

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Langzeitüberleben und Lebensqualität nach MR- gesteuerter
Radiofrequenzablation (RFA) hepatischer Metastasen**

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

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

vorgelegt von

Wessling, Daniel

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Clasen

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Thiel

Tag der Disputation: 24.10.2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1 Grundlagen der Metastasierung	8
1.2 Bedeutung hepatischer Metastasierung	11
1.3 Therapeutische Optionen bei hepatischer Metastasierung.....	12
1.3.1 Therapeutische Optionen bei hepatischer Metastasierung beim CRC	12
1.3.1.1 Chemotherapie	13
1.3.1.2 Chirurgische Resektion	13
1.3.1.3 Thermoablative Verfahren	14
1.3.1.3.1 Kryoablation.....	14
1.3.1.3.2 Mikrowellenablation	15
1.3.1.3.3 Laserablation	16
1.3.1.3.4 Radiofrequenzablation	16
1.3.1.3.4.1 Technische Voraussetzungen.....	17
1.3.1.3.4.2 Indikationsstellung und Kontraindikationen der thermoablativen Verfahren	19
1.3.1.3.4.3 (Neo)adjuvante Chemotherapie bei RFA	21
1.3.1.3.4.4 Die Ablationszone.....	22
1.3.1.3.4.5 Prognose und Überleben nach RFA bei CRC Patientinnen und Patienten.....	22
1.3.1.3.5 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	23
1.3.1.3.5.1 Technisches Prinzip	23
1.3.1.3.5.2 Effektivität und Überleben nach TACE.....	24
1.3.1.3.6 Weitere Therapieoptionen.....	24
1.4 Radiologisch interventionelle Therapiekonzepte bei hepatischer Metastasierung verschiedener Tumoren	25
1.4.1 Interventionelle Therapieverfahren bei hepatisch metastasiertem Mammakarzinom.....	26
1.4.2 Ablative Therapiekonzepte bei neuroendokrinen Neoplasien.....	27
1.4.3 Ablative Konzepte beim hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom ...	28
1.4.4 Ablative Konzepte bei hepatisch metastasiertem Melanom.....	29
2. Material und Methoden	30
2.1 Patientenkollektiv	30
2.2 Datenerhebung	30

2.3	Lokale und extrahepatische Tumormanifestation	32
2.4	Ablationszone	32
2.5	Primärtumor	33
2.6	Datenanalyse	33
2.6.1	Überlebensanalyse nach letzter durchgeführter RFA	33
2.6.1.1	Überleben nach Tumorentität	34
2.6.1.2	Rezidivfreies Überleben (Ablationszone)	34
2.6.1.3	Rezidivfreies Überleben (hepatisch)	35
2.6.1.4	Rezidivfreies Überleben nach Metastasenlokalisation.....	35
2.6.1.5	Überleben nach Altersgruppen.....	35
2.7	Andere Therapien vor RFA	35
2.8	Verträglichkeit der RFA	36
2.8.1	Pflegebedürftigkeit nach RFA	36
3.	Ergebnisse	37
3.1	Weitere Therapien vor erster RFA.....	37
3.2	Gesamtüberleben nach MRT-gesteuerter RFA.....	37
3.3	Überlebenszeit nach Tumorentität	39
3.4	Überleben nach maximaler Metastasengröße	46
3.5	Rezidivfreies Überleben	52
3.5.1	Lokalrezidiv im Bereich der Ablationszone	52
3.5.1.1	Lokalrezidiv unter Einschluss unvollständig abladiertes Läsionen ..	52
3.5.1.2	Lokalrezidiv bei Ausschluss unvollständiger abladiertes Läsionen..	55
3.5.2	Hepatisches Rezidiv	57
3.5.3	Fernrezidiv	60
3.6	Rezidivwahrscheinlichkeit nach Tumorlokalisation.....	61
3.7	Patientenalter	65
3.7.1	Altersverteilung	65
3.7.2	Überleben nach Alter.....	67
3.8	Lebensqualität nach RFA.....	68
3.9	Pflegebedürftigkeit nach RFA	69
4.	Diskussion	72

4.1	Gesamtüberleben nach MRT-gesteuerter RFA bei metastasierter Tumorerkrankung als therapeutische Alternative.....	72
4.2	Einfluss der TumorgroÙe auf das Gesamtüberleben.....	77
4.3	Rezidivfreies Überleben	78
4.3.1	Ablationszonenrezidiv	78
4.3.2	Hepatisches Rezidiv	79
4.4	Rezidivwahrscheinlichkeit nach Metastasenlokalisation.....	79
4.5	Alter als prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben.....	80
4.6	Verträglichkeit der MRT-gesteuerten RFA	81
5.	Zusammenfassung.....	84
6.	Literaturverzeichnis.....	86
7.	Erklärungen zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	94
8.	Veröffentlichungen.....	95
9.	Danksagung.....	96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRT-gesteuerte RFA bei einem Patienten mit hepatisch metastasiertem CRC	19
Abbildung 2: MRT-Bilder einer 63-jährigen Patientin mit hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom.	21
Abbildung 3: Patientinnen- und Patientenkollektiv und Exklusionskriterien.....	31
Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit nach letzter MRT-gesteuerter RFA bei hepatischer Metastasierung.....	38
Abbildung 5: Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Tumorentitäten.....	40
Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit nach letzter durchgeführter RFA, unterteilt nach Tumorentitäten.....	41
Abbildung 7: Ausfallwahrscheinlichkeit nach Tumorentitäten	45
Abbildung 8: Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach maximaler Läsionsgröße	46
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach abladiertem Läsionsgröße	48
Abbildung 10: Ausfallwahrscheinlichkeit nach Metastasengröße	51
Abbildung 11: Ausfallkurve Ablationszonenrezidiv	52
Abbildung 12: Resttumorgewebe bei Zustand nach RFA.....	54
Abbildung 13: Ablationszonenrezidiv 1 Jahr nach RFA.	55
Abbildung 14: Ausfallkurve Ablationszonenrezidiv	56
Abbildung 15: Ausfallkurve hepatisches Rezidiv.....	57
Abbildung 16: Hepatisches Rezidiv bei einem zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht verstorbenen Patienten bei hepatisch metastasiertem Kolonkarzinom	59
Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidivs.	60
Abbildung 18: Metastasenlokalisierung nach Lebersegmenten	61
Abbildung 19: Rezidivwahrscheinlichkeit der Ablationszone nach Tumorlokalisierung	63
Abbildung 20: Altersverteilung der behandelten Patientinnen und Patienten.	65
Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Alter.	67
Abbildung 22: Pflegebedürftigkeit 6 Monate nach letzter RFA.	69

