
Radiogen		selektive intraarterielle Radiotherapie

Gemeinsames Grundprinzip aller thermischen Verfahren ist die Zerstörung von biologischem Gewebe durch lokale Temperaturveränderung. Gegenüber den chemischen Verfahren zeichnen sich die thermischen Verfahren durch eine bessere Steuerbarkeit aus. Die hyperthermen Ablationsverfahren (insbesondere RFA und LITT) haben derzeit im Gegensatz zu der hypothermen Kryotherapie klinisch größere Bedeutung und sind experimentell grundlegender untersucht.

Die hypertherme Ablation ist ein komplexer Vorgang, der einerseits von einer applikationssystembedingten Erhöhung des Temperaturgradienten im Zentrum des Tumors und andererseits von einer gewebebedingten Regulation der Energieverteilung in der Peripherie des Koagulationsvolumens abhängig ist. Die gewebebedingte Regulation basiert dabei wesentlich auf den Faktoren der



Gewebepfusion [74], der Gewebeleitfähigkeit (Impedanz) [42] und im Falle der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) optischer Parametern [75].

Die hyperthermen Verfahren unterscheiden sich dabei im Wesentlichen nur durch die Technik, mit denen die Wärme erzeugt wird.

Aufgrund der bisherigen klinischen Ergebnisse, des übersichtlichen Handlings, unterschiedlicher Applikationsmodi und der damit verbundenen, individuell optimalen Einsetzbarkeit sowie der Kostenvorteile bei scheinbar vergleichbarer Effektivität zu anderen interstitiellen Verfahren wird die Radiofrequenzablation (RFA) derzeit von vielen Anwendern bevorzugt.

## **1.3 Radiofrequenzablation**

### **1.3.1 Historie**

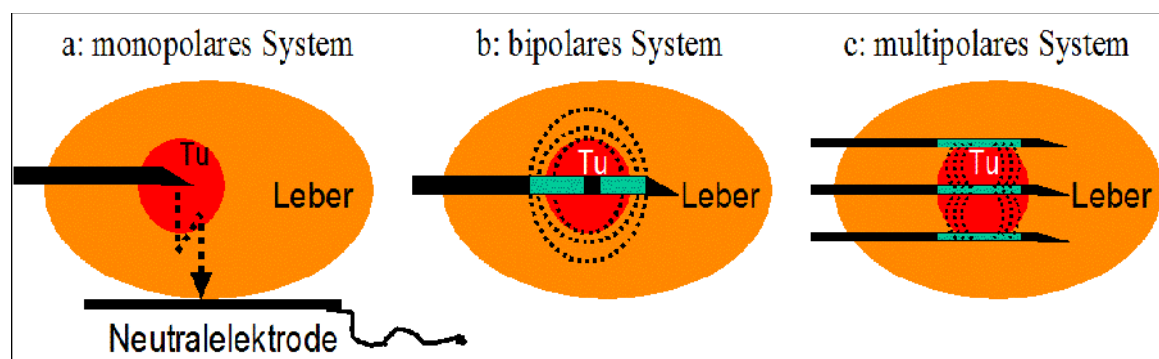
Trotz der kurzen Geschichte der Radiofrequenzablation in der Therapie der irresektablen Lebertumoren ist diese Technik prinzipiell nicht neu. Das Prinzip wurde bereits 1891 durch den französischen Biophysiker Jacques-Arsene d'Arsonval beschrieben [43]. Im Jahr 1911 wurde durch Clark erstmals hochfrequenter Strom zur Gewebekoagulation an der menschlichen Haut eingesetzt. Zwischen 1922 und 1928 erarbeiteten der Physiker W.T. Bovie und der Neurochirurg H. Cushing wesentliche technisch-physikalische Grundlagen, um das Verfahren 1928 erstmals bei der Operation eines Hirntumors zur Blutstillung anzuwenden. In den 60-er Jahren wurden radiofrequente Wellen unter stereotaktischer Steuerung zur Behandlung intrazerebraler Tumoren eingesetzt [92]. Durch Weiterentwicklung der Applikatoren und Generatoren ließ sich eine therapierelevante Größe des Hyperthermieareals und damit eine signifikante Destruktion von Tumorformationen auch in parenchymatösen Organen erzielen.

### 1.3.2 Wirkungsweise

Das Prinzip der RFA beruht auf der physikalischen Wechselwirkung hochfrequenter Stromfelder (zumeist 350 – 480 kHz) mit biologischem Gewebe. Dazu werden Nadelapplikatoren mit unterschiedlichem Design in die Metastasen eingebracht. In der Umgebung des Applikators verdichten sich die hochfrequenten Ströme, führen zur Schwingung der „Gewebs-Ionen“ und damit zu einer Widerstandserwärmung. Bei Temperaturen über 60°C denaturieren intrazelluläre Proteine, Zellmembranen werden durch Schmelzprozesse zerstört. Es kommt zur direkten Zellschädigung und Koagulationsnekrose [3, 52]. Durch Zerstörung bzw. Thrombosierung kleinerer Gefäße wird darüber hinaus insbesondere im Randbereich eine Devitalisierung durch Ischämie erzielt. Die Dauer der Behandlung wird in Abhängigkeit der Größe der Metastase pro Metastase mit 6 – 12 Minuten angegeben [41]

Bei monopolaren Systemen wird das Gewebe durch Anlegen von großflächigen Neutralelektroden Bestandteil des elektrischen Stromkreises. Mittlerweile existieren auch bipolare Nadelelektroden bei denen der Strom zwischen den mindestens zwei nicht isolierten Elektrodenabschnitten eines oder mehrerer Nadelapplikatoren fließt (Abb. 1).

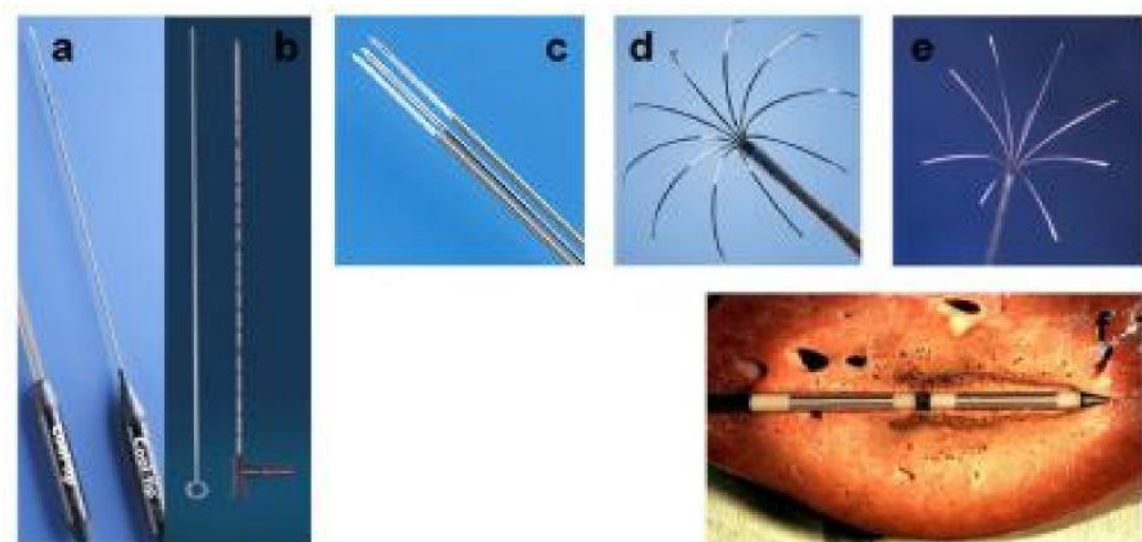
Abbildung 1: Schematische Darstellung der bipolaren (a), monopolaren (b) und multipolaren Thermoablation



Ein schneller Temperaturanstieg im Leberparenchym kann aber über Dehydrierung und insbesondere Karbonisation zum Verlust der elektrischen Gewebeleitfähigkeit führen und damit das Ablationsvolumen limitieren. Um dieses methodenspezifischen Phänomen zu umgehen, sind technisch verschiedene Wege besprochen worden. Es stehen Multiapplikatorensysteme, Einbringen von Flüssigkeit in das Gewebe sowie die Nadelkühlung zur Verfügung.

Bei den Multiapplikatorensystemen handelt es sich um Hohlnadeln, über die nach Einbringen in den Tumor bis zu neun Einzelelektroden ausgefahren werden können. Durch ihre Anordnung in Form eines Schirmes oder Fächers konfluieren die um die Einzelapplikatoren entstehenden kleineren Destruktionsareale zu einem größeren Ablationsvolumen (Abb. 2).

Abbildung 2: Verschiedene Sonden für die RFA: einfache Nadelsonde (a: Cool Tip, Radionics System, Tyco Healthcare International; b: Berchtold GmbH & Co. KG, Tuttlingen), Cluster-Sonde (c: Cool Tip Cluster, Radionics System, Tyco Healthcare International), Schirm-artige Sonden (d: LeVeen, Radiotherapeutics, Boston Scientific; e: Starburst XL, RITA Medical Systems Inc., e: bipolare Nadel Sonde, Celon AG, Berlin).



Eine weitere Möglichkeit, um der Dehydrierung und dem Verlust der Leitfähigkeit vorzubeugen, ist die permanente Perfusion des Tumors mit Kochsalz, welche über Mikrobohrungen in der Elektrode in das Gewebe übertritt [46]. Eine Kombination beider Verfahren kann das Ablationsvolumen weiter vergrößern.

Schließlich können durch Elektrodenkühlung eine Gewebeüberhitzung und damit Karbonisation direkt am Applikator verhindert und Stromfluss sowie Wärmeausbreitung in die Peripherie gewährleistet werden [81]. Über zwei innen liegende Kanäle der Elektrode, die miteinander verbunden sind, werden dazu pro Minute 60-80 ml kalte Flüssigkeit im Sinne eines halboffenen Systems gepumpt. Der Thermoablationsvorgang wird geräteabhängig unterschiedlich kontrolliert und gesteuert. Multiapplikatoren mit Schirmdesign erlauben durch Thermistoren direkt an den Sondenspitzen eine online-Temperaturmessung und temperaturabhängige Energiezufuhr. Werden die notwendigen Temperaturen nicht erreicht, sollte neu platziert oder länger ablatiert werden. Ein anderer methodischer Ansatz ist die kontinuierliche Messung der Impedanz und Steuerung der Energieabgabe in Abhängigkeit vom Impedanzverlauf während der Ablation. Durch Energierücknahme bei Anstieg der Impedanz entsprechend einem Verlust an elektrischer Gewebsleitfähigkeit kann einer Karbonisierung vorgebeugt und eine gleichmäßige Erwärmung erreicht werden. Die online-Ablationskontrolle wird dabei sonographisch, CT-gesteuert oder, sofern MR-kompatible Systeme verwendet werden, auch unter MR-Kontrolle durchgeführt. Während Ultraschall und CT den Ablationserfolg an morphologischen Veränderungen, wie dem Verlust der Mikrovaskularisation einer Läsion indirekt erkennen lassen, erlaubt die MRT mit temperatursensitiven Sequenzen (z. B. T1-Wichtung) das direkte „Beobachten“ der Wärmeausbreitung, wobei jedoch eine exakte Aussage zur Höhe der erzielten Temperatur nicht möglich ist.

### **1.3.3 Zugangswege**

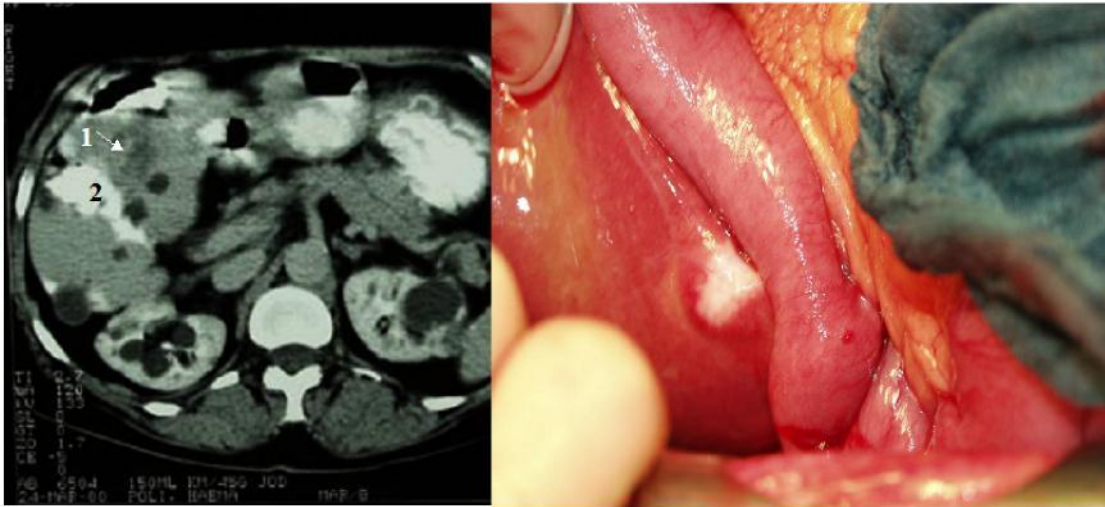
Die Radiofrequenzablation bietet dem Therapeuten die Möglichkeit verschiedener Applikationsformen und somit einer individuell angepassten Anwendung der lokalen Tumordestruktion. Hierbei kommt der Wahl des Applikationsmodus (perkutan, per Laparotomie oder laparoskopisch) für den Therapieerfolg und die Komplikationsrate eine entscheidende Bedeutung zu. Das Vorgehen wird dabei insbesondere durch Lage und Anzahl der Metastasen bestimmt. Zudem wichtig ist aber auch deren bildgebende Darstellbarkeit und das Guiding der Elektroden-Applikation (Sonographie, CT oder MRT), das

einzusetzende Anästhesieverfahren (Lokalanästhesie, Analgosedierung oder Allgemeinanästhesie) sowie zusätzlich durchzuführende Eingriffe (Kombination von Resektion und Ablation). Einfluß nehmen auch die persönliche Erfahrung des Therapeuten sowie der Patientenwunsch.

Der perkutane Einsatz der thermischen Ablation bietet in der Palliativsituation die geringste Patientenbelastung und kann sonographiegestützt bzw. bei unzureichender sonographischer Abgrenzbarkeit oder bei der Sonographie nicht zugänglicher Lokalisation der Metastase(n) unter CT-Kontrolle erfolgen. Das perkutane Verfahren hat jedoch den Nachteil, dass es keine intraoperative Exploration und Sonographie zulässt, was zu einer Fehleinschätzung des Stagings und somit inadäquaten Indikationen und Therapiestrategien führen kann. Darüber hinaus konnte für die RFA in einer großen multivariaten Analyse gezeigt werden, dass die transkutane Radiofrequenzablation im Gegensatz zum offen chirurgischen bzw. laparoskopischen Vorgehen bei vergleichbaren Komplikationsraten ein höheres Risiko für lokale Rezidive trägt [56].

Das offen chirurgische Verfahren via Laparotomie bietet die Möglichkeit der erweiterten Diagnostik durch die Exploration und den intraoperativen Ultraschall, wodurch eine Peritonealkarionose bzw. zusätzliche intra- und extrahepatische Tumoren detektiert werden können. Zudem bietet das offen chirurgische Verfahren die Option des Pringle-Manövers (Reduktion des Blutflusses der Leber durch Klemmen der Pfortader und A. hepatica im Bereich des Lig. hepatoduodenale) zur Steigerung der Effektivität der Ablation. Des Weiteren ermöglicht die offene RFA den Schutz von anliegenden Nachbarorganen sowie die Durchführung simultaner Resektionen (Abb 2). Allerdings hat sie für den Patienten den Nachteil einer höheren Invasivität und der Notwendigkeit einer Vollnarkose.

Abbildung 3: MRT-Darstellung einer Lebermetastase (1) mit direktem Kontakt zu einer Dünndarmschlinge (2) und intraoperativem Befund einer Darminfiltration



Eine Kombination von minimaler Invasivität und den Vorteilen des offenen Vorgehens verspricht der laparoskopische Zugangsweg, der erstmals 1997 durch Siperstein für die RFA beschrieben wurde [87].

Unabhängig von der Wahl des lokalen Ablationsverfahrens ist in Analogie zur R0-Resektion für den weiteren Krankheitsverlauf vor allem die lokale Tumorkontrollrate entscheidend. Somit ist die exakte Punktion Grundvoraussetzung für eine komplette Ablation.

