

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Klinische Effektivität der perkutanen  
Radiofrequenzablation bei Patienten mit  
kolorektalen Lebermetastasen**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Stefan Thomas Fischer  
aus  
Bonn  
2012**

**Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth**

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Lauer



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	- 2 -
<b>1. Einleitung</b> .....	- 3 -
1.1. Epidemiologie und Ätiologie des kolorektalen Karzinoms .....	- 3 -
1.2. Epidemiologie von kolorektalen Lebermetastasen .....	- 4 -
1.3. Therapiemöglichkeiten von kolorektalen Lebermetastasen.....	- 4 -
1.3.1 Chirurgie.....	- 5 -
1.3.2 Chemotherapie.....	- 8 -
1.3.3 Radiofrequenzablation .....	- 11 -
1.3.3.1 Grundlagen der Radiofrequenzablation.....	- 11 -
1.3.3.2 Datenlage zur Radiofrequenzablation von kolorektalen Lebermetastasen.....	- 14 -
1.3.4 Weitere lokalablative Verfahren.....	- 18 -
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung der Studie</b> .....	- 18 -
<b>3. Material und Methoden</b> .....	- 19 -
3.1. Patientenkollektiv .....	- 19 -
3.2. Datenerhebung und Nachsorgeuntersuchungen.....	- 20 -
3.3. Statistische Methoden .....	- 22 -
<b>4. Ergebnisse</b> .....	- 23 -
4.1. Patienten, Metastasen und Behandlungen.....	- 23 -
4.2. Langzeitergebnisse .....	- 24 -
4.3. Prognostische Faktoren .....	- 27 -
4.4. Vergleich CT-Monitoring und MRT-Monitoring.....	- 37 -
<b>5. Diskussion</b> .....	- 40 -
5.1. Langzeitergebnisse .....	- 40 -
5.2. Prognostische Faktoren .....	- 42 -
5.3. Vergleich CT-Monitoring und MRT-Monitoring.....	- 46 -
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	- 47 -
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	- 51 -
<b>Danksagung</b> .....	- 59 -
<b>Anhang: Lebenslauf</b>	

## Abkürzungsverzeichnis

cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOLFIRI	Folinsäure/5-Fluorouracil/Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure/5-Fluorouracil/Oxaliplatin
HIFU	High focused ultrasound
HNPCC	Hereditary non polyposis colorectal cancer
LM	Lebermetastasen
MHz	Mega Hertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Medianes Überleben (median survival)
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PACS	Picture Archiving and Communication System
RFA	Radiofrequenzablation
US	Ultraschall
VGFR	Vascular Growth Factor Receptor
5-FU	5-Fluorouracil
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
-JÜ	-Jahresüberlebensrate

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie und Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

### *Epidemiologie*

Weltweit erkranken jährlich mehr als eine Millionen Menschen an kolorektalen Karzinomen und annähernd ein Drittel der Betroffenen verstirbt im weiteren Verlauf an dieser Erkrankung.<sup>1</sup> In den USA stellt diese Krankheit sowohl in der Rangliste der Krebsneuerkrankungen (148.810 Schätzung für 2008), als auch in der Rangliste der Krebssterbefälle (49.960 Schätzung für 2008) die dritthäufigste Erkrankung dar.<sup>2</sup> In Deutschland stehen die kolorektalen Karzinome laut einer Veröffentlichung des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahre 2008 in den oben genannten Ranglisten, für beide Geschlechter geltend, mit fast 17% bei den Krebsneuerkrankungen beziehungsweise 13% bei den Krebssterbefällen auf dem zweitem Rang aller Tumorerkrankungen.<sup>3</sup>

### *Ätiologie*

Die kolorektalen Karzinome sind Adenokarzinome, die typischerweise über Jahre bis Jahrzehnte aus einer Adenom-Karzinom-Sequenz entstehen. Die Mehrzahl dieser Karzinome entsteht sporadisch. Risikofaktoren sind ein erhöhtes Lebensalter, männliches Geschlecht, vorherige Kolonpolypen, familiäre Vorbelastung und Umwelteinflüsse (unter anderem fettreiche, ballaststoffarme Ernährung, hoher Anteil an rotem Fleisch in der Nahrung, Nikotinabusus, hoher Alkoholkonsum, Übergewicht). Weiterhin stellen die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (vor allem bei langjährigem Verlauf), einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung des kolorektalen Karzinoms dar. Die hereditären Syndrome tragen im Vergleich zu den sporadischen Karzinomen einen deutlich kleineren Teil zur Entstehung bei (HNPCC: 1/300 der Patienten mit kolorektalem Karzinom; FAP: 1/7000 der Patienten mit kolorektalem Karzinom).<sup>3, 4</sup>

## **1.2. Epidemiologie von kolorektalen Lebermetastasen**

Die Leber ist das häufigste Zielorgan neoplastischer Fernmetastasierung. Der häufigste verantwortliche Primärtumor für Lebermetastasen ist das kolorektale Karzinom (51% aller Lebermetastasen), begünstigt durch den portalvenösen Blutabfluss.<sup>5</sup>

Bei 15-20% der Patienten werden zum Zeitpunkt der Diagnose des kolorektalen Karzinoms bereits Lebermetastasen gefunden, bis zu 60% der Patienten entwickeln hepatische Metastasen im Verlauf der Erkrankung. Die Hälfte der Patienten verstirbt an den Folgen der Lebermetastasierung durch Tumorkachexie, Leberversagen, Leberkoma und im weiteren Verlauf an Multiorganversagen.<sup>6, 7</sup> Da unbehandelte kolorektale Lebermetastasen das Überleben auf wenige Monate begrenzen (5-Jahresüberlebensrate < 5%), ist die lokale Tumorkontrolle zu einem prognostisch wichtigen, interdisziplinären Behandlungsfokus geworden.<sup>8, 9</sup>

## **1.3. Therapiemöglichkeiten von kolorektalen Lebermetastasen**

### *Allgemein*

Grundsätzlich stehen für die Behandlung kolorektaler Lebermetastasen der kurative und der palliative Ansatz zu Verfügung. Die Lebermetastasenchirurgie ist derzeit als kurativer Ansatz etabliert. So werden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: A. Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen; B. Patienten mit potentiell resektablen Lebermetastasen; C. Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option auf Resektion.

Im Folgendem werden die verschiedenen aktuellen Therapieansätze, mit besonderem Augenmerk auf die Radiofrequenzablation (RFA), zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen und deren aktuelle Studienlage bezüglich Prognose und Langzeitüberleben erläutert.

### 1.3.1. Chirurgie

Anfang der 1970er Jahre begann sich die chirurgische Therapie von kolorektalen Lebermetastasen durchzusetzen. Zunächst auf wenige Metastasen beschränkt und mit strenger Indikationsstellung konnten 5-Jahresüberlebensraten von 25-37% und in weiteren Studien 10-Jahresüberlebensraten um 20% erreicht werden. Demzufolge konnte sich die Lebermetastasenchirurgie, bei geringer (4-5%) perioperativer Mortalität, als einziges kuratives Verfahren etablieren.<sup>8</sup> Voraussetzung hierfür sind histologisch tumorfreie Resektionsränder (R0-Resektion). Inzwischen sind, wahrscheinlich begünstigt durch eine strengere Patientenauswahl, Verbesserung der operativen Techniken, des perioperativen Managements und der begleitenden Chemotherapie, in einzelnen Studien 5-Jahresüberlebensraten zwischen 47-58% und 10-Jahresüberlebensraten bis 28,5% beschrieben.<sup>9, 10, 11, 14, 19</sup> Die Mehrheit der Studien berichtet allerdings über 5-Jahresüberlebensraten von 22-40% und 10-Jahresüberlebensraten von 20-26%.<sup>12</sup>

Die Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen stellt heute keine absolute Kontraindikation für die chirurgische Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen dar, weil für diese Patienten, vor allem bei gleichzeitiger oder zeitnaher Entfernung der extrahepatischen Metastasen, eine Verlängerung der Lebenszeit möglich ist. Carpizo et al veröffentlichten 2009 eine Studie mit 127 Patienten, die eine operative Lebermetastasenresektion bei Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen erhielten. Die extrahepatischen Metastasen kamen bei diesen Patienten in der Lunge (27%), an den portalen Lymphknoten (21%) oder an verschiedenen anderen Organen vor. Zwar war, gegenüber der Kontrollgruppe ohne extrahepatische Metastasen, das 3- und 5-Jahresüberleben in der Gruppe mit extrahepatischen Metastasen signifikant verkürzt (47% und 26% versus 67% und 49%;  $p=0,001$ ), dennoch konnte gezeigt werden, dass trotz extrahepatischer Metastasierung Langzeitüberleben möglich ist.<sup>13</sup> Die Anzahl, Größe und lobäre Verteilung der intrahepatischen Metastasen sind zwar als prognostischer Faktor mit entscheidend, spielen aber in der Indikationsstellung für eine operative Therapie eine zunehmend untergeordnete Rolle.<sup>14, 15</sup>

Die Frage, welche Patienten einer Operation zugeführt werden sollen hängt demnach davon ab, ob während des Eingriffs alle Lebermetastasen mit ausreichendem Sicherheitsabstand entfernt werden können, ob nicht resezierbare Strukturen betroffen sind und ob genug gesundes Lebergewebe für die Aufrechterhaltung der Organfunktion nach der Entfernung übrig bleibt.<sup>6</sup> Durch neuere Techniken, wie PVE (portal vein embolization) und zweizeitige Leberresektion, kann vor ausgedehnten Resektionen das funktionelle Lebervolumen vergrößert werden, so dass man heute bis zu 70-80% des Lebervolumens ohne Funktionseinbuße entfernen kann. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass das Restgewebe der Leber funktionell gesund ist, das heißt frei von zirrhotischem oder fibrotischem Gewebe.

Problematisch ist die Tatsache, dass es nach kurativer Resektion, trotz Verbindung mit adjuvanter Chemotherapie, in 60-70% der Fälle zu einem Wiederauftreten der Lebermetastasierung kommt. In einer Studie von de Jong et al an 1669 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen war die Zeit bei Patienten mit Wiederauftreten im Durchschnitt 16,3 Monate (Mediane Zeit bis zum Wiederauftreten 23 Monate). Die Länge der Zeit bis zum Wiederauftreten war unabhängig von der Lokalisation des Rezidivs (nur intrahepatisch: 16,9 Monate; nur extrahepatisch: 16,6 Monate; intra- und extrahepatisch: 16,2 Monate;  $p \Rightarrow 0,05$ ). In dieser Studie zeigte sich auch, dass 36,4% der Patienten mit Wiederauftreten der Erkrankung unter anderem intrahepatische Metastasen als ersten Ort präsentierten, zwei Drittel aus dieser Gruppe hatten zum Zeitpunkt des Wiederauftretens nur hepatische Metastasen. Auf alle 1669 Patienten berechnet zeigte sich ein 5-Jahresrisiko für intrahepatisches Wiederauftreten von 52,3%.<sup>9</sup>

Wiederholte Leberresektionen können bei Wiederauftreten intrahepatischer Metastasen bei gleichbleibender perioperativer Mortalität durchgeführt werden, allerdings verschlechtert sich mit der Anzahl der nachfolgenden Operationen die Prognose. Zudem kommen nur 10-15% der Patienten, die bereits eine Leber- teilresektion erhalten hatten, für weitere operative Metastasenresektionen in Betracht. In einer Studie von de Jong et al von 2009 ist das 5-Jahresüberleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit einfacher; zweifacher; dreifacher und vierfacher kurativer Leberresektion 47,1% und 51,1 Monate; 32,6% und

42,0 Monate; 23,8% und 41,0 Monate sowie 18,8 Monate.<sup>16</sup>

Trotz der verbesserten Ergebnisse der Lebermetastasenchirurgie in den letzten Jahrzehnten ist zu bedenken, dass diese Therapieform für bis zu 80% der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen primär nicht zugänglich ist, aufgrund der häufigen, technisch schwierigen und nicht resektablen Situation, mit der sich die Metastasen präsentieren.

Durch die vielversprechenden Verbesserungen der neoadjuvanten Chemotherapie können primär nicht resektable Patienten einer R0-Resektion zugeführt werden, so dass die Anzahl der Patienten mit Behandlung in kurativer Intention gesteigert wird.<sup>17, 18</sup> Dennoch bleibt der Mehrzahl der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen die kurative Behandlung versagt. Tabelle 1 fasst aktuelle Studien bezüglich des Langzeitüberlebens nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen zusammen.

Autor	Jahr	Pat	Bilobär in %	Anzahl Met/Pat	EHD in %	DFS	MS in Mon	3-, 5-, und 10-JÜ in %
Adam et al <sup>19</sup>	2009	184	76	5,3	27	5-J=19% 10-J=15%	-	5 -JÜ=33 10-JÜ=27
Carpizo et al <sup>20</sup> mit EHD ohne EHD	2009	127	-	-	100	-	36	5-JÜ=26
		1242	-	-	0	-	55	5-JÜ=49
De Jong et al <sup>9</sup>	2009	1669	-	-	-	16,2 Monate		5-JÜ=47,3
Arru et al <sup>21</sup>	2008	297	25,4	-	-	-	-	5-JÜ=27,5 10-JÜ=16,9
Gold et al <sup>22</sup>	2008	440	100	-	12	5-J=18%	40	5 - JÜ=30
Tanaka et al <sup>14</sup>	2008	297	30,3	-	-	-	-	3-JÜ=58,5 5-JÜ=45,7 10-JÜ=28,5
Cummings et al <sup>23</sup>	2007	833	-	-	-	-	45	5-JÜ=32,8

**Tabelle 1: Langzeitüberleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen, Studienübersicht.**

Pat=Patienten, Met=Metastasen, EHD=extrahepatischer Tumorbefall, DFS=krankheitsfreies Überleben, MS=medianes Überleben, Mon=Monaten, -JÜ=-Jahresüberleben

### 1.3.2 Chemotherapie

#### *Allgemein*

Als systemische Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms haben sich die Kombinationen 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure mit Oxaliplatin bzw. Irinotecan etabliert (FOLFOX bzw. FOLFIRI). Die Ansprechraten liegen bei diesen beiden Regimen zwischen 40-50%. Mit dieser zytotoxischen Behandlung lassen sich Überlebensraten um die 20 Monate erreichen, verglichen mit den bis zu 8,5 Monaten bei rein supportiver Behandlung.<sup>6, 24, 18, 25</sup>

Neue monoklonaler Antikörper, wie Cetuximab bzw. Panitumumab (EGFR-Antikörper) und Bevacizumab (VEGF-Antikörper), kamen Anfang dieses Jahrtausends auf den Markt und werden ergänzend zu den oben genannten Regimen eingesetzt. Für Cetuximab zeigte sich als negativer Prädiktor die Anwesenheit der K-RAS-Mutation, die bei einem Drittel der Patienten mit kolorektalem Karzinom vorhanden ist. Deshalb sollte vor dem Einsatz von Cetuximab der K-RAS-Mutationsstatus histologisch bestimmt werden. Für Patienten mit K-RAS-Wildtyp konnte die Kombination Cetuximab mit FOLFOX bzw. FOLFIRI bessere Ansprechraten, niedrigere Progressionsraten und verlängertes progressionsfreies Überleben erzielen.<sup>18, 26</sup> Für Bevacizumab scheint in Kombination mit FOLFIRI ähnliches zu gelten, die Kombination mit FOLFOX zeigte nur eine Verlängerung im progressionsfreiem Überleben, aber nicht in den Ansprechraten oder im Langzeitüberleben.<sup>27, 28</sup>

Die Studienlage bezüglich des Gesamtüberlebens durch monoklonale Antikörper ist derzeit nicht eindeutig, weitere Studien werden notwendig sein um hier einen Überlebensvorteil zu belegen.<sup>6, 18, 24 - 28</sup>

Die folgenden Aussagen über das jeweilige Therapiekonzept in der jeweiligen Therapiesituation stützen auf den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) von 2008.<sup>29</sup>