### 1.3.4 Ergebnisse der Literatur

Bei der RFA handelt es sich um ein sehr sicheres Verfahren, das mit einer geringen Komplikationsrate einhergeht. Neben punktionsbedingten Komplikationen (z. B. Hämatom, Pneu) ist ein Leberkapsel- oder peritonealer Schmerz durch direkte thermische oder elektrische Reizung möglich, der sich jedoch durch Analgetikagabe im Regelfall gut beherrschen lässt. Das seltene „Postablationssyndrom“ ist durch Resorptionsfieber gekennzeichnet und lässt sich durch die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika leicht beherrschen. Abszessbildungen sind äußerst selten, scheinen jedoch bei Patienten mit Zustand nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose aufgrund der retrograden Keimaszension in den Gallenwegen gehäuft vorzukommen. Blutungen im

Stichkanal der Sonden sowie eine potentielle Tumorzellverschleppung lassen sich durch eine Ablation während des Rückzugs der Sonden vermeiden. Major-Komplikationen wie Leberversagen, Perforation von Hohlorganen und intraabdominelle Blutung sind von 2 - 10% [10, 11, 39, 47, 67, 90] in der Literatur beschrieben.

Die bisherigen Therapieergebnisse in der Literatur mit 1-, 2- und 3 Jahresüberlebensraten von 85 - 95%, 60 - 80% und 20 - 63% für Lebermetastasen sowie 90 – 95%, 70 – 80% und 20 – 80% für HCC-Tumoren sind vielversprechend [10, 35, 53, 88] (Tabelle 2).

Tabelle 2: Therapieergebnisse der RFA von Lebermetastasen

Autor	Pat.-Zahl	Primärtumor	Tumorgröße cm	Tumoranzahl	Zugang	Erfolg (%)	Lokalrezidiv (%)	Neue Tumore (%)	Follow-up (Monate)	Überlebensrate
De Baere 2000	86	gemischt	<4,5	121 1,8 / pat.	Perkutan OP	90 94	21 9	-	14	MÜL 79 % MÜL 85 %
Solbiati 2001	117	kolorektal	2,8 (0,6 - 9)	2 (1-5)	Perkutan	98	39	57	24	1/2/3 JÜR 93/69/46 %
Helmberger 2001	37	gemischt		74 gesamt	Perkutan	100	0	10	5,4	100% tumor-freies ÜL
Abdalla 2004	57	kolorektal	2,5	1 – 8	OP	-	9	-	21	4 JÜR 22%
Hildebrand 2006	88	gemischt	3,5 (1-5)	3,5 (1-14)	Perkutan OP Lap	91 99	16,3 10,4	23,9	21	1/2/3 JÜR 89/62/38 %
Abitabile 2007	47	kolorektal		147 gesamt			8,8		33	1/2/3 JÜR 88/80/57 %
Siperstein 2007	235	kolorektal	3,9	2,8	Lap.					3/5 JÜR 20/18 %
Veltri 2008	122	Gemischt	2,9 (0,5-8cm)	199	Perkutan OP	81,2	26,3		24,2	1/3/5 JÜR 79/38/22

Dabei zeigte sich, dass der wichtigste Faktor für eine vollständige Ablation und somit adäquate onkologischer Therapie die Größe des zu behandelnden Tumors ist. So ist eine technisch erfolgreiche Ablation in > 90% der Fälle bei Tumoren <2,5 cm möglich, in 70 – 90% bei Tumoren zwischen 2,5 und 3,5 cm, in 50 – 70 % für Tumoren 3,5 und 5 cm und < 50% der Fälle mit einem Tumordurchmesser > 5 cm [20, 88].

## 1.4 Lernkurve und Erfahrung in der Medizin

### 1.4.1 Definition von Lernkurve

Historisch gesehen stammt der Begriff der Lernkurve von Hermann Ebbinghaus (1885), der das Konzept der Lernkurve in seiner Monografie "Über das Gedächtnis" vermutlich als Erster verwendete und somit als Erstbeschreiber gelten dürfte. Eine Lernkurve beschreibt den Erfolgsgrad des Lernens über den Verlauf der Zeit. Die Lernkurve wird über den Quotienten aus Lernertrag (Stoffmenge) und Lernaufwand (Zeit) berechnet. Je steiler die Lernkurve ist, desto größer ist die Effizienz beim Lernen. Die Steigung hängt von mehreren sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren ab:

- Vorwissen, Fertigkeiten, Fähigkeiten und Talent (bzw. Intelligenz)
- Lehrmethode (Didaktik) und Lernmethode
- Lernkontext (Zusammenklang von Lehrmethode und Fertigkeiten, Lernort, der Lehrende als Person usw.)
- Thematischer Kontext und didaktische Abfolge
- psychologische Effekte (Frustration, selbsterfüllende Prophezeiung)

Häufig werden zu Beginn einer neuen Aufgabe noch viele Fehler gemacht. Während der späteren Lernphasen nehmen die Fehler ab, dann folgt ein sogenanntes Lernplateau.

Bei Einführung neuer chirurgischer Methoden ist naturgemäß mit Verbesserungen in der technischen Ausführung über die Zeit zu rechnen. Man spricht von der „chirurgischen Lernkurve“.

Randomisierte



kontrollierte Studien

zum Vergleich von chirurgischen Techniken dürfen mögliche Lernkurveneffekte nicht außer Acht lassen. Traditionell wird bei chirurgischen Vergleichstudien entweder intensives Training und Supervision für die teilnehmenden Chirurgen angeboten oder man verlangt von ihnen eine gewisse Mindestanzahl an bereits durchgeführten Operationen bzw. Trainingseinheiten.

#### **1.4.2 Einfluss von Lernkurve und Erfahrung**

Untersuchungen von technologiebasierten Therapieverfahren haben in der Vergangenheit die Wichtigkeit von Lernkurven und der daraus resultierenden Erfahrung des Therapeuten zeigen können [21, 68, 71 - 72, 82]. So stellt die Lernkurve in der laparoskopischen Chirurgie einen Schlüsselfaktor für die operative Qualität dar und unterstreicht die Notwendigkeit des erfahrenen Therapeuten für neue chirurgische Prozeduren [68, 82]. Durch die erfahrungsbedingte Optimierung von Indikationsstellung und Durchführung durch ein spezialisiertes Operationsteam konnten die Therapieergebnisse in der laparoskopischen Chirurgie in den vergangenen Jahren deutlich verbessert werden.

Obwohl sich die RFA in den letzten Jahren rapide entwickelt hat, existieren keine generellen Standards. Aufgrund der scheinbar simplen Technik und einfachen Durchführbarkeit wird die RFA derzeit auch von Kliniken mit wenig Erfahrung in der Therapie von Lebertumoren angewandt, was teilweise zu einem unkritischen Einsatz sowie Überschätzung dieser Technik führt [7]. Wirft man einen Blick auf aktuelle Übersichtsarbeiten über die RFA von Lebertumoren bezüglich Effektivität, Morbidität und Mortalität, so zeigt sich, dass die komplette Ablationsrate als Qualitätskriterium der suffizienten Ablation in unterschiedlichen Arbeiten von 50 %- 100 % erheblich variiert [53, 69]. Neben den technischen Entwicklungen sowie der Wandlung der Indikationsstellung der RFA in den letzten Jahren könnte diese signifikante Variationsbreite auch durch die differente Erfahrung der Therapeuten erklärlich sein [69]. Trotz dieser vermeintlichen Koinzidenz wurde der Wichtigkeit der Lernkurve des Ablationsmanagements sowie der Erfahrung des Therapeuten bislang keine Aufmerksamkeit gewidmet.

## **1.5 Fragestellung**

Um die Lernkurve der Radiofrequenzablation und den möglichen Einfluss der technischen Expertise auf die Ergebnisse der Behandlung zu evaluieren, wurde das eigene Patientengut unter besonderer Berücksichtigung der kompletten Ablationsrate, Lokalrezidivrate, Komplikationsrate und des Langzeitüberlebens analysiert.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

Zwischen Februar 2000 und Januar 2008 wurden an der Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck 111 Patienten, die an irresektablen primären oder sekundären Lebertumoren erkrankt waren, mit einer Radiofrequenzablation behandelt. Hierbei wurden insgesamt 549 Tumoren in 158 RFA-Sitzungen ablatiert. Dies entspricht einem Durchschnitt von 3,47 behandelten Tumoren pro RFA-Sitzung.

Die Geschlechtsverteilung lag bei 40,5 % Frauen (n = 45) und 59,5 % Männern (n = 66). Die Altersspanne zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen 29 und 82 Jahren mit einem Median von 61,0 Jahren.

Alle Patienten wurden in einem interdisziplinären Tumorboard von Chirurgen, Radiologen, Onkologen und Gastroenterologen besprochen und die Therapie gemeinsam anhand der klinischen und bildgebenden Befunde festgelegt. Alle Patienten erhielten vor Beginn der Therapie eine bildgebende Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Bei einigen Patienten lag zusätzlich eine Computertomographie (CT) mit intravenöser Kontrastmittelgabe oder eine Positronen Emissions Tomographie (PET) mit <sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG vor. Die Resektabilität der Lebertumoren wurde grundsätzlich durch einen Chirurgen mit fortgeschrittener Erfahrung im Management von hepatobiliären Tumoren geprüft.

#### **2.1.2 Einteilung der Studienpopulation in Gruppen**

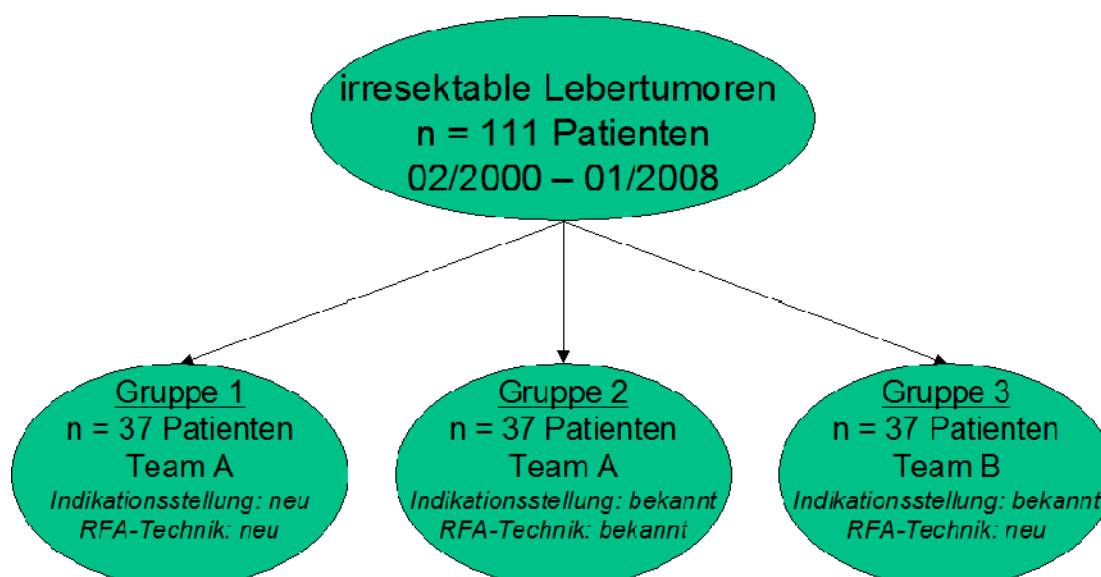
Um den Einfluss „Lernkurve“ auf das Therapieergebnis der Patienten zu evaluieren, wurden die Patienten in Gruppen geteilt. Hierbei galt es, sowohl den Einfluss der Verbesserung der technischen Expertise sowie den Erfahrungszuwachs in der Indikationsstellung für die RFA zu untersuchen. Hierfür wurde die Studienpopulation nach entsprechender Beratung im Institut für Biometrie und Statistik am Campus Lübeck in drei Gruppen unterteilt. Die ersten

37 Patienten, die an unserer Klinik mittels RFA behandelt worden waren, wurden Gruppe 1 benannt. Diese Patienten wurden von einem Team aus Chirurgen und Radiologen behandelt, welches in der vorliegenden Arbeit als Team A bezeichnet wurde. Die Indikation wurde in einem interdisziplinären Kolloquium festgelegt. Bei der Gruppe 1 galt die Annahme, dass sich sowohl die technische Durchführung der RFA als auch die Erfahrung in der Indikationsstellung noch im Anfangsstadium befanden und somit für beide Variablen noch keine Lernkurve durchlaufen wurde.

Gruppe 2 beinhaltete die im Folgenden behandelten 37 Patienten. Diese Patienten wurden weiterhin durch das Team A therapiert und die Indikation interdisziplinär gestellt. Für Gruppe 2 galt die Annahme, dass das Team A sowohl für die technische Durchführung der RFA als auch für die Erfahrung in der Indikationsstellung eine entsprechende Lernkurve durchlaufen hatte.

Die dritte Gruppe beinhaltete die zuletzt behandelten 37 Patienten. In dem Zeitraum zwischen der Gruppe 2 und 3 kam es zu einem personellen Wechsel in der chirurgischen und radiologischen Klinik, so dass die Therapie nun durch ein neues Team B durchgeführt wurde. Die Kriterien für die Indikationsstellung wurden im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards beibehalten. Somit galt für die Gruppe 3 die Annahme, dass das Team B zwar erneut die Lernkurve für die technische Durchführung der RFA durchlaufen muss, jedoch die Erfahrung in der Indikationsstellung bestehen bleibt (Diagramm 1). Die Daten der drei Gruppen wurden anschließend miteinander verglichen.

Diagramm1: Einteilung der Studienpopulation in die Gruppen



### 2.1.3 Klinische Charakterisierung der Studienpopulation

Bezüglich der Geschlechtsverteilung und dem Alter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den drei Gruppen. In der ersten Gruppe befanden sich 21 Männer (56,8 %) und 16 Frauen (43,2 %), das mediane Alter betrug 60 Jahre. In Gruppe 2 befanden sich ebenfalls 21 Männer (56,8 %) und 16 Frauen (43,2 %) bei einem Medianalter von 62 Jahren. In der dritten Gruppe waren 24 Männer (64,9 %) und 13 Frauen (3,51 %), das mediane Alter betrug 61 Jahre. In der Gruppe 1 hatte ein Patient ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) (2,7 %) und 36 Patienten Lebermetastasen unterschiedlicher Primarien (97,3 %). In der Gruppe 2 waren fünf Patienten (13,5 %) an einem HCC erkrankt und 32 Patienten (86,5 %) hatten Lebermetastasen. In der dritten Gruppe hatten vier Patienten (10,8 %) ein HCC und 33 Patienten (91,2 %) Lebermetastasen. Die häufigste Indikation für die Durchführung der RFA war in allen Gruppen die kolorektale Lebermetastasierung (Tabelle 3).

Tabelle 3: Patientendaten und primäre Tumordiagnose

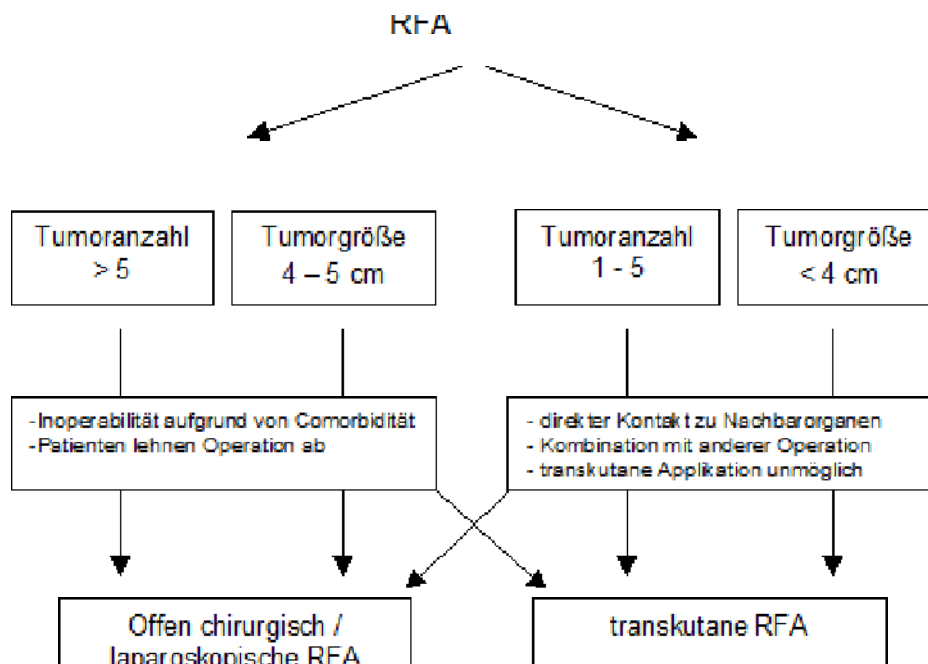
	Gruppe 1 (n = 37)	Gruppe 2 (n = 37)	Gruppe 3 (n = 37)
<b>Medianes Alter</b>	60 Jahre (29 – 79)	62 Jahre (35 – 79)	61 Jahre (37 – 82)
<b>Geschlecht: männlich/weiblich</b>	21 / 16	21 / 16	24 / 13
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>	1 (2,7 %)	5 (13,5 %)	4 (10,8 %)
<b>Lebermetastasen</b>	36 (97,3 %)	32 (86,5 %)	33 (89,2 %)
Kolorektales Karzinom	23	23	20
Mammakarzinom	3	3	4
Nierenzellkarzinom	---	2	3
Magenkarzinom	2	---	1
Neuroendokriner Tumor	3	---	2
Andere	5	4	3

## 2.2 Durchführung der Radiofrequenzablation

### 2.2.1 Indikation

Die Indikation für die RFA war die onkologische oder patientenbezogene Irresektabilität der primären oder sekundären Lebertumoren. Ein Leberbefall von < 50 % des totalen Lebervolumens war Grundvoraussetzung für die Therapie. Heute gilt der Nachweis von extrahepatischen Tumoren (außer resezierbarer Lungenmetastasen) sowie Tumoren mit einem Durchmesser > 5cm an unserer Klinik als Ausschlusskriterium für eine RFA. Im Anfangsstadium (Gruppe 1) wurden jedoch auch Patienten mit Tumoren > 5 cm (n = 3) sowie Patienten mit Peritonealkarzinose (n = 2) zur Tumormassenreduktion behandelt. Eine Limitation bezüglich der Anzahl der Tumoren besteht an unserer Klinik prinzipiell nicht, solange eine komplette Ablation im Sinne einer R0-Ablation erreicht werden kann. Entscheidend für die Wahl des Applikationsmodus waren neben der Lage, Größe und Anzahl der Tumoren die Möglichkeit der Bildgebung, die Notwendigkeit zusätzlicher operativer Eingriffe sowie individuelle Faktoren (Voroperation, Vorbehandlung, Patientenwunsch etc.). Alle Indikationen wurden in einem interdisziplinären Tumorkolloquium anhand der klinischen und bildgebenden Befunde festgelegt (Diagramm 2).

Diagramm 2: Indikationspfad für die Wahl des Applikationsmodus für die RFA



### **2.2.2 Punktionstechnik**

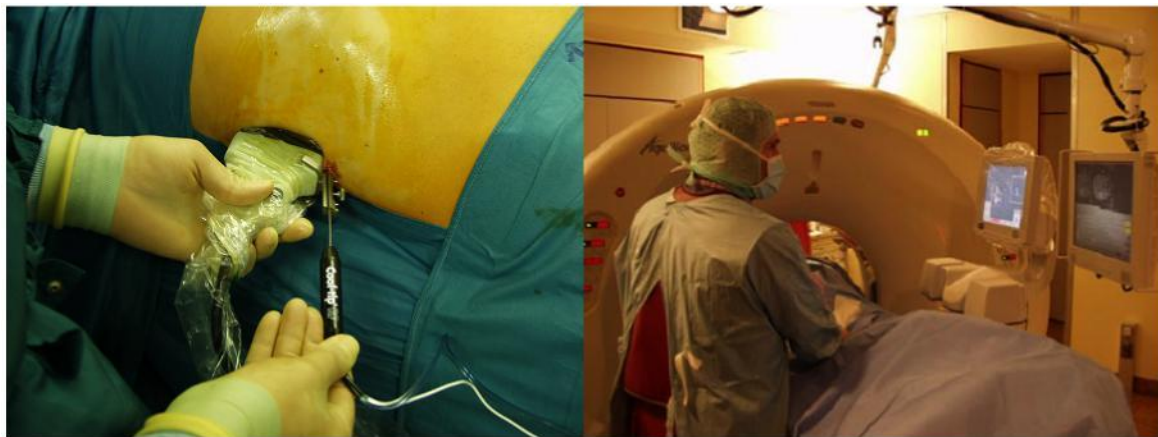
Im Rahmen ultraschallgesteuerter Interventionen kamen bisher zwei Vorgehensweisen zur Anwendung: die einfachste Technik, die Freihandpunktion, benötigt keine zusätzlichen Hilfsmittel und ist zeitsparend. Sie kann sowohl unter direkter Ultraschallsicht als auch für einfache Ziele ohne direkte Sichtkontrolle nach Ultraschallortung durchgeführt werden. Sie bietet im Gegensatz zur zweiten Technik, der Punktion mit statischer Nadelführung, den Vorteil, die Punktionsrichtung innerhalb der Schallebene verändern und damit auf anatomische Gegebenheiten reagieren zu können. Die Freihandpunktion ist effizient und sicher, benötigt allerdings ausreichende Übung und korreliert deshalb im Outcome mit der Erfahrung des Anwenders [34, 58-59]. Bei kleinen (< 2cm Durchmesser) oder tiefliegenden (> 8cm unter der Leberoberfläche) Läsionen ist dieser Technik meistens die Anwendung eines zentralperforierten Punktionsschallkopfes oder der Einsatz einer am Schallkopf fixierten Nadelführung überlegen. Dies liegt unter anderem an der Missweisung in größerer Tiefe, dem Abweichen der dünnen elastischen Nadel aus der Schnittebene und der oft schlechten Darstellbarkeit der Nadelspitze. Allerdings wird hier der Punktionsort von der Schallkopfpositionierung determiniert. Die Technik ist damit bei anatomischen Hindernissen oder im sogenannten Nahfeld aufgrund des durch die Fixierung vorgegebenen Einstichwinkels ungeeignet [9, 37, 65, 77].

### **2.2.3 Zugangswege und Behandlungsregime**

Die RFA wurde perkutan, offen chirurgisch (via Laparotomie) oder laparoskopisch durchgeführt. Die perkutane RFA wurde primär bei Patienten mit < 5 Tumoren mit einem Durchmesser von < 4 cm durchgeführt. Die perkutane RFA erfolgte in der Regel in Lokalanästhesie mittels sonographischer oder CT-gesteuerter Sondenführung (Abb 4).



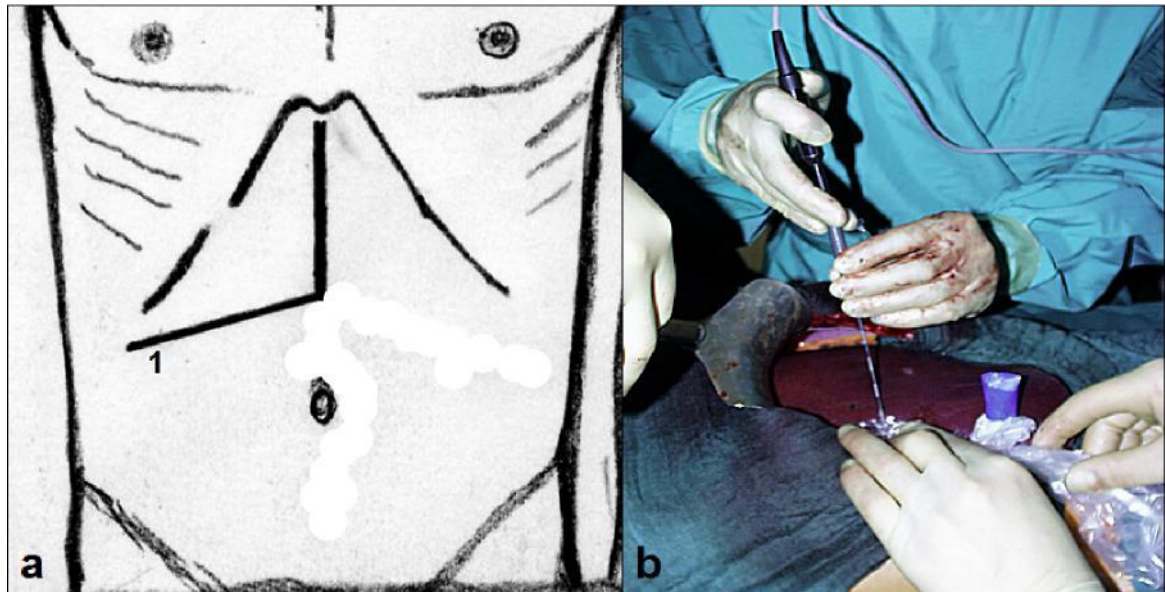
Abbildung 4: perkutane RFA: a. sonographisch gesteuerte Sondenführung (hier durch Punktion mit statischer Nadelführung) b. CT-gesteuerte Sondenführung



Bei Patienten mit mehr als 5 Tumoren oder einem Tumordurchmesser von 4 - 5 cm wurde die offen chirurgische oder laparoskopische RFA präferiert. Auch bei oberflächlichen Tumoren mit direktem Kontakt zu benachbarten Organen oder in Kombination mit anderen Operationen wurde die offene chirurgische oder laparoskopische RFA bevorzugt. Intraoperativ erfolgte nach Exploration und Inspektion der Leber die komplette sonographische Durchmusterung der Leber von kranial nach kaudal mit meanderförmiger Sondenführung. Bei der offen chirurgischen oder laparoskopischen RFA wurde für Tumoren > 3 cm sowie enger Lagebeziehung zu großen Gefäßen ein simultanes Pringle-Manöver durchgeführt.

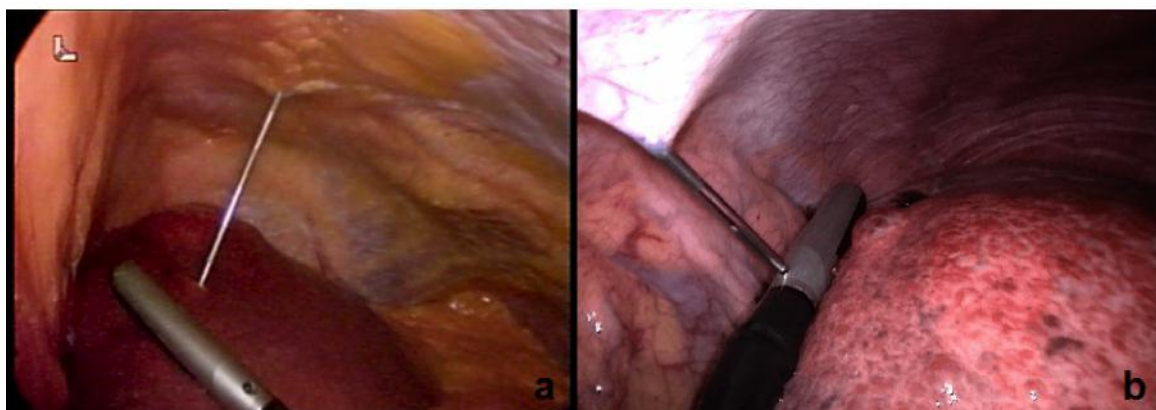
Für die offen chirurgische RFA wird an unserer Klinik eine leicht überstreckte Rückenlagerung mit Auslagerung des rechten Arms bevorzugt. Als Standardzugang verwenden wir die L-förmige rechtsseitige Oberbauchlaparotomie bzw. J-Inzision, über die nahezu alle Segmente der Leber gut erreichbar sind. Hierfür wird ein rechtsseitiger subcostaler Schnitt angelegt, welcher in der Medianen bis zum Xyphoid verlängert wird. Der Operateur steht auf der rechten, beide Assistenten auf der linken Patientenseite. Der Zugang wird durch ein selbsthaltendes Retraktorsystem erweitert (Abb 5).

Abbildung 5: offen chirurgische RFA: a. L-förmige rechtsseitige Oberbauchlaparotomie b. Applikation der RFA-Sonde in Freihandtechnik



Für die laparoskopische RFA wurde der Patient in Rückenlage gelagert und zunächst der Optiktrokar (10 mm) über eine infraumbilicale Minilaparotomie unter Sicht eingebracht. Anschließend wurde im rechten Mittelbauch ein weiterer 10 mm Trokar eingebracht, über welchen die laparoskopische hochauflösende Ultraschallsonde nach intraperitoneal vorgeschoben wurde. Nach Darstellung der Lebertumoren erfolgte die Radiofrequenzablation der entsprechenden Herde, wobei die Applikation der RFA-Sonde auch laparoskopisch entweder in Freihandtechnik oder unter Nutzung eines Punktionskanals in der laparoskopischen Ultraschallsonde durchgeführt wurde (Abb. 6).

Abbildung 6: Laparoskopische Applikation der RFA-Sonde: a. in Freihandtechnik b. Nutzung des Punktionskanals



Hierbei wurde die Freihandpunktion im eigenen Vorgehen primär für oberflächliche Metastasen und die Ablation mittels Punktionskanal für tiefer liegende Metastasen in den Segmenten I – V sowie teilweise VIII verwendet.

Die Applikationsdauer richtete sich bei allen Applikationsformen nach der Größe der Tumoren sowie den verwendeten Sonden und Generatoren (RITA Medical System Inc., Mountain View, CA, USA oder Radionics Inc., Burlington, MA, USA). Zur Vermeidung von Nachblutungen und Implantationsmetastasen erfolgte während der Nadelentfernung eine sorgfältige Koagulation des Punktionskanals. Perioperative single-shot Antibiotikaprophylaxe sowie forcierte Diurese (> 150 ml Urin/h) für 24 Stunden sind in der eigenen Klinik obligat. Letztere basiert auf wiederholten Berichten über ein akutes Nierenversagen ("Crush-Niere") mit Todesfolge nach Kryotherapie, ohne dass vergleichbare Komplikationen für die RF-Therapie beschrieben sind [64, 85]. Zur Dokumentation der erreichten Koagulationsnekrose erfolgte neben der prozedurbegleitenden Sonographie 8 – 10 Tage post ablationem ein Gadolinium unterstütztes MRT der Leber.

### **2.3 Prä-, peri- und postoperative Datenerhebung**

Die direkt krankheits- und operationsassoziierten Daten der Patienten wurden über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes prospektiv erfasst und in einer Datenbank dokumentiert. Die Analyse umfasste Parameter wie Alter, Geschlecht, Primärtumor, Größe und Anzahl der Lebertumoren, RFA-Zugang, intra- und postoperative Komplikationen.

Der Follow-up erfolgte im Rahmen eines Nachsorgeprogramms in 3-monatigen Abständen in Zusammenarbeit mit den weiterbehandelnden Hausärzten und Onkologen. Die Nachsorge beinhaltete eine engmaschige magnetresonanztomographische Bildgebung zur frühzeitigen Dokumentation eines Tumorrezidives sowie der Dokumentation des Langzeitüberlebens der Patienten.

## **2.4 Statistik**

Alle erfassten Daten wurden zur statistischen Auswertung mit Excel digitalisiert. Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS für Windows. Die Abhängigkeit zweier Mittelwerte aus nicht normal verteilten, voneinander unabhängigen Stichproben, wurde mit dem U-Test nach Mann-Whitney überprüft. Zur vergleichenden Quantifizierung wurden p-Werte der Testgrößen angegeben. P-Werte  $< 0,05$  werden als signifikant bezeichnet.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Daten zur Radiofrequenzablation

In Gruppe 1 wurden 217 maligne Tumoren in 63 RFA-Sitzungen, in der Gruppe 2 183 Tumoren in 48 RFA-Sitzungen und in der Gruppe 3 149 Tumoren in 47 RFA-Sitzungen behandelt. Dies entspricht einem Durchschnitt von 3,44 Tumoren pro RFA-Sitzung in Gruppe 1; 3,81 Tumoren in Gruppe 2 und 2,82 Tumoren in Gruppe 3 (Gruppe 1: 1 – 10 Tumoren; Gruppe 2: 1 – 8 Tumoren; Gruppe 3: 1 – 7 Tumoren). Die Unterschiede in der Anzahl der behandelten Tumoren in den einzelnen Gruppen waren nicht signifikant. Auch der Durchschnitt des maximalen Tumordurchmessers war mit 3,81 cm für Gruppe 1; 3,48 cm für Gruppe 2 und 3,37 cm für Gruppe 3 vergleichbar.