#### *Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen*

In den Leitlinien der DGVS wird empfohlen nach R0-Resektion von synchronen oder metachronen Lebermetastasen eine adjuvante Chemotherapie zu erwä-

gen. In den Leitlinien des US - amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird mit Hinweis auf die limitierte Datenlage (keine randomisierten, placebokontrollierten Studien vorhanden, vorhandene Studien mit geringer Rekrutierung/ungünstigen Therapieprotokollen) eine adjuvante Chemotherapie nach Metastasenresektion empfohlen. Die bisher aussagekräftigste Studie ist die EORTC-Studie mit der retrospektiven Analyse von Patientendaten aus zwei Referenzzentren. Hier zeigte sich in der mit 5-FU basierten adjuvant chemotherapierten Patientengruppe (n=247) ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben, im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=518) ohne Chemotherapie (medianes Überleben=47 Monate, 5-Jahresüberleben 37% versus medianes Überleben=36 Monate, 5-Jahresüberleben 31%; p=0,007).<sup>30</sup>

Die Verwendung der neoadjuvanten Chemotherapie bei primär nicht resektablen Lebermetastasen sehen die Leitlinien in begründeten Ausnahmefällen als gerechtfertigt an. Nordlinger et al untersuchten die Wirkung einer perioperativen FOLFOX-Therapie bei resektablen kolorektalen Lebermetastasen im Vergleich zu Patienten, die perioperativ keine Chemotherapie erhielten. In dieser Studie erhielten Patienten mit 1-4 hepatischen Herden vor und nach der Operation bis zu 6 Zyklen FOLFOX4. Wurden alle tatsächlich resezierten Patienten miteinander verglichen, zeigte sich in der Gruppe mit kombinierter Therapie ein signifikanter Vorteil im krankheitsfreien Überleben (progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren: 42,4% versus 33,2%, p=0,025). Im Vergleich beider Gruppen war die perioperative Morbidität in der Chemotherapiegruppe signifikant höher (25% versus 16%, p=0,04), die Gesamtmortalität zeigte keinen signifikanten Unterschied.<sup>31</sup> So muss der mögliche Nutzen (längeres krankheitsfreies Überleben und frühe Behandlung von Mikrometastasen) einer perioperativen Therapie gegen das erhöhte Risiko einer erhöhten perioperativen Morbidität und einer Reduktion der Therapiemöglichkeiten im Rezidivfall abgewogen werden. Die Leitlinien des NCCN empfehlen eine neoadjuvante Therapie und postoperative adjuvante Therapie als Option zur reinen adjuvanten Therapie bei synchronen, resektablen Lebermetastasen. Bei metachroner Metastasierung wird primär zur operativen Versorgung empfohlen, wenn innerhalb eines Jahres bereits eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Die deutschen Leitlinien formulieren eine

eingeschränkte Empfehlung bei Abwägung der perioperativen Risiken und zeitnaher Resektion. Letztendlich werden weitere Studien das Konzept der perioperativen Chemotherapie klären müssen.

#### *Patienten mit potentiell resektablen Lebermetastasen*

Für diese Patientengruppe sprechen die aktuellen Leitlinien die Empfehlung zur systemischen Therapie mit regelmäßiger Evaluation der sekundären Resektabilität durch ein erfahrenes leberchirurgisches Zentrum nach Remissionsinduktion aus. Da bei Diagnosestellung nur 15-20% der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen primär operiert werden können, erhofft man sich durch die intensivierete zytotoxische Therapie eine Verkleinerung (Downsizing) und dadurch eine technisch bessere Entfernung des Tumorgewebes. Zur Erreichung dieses Ziels („sekundäre Resektabilität“) soll die effektivste verfügbare Kombinationschemotherapie verwendet werden, da die R0-Resektionsrate mit der Höhe der Remissionsrate korreliert.<sup>17</sup>

Falcone et al zeigten in einer 2007 veröffentlichten Studie eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten (60% versus 34%,  $p < 0,001$ ) und R0-Resektionsrate (15% versus 6%,  $p = 0,033$ ) für die Kombination FOLFOXIRI verglichen mit FOLFIRI.<sup>32</sup> Die Kombination FOLFIRI mit Cetuximab erwies sich im Vergleich zur alleinigen FOLFIRI-Therapie ebenfalls als effektiver bezüglich Remissionsraten (46,9% versus 38,7%) und sekundären Resektionsraten (4,3% versus 1,5%).<sup>29</sup> In neueren Studien, die nach der Veröffentlichung der Leitlinien von 2008 publiziert wurden, konnten die Empfehlungen bestätigt werden. So fanden Adam et al in einer Studie 2009, dass durch die neoadjuvante Chemotherapie und die sekundäre Resektion eine Heilungsrate von 16% erreicht werden kann (Heilungsrate definiert als krankheitsfreies Überleben von 5 Jahren). In dieser Studie war das Gesamtüberleben für die Patienten mit sekundärer Resektion mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 33% und einer 10-Jahresüberlebensrate von 27% angegeben, also in dem Bereich, der auch für primär resektable Patienten beschrieben ist.<sup>19</sup> Folprecht et al konnten in einer 2010 publizierten Studie zeigen, dass 34% der nicht primär resektablen Patienten mit der Kombination Cetuximab und FOLFOX oder FOLFIRI einer R0-

Resektion zugeführt werden konnten. Wenn die Therapie mit lokaler Ablation erweitert wurde, konnte sogar bei 46% der Patienten makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden.<sup>17</sup>

#### *Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option auf Resektion*

Für diese Patientengruppe ist das Therapieziel die Verlängerung des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität und geringer Toxizität. Wie oben beschrieben können durch die alleinige Chemotherapie Überlebensraten um die 20 Monate erreicht werden.<sup>6, 18</sup> Sind keine tumorbezogenen Symptome oder Organkomplikationen vorhanden und ist der Patient in gutem Allgemeinzustand empfiehlt die DGVS eine möglichst aktive Erstlinientherapie, da das Erreichen einer kompletten Remission mit einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht. Die Kombinationstherapie als Erst- und Zweitlinientherapie erzielt, verglichen mit Monotherapien, einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben. Die 5-FU-Monotherapie gefolgt von einer Kombinationstherapie stellt eine weitere Behandlungsalternative dar.<sup>24</sup>

### **1.3.3 Radiofrequenzablation**

#### **1.3.3.1 Grundlagen der Radiofrequenzablation (RFA)**

##### *Funktionsprinzip*

Bei der RFA wird unter Bildgebung (Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT], oder Ultraschall [US]) ein oder mehrere RF-Applikatoren in das zu abladierende Gewebe platziert. Dies kann perkutan, laparoskopisch oder intraoperativ erfolgen. Der RF-Applikator ist ein nadelförmiger Metallschaft, der bis auf das Ende, dem aktiven Teil, elektrisch isoliert ist. Die meisten RF-Applikatoren sind heute monopolar aufgebaut, so dass durch eine großflächig angebrachte Neutralelektrode auf der Haut der Stromkreis geschlossen wird und der Strom frei fließen kann. Durch einen RF-Generator wird an den RF-Applikator ein hochfrequenter Wechselstrom angelegt (375-500 MHz). Der hochfrequente Wechselstrom wird punktförmig um den aktiven Teil

des Applikators an das Gewebe abgegeben, was hier durch Ionenbewegung letztendlich zur Induktion von Wärmeenergie führt. Folge der Gewebeerwärmung sind Verlust der Zellintegrität durch Zerstörung der Zellmembranen und die Denaturierung von Proteinen. Ab einer Temperatur von 60 °C entsteht eine Koagulationsnekrose. Es gibt Hinweise, dass durch die lokale Koagulationsnekrose dendritische Zellen aktiviert werden die Tumorantigene präsentieren. Dies wiederum führt zu einer spezifischen Aktivierung von T-Zellen gegen Tumorzellen, was wohlmöglich den Therapieeffekt der RFA verstärkt.<sup>33, 34, 35</sup>

Durch die Entwicklung verschiedener Applikatorensysteme (expandierbare Elektroden, geschlossen perfundierte Elektroden) ist heute ein Ablationsdurchmesser von 5-6 cm möglich.

#### *Patientenauswahl und Kontraindikationen*

Normalerweise kommen die lokal ablativen Verfahren bei kolorektalen Lebermetastasen für Patienten in Frage, die nicht R0 operiert werden können oder bei denen die Kombination der Leberchirurgie mit Ablation Tumorfreiheit erzielen kann.

Die American Society of Clinical Oncology veröffentlichte Anfang 2010 eine Zusammenfassung der aktuellen Studienlage bezüglich der RFA von kolorektalen Lebermetastasen<sup>12</sup>. Demnach sind als ungünstige prognostische Faktoren vor allem die Metastasenanzahl und deren Größe verantwortlich. Die besten Erfolgsraten der RFA werden bei solitären bzw. wenigen Metastasen (1-3) unter 3 cm Größe erzielt. Da durch die heutige Technik das Ablationsareal einen Durchmesser von bis zu 5-6 cm haben kann, können Metastasen die kleiner als 3 cm sind mit einem Sicherheitssaum von 5-10 mm in alle Richtungen „A0“ ablatiert werden. Bei Metastasen ab 5 cm ist das Risiko zur Entstehung eines Lokalrezidives sehr hoch (fast 50%) und der technische Erfolg der kompletten Ablation geringer. Als Kontraindikation sind ein unkontrollierbarer Primärtumor und unbehandelbarer extrahepatischer Krankheitsbefall definiert. Obwohl die extrahepatische Metastasierung mit einer schlechteren Prognose einhergeht, kann individuell beispielsweise bei wenigen, resektablen Lungenmetastasen eine RFA dennoch sinnvoll angewendet werden.<sup>12, 36</sup>

### *Bildgebung während der Radiofrequenzablation*

Um die Platzierung des RF-Applikators möglichst sicher (ohne Verletzung gesunder Strukturen) und genau (gut platziert in die zu abladierende Läsion) zu gewährleisten, ist eine kontinuierliche Kontrolle der Applikatorlage durch Bildgebung während der Platzierung und Ablation erforderlich. Die Bildgebung während der RFA ist mit US, CT und MRT möglich.

Der Vorteil des US ist zum einen seine perkutane, sowie intraoperative Anwendung, zum anderen seine schnelle, direkte Bereitstellung von Bildern. Nachteile sind vor allem bei perkutaner Anwendung die unvollständige Darstellbarkeit aller Leberareale (zum Beispiel bei adipösen Patienten) und die, durch Hitzeentwicklung während der Ablation entstehenden, echogenen Gasbläschen, die eine Abgrenzung zwischen Tumorgewebe und bereits nekrotisiertem Gewebe teilweise erheblich erschweren.<sup>36, 37</sup> Im CT können die RF-Applikatoren, ebenso wie im US, gut platziert und nach Kontrastmittelgabe umgebende Gefäße gut dargestellt werden. Die Vorteile der MRT gegenüber der CT und dem Ultraschall ist die Möglichkeit der multiplanaren Schichtführung, der bessere Weichteilkontrast (und damit die bessere Darstellbarkeit der Lebermetastasen und des Ablationsareals). Außerdem können Gefäße ohne die Gabe von Kontrastmitteln abgegrenzt werden. Ein besonderer Vorteil der Magnetresonanztomographie ist das Temperatur-Monitoring des Gewebes während der Ablation. Dadurch kann während der Behandlung verfolgt werden, ob über den gesamten Ablationszeitraum im Zielgewebe die nötige Temperatur gehalten wird.<sup>33, 36</sup>

### *Komplikationen*

Die RFA der Leber ist ein sicheres, risikoarmes Verfahren mit niedrigen Mortalitäts- und Komplikationsraten. In einer Studie von Rhim et al war die Majorkomplikationsrate bei über 1500 Ablationen an verschiedenen Organen und Tumoren 2,43%.<sup>38</sup> In einer größeren Studie mit 3554 behandelten Tumoren war die Majorkomplikationsrate ähnlich mit 2,2% und die Todesrate 0,3%.<sup>39</sup> Majorkomplikationen sind definiert als Komplikationen, die a) eine Therapie benötigen und zu einem geringfügigen Krankenhausaufenthalt führen (< 48 Stunden), b)

eine Therapie benötigen und zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes (> 48 Stunden) führen, c) zu einem dauerhaften Schaden oder d) zum Tod führen.<sup>40</sup> In dem großen Review der American Society of Clinical Oncology ist die Mortalitätsrate der RFA von kolorektalen Lebermetastasen mit 0-2% und die Komplikationsrate mit 0-30,7% angegeben, wobei die Mehrheit der Studien Komplikationsraten im Bereich von 6-9% beschreiben.<sup>12</sup>

Die Komplikationen entstehen entweder während der Platzierung der Elektroden (Gefäßverletzung, Blutung, Hämatom, Pneumothorax, Stichkanalmetastasen), durch die Wirkung der Hitzeentwicklung (Verletzung des Gastrointestinaltraktes, des Zwerchfells, der Gallenblase, der Gallengänge, Hautverbrennungen unter der Neutralelektrode) oder durch weitere Ursachen (beispielsweise Infektion, Abzessbildung, Postablationssyndrom oder fulminantes Leberversagen).<sup>41</sup>

### **1.3.3.2 Datenlage zur Radiofrequenzablation von kolorektalen Lebermetastasen**

#### *Langzeitergebnisse*

In den größten Studien der letzten Jahre über perkutane RFA von kolorektalen Lebermetastasen mit mehr als 100 behandelten Patienten ist das mediane Überleben seit der ersten Anwendung mit 31,5-36 Monaten, beziehungsweise das mediane Überleben seit Auftreten der Lebermetastasen mit 46-52 Monaten angegeben. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten sind seit der ersten RFA mit 79-91%, 38-49% und 17-33%, beziehungsweise seit der Diagnose der Lebermetastasen mit 91-96%, 54-79% und 33-44% angegeben.<sup>42, 43, 44, 45, 46</sup> In der Literatur werden lokale Rezidivraten nach RFA von 5-42% beschrieben (verglichen mit Rezidivraten nach hepatischer Resektion 0,9-5%), die mehrheitlich innerhalb der ersten 6 Monate nach RFA entstehen.<sup>47</sup> Es zeigen allerdings einige Studien, dass durch wiederholte Ablationen kein Nachteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu wiederholten Resektionen besteht.<sup>48, 49, 50</sup> Stang et al berichten in ihrem Literatur-Review zur RFA von kolorektalen Lebermetastasen 2009, dass 41-99% der Patienten nach RFA neue heterotope Lebermetastasen und/oder neue extrahepatische Metastasen entwickeln. Durchschnittlich vergeht

bis dahin ein Zeitraum von 9-13 Monaten.<sup>47</sup> Tabelle 2 fasst die größten Studien der letzten Jahre bezüglich des Langzeitsüberlebens von kolorektalen Lebermetastasen nach (vorwiegend) perkutaner RFA zusammen.

Verschiedene Studien versuchten in der Vergangenheit die Langzeitergebnisse der RFA mit denen der Leberchirurgie zu vergleichen. Zwei Studien über solitäre Lebermetastasen (kleiner als 3 cm Durchmesser) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden im Gesamtüberleben.<sup>48, 51</sup> Otto et al fanden 2010 keinen signifikanten Unterschied im 3-Jahresüberleben zwischen der Resektionsgruppe und der RFA-Gruppe (67% und 60%, p=0,93) bei Patienten mit mehr als einer Metastase.<sup>50</sup> Zwei andere aktuelle Studien ergaben ein signifikantes verlängertes Gesamtüberleben zugunsten der Resektionsgruppen.<sup>52, 53</sup>

	Jahr	Anzahl Pat/Met	Diame-ter in cm	Moni-toring	MS in Mon	5-JÜ in %	DFS in Mon	Lokalre. in %
<b>Solbiati et al<sup>42</sup></b>	2001	117/179	2,8	US	36	36	12	39
<b>Gillams et al<sup>44</sup></b>	2004	167/-	3,9	CT	32	26	-	14
<b>Jakobs et al<sup>55</sup></b>	2006	68/183	2,3	CT	-	3JÜ =68	-	
<b>Sörensen et al<sup>45</sup></b>	2007	100/332	2,2	US, CT	32	4JÜ =26	-	-
<b>Veltri et al<sup>46</sup></b>	2008	122/199	2,9	US	31	22	-	26
<b>Gillams et al<sup>43</sup></b>	2009	309/-	3,7	CT	-	24-33	-	-

**Tabelle 2: Langzeitergebnisse perkutaner RFA von kolorektalen Lebermetastasen, Studienübersicht.**

Pat=Patient, Met=Metastase, MS=medianes Überleben, Mon=Monate, 5-JÜ=5-Jahresüberlebensraten, DFS=krankheitsfreies Überleben, Lokalr.= Lokalrezidivrate, US=Ultraschall, CT=Computertomographie

Alle Studien berichteten eine Überlegenheit der Leberchirurgie über die RFA bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven und des Zeitraumes bis zum Wiederauftreten der Erkrankung. Allerdings muss hierbei bedacht werden, dass es sich meist um retrospektive Studien handelt und die mittels RFA behandelten

Patienten nicht operiert werden konnten.