Betrachtet man die Zugangswahl der Radiofrequenzablation so wurde die RFA-Sonde in 62 Fällen transkutan (Gruppe 1: n=31, Gruppe 2: n=11, Gruppe 3: n=20), in 86 Fällen offen chirurgisch via Laparotomie (Gruppe 1: n=29, Gruppe 2: n=32, Gruppe 3: n=25) und bei 10 Patienten laparoskopisch (Gruppe 1: n=3, Gruppe 2: n=5, Gruppe 3: n=2) appliziert (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Charakterisierung: RFA spezifische Daten

	Gruppe 1 (n = 37)	Gruppe 2 (n = 37)	Gruppe 3 (n = 37)
<b>RFA - Sitzungen</b>	63	48	47
Transkutan	31	11	20
Offen chirurgisch	29	32	25
Laparoskopisch	3	5	2
<b>Tumoranzahl gesamt (Durchschnitt pro Sitzung)</b>	217 (3,44)	183 (3,81)	149 (2,82)
<b>Durchschnittlicher max. Tumordurchmesser</b>	3,81 cm	3,48 cm	3,37 cm

In Gruppe 1 benötigten 14 Patienten eine zweite, acht davon eine dritte und davon wiederum vier Patienten eine vierte RFA-Therapie im Verlauf. Ursächlich waren dabei in fünf Fällen eine inkomplette Ablation, 10 mal ein Lokalrezidiv und in 11 Fällen ein neu aufgetretener maligner Lebertumor.

In Gruppe 2 benötigten sechs Patienten mehr als eine Thermoablation. Bei sechs Patienten erfolgte eine zweite, bei drei Patienten zusätzlich eine dritte und bei einem eine vierte und fünfte RFA Sitzung. Dies war in zwei Fällen wegen einer inkompletten Ablation, in vier Fällen wegen Lokalrezidiven und bei fünf Patienten wegen neu aufgetretener maligner Lebertumoren notwendig.

In Gruppe 3 benötigten sieben Patienten eine zweite und davon ein Patient insgesamt fünf RFA-Therapien. Ursächlich war in drei Fällen eine inkomplette Ablation, in drei Fällen ein Lokalrezidiv und in vier Fällen ein neuer Tumor (Tabelle 5 und 6).

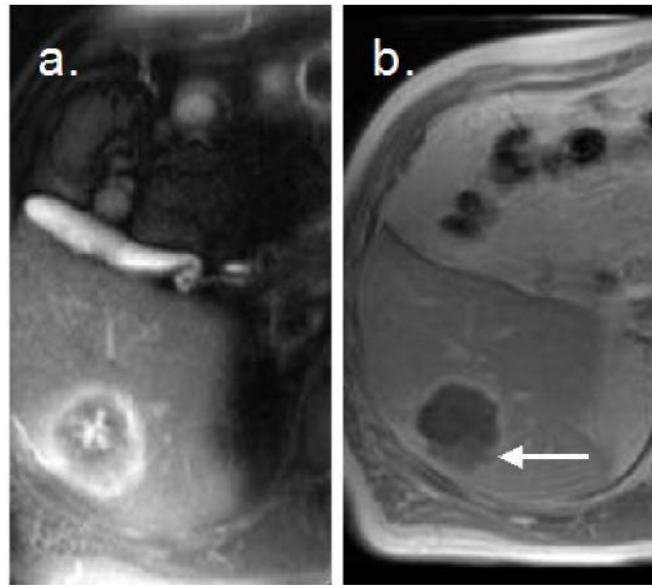
Tabelle 5: Anzahl der durchgeführten Ablationen pro Patient

Anzahl der RFA-Sitzungen	Gruppe 1 (n = 37)	Gruppe 2 (n = 37)	Gruppe 3 (n = 37)
1	23	31	31
2	6	3	6
3	4	2	-
4	4	-	-
5	-	1	1

Tabelle 6: Ursachen der Re-Ablationen

Ursache	Gruppe 1 (n = 37)	Gruppe 2 (n = 37)	Gruppe 3 (n = 37)
Inkomplette Ablation	5	2	3
Lokalrezidiv	10	4	3
Neuer Tumor	11	5	4
Gesamt	26	11	10

Abbildung 7: Nachweis eines Lokalrezidives: a. MRT vor RFA, b: Dokumentation einer inkompletten Ablation (←) im Verlaufs-MRT 14 Tage nach RFA



Die Durchführung der Thermoablation oblag in 63,3 % (100 durchgeführte RFAs) der chirurgischen Klinik, in 28,5 % (45 RFAs) der Radiologie und wurde in 13 Fällen (8,2 %) als Kooperation durchgeführt. In der Gruppeneinteilung ergaben sich damit folgende Werte: In der ersten Gruppe 34 Ablationen (54%) durch die Chirurgie, 25 (39,7%) durch die Radiologie und vier (6,3%) durch beide gemeinsam. In der zweiten Gruppe wurden durch die Chirurgie 38 (79,2%) Behandlungen, durch die Radiologen vier (8,3%) und gemeinsam sechs (12,5%) durchgeführt. Die Ablationen der dritten Gruppe wurden wie folgt vorgenommen: 28 Durchführungen (59,6%) durch die Chirurgie, 16 Durchführungen (34%) durch die Radiologie und gemeinsam drei Durchführungen (6,4%).

Von den 158 durchgeführten RFAs wurden 9,5 % (15 Behandlungen) bei einem Leber-Primärtumor (Gruppe 1 eine Behandlung, Gruppe 2 fünf Behandlungen, Gruppe 3 neun Behandlungen), 46,8 % (74 Behandlungen) bei synchronen Metastasen (Gruppe 1 35 Behandlungen, Gruppe 2 24 Behandlungen, Gruppe 3 15 Behandlungen) und 43,7 % bei metachronen Metastasen (Gruppe 1 27, Gruppe 2 19, Gruppe 3 23 Behandlungen) durchgeführt.

Die Lebersegmente waren im Rahmen der Thermoablationen wie folgt betroffen (Mehrfachnennung bei multiplen Tumoren möglich): in sechs Fällen (3,8 %) *Segment 1* (Grp 1 eins (2,5%), Grp 2 fünf (10,4%), Grp 3 null (0%)), in 28 Fällen (17,7%) *Segment 2* (Grp 1 acht (12,7%), Grp 2 11 (22,9%), Grp 3 neun (19,1%)), in 27 Fällen (17,1%) *Segment 3* (Grp 1 sechs (9,5%), Grp 2 10 (20,8%), Grp 3 11 (23,4%)), in 43 Fällen (27,2%) im *Segment 4a* (Grp 1 15 (23,8%), Grp 2 20 (41,7%), Grp 3 acht (17%)), in 28 Fällen (17,7%) *Segment 4b* (Grp 1 10 (15,9%), Grp 2 sieben (14,6%), Grp 3 11 (23,4%)), *Segment 5* in 45 Fällen (28,5%) (Grp 1 14 (22,2%), Grp 2 19 (39,6%), Grp 3 12 (25,5%)), *Segment 6* in 52 Fällen (32,9%) (Grp 1 19 (30,2%), Grp 2 12 (25%), Grp 3 21 (44,7%)), *Segment 7* in 48 Fällen (30,4%) (Grp 1 15 (23,8%), Grp 2 12 (25,0%), Grp 3 21 (44,7%)), und 53 Fälle in *Segment 8* (Grp 1 16 (25,4%), Grp 2 19 (39,6%), Grp 3 18 (38,3%)) (Tabelle 7).

Tabelle 7: betroffene Lebersegmente i. R. der Thermoablation

Lebersegment	Gruppe 1 (n = 37)	Gruppe 2 (n = 37)	Gruppe 3 (n = 37)
Seg. I	1 (1,6%)	5 (10,4%)	0 (0%)
Seg. II	8 (12,7%)	11 (22,9%)	9 (19,1%)
Seg. III	6 (9,5%)	10 (20,8%)	11 (23,4%)
Seg. IVa	15 (23,8%)	20 (41,7%)	8 (17,0%)
Seg. IVb	10 (15,9%)	7 (14,6%)	11 (23,4%)
Seg. V	14 (22,2%)	19 (39,6%)	12 (25,5%)
Seg. VI	19 (30,2%)	12 (25,0%)	21 (44,7%)
Seg. VII	15 (23,8%)	12 (25,0%)	21 (44,7%)
Seg. VIII	16 (25,4%)	19 (39,6%)	18 (38,3%)

Insgesamt waren in 11,4 % nur der linke Leberlappen mit einer Gesamtzahl von 18 (Grp. 1 fünf (7,9%), Grp 2 sechs (12,5%), Grp 3 sieben (14,9%)), in 26,6 % nur der rechte Leberlappen mit einer Gesamtzahl von 42 (Grp. 1 14 (22,2%), Grp 2 sieben (14,6%), Grp 3 21 (44,7%)), und in 62 % die Leber in beiden Leberlappen mit einer Gesamtzahl von 98 (Grp. 1 44 (69,8%), Grp 2 35 (72,9%), Grp 3 19 (40,4%)) betroffen.

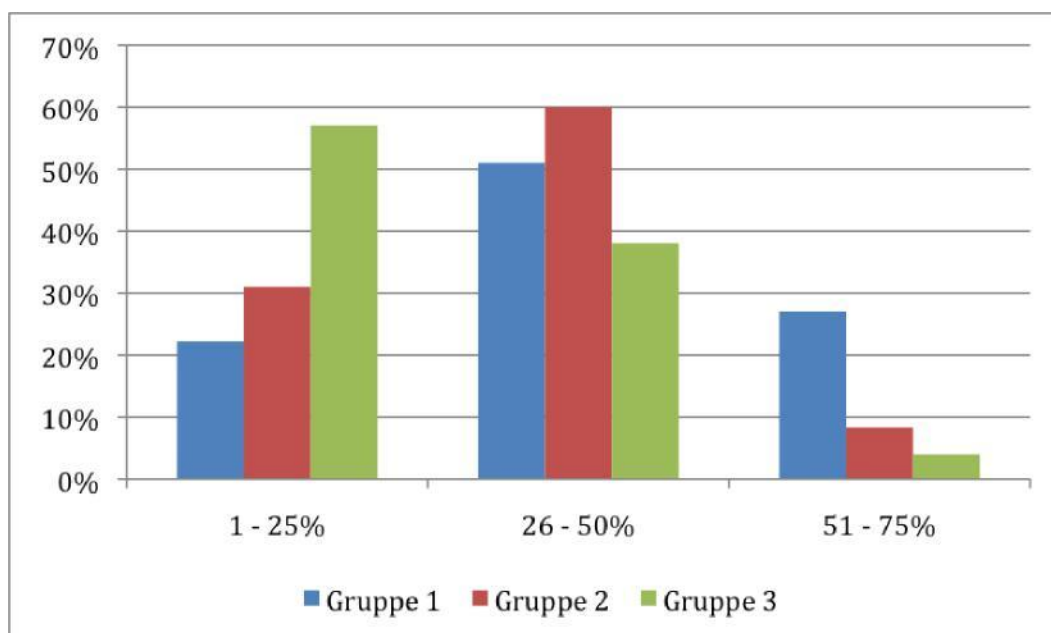


Solitäre Tumoren bzw. Metastasen wurden mit einer Gesamtzahl von 32 Behandlungen (Grp 1 sechs (9,5%), Grp 2 neun (18,8%), Grp 3 17 (36,2%)) in 20,3 % behandelt, in 27,2 % (43 Behandlungen) wurden zwischen 2 und 3 Tumoren (Grp 1 14 (22,2%), Grp 2 13 (27,1%), Grp 3 16 (34,0%)) und in 52,5 %, d. h. in 83 Fällen (Grp 1 43 (68,2%), Grp 2 26 (54,2%), Grp 3 14 (29,8%)) mehr als 3 Metastasen und Tumoren thermoabladiert.

Prozentual war die Leber dabei wie folgt betroffen:

In 36,9 % aller Fälle waren bis zu 25 % des Lebervolumens (Grp 1 22,2%, Grp 2 31,3%, Grp 3 57,4%) betroffen, zwischen 26 – 50 % der Leber waren in 49,8 % (Grp 1 50,8%, Grp 2 60,4%, Grp 3 38,3%) betroffen und in 13,2 % waren zwischen 51 – 75% (Grp 1 27%, Grp 2 8,3%, Grp 3 4,2%) befallen (Diagramm 3).

Diagramm 3: Prozentuale Verteilung des Leberbefalls



Die Entscheidung zur Durchführung der Thermoablation anstelle einer operativen Resektion lag an folgenden Gründen:

In 24,4% der Fälle, d.h. in 42 Fällen lag ein inoperabler Tumor vor (Grp 1 46% (29 Behandlungen), Grp 2 16,7% (acht Behandlungen), Grp 3 10,6% (fünf Behandlungen)).

Das Operationsrisiko bzgl. eines letalen Operationsausganges war bei insgesamt 12,6%, d. h. bei 18 Behandlungen (Grp 1 0% (null Behandlungen), Grp 2 18,8% (neun Behandlungen), Grp 3 19,1% (neun Behandlungen)) so hoch, dass auf eine Thermoablation ausgewichen wurde.

Ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand war in sieben Fällen (4,8%) ursächlich für den Verzicht auf das rein operative Vorgehen (Grp 1 1,6% (eine Behandlung), Grp 2 2,1% (eine Behandlung), Grp 3 10,6% (fünf Behandlungen)).

Die anatomische Befundkonstellation war in 12,3% der Behandlungen (19 Behandlungen) verantwortlich für den Entschluß der Thermoablation (Grp 1 9,5% (sechs Behandlungen), Grp 2 14,6% (sieben Behandlungen), Grp 3 12,8% (sechs Behandlungen)).

Für die verbliebenen Fälle waren sonstige Gründe für die Nicht-Operationsfähigkeit angegeben.

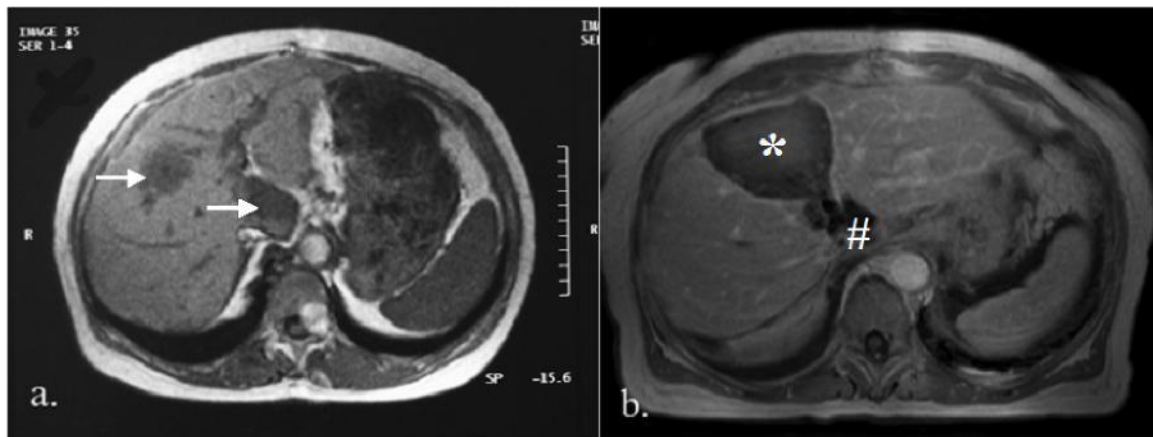
### **3.2 Kombination Radiofrequenzablation mit Leberresektion**

Bei insgesamt 53 Eingriffen wurde die RFA mit einer simultanen Leberresektion kombiniert (Gruppe 1: n = 15, Gruppe 2: n = 25, Gruppe 3: n=13). Dabei wurden 10 Hemihepatektomien (Gruppe 1: n = 3, Gruppe 2: n = 5, Gruppe 3: n = 2), vier Hemihepatektomien mit Segmentresektion (Gruppe 1: n = 1, Gruppe 2: n = 1, Gruppe 3: n = 2), zwei atypische Hemihepatektomien (Gruppe 1: n = 1, Gruppe 2: n = 1, Gruppe 3: n = 0), eine Hemihepatektomien mit atypischer Segmentresektion (Gruppe 1: n = 0, Gruppe 2: n = 0, Gruppe 3: n = 1), 11 Segmentresektionen (Gruppe 1: n = 3, Gruppe 2: n = 4, Gruppe 3: n = 4), fünf atypische Segmentresektionen (Gruppe 1: n = 1, Gruppe 2: n = 3, Gruppe 3: n = 1) und 20 atypische Resektionen (Gruppe 1: n = 6, Gruppe 2: n = 11, Gruppe 3: n = 3) durchgeführt (Tabelle 8).

Tabelle 8: kombinierte Operationsverfahren mit der RFA

Operationsverfahren	Gruppe 1 (n = 37)	Gruppe 2 (n = 37)	Gruppe 3 (n = 37)
Hemihepatektomie	3	5	2
Hemihepatektomie mit Segmentresektion	1	1	2
Atypische Hemihepatektomie	1	1	0
Hemihepatektomie mit atypischer Segmentresektion	0	0	1
Segmentresektion	3	4	4
Atypische Segmentresektion	1	3	1
Atypische Resektion	6	11	3
Gesamt	15	25	13

Abbildung 8: Kombination von Resektion und RFA: a. präoperative CT mit zwei Lebermetastasen in Segment I und IVb. (->) b. postoperatives CT mit kompletter Ablation der Metastase in Segment IVb (\*) und Resektion von Segment I (#).



### 3.3 Begleitende Therapien

An Zusatztherapie wurde bei insgesamt drei Patienten (2,7 %) eine Alkoholinjektion (Gruppe 1: n=2, Gruppe 2: n=0, Gruppe 3: n=1), bei 82 Patienten (73,9%) eine Chemotherapie (Gruppe 1: n=29, Gruppe 2: n=24, Gruppe 3: n=29), bei vier Patienten (3,6 %) eine Immuntherapie (Gruppe 1: n=3, Gruppe 2:

n=0, Gruppe 3: n=1), bei zwei Patienten (1,8 %) eine Hormontherapie (Gruppe 1: n=1, Gruppe 2: n=0, Gruppe 3: n=1), eine PVE – Behandlung bei zwei Patienten (1,8 %) (Gruppe 1: n=1, Gruppe 2: n=1, Gruppe 3: n=0) und bei einem Patienten der 2. Gruppe eine Transplantation der Leber durchgeführt (Tabelle 9).

Tabelle 9: kombinierte Begleittherapien

<b>Begleittherapie</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe 3</b>
Alkoholinjektion	2	0	1
Chemotherapie	29	24	29
Immuntherapie	3	0	1
Hormontherapie	1	0	1
PVE-Behandlung	1	1	0
Transplantation	0	1	0

### **3.4 Komplikationen**

#### **3.4.1 Letalität**

Die 30 – Tage – Letalität betrug bei drei Patienten 2,7 % in Bezug auf die Anzahl aller Patienten (n=111) und 1,9% in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten RFA-Sitzungen (n=158). zwei Patienten verstarben im Rahmen einer isolierten Thermoablation und ein Patient nach kombinierter Resektion mit Thermoablation in diesem Zeitraum. Ursächlich war dabei bei zwei Patienten der ersten Gruppe eine akute Myokardischämie (eine Letalität von 3,2% pro RFA-Sitzung in der Gruppe 1), ein Patient der zweiten Gruppe (2,1% Letalität Gruppe 2) verstarb aufgrund einer Pneumonie mit Sepsis. In Gruppe 3 verstarb kein Patient im Rahmen des stationären Aufenthaltes.

### 3.4.2 Komplikationen und Hospitalisation

Insgesamt entwickelten sich 35 Komplikationen bei 158 Sitzungen (22,1%). Dabei vereinte meist ein Patient mehrere Komplikationen auf sich, wobei unspezifische Nebeneffekte wie Fieber oder Pleuraerguss den Schwerpunkt darstellten. In der Gruppe 1 gab es 11 Komplikationen bei 63 Radiofrequenzablationen (17,5%), in Gruppe 2 11 Komplikationen bei 48 Radiofrequenzablationen (22,9%) und in Gruppe 3 bei 47 Radiofrequenzablationen 13 Komplikationen (27,7%).

Diese umfassten insgesamt drei Nachblutungen (1,9%), davon keine in Gruppe 1, eine in Gruppe 2 (2,1%) und zwei in Gruppe 3 (4,3%). Einer dieser Patienten litt unter einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit Koagulopathie, konnte aber mit der Substitution von Blutkonserven konservativ therapiert werden. Die anderen Patienten boten eine Nachblutung aus dem Einstichkanal der RFA – Sonde und mussten operativ saniert werden.

Ein Galleleck bildete sich bei Z. n. Anlage einer biliodigestiven Anastomose in der zweiten Gruppe aus (gesamt 0,6%). An Abszessen bildeten sich postoperativ insgesamt drei aus (1,9%), davon keiner in Gruppe 1, in Gruppe 2 zwei (4,2%) und in Gruppe 3 einer (2,1%). Ein Patient der Gruppe 3 entwickelte ein Leberversagen, was insgesamt einer Quote von 0,6% und in Gruppe 3 von 2,7% entspricht. Pulmonale Komplikationen zeigten sich in drei Fällen der Gruppe 3 (6,4%), drei in Gruppe 2 (6,3,8%) und drei in Gruppe 3 (4,8%). Unspezifische Nebeneffekte der RFA wie Fieber entwickelten ein Patient in Gruppe 2 (2,1%) und jeweils zwei Patienten in Gruppe 1 und drei (3,2% bzw. 4,3%). In Gruppe 3 entwickelten vier Patienten einen Pleuraerguß (8,4%), drei in Gruppe 1 (4,8%) und zwei in Gruppe 2 (4,2%) (Tabelle 10).

Die durchschnittliche Hospitalisationszeit lag in der ersten Gruppe bei 7,2 Tagen, bei der zweiten bei 9,3 Tagen und in der dritten Gruppe bei 8,6 Tagen, der Gesamtdurchschnitt lag bei 8,4 Tagen.

Tabelle 10: Komplikationen postoperativ

Komplikationen	Gruppe 1 (n = 37, 63 RFA)	Gruppe 2 (n = 37, 48 RFA)	Gruppe 3 (n = 37, 47 RFA)
Exitus letalis	2	1	0
Blutung	0	1	2
Galleleck	0	1	0
Abszeß	0	2	1
Leberversagen	0	0	1
Organversagen	1	0	0
Pulmonale Komplikationen	3	3	3
Fieber	2	1	2
Pleuraerguß	3	2	4
Gesamt	11	11	13

Es zeigte sich die höchste komplette Ablationsrate für Gruppe 2 bezogen auf alle abladierten Tumoren (98,9 % in Gruppe 2 versus 97,7% in Gruppe 1 versus 98% in Gruppe 3). In Gruppe 1 zeigten vier Patienten eine inkomplette Ablation nach transkutaner und ein Patient nach offener RFA in den postinterventionellen MRT-Kontrollen (Abb. 7). In drei von diesen Fällen war der Tumordurchmesser > 5 cm. In Gruppe 2 fand sich in zwei Fällen eine inkomplette Ablation, eine nach transkutaner und eine nach offener chirurgischer Ablation, wobei der Tumordurchmesser bei der offener chirurgischen Ablation = 5 cm betrug. In Gruppe 3 zeigten sich drei inkomplette Ablationen, davon zwei nach transkutaner Ablation und eine nach offener Durchführung.

### 3.5 Follow – up und Überlebensraten

Der Follow-Up der Patienten betrug im Durchschnitt in der ersten Gruppe 18 Monate, in der zweiten 36 Monate und in der 3. Gruppe 24 Monate. Der Durchschnittswert aller 3 Gruppen lag damit bei 28 Monaten.

In dem bisherigen Follow-up kam es bei 17 Patienten zu einem Lokalrezidiv (10 Patienten in Gruppe 1, vier Patienten in Gruppe 2 und drei in Gruppe 3) und 20

Patienten zeigten neue maligne Leberherde fern der ehemaligen Ablationszonen (11 Patienten in Gruppe 1, fünf Patienten in Gruppe 2 und vier Patienten in Gruppe 3).

Die 3 – Jahres – Überlebensrate des 1. Drittels betrug 26 %, des 2. Drittels 50 % und des dritten Drittels 38 %. Die 5 – Jahres – Überlebensrate betrug 17 %, 30 % sowie 25 % (Tabelle 11). Damit waren die Durchschnittswerte der Überlebenszeit nach 3 Jahren 38% und nach 5 Jahren 24 %. Der Median des Überlebens lag bei 29 Monaten.

Tabelle 11: durchschnittliche Überlebenszeiträume nach Abzug der 30-Tage-Letalität

	n	3-J.-ÜLR (%)	5.-J.-ÜLR (%)	Med. ÜLZ (Mon.)
Gruppe 1	35	26	17	18
Gruppe 2	36	50	30	34
Gruppe 3	37	38	25	32

## 4. DISKUSSION

Die chirurgische Resektion stellt gegenwärtig den Gold-Standard für die Therapie von malignen Lebertumoren dar und bietet bei Erreichen einer R0-Situation eine potentielle Heilungschance. Nur maximal 1/4 aller Patienten kommen jedoch für eine kurative Resektion in Betracht [8, 15, 44, 80]. Nicht resektable Lebertumoren haben unbehandelt mit einem medianen Überleben von 4 – 20 Monaten für das hepatozelluläre Karzinom und 5 – 13 Monate für Lebermetastasen eine infauste Prognose [54]. Chemo- und strahlentherapeutische Behandlungsansätze konnten die Überlebenszeit in der Vergangenheit nur begrenzt bei einzelnen Tumorentitäten verbessern [38, 49].

Entsprechend haben lokale Verfahren, bei denen die Erzielung einer umschriebenen Tumorzellnekrose bzw. -apoptose sowie die lokale Unterbrechung der Tumolvaskularisation im Vordergrund stehen, zunehmendes Interesse erfahren. Die RFA stellt zurzeit die am meisten eingesetzte thermobasierende Methode dar.

### 4.1 Prognosefaktoren und Indikationsstellung

Dabei gelten für die RFA dieselben prognostischen Faktoren, die für die resektive Leberchirurgie beschrieben wurden.

Verschiedene patientengebundene Faktoren wie insbesondere Alter, Karnofsky-Index, Stadium und Grading des Primärtumors, Metastasierungszeitpunkt (synchron vs. metachron), Metastasengröße und -anzahl, prozentualer Leberbefall, Vorliegen von Satellitenmetastasen sowie operationsdeterminierte Faktoren wie Sicherheitsabstand, Blutverlust und Transfusionsbedarf (EK,FFP) bzw. intraoperative hypotensive Phasen aber auch das Resektionsverfahren (anatomisch vs. atypisch) sind wiederholt als prognoserelevant herausgestellt worden (33, 60)

Aufgrund der überragenden Bedeutung tumorfreier Resektionsränder (R0-Resektion) macht eine Aufarbeitung weitere Prognoseindikatoren nur bei R0-resezierten Patientenkollektiven Sinn. Multivariate Analysen zeichnen jedoch



bei den verschiedenen Faktoren kein eindeutiges Bild, da viele Autoren die oben genannte Prämisse nicht berücksichtigen. Um diesem indikatorischen Dilemma zu entgehen, sind Scoring-Systeme wie beispielsweise durch die Association Francaise de Chirurgie oder das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center entwickelt worden, deren prospektive Evaluierung noch aussteht [49, 89] (Tab. 12).

Tabelle 12: Klinische Scoring – Systeme zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (mod. nach Rosenberg et al. 2006, Golling u. Bechstein 2005) [31, 76]

Merkmale	Gayowski et al. 1994	Cady et al. 1996	Nordlinger et al. 1996	Fong et al. 1999	Iwatzuki et al. 1999
Alter (Jahre)	-	-	59, >60	-	-
T-Stadium	-	-	< T3	-	-
N-Stadium	-	-	N+	N+	-
Rezdivfreies Intervall	-	0-12, > 12 Monate	< 2 Jahre	0-12, >12 Monate	< 30 Monate
Leberbefallsmuster	Nein / ja	-	-	-	Bilobär
Metastasen (n)	1/>1	1-3, > 4	1-3, > 4	1, >1	> 2
Metastasengröße	2/ > 2cm	-	<5, > 5cm	<5, >5cm	> 8cm
CEA (ng/ml)	-	<200, >200	-	<200, >200	-
Resektionsrand (mm)	-	Pos, 0-10, >10	Pos, -10, >10	-	-
Gruppierung	komplex	komplex	1 Punkt/Faktor	1 Punkt/Faktor	1 Punkt/Faktor

Letztlich bestimmen bei operativ erreichbar scheinender R0-Resektion zum gegenwärtigen Zeitpunkt Entität des Primärtumors und individuelle Risikofaktoren, d. h. die Komorbidität des Patienten und das notwendige Resektionsausmaß die Indikationsstellung. Nach breiter Übereinstimmung kommt somit der Erfahrung des Chirurgen die größte Bedeutung bei der Indikationsstellung und Festlegung des zumutbaren Resektionsausmaßes zu.

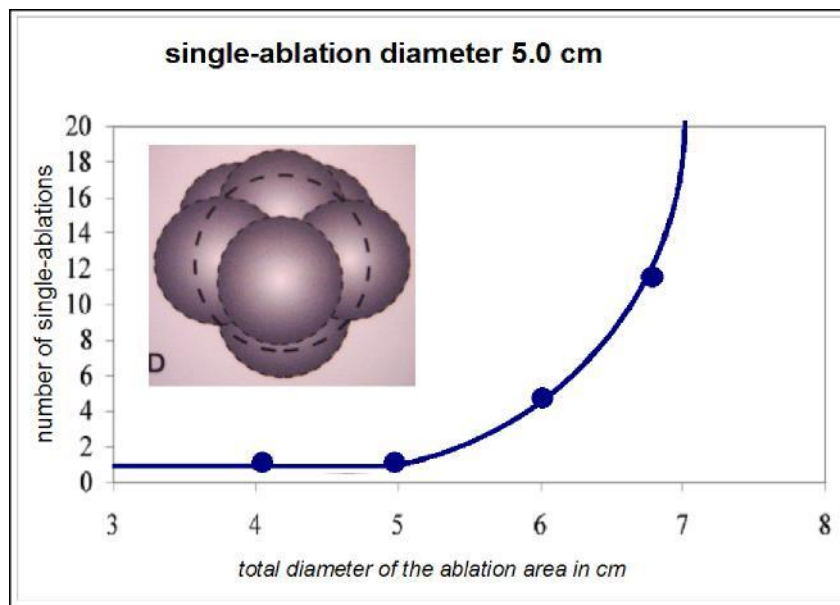
Auch für die Radiofrequenzablation scheint die Indikationsstellung wegweisend für den Erfolg der Therapie. So müssen Faktoren wie die Tumorgöße und -lage, das Erreichen eines Sicherheitssaumes sowie der Zugangsweg unbedingt

Berücksichtigung finden [30, 45, 87]. Da die RFA aufgrund Ihrer guten Effektivität, Sicherheit und scheinbar einfachen Technik häufig auch von hepatobiliär unerfahrenen Zentren durchgeführt wird, besteht vielfach eine erhebliche Diskrepanz bei Indikation, Durchführung und Ergebnissen der RFA in der Behandlung von Lebertumoren. Eine Überschätzung der methodischen Möglichkeiten kann zu einem unkritischen Einsatz, Abweichung von Standardtherapien oder unbefriedigenden Ergebnissen führen.

So zeigte eine deutschlandweite Umfrage, dass 25,9% der befragten Kliniken eine Indikation zur RFA bereits bei potentiell kurativ resezierbaren Tumoren und 22,4% auch bei erwarteter inkompletter Ablation zur Tumormassenreduktion sahen. Des Weiteren wurde die maximale Tumorgöße zur vollständigen Ablation mit 3 bis 11 cm angegeben [7]

Die Umfrageergebnisse zeigen auf, dass z.T. gerade die Größe des Ablationsvolumens überschätzt und physikalische bzw. geometrische Gesetzmäßigkeiten unzureichend berücksichtigt werden. Das zum Befragungszeitpunkt verfügbare Equipment versprach nach Herstellerangaben Ablationsdurchmesser von maximal bis zu 5 cm. Bei geplanter Einzelablation und Berücksichtigung eines Sicherheitssaumes von 0,5 cm bzw. 1 cm ergeben sich damit maximale Tumorgößen von 4 cm respektive 3 cm, vorausgesetzt es gelingt eine ideal zentrale Punktion. Ist eine Vergrößerung des Ablationsvolumens durch mehrfache Einzelapplikationen geplant, nimmt die Zahl der notwendigen Ablationszyklen bei linear steigendem Tumordurchmesser exponentiell zu! So sind nur eine Ablation für ein 5 cm durchmessendes Nekroseareal aber bereits 6 Ablationen für einen Durchmesser von 6 cm erforderlich (Abbildung 9).