Andere Studien untersuchten die Ergebnisse der Kombination von RFA und Leberchirurgie als ergänzende Verfahren für Patienten, die durch alleinige Operation nicht kurativ behandelt werden konnten. Abdalla und Curley erzielten in ihrem Patientenkollektiv 4-Jahresüberlebensraten für die Resektionsgruppe, die Resektions-/RFA-Gruppe und die RFA-Gruppe von 65%, 36% und 22% ( $p < 0,001$  bezüglich Resektionsgruppe im Vergleich zu den RFA-Gruppen). Dennoch war für die Kombination RFA mit Chirurgie beziehungsweise für die alleinige RFA das Langzeitüberleben signifikant verlängert im Vergleich zur palliativ behandelten Chemotherapiegruppe ( $p=0,0017$ ). Bemerkenswert ist hier die Tatsache, dass in dieser Studie 101 von 418 Patienten durch die Kombination von Resektion und RFA einer kurativen Therapie zugeführt werden konnten, die ursprünglich keine Kandidaten für eine kurative Behandlung waren.<sup>11, 54</sup>

### *Prognostische Faktoren*

Als prognostisch ungünstige Faktoren gelten Metastasen mit einem Durchmesser größer 3 cm, da bei größeren Metastasen die Wahrscheinlichkeit einer technisch erfolgreichen Ablation sinkt. Die Anwesenheit und Lokalisation von extrahepatischen Metastasen zeigt sich in der bisher größten Studie als negativ prognostischer Faktor, allerdings gibt es auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Langzeitüberleben und der Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen zeigen.<sup>43, 47, 56</sup> Wahrscheinlich ist die Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen als prognostischer Faktor davon abhängig in welcher Anzahl/Lokalisation sie auftreten und ob sie operativ entfernt werden können. So sind beispielsweise solitäre Lungenmetastasen, die gut entfernt werden können am wenigsten mit einer negativen Prognose behaftet.<sup>20, 43</sup>

### *Vergleich CT - Monitoring und MRT - Monitoring*

In den Anfängen wurde die RFA der Leber vor allem unter US- oder CT-Steuerung durchgeführt. Die MRT gesteuerte perkutane RFA der Leber bietet gegenüber diesen beiden bildgebenden Verfahren einige Vorteile. So fällt im MRT durch einen besseren Weichteilkontrast die Differenzierung zwischen Tu-

morgewebe und umliegenden anatomischen Strukturen leichter, durch multiplanare Schichtführung kann der RF-Applikator sicherer und genauer platziert werden. Zusätzlich kann während der Ablation der Temperaturanstieg und die Temperaturdifferenz beobachtet und dokumentiert werden. Umliegende Strukturen können dadurch besser geschützt sowie überlappende Ablationen nach Replatzierung der Sonde verlässlicher durchgeführt werden. Trotz dieser offensichtlichen Vorteile gibt es wenige Studien, die eine Überlegenheit des MRT-Monitorings gegen das weit verbreitete CT-Monitoring untersucht beziehungsweise belegt haben. Tabelle 3 zeigt eine Studienübersicht über die MRT gesteuerte RFA von Lebertumoren. In den hier aufgeführten Studien wurden die Patienten an primären und sekundären Lebertumoren unterschiedlicher Ätiologie behandelt. Studien, die das MRT-Monitoring bei perkutaner RFA ausschließlich bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen untersuchen sind bisher nicht veröffentlicht. Einheitlich berichten die Autoren über eine gute lokale Tumorkontrolle. Langzeitergebnisse, speziell zur MRT gesteuerten RFA von kolorektalen Lebermetastasen liegen nicht vor.

Autor	Jahr	Patienten	Läsionen	Größe	Follow-up	Destruktion
Huppert et al <sup>57</sup>	2000	11	16	1,3-3,0 cm	11,8 Monate	93% persistierende, komplette Nekrose
Mahnken et al <sup>58</sup>	2004	10	14	2,0-4,7 cm	12,2 Monate	90% lokale Tumorkontrolle
Gaffke et al <sup>59</sup>	2006	8	12	Mean 2,4 cm	7 Monate	100% lokale Tumorkontrolle
Clasen et al <sup>60</sup>	2007	64	100	Mean 2,47 cm		92,9% technisch erfolgreich
Terraz et al <sup>61</sup>	2010	10	16	0,6-2,4 cm	19 Monate	91% erfolgreich

**Tabelle 3: MRT gesteuerte RFA von Lebertumoren (primäre und sekundäre unterschiedlicher Ätiologie), Studienübersicht.**

Follow-up=Nachbeobachtungszeit

### **1.3.4 Weitere lokalablative Verfahren**

Zu den thermalablativen Verfahren gehören neben der am weitesten verbreiteten RFA die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT), die Mikrowellenablation (MWA) und der Hochintensivierte fokussierte Ultraschall (HIFU).

Vogl et al berichteten 2004 mit MRT gesteuerter LITT über sehr gute Ergebnisse in der lokalen Tumorkontrolle bei geringer Komplikationsrate von kolorektalen Lebermetastasen. In einer großen Studie an 603 Patienten mit 1801 kolorektalen Lebermetastasen war das durchschnittliche Überleben seit der ersten LITT Behandlung 3,8 Jahre, das mediane Überleben 2,9 Jahre und die 1-, 3-, und 5-Jahresüberlebensraten 86%, 49% und 33%.<sup>62</sup> Vor allem die im asiatischen und amerikanischen Raum verbreitete MWK zeigt vielversprechende Ergebnisse.<sup>63</sup> In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit 50 an kolorektalen Lebermetastasen erkrankten Patienten war das krankheitsfreie Überleben 12 Monate und das mediane Überleben 36 Monate.<sup>63, 64</sup> Der HIFU wird in erster klinischer Anwendung eingesetzt und spielt aktuell als Therapiemodalität der kolorektalen Lebermetastasen keine tragende Rolle.<sup>65, 66</sup>

## **2. Fragestellung und Zielsetzung der Studie**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive klinische Studie mit einem Patientenkollektiv aus drei erfahrenen Zentren für interventionelle Radiologie. Erstes Ziel ist die Erfassung der klinischen Effektivität der perkutanen Radiofrequenzablation bei kolorektalen Lebermetastasen alleine oder im multimodalen Therapiekonzept, also in Kombination mit Chirurgie und/oder Chemotherapie. Dazu werden die für eine Behandlungsmethode wichtigen onkologischen Parameter (Langzeitüberleben, medianes Überleben und krankheitsfreies Überleben) ermittelt und mit der aktuellen Studienlage verglichen. Zusätzlich werden prognostische Faktoren identifiziert, die das Langzeitüberleben beeinflussen.

Desweiteren wird untersucht, ob es einen Unterschied in der Effektivität der Behandlung in Abhängigkeit vom RFA-Monitoring (CT gesteuerte RFA versus MRT gesteuerte RFA) gibt. Dies geschieht unter der Annahme, dass eine komplette

Koagulation in der MRT gesteuerten RFA-Gruppe aufgrund des Temperaturmonitorings, der besseren Darstellbarkeit der Metastasen und der Ablationszone verlängert ist.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

In diese Studie wurden nur Patienten aufgenommen, deren Lebermetastasen auf ein kolorektales Karzinom zurückzuführen waren. Bei allen Patienten war das primäre kolorektale Karzinom zum Zeitpunkt der ersten RFA reseziert (vier Patienten hatten einen vitalen Primärtumor aufgrund eines Lokalrezidives zu Zeitpunkt der ersten RFA-Anwendung).

Von Juli 1997 bis April 2008 sind 238 Patienten in 396 Sitzungen mit ausschließlich perkutaner Radiofrequenzablation am Universitätsklinikum Tübingen (n=89 Patienten), dem Universitätsklinikum München-Großhadern (n=117 Patienten) und dem Universitätsklinikum Wien (n=32 Patienten) an 485 kolorektalen Lebermetastasen behandelt worden. Alle Patienten wurden in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und die operative Entfernung der kolorektalen Lebermetastasen als Methode der Wahl angestrebt. Die mit RFA behandelten Patienten waren entweder nicht resektabel (technisch, beispielsweise aufgrund der Tumorlokalisation oder aufgrund von Voroperationen), inoperabel (aufgrund von Komorbiditäten), lehnten eine Operation ab oder wurden mit der Kombination Leberchirurgie und Ablation behandelt. In der Tabelle 4 sind die Indikationen und deren Häufigkeitsverteilung zur RFA zusammengefasst.

<b>Indikation</b>	<b>Anzahl der Patienten n=</b>	<b>Prozent %</b>
<b>Irresektabel</b>	81	34
<b>Inoperabel</b>	56	23,5
<b>Operation abgelehnt</b>	57	24
<b>Palliativ</b>	31	13
<b>Nach Leberchirurgie</b>	13	5,5

**Tabelle 4: Indikationen zur RFA im Patientenkollektiv, n=238.**

### **3.2. Datenerhebung und Nachsorgeuntersuchungen**

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe der Krankenakten, Arztbriefen und Untersuchungs- bzw. Bildgebungsbefunden aus dem PACS gesammelt und anonym verschlüsselt in einer EXCEL-Tabelle dokumentiert. Bei Patienten, die nicht dauerhaft an dem jeweiligen Universitätsklinikum nachuntersucht werden konnten, wurde zur Erfassung des Überlebens und der weiteren onkologischen Anamnese der zuständige Hausarzt oder die weiter behandelnde Klinik kontaktiert, um die nötigen Arztbriefe/Untersuchungsbefunde anzufordern. Die Tabelle 5 fasst alle erhobenen Parameter, die für jeden Patienten erhoben wurden, zusammen. Anhand der erhobenen Daten wurden das Langzeitüberleben und die prognostischen Faktoren berechnet.

Parameter	Parameter
Geschlecht	Geburtsdatum
Datum Erstdiagnose Primärtumor	Diagnosealter
T,N,M,G - Stadium	Datum Diagnose LM
LM synchron/metachron	Datum OP Primärtumor
Datum erste/letzte RFA	andere Metastasen bei erster RFA
vitaler Primärtumor bei erster RFA	Indikation RFA
CTX vor ersten RFA	CTX Medikamente
CTX Response	Chirurgie der Leber vor erster RFA
Anzahl der RFA - Sitzungen/Patient	Anzahl Herde/Patient
pro behandelten Herd: Durchmesser in mm/Modalität/Destruktion komplett	Resttumor nach Behandlung
Rezidiv lokal	Datum Diagnose Lokalrezidiv
Komplikation während/nach RFA	heterotope neue LM
Datum Diagnose heterotope neue LM	Leber tumorfrei nach RFA
extrahepatische neue Metastasen	Datum Diagnose extrahep. neue Met.
Patient tumorfrei	Patient gestorben
Datum des Todes	Todesursache
letztes Lebenszeichen	

**Tabelle 5: Für jeden Patienten erhobene Parameter.**

LM=Lebermetastasen, CTX=Chemotherapie

Die Nachsorge wurde nach den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie für RFA bei kolorektalen Lebermetastasen durchgeführt. Diese beinhalten eine MRT- oder eine kontrastangehobene Spiral-CT-Untersuchung innerhalb der ersten 30 Tage nach RFA, um Tumorrestgewebe im Ablationsareal auszuschließen und somit die Ablationserfolge zu bestätigen. Im ersten Jahr nach Ablation erfolgen dreimonatige Verlaufskontrollen mittels

MRT oder Spiral-CT. Werden in diesem Zeitraum keine Lokalrezidive oder neu-aufgetretene heterotope Metastasen festgestellt, erfolgen im zweiten Jahr nach der Behandlung sechsmonatige Verlaufskontrollen. Parallel sind sechsmonatige onkologische Nachsorgeuntersuchungen durch den behandelnden Arzt durchzuführen.<sup>67</sup> Kam es bei Patienten in den Verlaufskontrollen zu Lokalrezidiven oder neuen heterotopen Metastasen, wurde die Indikation für eine weitere RFA erneut geprüft. Wenn eine erneute Ablation durchgeführt wurde wiederholte sich das obige Nachsorgeschema.

### **3.3. Statistische Methoden**

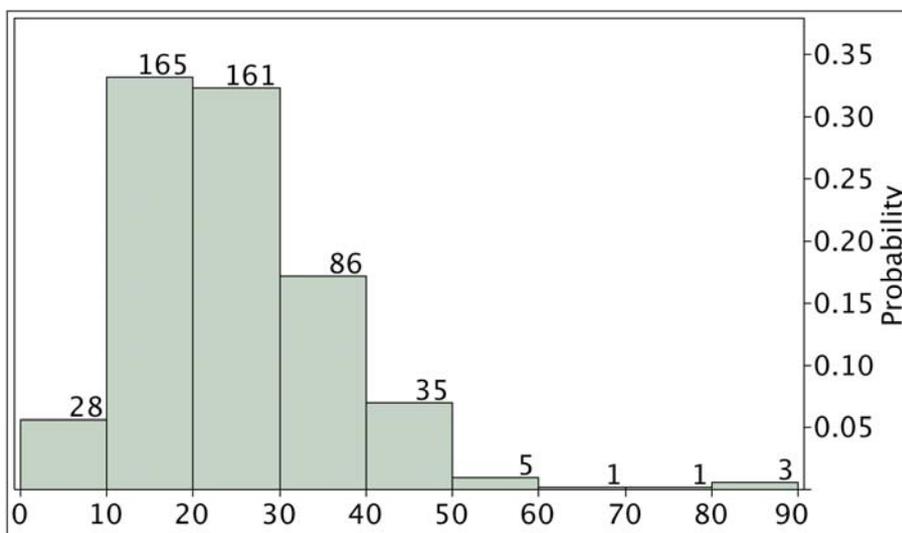
Die erhobenen Daten sind in einer Excel-Tabelle dokumentiert und gespeichert. Die statistische Auswertung der Daten und die Erstellung von Diagrammen erfolgte mit dem Statistikprogramm JMP (Mac-Version 8), welches die Daten unmittelbar aus der Exceltabelle ausliest. Für die relevanten Parameter sind Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Minimum, Maximum, Median und Standardabweichung berechnet.

Die Überlebenszeitanalyse und die Identifikation von prognostischen Faktoren sind mit der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regressionsmethode durchgeführt. Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientengruppen (CT-Gruppe und MRT-Gruppe) sind mittels Vierfeldertafel, Fisher´s Exact-Test und Pearson-Test ermittelt. Eine statistische Signifikanz ist für p-Werte kleiner 0,05 angenommen (Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen der Nullhypothese kleiner fünf Prozent). Die Ergebnisse sind in Säulendiagrammen, Kaplan-Meier-Kurven und Streudiagrammen dargestellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patienten, Metastasen und Behandlungen

Das durchschnittliche Patientenalter bei der Erstdiagnose des Primärtumors ist 62,3 Jahre (Median=63 Jahre; Range: 33-89 Jahre). 29,4% (n=70) der Patienten sind weiblichen Geschlechts, 70,6% (n=168) sind männlichen Geschlechts. Insgesamt sind 485 Metastasen mit einer durchschnittlichen Größe von 23,1 mm behandelt. 73% (354 von 485) aller abladierten Metastasen sind kleiner als 30 mm im Durchmesser. Zehn behandelte Metastasen sind größer 50 mm. Der kleinste abladierte Herd ist 5 mm, der größte Herd ist 84 mm (Abb.1).