Abb. 9: Anzahl der notwendigen Ablationen in Abhängigkeit der zu erreichenden Ablationsgröße



Zwingende Voraussetzung für die komplette Überlappung der einzelnen Ablationsvolumina ist dabei die in praxi sehr anspruchsvolle exakte Einhaltung der jeweiligen Punktionslokalisationen. Zu berücksichtigen ist zudem, dass die den Herstellerangaben zugrunde liegenden Untersuchungen in der Regel an gesundem Lebergewebe erhoben wurden. Unterschiedliche Tumorentitäten können jedoch aufgrund morphologischer Besonderheiten und deren Einfluss auf die Stromleitfähigkeit zu wesentlichen Abweichungen führen [26, 33, 51]. Im Schrifttum ist der Zusammenhang zwischen zunehmender Tumorgöße und steigender lokaler Rezidivrate gut dokumentiert [6, 46, 49, 51]

Auch in der eigenen Klinik war die Indikationsstellung bei der Einführung der Radiofrequenzablation als neues therapeutisches Verfahren uneinheitlich. So wurden im Anfangsstadium (Gruppe1) auch Patienten mit Tumoren > 5 cm (n = 3) sowie Patienten mit Peritonealkarzinose (n = 2) zur Tumormassenreduktion behandelt. Dies führte zu den beschriebenen Problemen und schlechteren Ergebnissen im Vergleich zu den Gruppen 2 und 3. So kam es bei allen Patienten mit einer Tumorgöße von > 5 cm zu einer inkompletten Ablation. Desweiteren ist mittlerweile bekannt, dass durch eine Tumormassenreduktion, insbesondere bei Vorliegen von nicht resektablen extrahepatischen Tumormanifestationen (z.B. Peritonealkarzinose) kein Prognosegewinn für den Patienten erzielt werden kann.

Die initialen Fehler in der Indikationsstellung legte die Vermutung nah, dass der Erfahrung des Therapeuten bezüglich der Entscheidung über die Therapiestrategie eine zentrale Bedeutung zukommt. Dies führte zu einer Standardisierung der Indikationsstellung für die Durchführung der RFA an der eigenen Klinik. So galten unter anderem der Nachweis von extrahepatischen Tumoren (außer resezierbarer Lungenmetastasen) sowie Tumoren mit einem Durchmesser > 5cm in den Gruppen 2 und 3 als Ausschlusskriterium für eine RFA die Erreichbarkeit einer komplette Ablation im Sinne einer R0-Ablation als zwingende Grundvoraussetzung.

## **4.2 Zugangswahl und technische Probleme**

Neben der Indikationsstellung ist auch die Wahl des Applikationsmodus häufig richtungsweisend für das Ablationsergebnis. Die RFA kann in Abhängigkeit von der Lage und Anzahl der Metastasen, der bildgebenden Darstellbarkeit, Komorbidität des Patienten und nicht zuletzt Erfahrung des Therapeuten transkutan, laparoskopisch oder offen chirurgisch durchgeführt werden. Mit der Argumentation einer geringen Invasivität werden thermoablative Verfahren häufig transkutan durchgeführt.

Dies bringt jedoch auch den Nachteil mit sich, dass kleine Tumoren unerkannt bleiben und somit nicht ablatiert werden. So konnten mit Hilfe der intraoperativen Sonographie im eigenen Patientengut in 35 % der Fälle zusätzliche, präoperativ unentdeckte Lebertumoren nachgewiesen werden [35]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die über zusätzlich detektierte Leberherde in der intraoperativen Sonographie in bis zu 38 % der Fälle berichten [13, 94]. Hinzu kommen Patienten, bei denen intraoperativ eine präoperativ unbekannte Peritonealkarzinose diagnostiziert wird, so dass in der Regel eine Kontraindikation für eine Thermoablation vorliegt. Darüber hinaus konnte für die RFA in einer großen multivarianten Analyse gezeigt werden, dass die transkutane Radiofrequenzablation im Gegensatz zum offen chirurgischen bzw. laparoskopischen Vorgehen ein höheres Risiko für lokale Rezidive trägt [56].

Tabelle 12: Lokalrezidivraten nach RFA in Abhängigkeit der Zugangswahl (aus Mulier et al. [56])

Tumorgröße	Zugang	
	Perkutan	Offen / Laparoskopisch
< 3 cm	16 %	4 %
3 – 5cm	25,9 %	21,7 %
< 5 cm	60 %	50 %

Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen im eigenen Patientenkollekt. So wurden insgesamt 62 transkutane Ablationen durchgeführt, davon erfolgte die Mehrzahl durch die Klinik für Radiologie. Von den insgesamt 10 beobachteten inkompletten Ablationen traten 7 nach transkutaner Ablation auf (Gruppe 1: 4 von 5; Gruppe 2: 1 von 2, Gruppe 3: 2 von 3).

Das offen chirurgische Verfahren bietet eine Erweiterung der Diagnostik durch den intraoperativen Ultraschall mit zusätzlicher Detektion von intra- und extrahepatischen Metastasen. Zudem ist gerade bei größeren Tumoren die Möglichkeit eines simultanen Pringle-Manövers mit Inflow-Okklusion gegeben, welches die Effektivität der Ablation wesentlich steigern und somit die Lokalrezidivrate senken kann. Dies kann letztendlich zu einem verbesserten Überleben der Patienten führen [50, 36, 73]. Des Weiteren bietet das offen chirurgische Verfahren die Option einer simultanen Leberresektion.

Bisher wurden verschiedene Indikation für ein kombiniertes Vorgehen in der Literatur beschrieben, wobei die Behandlung von multiplen Metastasen/Tumoren als ein- oder zweizeitiges Vorgehen, das Bridging beim Hepatocellulären Karzinom und die simultane Histologiegewinnung bei Durchführung einer RFA zur Planung der adjuvanten Therapie die Hauptindikationen stellen.

Bezüglich der Metastasen Chirurgie kann über den onkologischen Stellenwert eines solchen „local aggressive approach“ gegenwärtig nur bedingte Aussagen getroffen werden. Dennoch erscheint dieses Vorgehen immer dann gerechtfertigt, wenn nach standardisierter Resektion und additiver RFA nicht resektabler Läsionen eine „R0-Situation“ herbeigeführt werden kann.

Eine Reihe aktueller Studien beschäftigen sich mit dieser Thematik. In der größten Studie von Pawlik wurden 172 Patienten mit insgesamt 767 Metastasen

in Kombination mit einer chirurgischen Resektion (n = 417) und einer RFA (n = 350) behandelt. Die Morbidität betrug 19,8% und Mortalität 2,3%. Die Rate an intrahepatischen Rezidiven wurde insgesamt mit 56,9% angegeben, wobei die im Bereich der RFA-therapierten Herde lediglich ein Lokalrezidiv in 2,3% der Fälle beobachtet wurde. Bei einem Follow-up von im Median 21,3 Monaten betrug die Überlebenszeit 45,5% [63]. Eine vergleichende Studie von Abdalla et al. konnte bei einem selektiven Patientengut einen Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber alleiniger RFA mit niedrigerer Lokalrezidivrate (5% vs. 9%) sowie verbesserten Langzeitergebnissen mit 4 – Jahresüberlebensraten von 36 % vs. 22 % zeigen [1]. Elias und Mitarbeiter konnten mit diesem Vorgehen bei 18 von 21 Patienten durch RFA adjuvant zur Resektion eine zumindest bildmorphologische „R<sub>0</sub>-Situation“ herbeiführen und erzielten eine erstaunliche 2 Jahres-Überlebensrate von 94,7% [23]. Weitere Studien zeigen, dass durch eine kombinierte Anwendung von chirurgischer Resektion mit einer RFA eine lokale R<sub>0</sub>-Situation in bis zu 97% der Fälle erzielbar ist [24, 62].

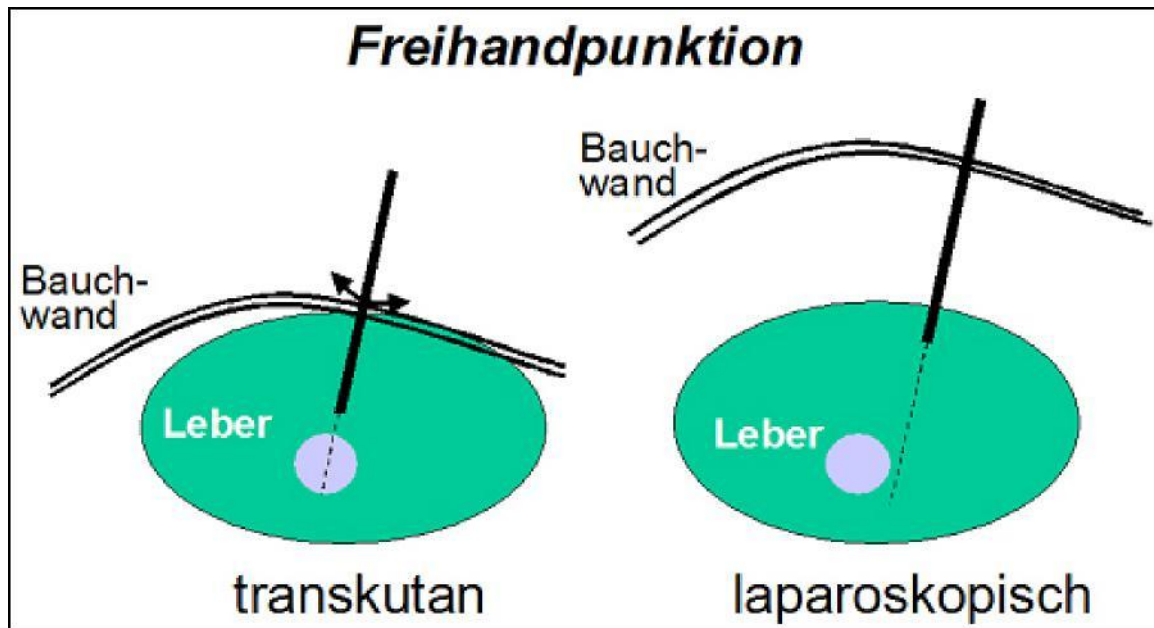
Im eigenen Patientengut wurde bei insgesamt 53 Eingriffen die RFA mit einer simultanen Leberresektion kombiniert (Gruppe 1: n = 15, Gruppe 2: n = 25, Gruppe 3: n=13). Dabei reichte das Resektionsausmaß von der atypischen Leberresektion bis zur simultanen Hemihepatektomie. Naturgemäß zeigte sich bei den Patienten mit simultaner Resektion eine höhere Morbidität, insbesondere die operationsspezifischen Komplikationen wie Galleleckage, Abszesse und Nachblutungen betreffend.

Eine Kombination von minimaler Invasivität und den Vorteilen des offenen Vorgehens verspricht der laparoskopische Zugangsweg. Die laparoskopische RFA gilt als effektiv und zeigt trotz geringfügig größerem Zugangstrauma gegenüber dem transkutanen Vorgehen keine signifikant erhöhte Mortalitäts- oder Morbiditätsrate [55, 78].

Allerdings existieren für die laparoskopische RFA auch Einschränkungen, die zum einen auf allgemeinen Kontraindikationen für die Laparoskopie beruhen, zum anderen aber auch durch die Limitationen der laparoskopischen Nadelapplikation bedingt sind. So zeigte sich in den Analysen unseres eigenen Patientengutes, dass die laparoskopische Freihandpunktion durch das Pneumoperitoneum und die dadurch bedingte Fixation der Nadel an 2 unterschiedlichen Punkten limitiert wird. Hierdurch sind Korrekturen des

Einstichwinkels nach Penetration der Leberkapsel nur schwer möglich (Abbildung 10).

**Abb. 10:** Schematischer Vergleich von transkutaner und laparoskopischer Freihandpunktion. Durch das Kapnoperitoneum und konsekutiver Fixation der Nadel an zwei Punkten deutliche Einschränkung der Nadelkorrektur bei laparoskopischem Vorgehen.



Entsprechend ist eine fortgeschrittene Punktionstechnik durch einen erfahrenen Therapeuten erforderlich, um diese Problematik zu minimieren. Die Verwendung einer laparoskopischen Ultraschallsonde mit Punktionsskanal kann die laparoskopische Punktion potentiell vereinfachen. Bei unseren Patienten war diese Punktionstechnik jedoch nur für Tumoren des linken Leberlappens bzw. im Segment V effektiv durchführbar, da die notwendige Angulation des laparoskopischen Ultraschallkopfes zur Darstellung von Tumoren in den rechts-lateralen und kranialen Segmenten das Einführen der RFA-Nadel in den Punktionsskanal nicht ermöglicht.

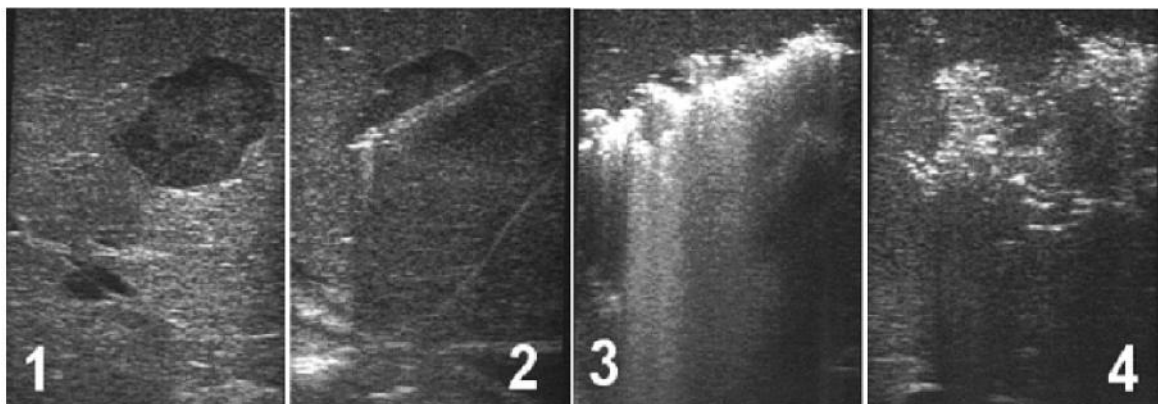
In der eigenen Klinik wurden 10 Patienten laparoskopisch (Gruppe 1: n=3, Gruppe 2: n=5, Gruppe 3: n=2) abladiert. Hierbei ließen sich alle intrahepatischen Tumoren sicher darstellen. Bei 3 Patienten (30 %) wurden zusätzliche, präoperativ nicht diagnostizierte Tumoren entdeckt. Alle 25 Tumoren der 10 Patienten ließen sich komplett abladiieren, wobei die Applikation der RFA-

Sonde bei 13 Tumoren als Freihandpunktion und bei 12 Tumoren unter der Verwendung eines Punktionskanals in der laparoskopischen Ultraschallsonde erfolgte. Der größte Tumordurchmesser betrug 3,5 cm.

Ein weiteres wesentliches Problem aller Ablationsverfahren (transkutan, offen chirurgisch und laparoskopisch) ist zweifellos die direkte online-Kontrolle der entstehenden Nekrose und damit des Ablationserfolges mit den verfügbaren bildgebenden Verfahren [32, 86].

Gerade für die offen chirurgische und laparoskopische RFA ist die Sonographie das Standardverfahren zur bildgebenden Ablationskontrolle. Hierbei entstehen jedoch unter laufender RF-Ablation echoreiche Reflexe, die im Zeitverlauf zu einer deutlich hyperechogene Läsion konfluieren (Abb. 11).

**Abb. 11:** Sonomorphologie während RFA: zunehmende Bildung echoreicher Reflexe im Zeitverlauf mit dorsaler Schallauslöschung. Metastase vor Punction (1), unmittelbar (2), 2 min. (3) und 9 min (4) nach Ablationsbeginn.



Ist deren Durchmesser größer als die primäre Tumorkläsion, wird in der Literatur von einer kompletten Ablation ausgegangen, ohne dass systematische tierexperimentelle oder klinische Studien dies ausreichend belegen.

Insbesondere die Mehrfachablation bei multiplen Tumoren oder die Nachablation einer bereits vorbehandelten Leberläsion erfordert eine entsprechende Erfahrung des Therapeuten, um eine komplette Tumorabletion zu erzielen.



### 4.3 Lernkurve

Auf der Basis der beschriebenen Problematik ergab sich die Frage, in wie weit die punktionstechnische Expertise und die Erfahrung des Therapeuten in der Indikationsstellung die Ergebnisse der Radiofrequenzablation beeinflussen.