**Abbildung 1: Metastasenengröße in mm.**

Mean: 23,1 mm (95%-KI: 22,0-24,1); Median: 20 mm, Range: 5-84 mm, n= 485

Insgesamt sind 396 RFA-Sitzungen dokumentiert, somit ist jeder Patient im Durchschnitt mit 1,66 RFA-Sitzungen behandelt (95%-KI: 1,5-1,8; Median 1, Range: 1-7). 131 Patienten haben eine einzige RFA-Sitzung, 69 Patienten zwei RFA-Sitzungen, 31 Patienten drei RFA-Sitzungen, fünf Patienten vier RFA-Sitzungen und zwei Patienten sieben RFA-Sitzungen erhalten. Unabhängig von der Anzahl der Sitzungen sind pro Patient durchschnittlich 2,04 Metastasen (95%-KI: 1,9-2,2; Median: 2) abladiert. Solitäre Metastasen sind bei 93 Patienten (39,1%) der Patienten, drei oder weniger Metastasen bei 195 Patienten (82%) und maximal acht Metastasen bei zwei Patienten behandelt. Eine kom-

plette, bildmorphologische Destruktion während der RFA-Sitzung ist durchschnittlich in 445 der 485 Metastasen erreicht (91,2 %).

Synchrone kolorektale Lebermetastasen traten bei 202 der 238 Patienten (84,9%) auf. Synchrone Metastasierung ist hier definiert als Auftreten der Metastasen innerhalb von zwei Jahren nach Erstdiagnose des Primärtumors.

## 4.2. Langzeitergebnisse

Die mediane Beobachtungszeit ist 40,8 Monate (Range: 1-132 Monate). Während der Nachbeobachtungszeit sind 111 der 238 Patienten verstorben. Bei acht der Verstorbenen konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. Bei 66 Patienten ist die Todesursache die Lebermetastasierung, bei 26 Patienten allgemeiner Tumorprogress und bei elf Patienten tumorunabhängig (Tab. 6).

Todesursache	Anzahl n=	Prozent %
Lebermetastasierung	66	64
Tumorprogress	26	25
Tumorunabhängig	11	11
unbekannt	8	-

**Tabelle 6: Todesursache der Patienten, n=111.**

Aufgrund der Daten sind verschiedene Überlebensintervalle berechnet:

Seit der Diagnose des Primärtumors ist das 1-, 3-, 5- und 10-Jahresüberleben 99,2%, 79,1%, 52,6% und 17,2% und das mediane Überleben 64,8 Monate (95%-KI: 51,6-73,2 Monate). Nach der Diagnose der Lebermetastasen ist das 1-, 3-, 5- und 10-Jahresüberleben auf alle Patienten bezogen 96,7%, 65,1%, 38,7% und 11,4%. Das Mediane Überleben ist 45,6 Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von 39,6-55,2 Monaten.

Seit der ersten RFA-Behandlung ist das 1-, 3-, 5- und 10-Jahresüberleben 85,1%, 48,5%, 29,5% und 11,1%. Zwischen der Diagnose der ersten Lebermetastasen bis zur ersten RFA-Behandlung liegen durchschnittlich 11,3 Monate (95%-KI: 9,6-13,2 Monate; Median: 7,6 Monate; Range: 0-102 Monate). Das Mediane Überleben nach erster RFA ist 31,2 Monate mit einem 95%-Intervall

von 27,6-36,0 Monaten (Abb. 2).

In die Berechnung der Zeitintervalle für Lokalrezidive, heterotope neue Metastasen und extrahepatische Metastasen sind 231 Patienten aufgenommen, bei sieben Patienten sind die nötigen Daten nicht zu vervollständigen.

Bei 59 der 231 Patienten ist im Verlauf ein Lokalrezidiv in der Ablationszone diagnostiziert (25,5%), welches im Durchschnitt nach 7,2 Monaten auftritt (Median: 4,8). 101 Patienten (43,7%) exprimieren im Verlauf der Erkrankung neuer heterotope Lebermetastasen, die durchschnittlich nach 10,8 Monate (Median: 6,0) auftreten. Bei 87 Patienten treten im Krankheitsverlauf neue extrahepatische Metastasen auf (37,7%), durchschnittlich nach 10,8 Monaten (Median: 7,2). Insgesamt ist bei 154 der 238 Patienten (65%) ein Wiederauftreten der Erkrankung in Form von extrahepatischen Metastasen und bzw. oder neuen heterotopen hepatischen Metastasen dokumentiert. Tabelle 7 zeigt die prozentuale Verteilung und den jeweiligen medianen Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs beziehungsweise bis zur Krankheitsprogression. Bei einem Teil der Patienten treten diese Ereignisse kombiniert auf, so sind beispielsweise Patienten im Kollektiv, die sowohl neue heterotope Lebermetastasen und extrahepatische Metastasen im Verlauf exprimieren.

	Anzahl	Prozent	Median in Monaten	95%-KI in Monaten
<b>Lokalrezidiv</b>	59	25,5	4,8	3,6-6,0
<b>Heterotope neue LM</b>	101	43,7	6,0	4,8-7,2
<b>Extrahepatische neue Metastasen</b>	87	37,7	7,2	6,0-8,4

**Tabelle 7: Lokalrezidive und Krankheitsprogression. Mehrfachnennungen möglich, siehe Text.**

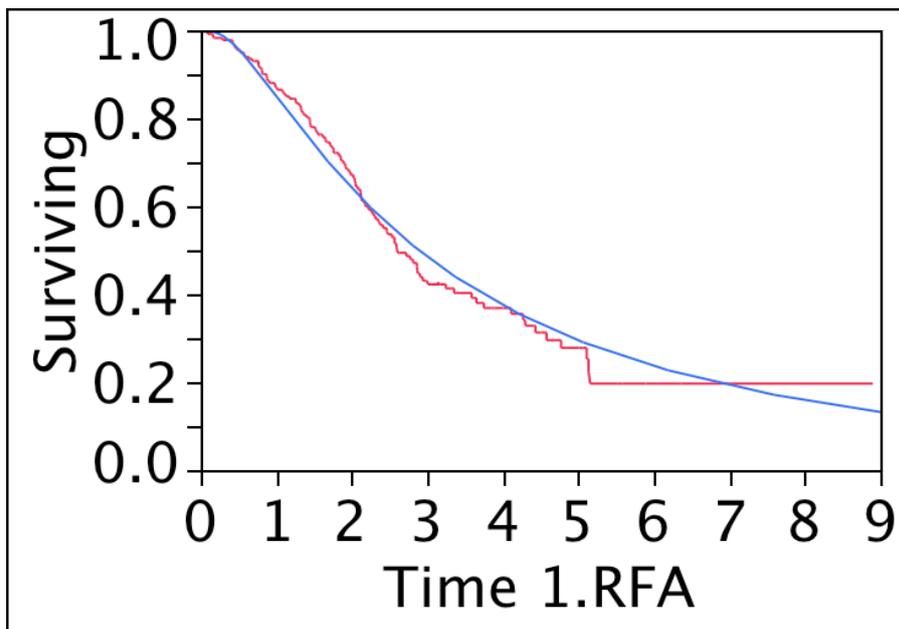
95%-KI=95%-Konfidenzintervall, LM=Lebermetastasen

In Tabelle 8 ist eine Übersicht der Langzeitergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv (n=238) zusammengestellt. Das 1-, 3-, 5- und 7- Jahre krankheitsfreie Überleben ist 44,4%, 20,2%, 12,3% und 8,5% und das mediane krankheitsfreie Überleben seit der letzten RFA ist 8,4 Monate (Abb. 3).

	1-JÜ in %	3-JÜ in %	5-JÜ in %	10-JÜ in %	Median in Monaten (95%-KI)
OS seit Erstdiagno- se Primärtumor	99,2	79,1	52,6	17,2	64,8 (51,6-73,2)
OS seit Diagnose Lebermetastasen	96,7	65,1	38,7	11,4	45,6 (39,6-55,2)
OS seit der ersten RFA	85,1	48,5	29,5	11,1	31,2 (27,6-36,0)
Krankheitsfreies Überleben seit letz- ter RFA	44,4	20,2	12,3	7-JÜ 8,5	8,4 (6,0-13,2)

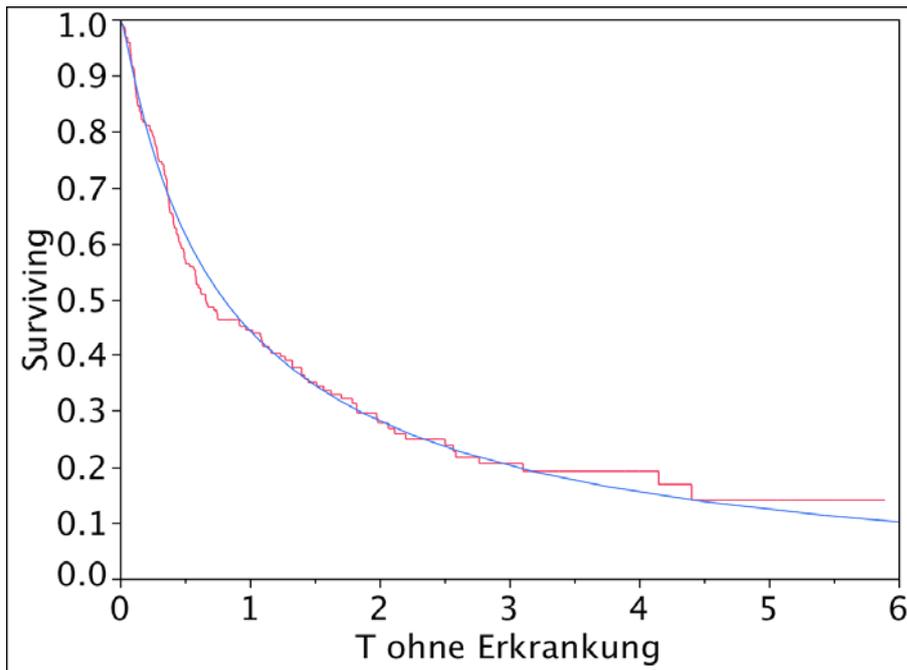
**Tabelle 8: Langzeitergebnisse im Überblick.**

-JÜ=Jahresüberleben, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall, OS=Gesamtüberleben



**Abbildung 2: Gesamtüberleben seit erster RFA in Jahren.**

1-, 3-, 5- und 10- JÜ: 85%, 49%, 30% und 11%. Medianes Überleben 2,6 Jahre (31,2 Monate), n=238



**Abbildung 3: Krankheitsfreies Überleben nach letzter RFA in Jahren (T=Zeit in Jahren).**

1-, 3-, 5- und 7- Jahre-krankheitsfreies Überleben: 44,4%, 20,2%, 12,3% und 8,5%. Median 0,7 Jahre (8,4 Monate)

### 4.3. Prognostische Faktoren

Ein Ziel der statistischen Analyse ist die Identifizierung von prognostischen Faktoren, die das Langzeitüberleben beeinflussen. Die einzelnen Faktoren werden im Anschluss dargestellt.

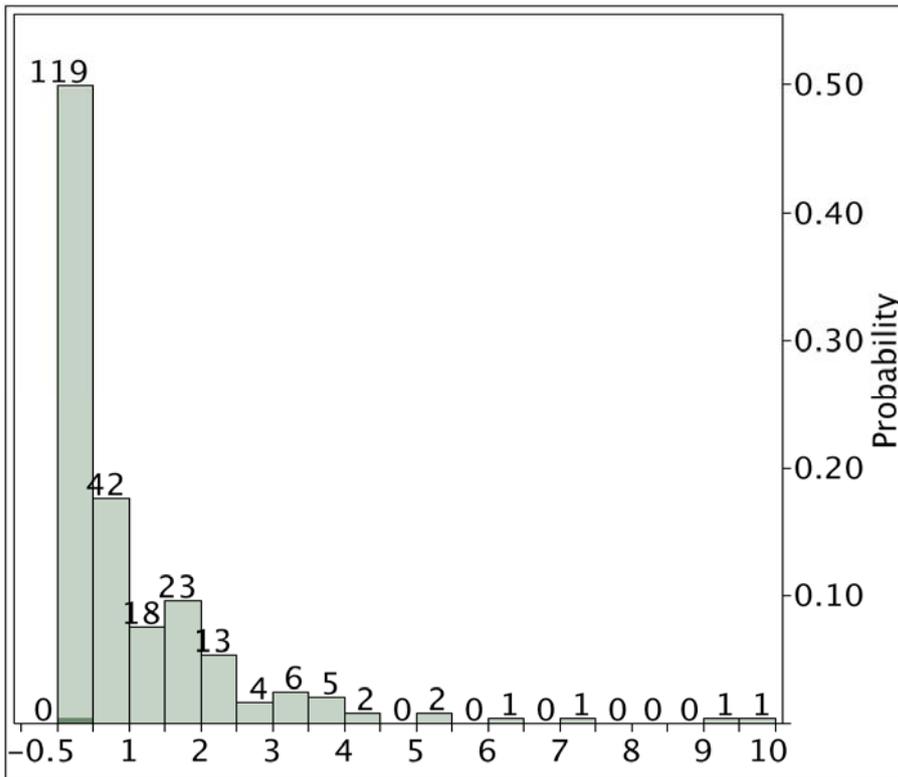
#### - Alter und Geschlecht:

Weder das Alter bei Erstdiagnose des Primärtumors ( $p=0,99$ ) noch das Geschlecht der Erkrankten ( $p=0,81$ ) zeigen eine statistische Relevanz für die Prognose.

#### - Latenzzeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der ersten Lebermetastasierung:

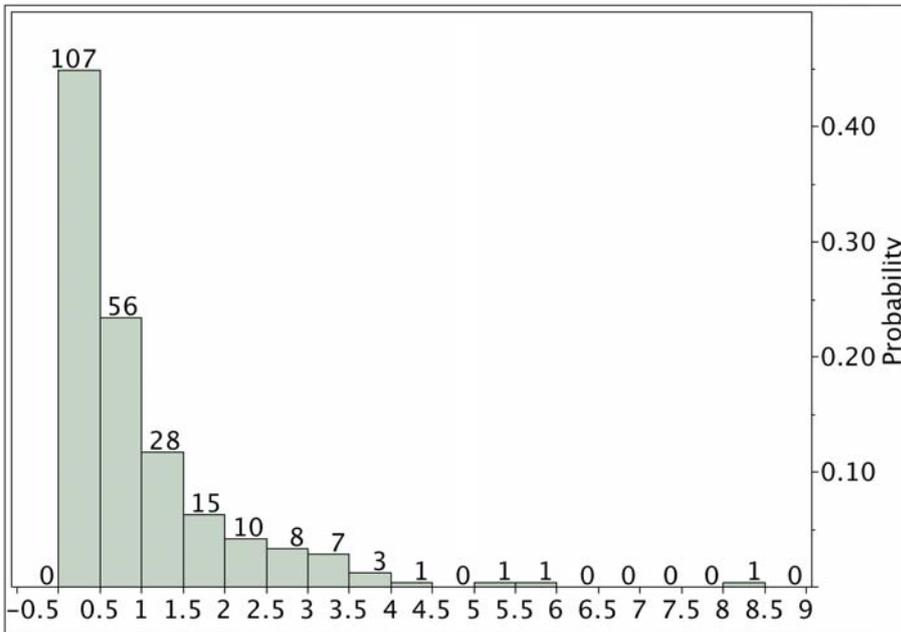
Im Durchschnitt treten die Lebermetastasen 12 Monate (95%-KI: 9,6-14,4; Median: 6,0; Range: 0,0-117,6) nach Diagnose des Primärtumors auf. Bei 68% ( $n=161$  Patienten) der Patienten kommt es innerhalb des ersten Jahres nach der

Entdeckung des kolorektalen Karzinoms zur Lebermetastasierung. Bei 85% (n= 202 Patienten) treten die Lebermetastasen innerhalb von 2 Jahren nach der Erstdiagnose des Primärtumors auf. Der Zeitraum bis zum Auftreten der Lebermetastasen nach Erstdiagnose des Primärtumors (synchron=kürzer 2 Jahre, metachron=länger 2 Jahre) spielt als prognostischer Faktor für das Überleben keine Rolle ( $p=0,54$ ) (Abb. 4).