Erfahrungen von anderen, technisch basierten Therapien wie der laparoskopischen Chirurgie konnten bereits signifikante Lernkurven zeigen und somit den Einfluss der Expertise des Operateurs auf das Patienten-Outcome belegen [68, 71, 82].

Auch für interventionelle Verfahren wurden bereits Lernkurven für die RFA von akzessorischen Reizleitungssystemen am Herzen und für die RFA von Lungenmetastasen kolorektaler Karzinome beschrieben (18, 95)

In den letzten Jahren haben viele Kliniken ihre Erfahrungen und Ergebnisse der RFA von Lebertumoren publiziert. Viele von diesen Studien berichteten jedoch nur über kleine Fallzahlen, und der Einfluss der Erfahrung des Therapeuten bzw. eine mögliche Lernkurve dieser Therapieform wurde kaum diskutiert. Analysierte man jedoch die Berichte von "erfahrenen" Zentren mit mehr als 100 Patienten, fiel auf, dass die Ergebnisse der RFA bezüglich Komplikationsrate, kompletter Ablationsrate und Überleben vorteilhaft erschienen [15, 16, 88, 94].

Auch diese Daten ließen eine verbesserte Ergebnisqualität der RFA bei entsprechender Erfahrung vermuten.

Um diese Vermutung und die daraus resultierenden Konsequenzen für weitere Untersuchungen und Entwicklungen zu verifizieren, wurde der Einfluss der Erfahrung der RFA und die hiermit verbundene Lernkurve anhand unserer Patienten evaluiert.

Die Komplikationsraten unserer Patienten waren vergleichbar mit den in der Literatur berichteten Morbiditätsraten von 0 – 20 % [17, 55, 93].

Die meisten Komplikationen traten bei Patienten mit simultanen Operationen auf. Diese Assoziation deckt sich mit der internationalen Literatur mit Komplikationsraten von 31,8 % für Kombinationseingriffe [55].

Auch eine in der Literatur berichtete erhöhte Rate von Leberabszessen bei RFA nach vorangegangener biliodigestiver Anastomose konnte in unserer Studie bestätigt werden [91].

Diese Beobachtungen führten zu einer verbesserten Patientenselektion und waren Indiz für den Erfahrungszuwachs der Therapeuten.

Eine weitere wesentliche Beobachtung unserer Analyse war die höhere komplette Ablationsrate sowie die geringere lokale Rezidivrate in der zweiten Gruppe unserer mit der RFA behandelten Patienten. Die entscheidenden Faktoren, welche die komplette Ablationsrate beeinflussten, waren zum einen die Tumorgröße und –lokalisierung, zum anderen jedoch die Wahl des geeigneten Zugangsweges sowie die exakte Platzierung der RFA-Sonde. Insbesondere bei Tumoren > 4 cm war die Platzierung der RFA-Sonde überaus wichtig, da hier häufig eine Mehrfachablation erforderlich wurde, welche durch die Bildung von Mikrobläschen deutlich erschwert war. Dieses Phänomen führt zu einer erhöhten Rate an inkompletten Ablationen bzw. erhöhten lokalen Rezidivraten bei Zunahme des Tumordurchmessers [66].

Die gesteigerten kompletten Ablationsraten und niedrigere Lokalrezidivrate unserer Klinik im Verlauf zeigten die signifikante Lernkurve dieser Therapieform mit Verbesserung der Punktionstechnik.

Auch beim Outcome der Patienten nach einer RFA-Therapie fand sich eine signifikante Verbesserung in der zweiten Patientengruppe mit 1- und 2 Jahresüberlebensraten von 93 % und 89 %. Der Hauptgrund für diese signifikante Steigerung der Ergebnisqualität der RFA war der akkumulierte Erfahrungszuwachs der Therapeuten bezüglich Punktionstechnik, Patientenselektion und Indikationsstellung.

#### **4.4 Aussicht / Schlussfolgerung / Trainingsmodelle**

Die Simulation und das Training von chirurgischen Eingriffen sind wegen ihrer großen Bedeutung für die medizinische Aus- bzw. Weiterbildung sowie für Zwecke der Qualitätssicherung seit Jahren weltweit Gegenstand intensiver Forschung [40, 84]. Nicht zuletzt durch den Einzug minimal-invasiver Techniken in die Medizin hat sich die Anzahl der von einem Chirurgen in möglichst kurzer Zeit zu erlernenden Eingriffe stark erhöht. Die Computerunterstützung in der

medizinischen Ausbildung hat in den letzten Jahren viel Beachtung erfahren. Seit 1997 findet jährlich ein Workshop mit dem Titel Computer Based Training (CBT) in der Medizin statt.

Programme für die ärztliche Weiterbildung und speziell für die Chirurgie sind jedoch weiterhin unterrepräsentiert. Die Entwicklung von Trainingssystemen in der Chirurgie konzentrierte sich bisher auf die Simulation (deformierbare Modelle der unterschiedlichen Gewebearten, Blutungs- und Handhabungssimulation, Simulation endoskopischer Eingriffe). Diesen Systemen liegt keine Falldatenbank zugrunde; sie vermitteln daher nicht die Vielfalt anatomischer Beziehungen und möglicher krankhafter Veränderungen. Andere Lernanwendungen in der Chirurgie, zum Beispiel die Angebote von WebSurg oder Lern-CD-ROM«s, vermitteln reines Faktenwissen bzw. bilden Nachschlagewerke ab.

Insbesondere die vorliegende Arbeit dokumentiert die Notwendigkeit fortgeschrittener Ultraschallkenntnisse und guten Expertise von Punktionstechniken als Grundvoraussetzung für eine exakte Platzierung einer Interventionsnadel in der Therapie von irresektablen Lebertumoren.

Hierbei gilt es die notwendige Lernkurve in Zukunft soweit wie möglich außerhalb des Operationssaals zu überwinden. Neben der Verbesserung der Ausbildung von Therapeuten in der interventionellen Lebertherapie könnten durch Trainingsmodelle auch neue Punktionstechniken getestet und trainiert werden, bevor sie am Patienten Anwendung finden.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Radiofrequenzablation (RFA) bietet eine effektive Behandlungsmethode zur Destruktion von irresektablen Lebertumoren. Hierbei stellt die korrekte Indikationsstellung sowie die exakte Platzierung der Ablationssonde die Grundvoraussetzung für eine komplette Ablation und somit Ergebnisqualität der RFA.

Um die mögliche Lernkurve der Radiofrequenzablation durch den Einfluss der technischen und fachlichen Expertise auf die Ergebnisse der Behandlung zu evaluieren, wurde das eigene Patientengut unter besonderer Berücksichtigung der kompletten Ablationsrate, Lokalrezidivrate, Komplikationsrate und des Langzeitüberlebens analysiert.

Zu diesem Zweck wurde das gesamte Patientengut von 111 Patienten, die zwischen 2/2001 und 1/2008 mittels Radiofrequenzablation an unserer Klinik behandelt wurden, analysiert und die Therapieergebnisse für die ersten 37 (Gruppe 1), zweiten 37 (Gruppe 2) und dritten 37 (Gruppe 3) RFA-Patienten vergleichend gegenübergestellt..

In Gruppe 1 wurden 217 maligne Tumoren in 63 RFA-Sitzungen, in Gruppe 2 182 Tumoren in 48 RFA-Sitzungen und in der dritten Gruppe 149 Tumoren in 47 RFA-Sitzungen behandelt. Dies entspricht einem Durchschnitt von 3,44 Tumoren pro RFA-Sitzung in Gruppe 1, 3,81 Tumoren in Gruppe 2 und 2,82 Tumoren in der dritten Gruppe. Der mittlere Tumordurchmesser war mit 3,81 cm für Gruppe 1 sowie 3,48 und 3,37 cm für Gruppe 2 und 3 vergleichbar. Die Radiofrequenzablation wurde in 62 Fällen transkutan (Gruppe 1: n=31, Gruppe 2: n=11, Gruppe 3: n=20), in 86 Fällen offen chirurgisch via Laparotomie (Gruppe 1: n=29, Gruppe 2: n=32, Gruppe 3: n=25) und bei 10 Patienten laparoskopisch (Gruppe 1: n=3, Gruppe 2: n=5, Gruppe 3: n=2) appliziert. Bei insgesamt 53 Eingriffen wurde die RFA mit einer simultanen Leberresektion kombiniert (Gruppe 1: n = 15, Gruppe 2: n = 25, Gruppe 3: n=13)

Insgesamt entwickelten sich 35 Komplikationen bei 158 Sitzungen (22,1%). Dabei stellten unspezifische Nebeneffekte wie Fieber oder Pleuraerguss den Schwerpunkt dar. Die Komplikationsraten waren mit 17,5 % in Gruppe 1, 22,9 % in Gruppe 2 und 27,7% in Gruppe 3 vergleichbar.

Die höchste komplette Ablationsrate fand sich in Gruppe 2 bezogen auf alle abladierten Tumoren (98,9 % in Gruppe 2 versus 97,7% in Gruppe 1 versus 98% in Gruppe 3). Bezogen auf die Patientenzahl der Gruppen zeigt sich sogar ein signifikanter Unterschied in der kompletten Ablation mit 86,5% in der Gruppe 1 (32 von 37 Patienten), 94,6%% in Gruppe 2 (35 von 37 Patienten) und 91,9% in Gruppe 3 (34 von 37 Patienten).

In dem bisherigen Follow-up kam es bei 17 Patienten zu einem Lokalrezidiv (10 Patienten in Gruppe 1, vier Patienten in Gruppe 2 und drei in Gruppe 3) und 20 Patienten zeigten neue maligne Leberherde fern der ehemaligen Ablationszonen (11 Patienten in Gruppe 1, fünf Patienten in Gruppe 2 und vier Patienten in Gruppe 3).

Die 3 – Jahres – Überlebensrate des 1. Drittels betrug 26 %, des 2. Drittels 50 % und des dritten Drittels 38 %. Die 5 – Jahres – Überlebensrate betrug 17 %, 30 % sowie 25 %. Damit waren die Durchschnittswerte der Überlebenszeit nach 3 Jahren 38% und nach 5 Jahren 24 %. Der Median des Überlebens lag bei 29 Monaten.

Die Untersuchungen zeigen eine signifikante Lernkurve für die RFA und den Einfluss der Erfahrung des Therapeuten auf die Ergebnisse der RFA. Der Hauptgrund für diese signifikante Steigerung der Ergebnisqualität der RFA lag zum einen an dem Erfahrungszuwachs der Therapeuten bezüglich Patientenselektion und Indikationsstellung, zum anderen an der verbesserten Punktionstechnik.

Resultierend aus den vorliegenden Untersuchungen sollte in Zukunft der Fokus auf der Verbesserung der Ausbildung und des Trainings von Therapeuten außerhalb des Operationssaals liegen. Hierdurch kann die Lernkurve soweit wie möglich überwunden werden, bevor Die Therapie am Patienten Anwendung findet.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS:

1. Abdalla, E., Vauthey, J., Ellis, L.M., Ellis, V., Pollock, R., Broglio, K.R., Hess, K., Curley, S.A.: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818 – 827.
2. Akashi, Y., Koreeda, C., Enomoto, S., Uchiyama, S., Mizuno, T., Shiozaki, Y., Sameshima, Y., Inoue, K.: Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: an evaluation based on multivariate analysis of 90 cases. *Hepatology*, 1991. 14(2): p. 262-8.
3. Albrecht, D., Germer, C.T., Roggan, A., Isbert, C., Ritz, J.P., Buhr, H.J.: Laser-induced thermotherapy. Technical prerequisites for treatment of malignant liver tumors. *Chirurg*, 1998. 69(9): p. 930-7.
4. Allgaier, H.P., Deibert, P., Zuber, I., Blum, H.E.: Percutaneous treatment of liver tumors using interstitial radiofrequency thermoablation. A new therapeutic strategy. *Dtsch Med Wochenschr*, 1998. 123(30): p. 907-11.
5. Ballem, N., Berber, E., Pitt, T., Siperstein, A.: Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up. *HPB (Oxford)*, 2008. 10(5): p. 315-20.
6. Bilchik, A.J., Rose, D.M., Allegra, D.P., Bostick, P.J., Hsueh, E., Morton, D.L.: Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications. *Cancer J. Sci. Am.* 1999; 5: 356-61.
7. Birth, M., Hildebrand, P., Dahmen, G., Ziegler, A., Bröring, D.C., Hillert, C., Bruch, H.P.: Present state of radio frequency ablation of liver tumors in Germany. *Chirurg*, 2004. 75(4): p. 417-23.
8. Bläker, H., Hofmann, W.J., Theuer, D., Otto, H.F.: Pathohistological findings in liver metastases. *Radiologe*, 2001. 41(1): p. 1-7.
9. Brambs, H.J., Spamer, C., Volk, B.A., Koch, H.K.: Eine neue Feinnadelpunktionstechnik zur histologischen Diagnostik. *Ultraschall Med Jun* 1984; 5: 111-116.
10. Chen, M.H., Yank, W., Yan, K., Gao, W., Dai, Y., Wang, Y.B., Zhang, X.P., Yin, S.S.: Treatment efficacy of radiofrequency ablation of 338 patients with hepatic malignant tumor and the relevant complications. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(40): p. 6395-401.
11. Chen, T.M., Huang, P.T., Lin, L.F., Tung, J.N.: Major complications of ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablations for liver malignancies: single center experience. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008. 23(8 Pt 2): p. e445-50.
12. Choti, M.A. and Bulkley, G.B.: Management of hepatic metastases. *Liver Transpl Surg*, 1999. 5(1): p. 65-80.
13. Chung, M.H., Wood, T.F., Tsioulis, G.,J., Rose, D.M., Bilchik, A.J.: Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies. A phase 2 trial. *Surg Endosc*, 2001. 15(9): p. 1020-6.

14. Clasen, S., Rempp, H. and Pereira, P.L.: Metastases of colorectal carcinoma. *Radiologe*, 2008. 48(11): p. 1032-42.
15. Curley, S.A., Izzo, F., Delrio, P., Ellis, L.M., Granchi, J., Vallone, P., Fiore, F., Pignata, S., Daniele, B., Cremona, F.: Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg*, 1999. 230(1): p. 1-8.
16. Curley, S.A., Marra, P., Beaty, K., Ellis, L.M., Vauthey, J.N., Abdalla, E.K., Scaife, C., Raut, C., Wolff, R., Choi, H, Loyer, E., Vallone, P., Fiore, F., Scordino, F., De Rosa, V., Orlando, R., Pignata, S., Daniele, B., Izzo, F.: Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239: 450-458.
17. Cuschieri, A., Bracken, J., Boni, L.: Initial experience with laparoscopic ultrasound guided radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Endoscopy* 1999; 31: 318 – 321.
18. Danford, D.A., Kugler, J.D., Deal, B., Case, C., Friedman, R.A., Saul, J.P., Silka, M.J., Van Hare, G.F.: The learning curve for radiofrequency ablation for tachyarrhythmias in pediatric patients. Participating members of the Pediatric Electrophysiology Society. *Am J Cardio* 1995; 75: 587 – 90.
19. Davila, J.A., Morgan, R.O., Shaib, Y., McGlynn, K.A., El-Serag, H.B.: Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*, 2004. 127(5): p. 1372-80.
20. de Baere, T., Elias, D., Dromain, C., Din, M.G., Kuoch, V., Ducreux, M., Boige, V., Lassau, N., Marteau, V., Lasser, P., Roche, A.: Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol*, 2000. 175(6): p. 1619-25.
21. DeTurris, S.V., Cacchione, R.N., Mungara, A., Pecoraro, A., Ferzli, G.S.: Laparoscopic herniorrhaphy: beyond the learning curve. *J Am Coll Surg*, 2002. 194(1): p. 65-73.
22. El-Serag, H.B., Mason, A.C. and Key, C.: Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology*, 2001. 33(1): p. 62-5.
23. Elias, D., Goharin, A., El Otmany, A., Taieb, J., Duvillard, P., Lasser, P., de Baere, T.: Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumors associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26: 763-769.
24. Evrard, S., Becouarn, Y., Fonck, M., Brunet, R., Mathoulin-Pelissier, S., Picot, V.: Surgical treatment of liver metastases by radiofrequency ablation, resection , or in combination. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 399 – 406.
25. Fernandez, F.G., Drebin, J.A., Linehan, D.C., Dehashti, F., Siegel, B.A., Strasberg, S.M.: Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*, 2004. 240(3): p. 438-47; discussion 447-50.
26. Francica, G., Marone, G.: Ultrasound-guided percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma by radiofrequency hyperthermia with a 'cooled-tip needle'. A preliminary clinical experience. *Eur. J. Ultrasound* 1999; 9: 145-53.