**Abbildung 4: Latenzzeit zwischen Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen in Jahren,  $p=0,54$ . Median 0,5 Jahre (6,0 Monate; Range 0,0-117,6)**

- Latenzzeit zwischen dem Auftreten der Lebermetastasen und der ersten RFA: Durchschnittlich vergehen 11,3 Monate (Median: 7,2 Monate) zwischen dem Auftreten der Lebermetastasen und der ersten RFA. Diese Latenzzeit ist als prognostischer Faktor nicht signifikant ( $p=0,79$ ) (Abb. 5). Die Latenzzeit zwischen der Diagnose der Lebermetastasen und der ersten RFA ist nicht verkürzt, wenn die Lebermetastasen synchron mit dem Primärtumor diagnostiziert werden ( $p=0,07$ ).



**Abbildung 5: Latenzzeit vom Auftreten der Lebermetastasen bis zur ersten RFA in Jahren, p= 0,79.**

Median: 0,6 Jahre (7,2 Monate); Range: 0,0-102,0 Monate

- TNM-Stadium und Grading:

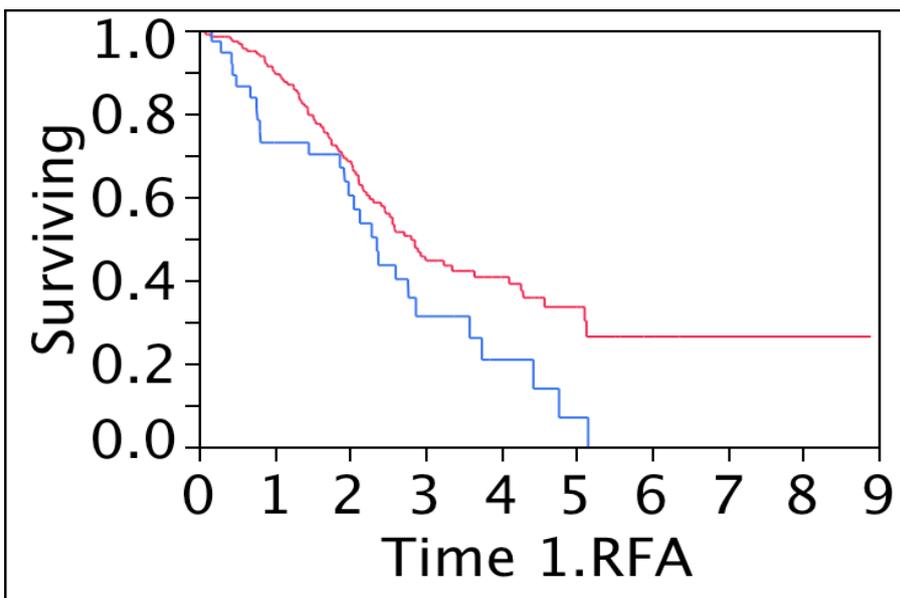
Die lokale Tumorausbreitung des Primärtumors (T) als prognostischer Faktor zeigt eine klare statistische Signifikanz ( $p=0,0033$ ). 206 der Patienten (86,6%) sind mit T3 oder T4 diagnostiziert. Auch die lokale Lymphknotenmetastasierung (N) ist als prognostischer Faktor signifikant ( $p=0,04$ ). Die Anwesenheit von Fernmetastasen (M) zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors hat in diesem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Prognose ( $p=0,13$ ). Der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (G) zeigt eine prognostische Tendenz, wobei der p-Wert mit 0,056 formal nicht signifikant ist (Tab. 9).

	0	1	2	3	4	x	p - Wert
T	-	5	27	179	27	-	0,0033
N	66	89	83	-	-	-	0,04
M	97	131	-	-	-	10	0,13
G	10	178	50	-	-		0,056

**Tabelle 9: TNM und Grading, Anzahl der Patienten und p-Wert.**

x=unbekannt

- Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen zum Zeitpunkt der ersten RFA:  
 38 Patienten haben zum Zeitpunkt der ersten RFA extrahepatische Metastasen. Die Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen ist als prognostischer Faktor signifikant ( $p=0,02$ ). Ohne extrahepatische Metastasen ist das mediane Überleben 33,6 Monate (95%-KI: 27,6-44,4 Monate). Bei der Anwesenheit extrahepatischer Metastasen zum Zeitpunkt der ersten RFA verkürzt sich das mediane Überleben auf 28,8 Monate (95%-KI: 22,8-34,8 Monate) (Abb.6).



**Abbildung 6: Überleben bei Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen während der ersten RFA in Jahren,  $p=0,02$ .**

**rot:** keine extrahep. Metastasen, medianes Überleben= 2,8 Jahre (33,6 Monate);  $n=200$

**blau:** extrahep. Metastasen, medianes Überleben=2,4 Jahre (28,8 Monate);  $n=38$

- vitaler Primärtumor zum Zeitpunkt der ersten RFA:

Vier Patienten haben zum Zeitpunkt der ersten RFA einen vitalen Primärtumor. Dabei handelt es sich bei allen vier Patienten um ein Lokalrezidiv nach zunächst erfolgreich operativer Entfernung des Primärtumors. Im analytischen Test stellt sich keine prognostische Relevanz heraus ( $p=0,50$ ), wobei hier aufgrund der geringen Patientenzahl keine evidente Aussage möglich ist.

- Chemotherapie vor der ersten RFA:

Vor der ersten RFA haben 49 Patienten keine Chemotherapie erhalten, die üb-

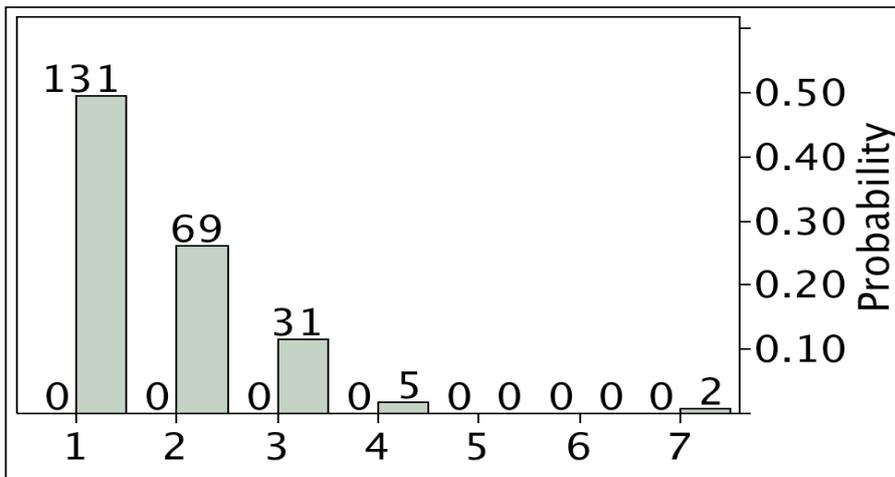
rigen 189 Patienten wurden vor RFA mit Chemotherapie behandelt. Eine Chemotherapie vor erster RFA ist kein signifikanter prognostischer Faktor ( $p=0,54$ ). Bei näherer Betrachtung der 189 Patienten mit Chemotherapie zeigt sich, dass auch die Art und Kombination der Medikamente keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat. Es ergeben sich keine signifikanten Werte für 5-FU als Monotherapeutikum ( $p=0,56$ ), oder in Kombination mit Oxaliplatin ( $p=0,38$ ) oder Irinotecan ( $p=0,76$ ), noch für die Kombination Oxaliplatin/Irinotecan ( $p=0,70$ ). 65% der Patienten haben unter Chemotherapie ein partielles Ansprechen (partial response) oder ein stabiles Krankheitsbild (stable disease). 35% der Patienten sind trotz Chemotherapie progredient (progressive disease). Die statistische Auswertung zeigt keine Signifikanz ( $p=0,097$ ) für die Prognose durch das Ansprechverhalten der Chemotherapie bei Patienten mit RFA Behandlung.

- Chirurgie der Leber vor RFA:

Zum Zeitpunkt der ersten RFA waren 130 Patienten nicht an der Leber voroperiert. 103 Patienten hatten bereits vor der ersten RFA chirurgisch Metastasen entfernt bekommen. Fünf Patienten sind nicht in die Analyse mit einbezogen, retrospektiv konnte nicht mehr geklärt werden, ob oder warum es eine Leberoperation gab. Eine Operation der Leber in der Vorgeschichte ist prognostisch nicht relevant ( $p=0,29$ ).

- Anzahl der RFA - Sitzungen pro Patient:

Durchschnittlich hat jeder Patient 1,66 RFA-Sitzungen erhalten (Median: 1; Range: 1-7). Bei 131 Patienten wurde lediglich eine Sitzung durchgeführt. Die Anzahl der Anwendungen hat keinen signifikanten Effekt auf das Überleben ( $p=0,13$ ) (Abb.7).



**Abbildung 7: Anzahl der RFA-Sitzungen pro Patient,  $p=0,13$ .**

**- Anzahl der Lebermetastasen und Behandlung aller Metastasen:**

Im Durchschnitt haben die Patienten 2,4 Lebermetastasen (Median: 2; Range: 1-12). Insgesamt präsentieren die 238 Patienten 560 Lebermetastasen von denen 485 mit RFA behandelt wurden. Die übrigen Metastasen wurden entweder nach RFA-Behandlung operativ entfernt oder waren nach erfolgter Chemotherapie bildmorphologisch nicht mehr nachweisbar. Für die Prognose ist die absolute Anzahl der Lebermetastasen nicht relevant ( $p=0,56$ ) (Abb. 8).

Patienten, bei denen nicht alle Metastasen erfolgreich abladiert sind haben eine statistisch signifikante schlechtere Prognose ( $p=0,04$ ) (Abb. 9). Berechnet auf alle 238 Patienten und die 485 behandelten Metastasen sind durchschnittlich 2,04 Metastasen pro Patient abladiert (Median: 2; Range: 1-8). Die Anzahl der behandelten Metastasen pro Patient hat als prognostischer Faktor ebenfalls keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,86$ ).

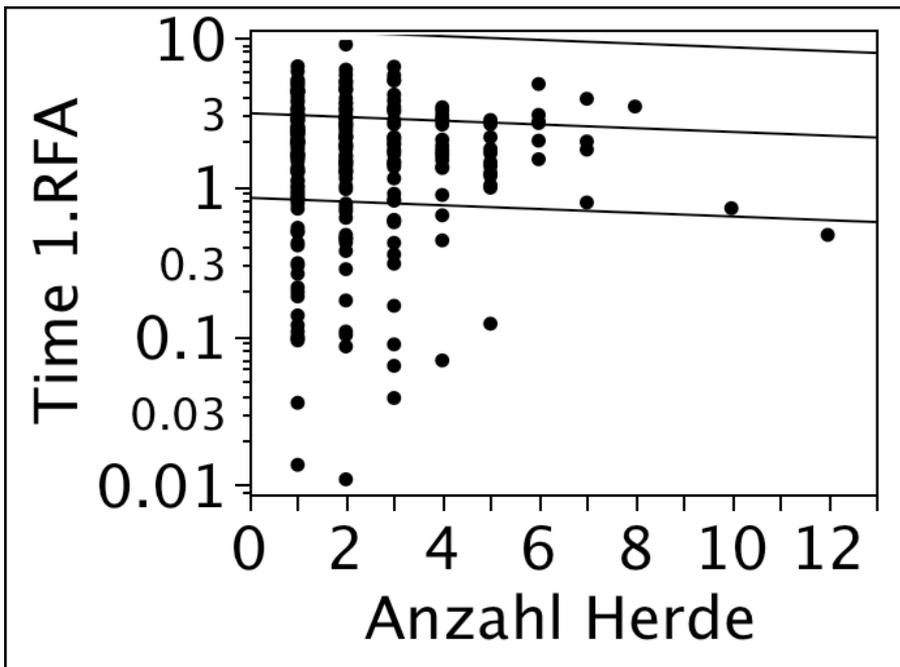


Abbildung 8: Überleben nach erster RFA in Jahren (Time 1. RFA) in Abhängigkeit zur Anzahl der Lebermetastasen (Anzahl Herde), mit eingezeichneter 10%, 50% und 90% Quantile,  $p=0,56$ .

Anzahl der Herde=560 Lebermetastasen. Ein Punkt repräsentiert einen Patienten.

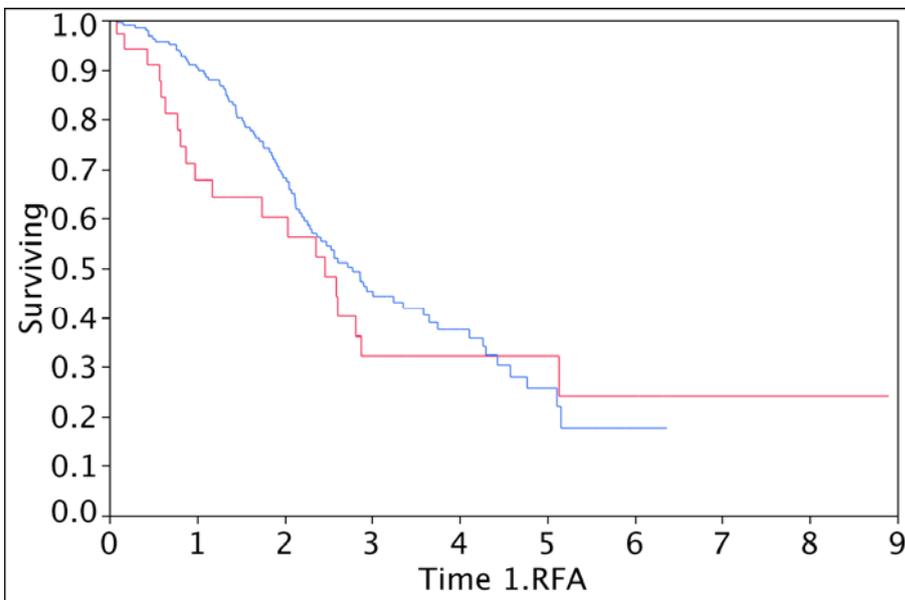


Abbildung 9: Gesamtüberleben in Jahren abhängig von der Behandlung aller Metastasen,  $p=0,0417$ .

rot: nicht alle Herde behandelte (n=38) blau: alle Herde behandelt (n=200)

- Tumordurchmesser, Gesamttumordurchmesser und Tumolvolumen pro Patient:

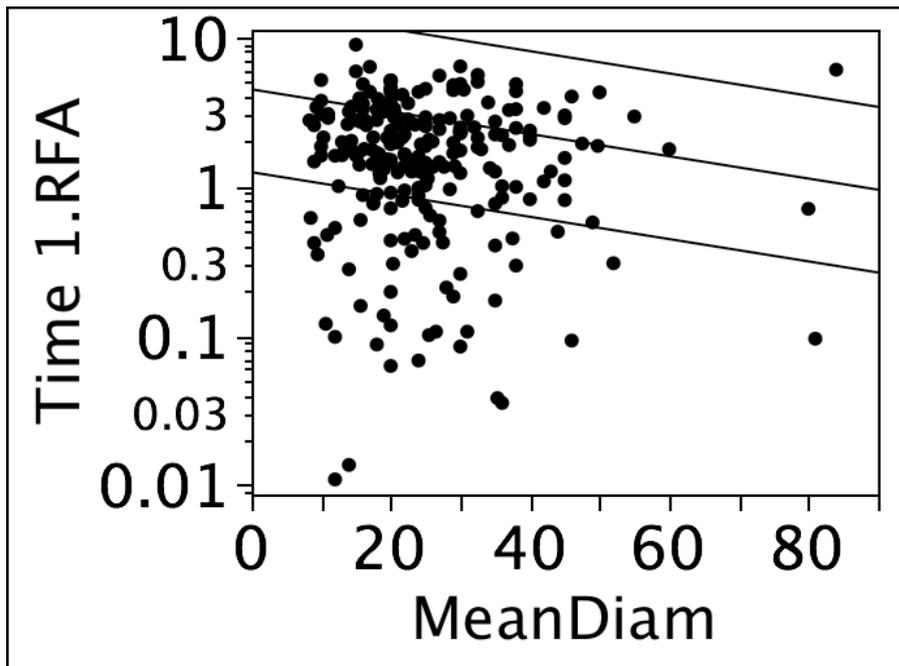
Auf alle 485 abladierten Lebermetastasen gerechnet ist der durchschnittliche Gesamtdurchmesser pro Metastase 23,1 mm (Median: 20; Range: 5-84). Die Tumorgröße der Einzelmetastase als prognostisch ungünstiger Faktor ist stark signifikant ( $p=0,008$ )(Abb. 10). Ein Grenzwert für eine prognostisch ungünstige Metastasengröße zeichnet sich nicht ab, allerdings ist aufgrund der vorliegenden Daten eine prozentuale Wahrscheinlichkeit für die komplette Destruktion in Abhängigkeit von der Metastasengröße berechnet. So zeigt sich eine über 95%-ige Wahrscheinlichkeit für eine komplette Destruktion wenn die Läsionen kleiner 2 cm und eine nahezu über 90%-ige Wahrscheinlichkeit für Läsionen kleiner 3 cm. Ist eine Metastase 5 cm oder größer ist die Wahrscheinlichkeit der kompletten Destruktion nur noch 75% oder kleiner (Tab. 10).