27. Frilling, A., Frühauf, N., Sotiropoulos, G.C., Cicinnati, V., Malago, M., Broelsch, C.E.: Surgical therapy of hepatocellular carcinoma. *Zentralbl Chir*, 2003. 128(11): p. 900-5.
28. Garden, O.J., Rees, M., Poston, G.J., Mirza, D., Saunders, M., Ledermann, J., Primrose, J.N., Parks, R.W.: Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut*, 2006. 55 Suppl 3: p. iii1-8.
29. Germer, C.T., Isbert, C., Albrecht, D., Roggan, A., Pelz, J., Ritz, J.P., Müller, G., Buhr, H.J.: Laser-induced thermotherapy combined with hepatic arterial embolization in the treatment of liver tumors in a rat tumor model. *Ann Surg*, 1999. 230(1): p. 55-62.
30. Goldberg, S.N., Gazelle, G.S., Mueller, P.R.: Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 323.
31. Golling, M., Bechstein, W.O.: Therapieoptionen bei isolierten Lebermetastasen. *Gastroenterologie up2date* 2005; 1: 131-140.
32. Helmberger, T., Holzknecht, N., Schopf U.: Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. *Technik und erste Ergebnisse. Radiologe* 2001; 41: 69-76.
33. Herfarth, C., Heuschen, U.A., Lamade, W., Lehnert, T., Otto, G.: Rezidiv-Resektionen an der Leber bei primären und sekundären Lebermalignomen. *Chirurg* 1995; 66: 949-958.
34. Hertzberg, B.S., Kliewer, M.A., Bowie, J.D., Carroll, B.A.: Physician training requirements in sonography: how many cases are needed for competence? *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1221-1227.
35. Hildebrand, P., Kleemann, M., Roblick, U.J., Mirow, L., Birth, M., Leibecke, T., Bruck, H.P.: Radiofrequency-ablation of unresectable primary and secondary liver tumors: results in 88 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 2006. 391(2): p. 118-23.
36. Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., Berlin, J., Baron, A., Griffing, S., Holmgren, E., Ferrara, N., Fyfe, G., Rogers, B., Ross, R., Kabbinavar, F.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(23): p. 2335-42.
37. Jakobeit C.: Ultraschallgeleitete Punktionsverfahren: Freihandpunktion versus Biopsieschallkopfpunktion - Erfahrungen aus 5 Jahren. *Ultraschall Med* 1986; 7: 290-292.
38. Köhne, C.H., Lorenz, M., Herrmann, R.: Colorectal cancer liver metastasis: local treatment for a systemic disease? *Ann Oncol* 1998; 9: 967 – 971.
39. Kong, W.T., Zhang, W.W., Qiu, Y.D., Zhou, T., Qiu, J.L., Zhang, W., Ding, Y.T.: Major complications after radiofrequency ablation for liver tumors: analysis of 255 patients. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(21): p. 2651-6.
40. Kühnapfel, U., Akmak, H.K., Maass, H.: Endoscopic Surgery Training using Virtual Reality and deformable Tissue Simulation. *Computers & Graphics* 2000; 24: 671-682.
41. Lau, W.Y., Leung, T.W., Yu, S.C., Ho, S.K.: Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg*, 2003. 237(2): p. 171-9.



42. Lee, J.M., Rhim, H., Han, J.K., Youn, B.J., Kim, S.H., Choi, B.I.: Dual-probe radiofrequency ablation: an in vitro experimental study in bovine liver. *Invest Radiol*, 2004. 39(2): p. 89-96.
43. Leen, E. and Horgan, P.G.: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*, 2007. 16(1): p. 47-51.
44. Lehnert, T. and Golling, M.: Indications and outcome of liver metastases resection. *Radiologe*, 2001. 41(1): p. 40-8.
45. Lencioni, R., Cioni, D., Goletti, O., Bartolozzi, C.: Radiofrequency thermal ablation of liver tumors: state of the art. *Cancer J* 2000; 6: 304.
46. Livraghi, T., Goldberg, S.N., Monti, F., Bizzini, A., Lazzaroni, S., Meloni, F., Pellicand, S., Solbiati, L., Gazelle, G.S.: Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology*, 1997. 202(1): p. 205-10.
47. Livraghi, T., Solbiati, L., Meloni, M.F., Gazelle, G.S., Halpern, E.F., Goldberg, S.N.: Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*, 2003. 226(2): p. 441-51.
48. Llovet, J.M., Burroughs A., Bruix, J.: Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003. 362(9399): p. 1907-17.
49. Lorenz, M., Staib-Sebler, G., Vetter, G., Petrowsky, H., Müller, H.-H.: Die Stellung der regionalen Langzeitchemotherapie bei Lebermetastasen. *Chirurg* 1999; 70:141 – 153.
50. Marrero, J.A.: Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*, 2006. 22(3): p. 248-53.
51. Martin LW, Warren RS : Current management of colorectal liver metastases. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2000; 9: 853-76.
52. McGahan, J.P., Brock, J.M, Tesluk, H., Gu, W.Z., Schneider, P., Browning, P.D.: Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol*, 1992. 3(2): p. 291-7.
53. McGahan, J.P. and G.D. Dodd, 3rd, Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol*, 2001. 176(1): p. 3-16.
54. McMurrick, P., Nelson, H.: Liver-directed therapies for gastrointestinal malignancies. *Current Opin Oncol* 1997; 9: 367 – 372.
55. Mulier, S., Mulier, P., Ni, Y., Miao, Y., Dupas, B., Marchal, G., De Wever, I., Michel, L.: Complications of radiofrequency coagulation of liver tumors. *Br J Surg* 2002; 89: 1206 – 1222.
56. Mulier, S., Ni, Y., Jamart, J., Ruers, T., Marchal, G., Michel, L.: Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*, 2005. 242(2): p. 158-71.
57. Murray, C.J. and Lopez, A.D.: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997. 349(9061): p. 1269-76.
58. Nicotra, J.J., Gay, S.B., Wallace, K.K., McNulty, B.C., Dameron, R.D.: Evaluation of a breast biopsy phantom for learning freehand ultrasound- guided biopsy of the liver. *Acad Radiol* 1995; 2: 648.
59. Nizard J, Ville Y (2000) Learning

procedures in fetal medicine: the learning curve with an automated system.  
Presented at the World Congress of Ultrasound in Gynecology/ Obstetrics,  
Zagreb, Jugoslavia

60. Nordlinger, B., Guiguet, M., Vaillant, J.C., Balladur, P., Boudjema, K., Bachellier, P., Jaeck, D.: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77: 1254-1262.
61. Okuda, K., Ohtsuki, T., Obata, H., Tomimatsu, M., Okazaki, N., Hasegawa, H., Nakajima, Y., Ohnishi, K.: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*, 1985. 56(4): p. 918-28.
62. Oshowo, A., Gilliams, A., Lees, W.R., Taylor, I.: Radiofrequency ablation extends the scope of surgery in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 244 – 247.
63. Pawlik, T.M., Izzo, F., Morris, J.S., Curley, S.A.: Combined Resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1059 – 1069.
64. Pearson, A.S., Izzo, F., Fleming, R.Y., Ellis, L.M., Deirio, P., Roh, M.S., Granchi, J., Curley, S.A.: Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg*, 1999. 178(6): p. 592-599.
65. Pedersen, J.F.: Percutaneous puncture guided by ultrasonic multitransducer scanning. *J Clin Ultrasound* 1977; 5: 175–177.
66. Pereira, P.L., Clasen, S., Boss, A., Schmidt, D., Gouttefangeas, C., Burkart, C., Wiskirchen, J., tepe, G., Claussen, C.D.: Radiofrequency ablation for liver metastases. *Radiologe* 2004; 44: 347 – 357.
67. Perkins, J.D., Seeding risk following percutaneous approach to hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2007. 13(11): p. 1603.
68. Peters, J.H., Ellison, E.C., Innes, J.T. Liss, J.L., Nichols, K.E., Lomano, J.M., Roby, S.R., Front, M.E., Carey, L.C.: Safety and efficacy of laparoscopic cholecystectomy. A prospective analysis of 100 initial patients. *Ann Surg*, 1991. 213(1): p. 3-12.
69. Poon, R.T., Ng, K.K., Lam, C.M., Ai, V., Yuen, J., Fan, S.T., Wong, J.: Learning curve for radiofrequency ablation of liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. *Ann Surg*, 2004. 239(4): p. 441-9.
70. Poston, G.J., Adam, R., Alberts, S., Curley, S., Figueras, J., Haller, D., Kunstlinger, F., Mentha, G., Nordlinger, B., Patt, Y., Prirose, J., Roh, M., Rourgier, P., Ruers, T., Schmoll, H.J., Valls, C., Vauthey, N.J., Cornelis, M., Kahan, J.P.: OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(28): p. 7125-34.
71. Ramsay, C.R., Grant, A.M., Wallace, S.A., Garthwaite, P.H., Monk, A.F., Russell, I.T.: Statistical assessment of the learning curves of health technologies. *Health Technol Assess*, 2001. 5(12): p. 1-79.
72. Rege, R.V. and R.J. Joehl: A learning curve for laparoscopic splenectomy at an academic institution. *J Surg Res*, 1999. 81(1): p. 27-32.

- metastases. Neoadjuvant chemotherapy: aspects of medical and surgical oncology. Internist (Berl), 2007. 48(1): p. 51-8.
74. Ritz, J.P., Lehmann, K., Isbert, C., Roggan, C., Germer, C.T., Buhr, H.J.: Effectivity of laser-induced thermotherapy: in vivo comparison of arterial microembolization and complete hepatic inflow occlusion. Lasers Surg Med, 2005. 36(3): p. 238-44.
75. Ritz, J.P., Roggan, A., Isbert, C., Müller, G., Buhr, H.J, Germer, C.T.: Optical properties of native and coagulated porcine liver tissue between 400 and 2400 nm. Lasers Surg Med, 2001. 29(3): p. 205-12.
76. Rosenberg, R., Stangl, M., Siewert, J.R.: (2006). Chirurgische Therapie von Lebermetastasen, In: Praxis der Visceralchirurgie 2. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg: S. 576-586.
77. Saitoh, M., Watanabe, H., Ohe, H., Tanaka, S.: Ultrasonic real- time guidance for percutaneous puncture. J Clin Ultrasound 1979; 7: 269–272.
78. Santambrogio, R., Podda, M., Zuin, M., Bertolini, E., Bruno, S., Cornalba, G.P., Costa, M., Montorsi, M.: Safety and efficacy of laparoscopic radiofrequency of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Surg Endosc 2003; 17: 1826 – 1832.
79. Scaife, C.L. and S.A. Curley, Complication, local recurrence, and survival rates after radiofrequency ablation for hepatic malignancies. Surg Oncol Clin N Am, 2003. 12(1): p. 243-55.
80. Scheele, J., Stang, R., Altendorf-Hofmann, A., Paul, M.: Resection of colorectal liver metastases. World J Surg, 1995. 19(1): p. 59-71.
81. Schirmang, T.C. and Dupuy, D.E.: Image-guided thermal ablation of nonresectable hepatic tumors using the Cool-Tip radiofrequency ablation system. Expert Rev Med Devices, 2007. 4(6): p. 803-14.
82. Schlachta, C.M., Mamazza, J., Seshadri, P.A., Cadeddu, M., Gregoire, R., Poulin, E.C.: Defining a learning curve for laparoscopic colorectal resections. Dis Colon Rectum, 2001. 44(2): p. 217-22.
83. Scott, D.J., Fleming, J.B., Watumull, L.M., Lindberg, G., Tesfay, S.T., Jones, D.B.: The effect of hepatic inflow occlusion on laparoscopic radiofrequency ablation using simulated tumors. Surg Endosc, 2002. 16(9): p. 1286-91.
84. Sedlack, R.E., Kolars, J.C., Alexander, J.A.: Computer simulation training enhances patient comfort during endoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2(4): 348-52.
85. Seifert, J.K. and D.L. Morris: World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. World J Surg, 1999. 23(2): p. 109-13; discussion 113-4.
86. Siperstein, A., Garland, A., Engle, K., Rogers, S., Berber, E., Foroutani, A., String, A., Ryan, T., Ituarte, P.: Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. Ann Surg Oncol 2000; 7: 106-113.
87. Siperstein, A.E., Rogers, S.J., Hansen, P.D., Gitomirsky, A.: Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. Surgery, 1997. 122(6): p. 1147-54; discussion 1154-5.

88. Solbiati, L., Livraghi, T., Goldberg, S.N., Ierace, T., Meloni, F., Dellanoce, M., Cova, L., Halpern, E.F., Gazelle, G.S.: Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*, 2001. 221(1): p. 159-66.
89. Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A., Charnley, R.M., Scheele, J: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343:1405-1410.
90. Sutherland, L.M., Williams, J.A., Padbury, RT., Gotley, D.C., Stokes, B., Maddern, G.J.: Radiofrequency ablation of liver tumors: a systematic review. *Arch Surg*, 2006. 141(2): p. 181-90.
91. Thomas, K.T., Bream, P.R. Jr, Berlin, J., Meranze, S.G., Wright, J.K., Chari, R.S.: Use of percutaneous drainage to treat hepatic abscess after radiofrequency ablation of metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004; 70: 496 – 499.
92. Vogl, T.J., Mack, M., Straub, R., Eichler, K., Engelmann, K., Roggan, A., Zangos, S.: Percutaneous interstitial thermotherapy of malignant liver tumors. *Rofo*, 2000. 172(1): p. 12-22.
93. Wong, S.L., Edwards, M.J., Chao, C., Simpson, D., McMasters, K.M.: Radiofrequency ablation for unresectable hepatic tumors. *Am J Surg* 2001; 182: 552 – 557.
94. Wood, T.F., Rose, D.M., Chung, M.H., Allegra, D.P., Foshag, L.J., Bilchik, A.J.: Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol*, 2000. 7(8): p. 593-600.
95. Yan, T.D., King, J., Sjarif, A., Glenn, D., Steinke, K., Morris, D.L.: Learning Curve for Percutaneous Radiofrequency Ablation of Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma: A Prospective Study of 70 Consecutive Cases. *Ann Surg* 2006: 13, 1588-1595.

## 7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. Philipp Hildebrand, der mich nicht nur als Betreuer und Doktorvater, sondern auch als Freund stets uneingeschränkt unterstützt, ermutigt und motiviert hat. Gleichzeitig möchte ich seiner Frau Olivia sowie Josi, Maja, Paula und Levi danken, die ihren Mann und Vater trotz der geringen gemeinsamen Zeit bereitwillig entbehrt haben.

Herrn Prof. Dr. Hans-Peter Bruch möchte ich für die Möglichkeit danken, in seiner Fakultät als externer Kollege eine Inauguraldissertation durchführen zu dürfen.

Frau Killaitis möchte ich für die exzellente Aufarbeitung der Daten mit vielen Mühen und Nacharbeitungen danken.

Mein größter Dank gebührt meiner Frau Annika, die über einen langen Zeitraum ihre liebe Mühe mit der Doktorarbeit und mir hatte und mir immer wieder einen Motivationsschub gegeben hat.

Zusätzlich möchte ich neben meiner Frau auch meinen Kindern danken, denn ohne ihre Entbehrungen wäre ein Abschluss der Arbeit nicht möglich gewesen.

## 8 LEBENS LAUF

Kristoffer Jörn Elias

- geb. am 25.04.1975 in Göttingen
- aufgewachsen in Göttingen und Hamburg
- 1994 Erlangen der Hochschulreife in Hamburg
- 1994 Eintritt in die Bundeswehr als Sanitätsoffizier
- 10/1995 Beginn des Studiums für Humamedizin an der Georgia-Augusta-Universität in Göttingen
- 11/2001 Abschluß des Studiums der Humanmedizin mit der Gesamtnote 1,49
- 12/2001 Chirurgische Weiterbildung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm
- 01/2004 Truppenarzt Fallschirmjägerbatallion 261 Lebach / Saarland
- 07/2005 Chirurgische Weiterbildung im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
- 01/2007 Chirurgische Weiterbildung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm
- 11/2008 Facharzt für Chirurgie
- 12/2008 Hochzeit mit Annika Elias, geb. Schultz
- 05/2009 Geburt von Aleke Karlotta Elias
- 07/2010 gefäßchirurgische Weiterbildung Bundeswehrkrankenhaus Westerstede
- 11/2010 Geburt von Bjarke Mats Elias
  
- seit 1/2009 Bearbeitung der Dissertationsarbeit