Als Indikator für die Tumorlast zeigt die Summe der Durchmesser der einzelnen Metastasen keine prognostische Relevanz ( $p=0,12$ ). Unter der Annahme, dass Metastasen eine kugelförmige Form haben, wurde für jede Metastase anhand des Durchmessers das Volumen berechnet.

Größe in mm	Destruktion in %
5	99,7
10	98,7
15	97,2
20	95,0
25	92,4
30	89,4
35	86,1
40	82,5
45	78,8
50	75,0
60	67,5
80	53,7

**Tabelle 10: Prozentuale Wahrscheinlichkeit der kompletten Tumordestruktion in Abhängigkeit von der Metastasengröße.**

Das addierte Gesamtvolumen der Metastasen in einem Patienten ist als ungünstiger prognostischer Faktor signifikant ( $p=0,04$ ) (Abb. 11). Patienten mit einem Gesamttumorvolumen kleiner als  $30 \text{ cm}^3$  haben (medianes Überleben=32,4 Monate) im Vergleich zur Patientengruppe mit einem Gesamttumorvolumen grösser  $30 \text{ cm}^3$  (medianes Überleben=20,4 Monate), eine signifikant bessere Prognose ( $p=0,008$ ).



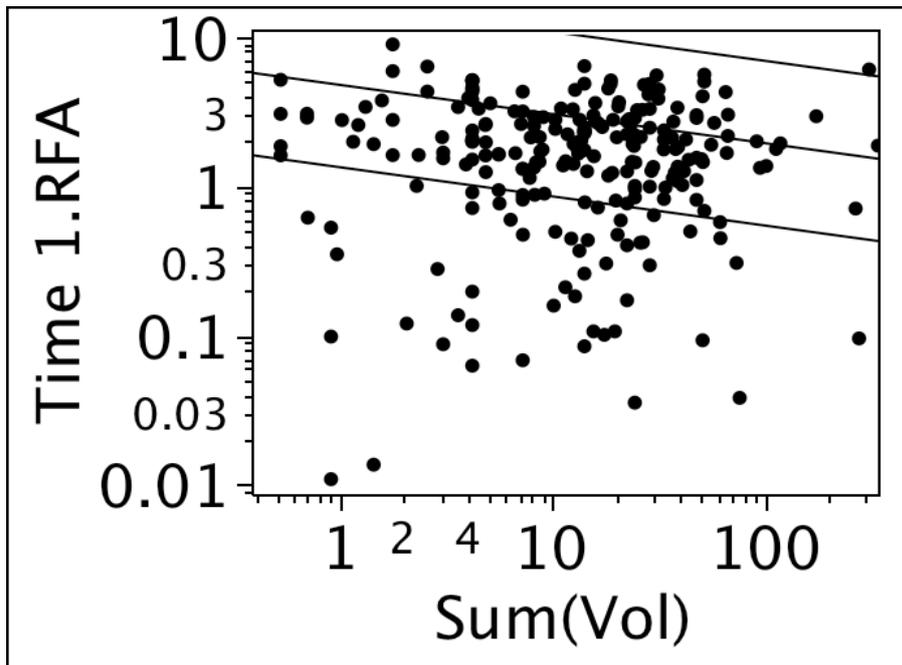
**Abbildung 10: Überleben nach erster RFA in Jahren (Time 1. RFA) in Abhängigkeit zur Metastasengröße in mm (MeanDiam), mit eingezeichneter 10%-, 50%- und 90%- Quantile,  $p=0,008$ .**

Durchschnittliche Tumorgröße: 23,1mm (95%-KI: 22,0-24,1); Median: 20 mm; Range: 5-85mm. Ein Punkt repräsentiert eine Lebermetastase (n=485).

- Resttumor in der Leber nach letzter RFA-Behandlung:

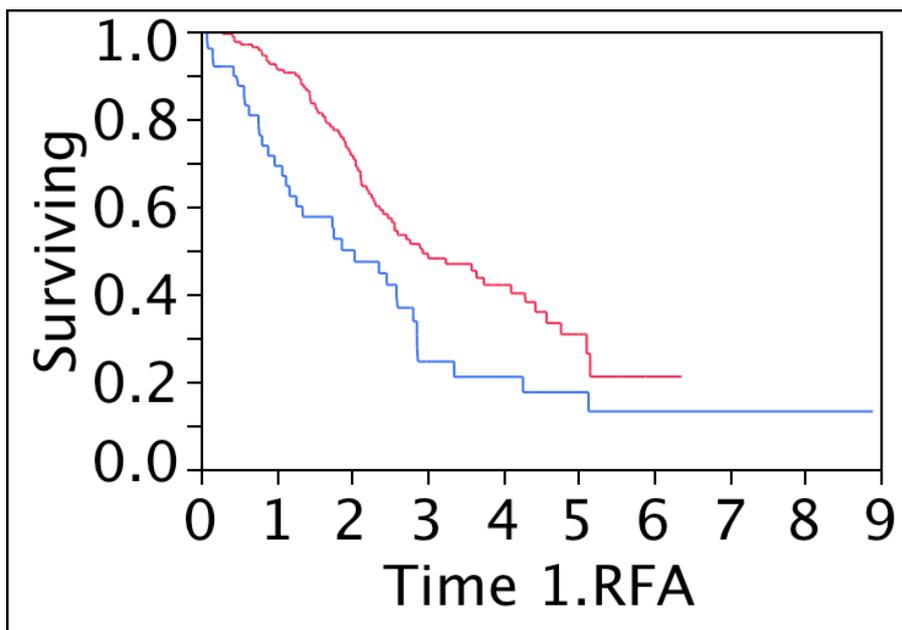
Resttumor verbleibt in der Leber, wenn entweder technisch keine komplette Ablation möglich ist oder nicht alle Metastasen abladiert werden. Resttumorgewebe in der Leber ist ein starker prognostischer Faktor ( $p=< 0,0001$ ). Das mediane Überleben ist bei den Patienten mit kompletter Entfernung des Tumorgewebes (n=183) auf 34,8 Monate (95%-KI: 28,8-49,2) verlängert. Bei Patienten mit Tumorrestgewebe (n=54) ist das mediane Überleben auf 22,8 Monate (95%-KI: 13,2-33,6). Ein Patient ist nicht in die Berechnung mit aufgenommen, weil nicht

mehr ermittelt werden konnte, ob noch Tumorrestgewebe bestand (Abb.12).



**Abbildung 11: Überleben nach erster RFA in Jahren (Time 1. RFA) in Abhängigkeit zum Gesamtvolumen der Lebermetastasen Sum(Vol) pro Patient in ml, mit 10%-, 50%- und 90%-Quantile,  $p=0,04$ .**

Sum(Vol)= Addiertes Gesamtvolumen. Ein Punkt repräsentiert einen Patienten.



**Abbildung 12: Überleben nach erster RFA in Jahren in Abhängigkeit zum Tumorrestgewebe in der Leber,  $p < 0,0001$ .**  
**rot:** kein Resttumor nach 1. RFA, Median: 2,9 Jahre (34,8 Monate),  $n=183$ .  
**blau:** Resttumor nach 1.RFA, Median: 1,9 Jahre (22,8 Monate),  $n=54$ .

#### - Lokalrezidiv nach RFA:

Bei 59 von 231 Patienten tritt im Verlauf nach RFA ein Lokalrezidiv auf (25,5%). Das lokale Wiederauftreten des Tumors hat bei zeitnaher Reablation für die Prognose keine statistische Relevanz ( $p=0,09$ ).

#### **4.4. Vergleich CT-Monitoring und MRT-Monitoring**

Aufgrund der Bildgebung (CT versus MRT) für die Steuerung der RFA können aus dem gemischten Kollektiv zwei Patientengruppen getrennt analysiert werden. In diesen soll überprüft werden, ob durch die Wahl der bildgebenden Modalität der Therapieerfolg beeinflusst wird. Bei 77 Patienten sind alle Metastasen ausschließlich unter MRT-Bildgebung behandelt, bei 146 Patienten ausschließlich unter CT-Bildgebung. Die restlichen 15 Patienten sind keiner Gruppe zugeordnet, weil sie entweder CT und MRT oder Ultraschall gesteuerte RFA erhalten haben. Zunächst wird die Gleichwertigkeit der beiden Gruppen bezüglich der erhobenen Parameter und der behandelten Metastasen untersucht:

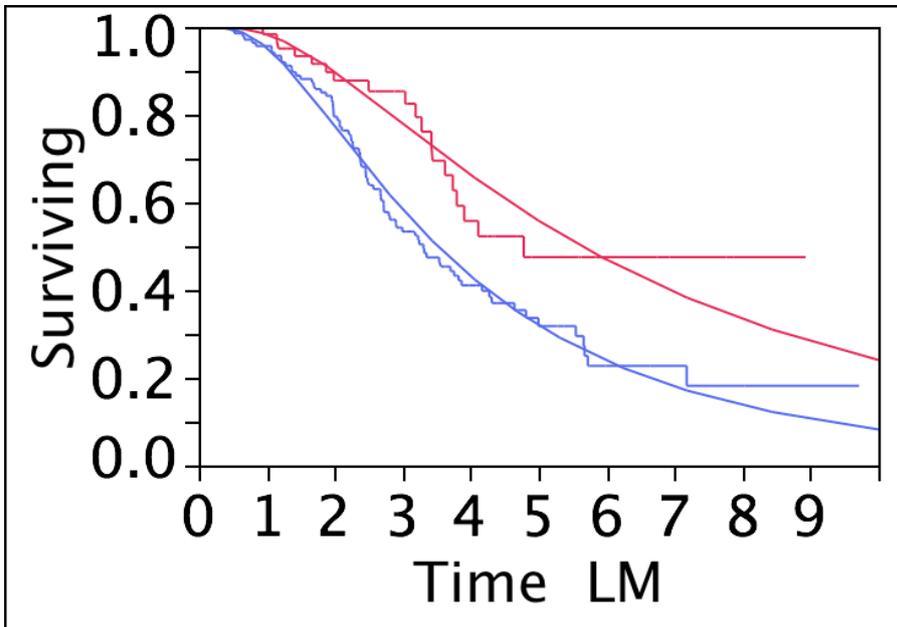
Bezüglich der relevanten Parameter Diagnosealter, TNM-Stadium, Zeitabstand bis zur Operation nach Diagnose des Primärtumors, Zeitabstand zwischen Auftreten der Lebermetastasen nach der Erstdiagnose, Zeitabstand zwischen Diagnose der Lebermetastasen und der ersten RFA, extrahepatischen Metastasen zum Zeitpunkt der ersten RFA, stattgehabter Chemotherapie und Chirurgie der Leber vor erster RFA gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen der MRT- und der CT-Gruppe. Median sind die Metastasen in der MRT-Gruppe 23,5 mm (Range: 9-84) und in der CT-Gruppe 22,8 mm (Range: 8,5-55) groß. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,17$ ). In beiden Gruppen ist im Median eine RFA Sitzung pro Patient durchgeführt (MRT-Gruppe 1-4, CT-Gruppe 1-7,  $p=0,22$ ). Eine bis acht Metastasen sind jeweils pro Patient behandelt; Median in der MRT-Gruppe eine Metastase und in der CT-Gruppe zwei, dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,25$ ). Bezüglich der Frage, ob alle Herde behandelt sind und ob Resttumor nach der letzten RFA vorhanden ist, gibt es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bezüglich der untersuchten prognostischen Faktoren gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Anschließend werden die Langzeitergebnisse der beiden Gruppen berechnet und verglichen:

In der MRT-Gruppe kommt es bei 14,3% und in der CT-Gruppe bei 33,6% der Patienten zu einem Lokalrezidiv, dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,001$ ). Die Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs wird durch die behandelnde Modalität nicht beeinflusst ( $p=0,43$ ). Im Verlauf kommt es in der MRT-Gruppe bei 28,6% und in der CT-Gruppe bei 51,3% zum Auftreten von neuen heterotopen Metastasen, dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,0007$ ). Die Latenz bis zum Auftreten von heterotopen neuen Metastasen wird ebenfalls nicht durch die behandelnde Modalität beeinflusst ( $p=0,9$ ). Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens beziehungsweise der Latenz von neuen extrahepatischen Metastasen nach letzter RFA.

Seit der Diagnose der Lebermetastasen ist das mediane Überleben in der MRT-

Gruppe 57,6 Monate und in der CT-Gruppe 39,6 Monate. Dieser Unterschied im Gesamtüberleben ist signifikant ( $p=0,006$ ) (Abb. 13).



**Abbildung 13: Überleben seit Diagnose Lebermetastasen in Jahren,  $p=0,006$ .**

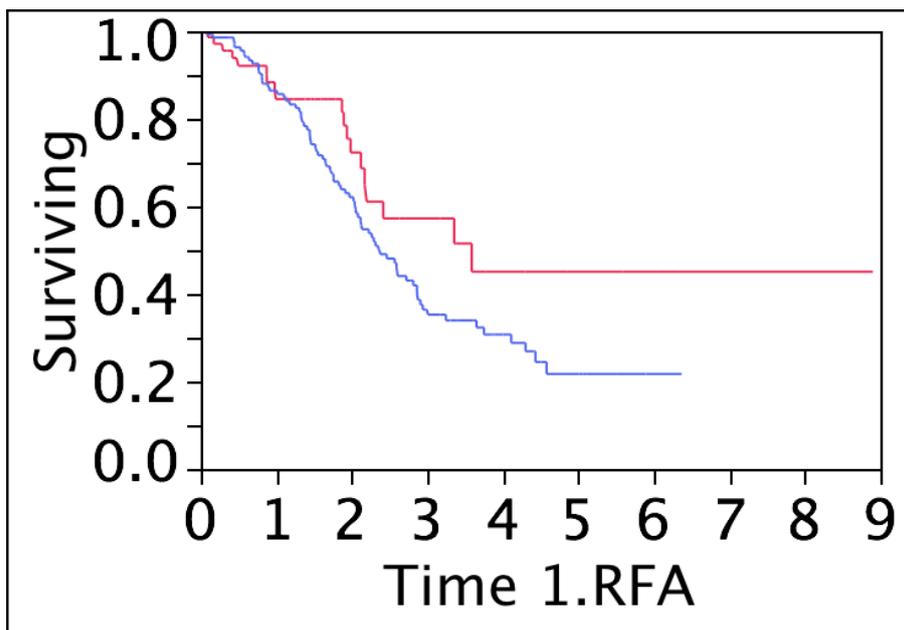
**rot:** MRT - Monitoring, medianes Überleben: 4,8 Jahre (57,6 Monate)

**blau:** CT - Monitoring, medianes Überleben: 3,3 Jahre (39,6 Monate)

LM=Lebermetastasen

Seit der ersten RFA ist das mediane Überleben in der MRT-Gruppe 43,2 Jahre und in der CT-Gruppe 28,8 Monate. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,16$ ) (Abb. 14).

Das krankheitsfreie Überleben nach letzter RFA ist in der MRT-Gruppe verlängert (Median: 13,2 Monate) im Vergleich zur CT-Gruppe (Median: 7,2 Monate), ein statistisch signifikanter Unterschied liegt hier nicht vor ( $p=0,14$ ).



**Abbildung 14: Überleben nach 1. RFA in Jahren,  $p=0,16$ .**

**rot:** MRT-Monitoring, medianes Überleben: 3,6 Jahre (43,2 Monate)

**blau:** CT-Monitoring, medianes Überleben: 2,4 Jahre (28,8 Monate)

## 5. Diskussion

### 5.1. Langzeitergebnisse

In vergleichbaren Studien, die das Langzeitüberleben nach perkutaner RFA von kolorektalen Lebermetastasen retrospektiv untersuchen, sind seit der ersten RFA Median 31,5-36 Monate Überlebenszeit beschrieben. Das 1-, 3- und 5-Jahresüberleben ist 79-93%, 38-49% und 17-33%.<sup>42 - 46</sup>

Diese Studie bestätigt die bisher beobachteten Langzeitergebnisse der perkutanen RFA bei kolorektalen Lebermetastasen (Medianes Überleben: 31,2 Monate; 1-, 3-, und 5-Jahresüberleben 85%, 48,5% und 29,5%). Aus der Lebermetastasen Chirurgie sind mehrheitlich 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 22-49% und 17-28,5% beschrieben.<sup>9, 12, 14, 20 - 23</sup> Für die perkutane Radiofrequenzablation von kolorektalen Lebermetastasen sind bisher keine 10-Jahresüberlebensraten bekannt. In diesem Patientenkollektiv ist das 5- und 10-Jahresüberleben 29,5% und 11% (Tab. 11). Die hier erzielten 11% bedeuten

eine ungefähre Halbierung der 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit, verglichen mit den 17- 28,5% des heutigen Goldstandards, der Leberchirurgie. Dabei sollen verschiedene wichtige Faktoren bedacht werden. Es handelt sich hier um ein stark negativ selektiertes Patientengut. Die behandelten Patienten sind entweder chemoprogredient oder die chemoregredienten Patienten sind nicht R0-resektabel. Unabhängig von einer stattgehabten systemischen Therapie konnte die Mehrheit der Patienten nicht operiert werden (ungünstige Lokalisation der Metastasen, insuffiziente Restleber, fehlende Hypertrophie nach portaler Embolisation, Voroperationen oder wegen Komorbiditäten). Aufgrund dieser Unterschiede in der Patientenselektion sind das Patientenkollektiv und die daraus resultierenden Ergebnisse nur bedingt mit denen der chirurgischen Literatur vergleichbar. Dennoch war bei 12,3% der Patienten 5-Jahre krankheitsfreies möglich. Die stetige Entwicklung der RFA-Technologie oder auch anderer thermoablativer Verfahren hat die Effektivität der Behandlung von Lebertumoren weiter gesteigert. Die Kombination der systemischen Therapie mit RFA oder anderen thermoablativen Verfahren zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen zeigt höhere Ansprechraten und ein verlängertes Gesamtüberleben.<sup>45, 47, 68 - 70</sup> Es ist zu erwarten, dass durch die gezielte Kombination die klinischen Ergebnisse weiter verbessert werden können. Machi et al zeigten für Patienten mit RFA vor Beginn der Chemotherapie (first-line RFA) ein erhöhtes Gesamtüberleben um 26 Monaten im Vergleich zu Patienten, die erst nach fehlendem Ansprechen der Chemotherapie abladiert wurden (second-line RFA) (48 Monate versus 22 Monate).<sup>68</sup> Andere Studien zeigten bei Patienten mit verbliebenen Metastasen nach Chemotherapie einen Überlebensvorteil von 24-30 Monaten wenn anschliessend eine RFA durchgeführt wurde im Vergleich zu Patienten ohne anschliessende RFA-Behandlung.<sup>56, 69</sup>

Autor/Jahr	Pat.	Met.	Ø in cm	Medianes Überleben in Monaten	1-JÜ in %	3-JÜ in %	5-JÜ in %	10-JÜ in %	DFS
<b>Solbiati/ 2001<sup>42</sup></b>	117	179	2,8	36	93	46		-	1-JÜ: 49% 2-JÜ: 35%
<b>Gillams/ 2004<sup>44</sup></b>	167	354	3,9	32	91	40	17	-	-
<b>Gillams/ 2009<sup>43</sup></b>	309		3,7	36		49	24 - 33	-	-
<b>Sören- sen/2007<sup>45</sup></b>	102	332	2,2	32	87	46	4-JÜ 26	-	-
<b>Veltri/ 2008<sup>46</sup></b>	122	199	2,9	31,5	79	38	22	-	-
<b>Diese Studie</b>	<b>238</b>	<b>485</b>	<b>2,3</b>	<b>31,2</b>	<b>85</b>	<b>48,5</b>	<b>29,5</b>	<b>11,1</b>	<b>1-JÜ: 44% 2-JÜ: 28% 5-JÜ: 12%</b>

**Tabelle 11: Studien mit mehr als 100 Patienten zur perkutanen RFA und deren Langzeitergebnisse, alle Ergebnisse seit 1. RFA.**

Pat.=Patientenanzahl, Met.=Metastasenanzahl, Ø=durchschnittlicher Metastasendurchmesser, -JÜ=Jahresüberleben, DFS=krankheitsfreies Überleben

## 5.2. Prognostische Faktoren

Der prognostisch stärkste Faktor in der analytischen Auswertung ist restliches Tumorgewebe in der Leber nach der letzten RFA ( $p < 0,0001$ ), entweder durch inkomplette Ablation oder weil nicht alle Metastasen behandelt wurden. Da ein Verbleib von Resttumorgewebe nach der letzten RFA das mediane Überleben von 34,8 Monate auf 22,8 Monate verkürzt, ist eine RFA-Behandlung bei kolorektalen Lebermetastasen am wirkungsvollsten, wenn die „Intention to treat“ eine Komplettablation, also die komplette Ablation aller nachweisbaren Metastasen, ist. Dies ist ähnlich zur Lebermetastasen Chirurgie.

In vielen Studien ist die prognostische Relevanz der Anzahl der Metastasen

dargestellt und oft sind mehr als drei beziehungsweise fünf Metastasen als prognostisch ungünstig beschrieben.<sup>12, 47 43, 56</sup> In dieser Studie sind 28 der 238 Patienten an mehr als drei Metastasen und 11 Patienten an mehr als fünf Metastasen behandelt. Die maximale Anzahl an behandelten Metastasen pro Patient ist acht. Die absolute Anzahl der Metastasen ist, wie in der Chirurgie, für die Prognose nicht relevant ( $p=0,56$ ). Wie bereits erwähnt verschlechtert sich die Prognose, wenn nicht alle Metastasen behandelt werden ( $p=0,04$ ) und demnach Resttumorgewebe in der Leber verbleibt. Somit ist für die Prognose die Anzahl der Metastasen nicht relevant, wenn eine komplette Ablation erfolgt. Der zweitstärkste prognostische Faktor ist die durchschnittliche Metastasengröße ( $p=0,008$ ). Dies deckt sich mit den Erfahrungen bisheriger Studien, da der technische Ablationserfolg stark von der Größe der einzelnen Metastase abhängt. In dieser Studie ist die Wahrscheinlichkeit für eine technisch erfolgreiche komplette Ablation bei Metastasen bis 2 cm Größe über 95%, für Metastasen bis 3 cm Größe grösser 89%. Als prognostischer Indikator erweist sich zudem die Summe des Tumorumfanges der einzelnen Metastasen ( $p=0,04$ ), der addierte Tumordurchmesser war prognostisch nicht relevant ( $p=0,12$ ). Für die Berechnung des Tumorumfanges wird für die Metastasen eine sphärische Form angenommen. Da das Volumen einer Kugel in der dritten Potenz vom Durchmesser abhängt, ergibt sich zum Beispiel für Patient A mit einer solitären, 40 mm großen Metastase ein Gesamttumorumfang von  $33,5 \text{ cm}^3$ , während in Patient B zwei Metastasen mit je 20 mm Durchmesser ein addiertes Gesamtvolumen von  $8,4 \text{ cm}^3$  aufweisen. In Relation ist also das Gesamttumorumfang in Patient A wesentlich größer, obwohl der addierte Gesamtdurchmesser in beiden Patienten gleich ist. Wie die Zahlen bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Tumordestruktion in Abhängigkeit vom Metastasendurchmesser (Tab. 10) belegen ist die komplette Ablation in Patient B ebenfalls wahrscheinlicher. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass weniger die Tumoranzahl prognostisch relevant ist, sondern der technische Erfolg der Ablation aller Metastasen (abhängig vom Tumordurchmesser der Einzelmetastase) und damit eine komplette Tumorbearbeitung.

Die Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen ist im vorliegenden Patien-

tengut ebenfalls als prognostischer Faktor signifikant ( $p=0,02$ ). In der hier vorliegenden Studie wird nicht nach Organ oder Anzahl der extrahepatischen Metastasen differenziert, sondern nur nach deren Vorhandensein oder nicht. Verschiedene Studien zeigen ähnliche Ergebnisse für das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen als prognostischen Faktor.<sup>43, 47, 68</sup> Andere Studien, mit laparoskopisch RF-abladierten Metastasen, beschreiben keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben bei Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen.<sup>56, 69</sup> Die Unterschiede sind wahrscheinlich auf die Patientenauswahl und die Anzahl beziehungsweise Lokalisation der extrahepatischen Metastasierung zurückzuführen. In dieser Studie ist ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit alleiniger hepatischer Metastasierung zu erkennen, im Vergleich zu Patienten mit gleichzeitiger extrahepatischer Metastasierung. Das mediane Überleben ist allerdings bei Patienten mit extrahepatischer Metastasierung und RFA Behandlung der hepatischen Metastasen mit 28,8 Monaten gegenüber den 20-24 Monaten, die durch alleinige Chemotherapie erreicht werden können, fast um ein halbes Jahr verlängert. Ebenfalls prognostisch signifikant ist die lokale Tumorausbreitung des Primärtumors (T,  $p=0,0033$ ) und die lokale Lymphknotenmetastasierung (N,  $p=0,04$ ). Eine starke Tendenz, aber keine prognostische Signifikanz, hat der Tumordifferenzierungsgrad (G,  $p=0,06$ ) für die Prognose. Die Fernmetastasierung (M,  $p=0,13$ ) ist in dieser Studie nicht signifikant mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Diese Ergebnisse decken sich mit den Erfahrungen aus der chirurgischen Literatur.<sup>8, 9</sup>

Durchschnittlich treten in dieser Studie die Lebermetastasen 12 Monate nach Diagnose des kolorektalen Karzinoms auf. Die Länge des Zeitraums zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und dem Auftreten der Lebermetastasen hat in dieser Studie keine prognostische Relevanz ( $p=0,54$ ). In der Literatur ist die synchrone Metastasierung als schlechter prognostischer Faktor allgemein anerkannt.<sup>8, 9</sup> Gillams et al fanden in der aktuell weltweit größten Studie von 2009 zur perkutanen RFA von kolorektalen Lebermetastasen mit 309 Patienten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastasen.<sup>43</sup>

Im Durchschnitt verging ein Jahr nach Diagnose der Lebermetastasen bis zum

Zeitpunkt der ersten RFA (Median: 7,2 Monate). Dieser Zeitraum erscheint recht lang, zeigt allerdings als prognostischer Faktor keine Signifikanz ( $p=0,79$ ). In diesem Zeitraum sind die Patienten überwiegend chemotherapiert ( $n=189$ ) oder an der Leber operiert ( $n=103$ ) worden. Durch diese Behandlungen ist zunächst eine lokale Tumorkontrolle gegeben und somit die fehlende prognostische Signifikanz erklärbar.

Bei 103 Patienten ist zum Zeitpunkt der ersten RFA die Leber bereits aufgrund von Metastasen operiert. Das heißt, ein großer Anteil des Patientenkollektivs, exprimierte nach Metastasenentfernung weitere Herde, die nicht mehr reseziert werden konnten. Eine operative Metastasenresektion in der Vorgeschichte ist als prognostischer Faktor allerdings nicht signifikant ( $p=0,29$ ), wobei dies auf eine aggressivere Tumorbiologie hinweist. Es ergibt sich, dass bei voroperierten Patienten Metastasen abladiert werden können, ohne das für diese Patienten ein Nachteil oder Vorteil im Gesamtüberleben entsteht.

Eine stattgehabte Chemotherapie vor der ersten RFA verbessert das Gesamtüberleben nicht ( $p=0,54$ ). Dabei spielt es auch keine Rolle, welche Medikamentenkombination verwendet wird. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Gillams et al, die nur einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten beschreibt, die zu ihrer Chemotherapie auch Cetuximab oder Bevacizumab bekommen. Alle anderen Medikamentenkombinationen zeigen, keine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben.<sup>43</sup> Auch das Ansprechen der Chemotherapie zeigt hier keine Signifikanz als prognostischer Faktor ( $p=0,097$ ). Der Nutzen der Kombination von Chemotherapie und RFA muss in weiteren Studien noch untersucht werden. In der chirurgischen Literatur werden nicht resektable Patienten durch Chemotherapie sekundär resektabel. Diese Patienten haben dann die gleiche Lebenserwartung wie primär resezierte Patienten.<sup>19</sup> Ob dieser Vorteil auch auf die RFA zu übertragen ist, wird durch diese Studie nicht beantwortet werden und muss weiter untersucht werden.

Das Auftreten eines Lokalrezidives im Ablationsareal hat für die Prognose des Gesamtüberlebens keine entscheidende Signifikanz ( $p=0,09$ ). Es kann gesagt werden, dass das Auftreten eines Lokalrezidives die Prognose nicht verschlechtert, wenn bei strenger Einhaltung des Nachsorgeschemas ein Lokalrezidiv

zeitnah und zuverlässig detektiert und einer erneuten Ablation zugeführt wird. Da auch die Anzahl der Sitzungen für die Prognose nicht relevant ( $p=0,13$ ) ist, kann die Radiofrequenzablation bei kolorektalen Lebermetastasen fast beliebig oft wiederholt werden, ohne das Gesamtüberleben signifikant zu beeinträchtigen. Anders in der Metastasen Chirurgie, wo nur bei 10-15% der Patienten wiederholte Resektionen möglich sind und sich mit der Anzahl der Resektionen die Prognose verschlechtert.<sup>16</sup>

### **5.3. Vergleich CT-Monitoring und MRT-Monitoring**

Bisherige Studien berichten über hohe Komplettdestraktions- und niedrige Rezidivraten der MRT gesteuerten RFA bei der Therapie von primären und sekundären Lebertumoren. In der aktuellen Literatur sind bisher keine Studien mit ähnlicher Patientenzahl publiziert, die das Langzeitüberleben zwischen MRT-Monitoring und CT-Monitoring der RFA bei kolorektalen Lebermetastasen vergleichen. Ein Ziel dieser Arbeit ist die Gleichwertigkeit beziehungsweise die Unterschiede der MRT gesteuerten RFA im Vergleich zur CT gesteuerten RFA bezüglich des Gesamtüberlebens zu untersuchen. Aus dem gemischten Patientenpool wurde entsprechend eine Subgruppenanalyse durchgeführt, die die MR-gesteuerte RFA mit der CT-gesteuerten RFA vergleicht. Diese Patientengruppen zeigten in der „matched“ Analyse keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere in Patientenauswahl, Tumorgroße, Anzahl der exprimierten Metastasen, Anzahl der Sitzungen und Resttumorgewebe nach letzter RFA waren die beiden Gruppen vergleichbar. Limitation dieser Auswertung ist der retrospektive Aspekt der Analyse.

In der MRT-Gruppe ( $n=77$ ) ist das mediane Überleben seit erster RFA 43,2 Monate und in der CT-Gruppe ( $n=146$ ) 28,8 Monate (Abb. 14). Der mediane Überlebensvorteil in der MRT-Gruppe liegt bei 14,4 Monaten. Diese Überlegenheit der MRT gesteuerten RFA lässt sich statistisch allerdings nicht belegen. Der genauere Log Rank-Test, der vornehmlich sensibel auf Unterschiede gegen Ende eines Zeitraums reagiert, hat einen p-Wert von 0,06. Er zeigt eine starke Tendenz, wenngleich die statistische Signifikanz knapp verfehlt wird. Der Wilcoxon-Test, der vornehmlich auf Unterschiede zu Beginn eines Zeitraums sen-

sibel reagiert erbrachte einen p-Wert von 0,16 und ist damit nicht signifikant. Das mediane krankheitsfreie Gesamtüberleben ist in der MRT-Gruppe mit 13,2 Monaten gegenüber der CT-Gruppe mit 7,2 Monaten Jahren verlängert, eine statistische Signifikanz besteht aber nicht ( $p=0,14$ ). Signifikant unterschiedlich ist die beinahe Halbierung der Lokalrezidivrate von 33,6% in der CT-Gruppe auf 14,3% in der MRT-Gruppe ( $p=0,001$ ). Zudem traten in der MRT-Gruppe heterotope neue Lebermetastasen signifikant seltener auf ( $p=0,0007$ ). Vermutlich sind diese Unterschiede in der zuverlässigeren Detektion kleinerer Herde in der MRT begründet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der Ergebnisse das MRT-Monitoring dem CT-Monitoring überlegen ist. Dies zeigt sich vor allem bei der lokalen Kontrolle der Einzelmetastasen, die unter MRT gesteuerter Ablation deutlich weniger rezidivieren. Der mediane Überlebensvorteil der MRT-Gruppe von 14,4 Monaten lässt sich statistisch gesehen zurzeit nicht beweisen. Die Vermutung ist, dass durch eine Vergrößerung der Stichprobe sich dieses beweisen ließe.

## **6. Zusammenfassung**

Nach Schätzungen erkranken weltweit jährlich ungefähr eine Millionen Menschen an kolorektalen Karzinomen und in Deutschland sind sie die zweithäufigste Todesursache bei Tumorerkrankungen mit fast 50.000 Todesfällen jährlich. Da bis zu 60% der Patienten im Verlaufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen entwickeln, die unbehandelt die Prognose auf wenige Monate beschränken, ist die Behandlung dieser zu einem wichtigem, interdisziplinären Behandlungsfokus geworden.<sup>2, 3, 6</sup>

Als kurativer Ansatz ist bisher die Lebermetastasen Chirurgie etabliert, durch sie überleben ungefähr 40% der Patienten 5 Jahre und ungefähr 25% der Patienten 10 Jahre.<sup>8, 12</sup> Dennoch sind nur 15-20% aller Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen geeignete Kandidaten für eine primäre Leberteilresektion. Durch 5-FU, FOLFOX und FOLFIRI können 12,5-28% der Patienten sekundär reseziert werden, diese Patienten haben die gleiche Lebenserwartung wie primär resektable Patienten.<sup>6, 19, 29, 32</sup> In einer neueren Studie sind durch den Zusatz

von Cetuximab 34% der Patienten mit primär nicht resektablen Lebermetastasen in einen resektablen Zustand überführt worden.<sup>17</sup> Kann nach Chemotherapie weiterhin keine Operation durchgeführt werden, können die Patienten entweder weiter chemotherapiert werden oder lokal abladiert werden. Die RFA ist das am weitesten verbreitete thermoablative Verfahren, mit geringer Komplikations- und hoher Erfolgsrate. In den bisher größten Studien über die perkutane RFA von kolorektalen Lebermetastasen sind 5-Jahresüberlebensraten von 17-33% und ein medianes Gesamtüberleben von 31,5-36 Monaten beschrieben worden.<sup>6, 12, 42 - 47</sup>

In der vorliegenden, retrospektiven Studie sind 238 Patienten aus drei erfahrenen Zentren für interventionelle Radiologie zu einem Patientenkollektiv zusammengefasst. Untersucht sind das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und prognostische Faktoren. Außerdem ist untersucht, ob das Gesamtüberleben durch die Wahl der Modalität während der RFA (CT-Monitoring versus MRT-Monitoring) beeinflusst wird.

Das durchschnittliche Patientenalter ist 62,3 Jahre (Median=63 Jahre; Range: 33-89 Jahre) und die Geschlechterverteilung 70% männlich und 30% weiblich. Insgesamt sind 485 Metastasen mit einem mittleren Durchmesser von 23,1 mm (Median: 20 mm; Range: 5-84 mm) in 396 Sitzungen abladiert. Durchschnittlich ist jeder Patient an 2,04 Metastasen behandelt (Median: 2; Range: 1-8). Eine technisch erfolgreiche Ablation ist in 91% der behandelten Metastasen erreicht (445 von 485 Metastasen). Die mediane Nachbeobachtungszeit ist 40,8 Monate (Range: 1-132 Monate).

Das mediane Gesamtüberleben ab erster RFA ist 31,2 Monate und das 1-, 3-, 5- und 10-Jahresüberleben ist 85,1%, 48,5%, 29,5% und 11,1%. Das mediane krankheitsfreie Überleben ist 8,4 Monate und das 1-, 3-, 5- und 7-Jahre krankheitsfreie Überleben ist 44,4%, 20,2%, 12,3% und 8,5%. Dies ist die erste Studie, die 10-Jahresüberlebensraten und 5-Jahre krankheitsfreies Überlebensraten bei perkutaner RFA von kolorektalen Lebermetastasen beschreibt. Die Ergebnisse sind unter Vorbehalt mit den aus der chirurgischen Literatur bekann-

ten Zahlen zu vergleichen. Im Gegensatz zu einem chirurgischen Patientenkollektiv ist hier eine negative Präselektion durch Voroperationen, eine primäre Irresektabilität, eine Chemoprogredienz oder schlechtem Allgemeinzustand getroffen. Die Studie zeigt, dass mit RFA als alleinige Therapie sogar bei nicht operablen Patienten oder im multimodalen Behandlungskonzept eine kurative Behandlung möglich ist.

Bei der Analyse der prognostischen Faktoren zeigt sich die stärkste Signifikanz für restliches Tumorgewebe in der Leber nach RFA ( $p < 0,0001$ ). Das mediane Gesamtüberleben verkürzt sich von 34,8 Monate ohne Resttumorgewebe, auf 22,8 Monate bei Resttumorgewebe. Im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Studien hatte die Anzahl der Metastasen keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Signifikant verkürzt ist das Überleben allerdings für die Patienten, bei denen nicht alle Metastasen abladiert werden ( $p=0,04$ ). Zweitstärkster prognostischer Faktor ist der durchschnittliche Metastasendurchmesser ( $p=0,008$ ). Das Auftreten eines Lokalrezidives und die Anzahl der RFA-Sitzungen haben keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,09$  und  $p=0,13$ ). Daraus ergibt sich, dass die RFA bei kolorektalen Lebermetastasen nur wirkungsvoll ist, wenn das Behandlungsziel eine Komplettablation aller hepatischer Metastasen ist. Die Metastasenanzahl spielte für die Prognose des Gesamtüberlebens bei Komplettablation keine Rolle. Außerdem zeigt sich, anders als in der Metastasen Chirurgie, dass die RFA beliebig wiederholbar ist ohne die Prognose zu verschlechtern. Die Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen verschlechtert ebenfalls die Prognose signifikant ( $p=0,02$ ), das mediane Überleben ist mit 28,8 Monaten bei Patienten mit extrahepatischer Metastasierung insgesamt verlängert im Vergleich zur palliativen systemischen Therapien. Keinen Einfluss auf die Prognose hat eine bereits statt gehabte Leberoperation in der Anamnese; eine Chemotherapie, die jeweilige Medikamentenkombination sowie das Ansprechen vor der ersten RFA und die synchrone Metastasierung.

In dem Patientenkollektiv sind 77 Patienten ausschließlich unter MRT-Monitoring und 146 Patienten ausschließlich unter CT-Monitoring mit RFA behandelt worden. Die Gruppen sind bezüglich Patientenkollektiv, Tumorgröße

und Tumoranzahl nicht signifikant unterschiedlich. In der MRT-Gruppe rezidivieren die Metastasen mit 14,3% signifikant seltener ( $p=0,001$ ) als in der CT Gruppe mit 33,6%. Das mediane Überleben ist in der MRT-Gruppe mit 43,2 Monaten um 14,4 Monate gegenüber der CT-Gruppe verlängert. Diese Überlegenheit im Gesamtüberleben des MRT-Monitorings erbringt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Um dies statistisch zu belegen ist eine wahrscheinlich eine Vergrößerung der Stichprobe nötig.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die multimodale Therapie mit RFA ein kurativer Ansatz sogar bei primär nicht resektablen Patienten möglich ist. Die Effektivität der RFA hängt entscheidend von der Tumorablation der Leber ab. Die Anzahl der Metastasen ist dafür nicht entscheidend, sondern der Durchmesser der Einzelmetastasen. Die perkutane RFA kann beliebig oft wiederholt werden, da weder die Anzahl der Sitzungen noch Lokalrezidive das Überleben beeinflussen. Die MRT gesteuerte RFA ist der CT gesteuerten RFA mit längerem krankheitsfreien Überleben und weniger Lokalrezidiven signifikant und im Gesamtüberleben tendentiell überlegen.

## Literaturverzeichnis

1. Garcia M. Global Cancer Facts & Figures 2007. American Cancer Society. 2007.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
3. Batzler W, Giersiepen K. Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V (Hrsg). 2008.
4. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *Lancet.* 2010 Mar 20;375(9719):1030-47.
5. Wellner UF. Lebermetastasen, Pathogenese und Onkogenese. *Chirurg.* 2010(81):551-6.
6. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Curr Opin Oncol.* 2010 Jul;22(4):364-73.
7. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Dec;33 Suppl 2:S76-83.
8. Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CA Cancer J Clin.* 1999 Jul-Aug;49(4):231-55.
9. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg.* 2009 Sep;250(3):440-8.
10. Memon MA, Beckingham IJ. Surgical resection of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis.* 2001 Nov;3(6):361-73.
11. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004 Jun;239(6):818-25; discussion 25-7.

12. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):493-508.
13. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gonen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2138-46.
14. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases. *Surgery*. 2008 Feb;143(2):259-70.
15. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Takeda K, Nagano Y, et al. Impact of the degree of liver resection on survival for patients with multiple liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg*. 2008 Sep;32(9):2057-69.
16. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, Lanella S, Ribero D, Strub J, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg*. 2009 Dec;13(12):2141-51.
17. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):38-47.
18. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
19. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Levi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1829-35.
20. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):801-9.

21. Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Orsenigo E, Stella M, et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg.* 2008 Jan;32(1):93-103.
22. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):109-17.
23. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer.* 2007 Feb 15;109(4):718-26.
24. Folprecht G, Kohne CH. The role of new agents in the treatment of colorectal cancer. *Oncology.* 2004;66(1):1-17.
25. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1443-51.
26. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):663-71.
27. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
28. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
29. Schmigel W. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008. *Z Gastroenterol.* 2008(46):1-73.

30. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg*. 2007 May;204(5):753-61; discussion 61-3.
31. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.
32. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670-6.
33. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD, 3rd, Dupuy DE, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):728-39.
34. Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D. [Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges]. *Rofo*. 2003 Jan;175(1):20-7.
35. Hansler J, Wissniowski TT, Schuppan D, Witte A, Bernatik T, Hahn EG, et al. Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes after radio-frequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 21;12(23):3716-21.
36. Pereira PL. Actual role of radiofrequency ablation of liver metastases. *Eur Radiol*. 2007 Aug;17(8):2062-70.
37. Pereira PL, Clasen S, Boss A, Schmidt D, Gouttefangeas C, Burkart C, et al. [Radiofrequency ablation of liver metastases]. *Radiologe*. 2004 Apr;44(4):347-57.
38. Rhim H, Yoon KH, Lee JM, Cho Y, Cho JS, Kim SH, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics*. 2003 Jan-Feb;23(1):123-34; discussion 34-6.

39. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003 Feb;226(2):441-51.
40. Omary RA, Bettmann MA, Cardella JF, Bakal CW, Schwartzberg MS, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for the reporting and archiving of interventional radiology procedures. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Sep;14(9 Pt 2):S293-5.
41. Mendiratta-Lala M, Brook OR, Midkiff BD, Brennan DD, Thornton E, Faintuch S, et al. Quality Initiatives: Strategies for Anticipating and Reducing Complications and Treatment Failures in Hepatic Radiofrequency Ablation. *Radiographics*. 2010 May 12.
42. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*. 2001 Oct;221(1):159-66.
43. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol*. 2009 May;19(5):1206-13.
44. Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol*. 2004 Dec;14(12):2261-7.
45. Sorensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol*. 2007 Apr;48(3):253-8.
46. Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I, Pagano E, Fava C, Gandini G. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 Sep-Oct;31(5):948-56.
47. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(10):1748-56.

48. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42(8):945-9.
49. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003 Oct;90(10):1240-3.
50. Otto G, Duber C, Hoppe-Lotichius M, Konig J, Heise M, Pitton MB. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann Surg*. 2010 May;251(5):796-803.
51. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2009 Jun;197(6):728-36.
52. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Kim PN, Won HJ, Kim JC. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):227-32.
53. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg*. 2009 Mar;13(3):486-91.
54. Curley SA. Outcomes after surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. *Semin Oncol*. 2005 Dec;32(6 Suppl 9):S109-11.
55. Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb;26(1B):671-80.
56. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg*. 2007 Oct;246(4):559-65; discussion 65-7.
57. Huppert PE, Trubenbach J, Schick F, Pereira P, Konig C, Claussen CD. [MRI-guided percutaneous radiofrequency ablation of hepatic neoplasms--first technical and clinical experiences]. *Rofo*. 2000 Aug;172(8):692-700.
58. Mahnken AH, Buecker A, Spuentrup E, Krombach GA, Henzler D, Gunther RW, et al. MR-guided radiofrequency ablation of hepatic malignancies at 1.5 T: initial results. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Mar;19(3):342-8.

59. Gaffke G, Gebauer B, Knollmann FD, Helmberger T, Ricke J, Oettle H, et al. Use of semiflexible applicators for radiofrequency ablation of liver tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Mar-Apr;29(2):270-5.
60. Clasen S, Boss A, Schmidt D, Schraml C, Fritz J, Schick F, et al. MR-guided radiofrequency ablation in a 0.2-T open MR system: technical success and technique effectiveness in 100 liver tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Oct;26(4):1043-52.
61. Terraz S, Cernicanu A, Lepetit-Coiffe M, Viallon M, Salomir R, Mentha G, et al. Radiofrequency ablation of small liver malignancies under magnetic resonance guidance: progress in targeting and preliminary observations with temperature monitoring. *Eur Radiol*. 2010 Apr;20(4):886-97.
62. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Sollner O, Mack MG. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology*. 2004 Feb;230(2):450-8.
63. Boutros C, Somasundar P, Garrean S, Saied A, Espat NJ. Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: review of the literature and critical analysis. *Surg Oncol*. 2010 Mar;19(1):e22-32.
64. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):171-8.
65. Parmentier H, Melodelima D, N'Djin A, Chesnais S, Chapelon JY, Rivoire M. High-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal liver metastases during an open procedure: study on the pig. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):129-36.
66. Park MY, Jung SE, Cho SH, Piao XH, Hahn ST, Han JY, et al. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for treating liver metastasis from colon and stomach cancer. *Int J Hyperthermia*. 2009 May;25(3):180-8.
67. Pereira P DM, Helmberger T, Lubienski A, Tacke J. Perkutane bildgesteuerte Leber-Tumorthherapie mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA). 2003 [cited; Available from: <http://www.degir.de/BrennpunktRoefo300304.pdf>

68. Machi J, Oishi AJ, Sumida K, Sakamoto K, Furumoto NL, Oishi RH, et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J*. 2006 Jul-Aug;12(4):318-26.
69. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 1;23(7):1358-64.
70. Pereira PL, Clasen S, Burkart C, Hartmann JT, Teichmann R. Combination of MR-guided radiofrequency (RF) Ablation and neoadjuvant-adjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases: A prospective phase II study. *Radiology (Suppl)*. 2005 237:70

## **Danksagung**

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. C. D. Claussen und Herrn Prof. Dr. med. P. L. Pereira für die Überlassung des Themas. Herrn Prof. Dr. med. P. L. Pereira als Betreuer dieser Arbeit danke ich besonders für sein hohes Engagement und ständiges Interesse am Fortschritt dieser Arbeit. Die intensive, freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung haben maßgeblich zur Beendigung dieser Dissertation beigetragen.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Klaus Dietz, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir das Medizinstudium ermöglicht hat und Anna Wohlfarth, die mich stets unterstützt hat.