Abbildung 23: Ausfallkurve Pflegebedürftigkeit in Monaten. 70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Verteilung Therapien vor erster durchgeführter RFA.....	37
Tabelle 2: 1-,2-,5-,7- und 10-Jahresüberleben nach letzter MRT-gesteuerter RFA ..	39
Tabelle 3: Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Tumorentitäten	40
Tabelle 4: Mittleres Überleben in Monaten und Überlebenschancen nach Tumorentitäten.....	42
Tabelle 5: Überleben nach Tumorentitäten in Monaten	42
Tabelle 6: Überlebenschancen nach Tumorentität im Vergleich.....	43
Tabelle 7: Alternative Lebenszeitparametrisierung nach Tumorentität	44
Tabelle 8: Numerische Auflistung der Patientinnen und Patienten nach maximaler Läsionsgröße.....	46
Tabelle 9: Übersicht aller RFA-Sitzungen	47
Tabelle 10: Mittleres Überleben nach maximaler Läsionsgröße in Monaten.....	48
Tabelle 11: Überleben nach maximaler Läsionsgröße in Monaten	49
Tabelle 12: Überlebenschancen in % nach maximaler Läsionsgröße	49
Tabelle 13: Alternative Parametrisierung nach maximaler Läsionsgröße.....	50
Tabelle 14: Status der Ablationszone in Bezug auf Lokalrezidive.....	52
Tabelle 15: Rezidivwahrscheinlichkeit in % an der Ablationszone	53
Tabelle 16: Häufigkeit Rezidive pro abladiertes Läsion.....	56
Tabelle 17: Rezidivwahrscheinlichkeit in % an der Ablationszone unter Ausschluss unvollständig abladiertes Läsionen.....	56
Tabelle 18: Rezidivwahrscheinlichkeit hepatisch	58
Tabelle 19: Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Fernrezidivs.....	60
Tabelle 20: Metastasenlokalisierung nach Lebersegmenten.....	62
Tabelle 21: Rezidivwahrscheinlichkeit der Ablationszone nach Tumorlokalisierung. ..	64
Tabelle 22: Altersverteilung in Jahren.....	66
Tabelle 23: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten RFA in Gruppen.	67
Tabelle 24: Alternative Parametrisierung zum Zeitpunkt der ersten RFA in Gruppen.	68
Tabelle 25: Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Pflegebedürftigkeit 6 Monate nach erster RFA.	70

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CLM	Kolorektale Lebermetastasen
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
ErbB2	Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2
FOLFIRI	Fluoruracil, Leucovorin und Irinotecan
FOLFOX	Fluoruracil, Leucovorin und Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Irinotecan
GEP-NEN	Gastropankreatische neuroendokrine Neoplasie
GHz	Gigahertz
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
i.d.R.	in der Regel
LTX	Lebertransplantation
MIF	Macrophage inhibition factor
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NKG2D	Natural killer group 2D
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
Tab	Tabelle
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TRKB	Tropomyosin receptor kinase B
US	Ultraschall
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
Nd-YAG	Neodymium-Yttrium-Granat-Laser
XELOX	Capecitabin und Oxaliplatin

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der Metastasierung

Der Begriff Metastasierung beschreibt einen Vorgang bei bösartigen Tumoren, bei dem sich entartete Zellen des primären Malignoms durch verschiedene Transportmechanismen an anderen Orten des Körpers absiedeln. Als Transportmedium nutzen die vitalen Tumorzellen dabei primär die Lymphbahnen und die Blutgefäße des Körpers. Im Nachfolgenden werden einige Schritte erläutert, die eine solche Zellmigration ermöglichen. Nach einer Invasion des umliegenden Gewebes, und damit auch der darin befindlichen Leitungsstrukturen, kommt es zu einer Zirkulation der Tumorzellen, entweder lymphogen oder hämatogen, und schließlich über Extravasation zu einer Absiedelung in der Peripherie (Zeeshan and Mutahir, 2017). Die hämatogene Metastasierung kann dabei zu einer unmittelbaren Kolonisation peripherer Organstrukturen führen, während eine lymphogene Metastasierung mit einem Tumorbefall der Lymphknotenstationen des Körpers und sekundär einem Eintritt in den Blutkreislauf einhergehen kann (Chambers, Groom et al., 2002).

Bis es zu einer solchen manifesten Tumorzellkolonisation in der Peripherie kommen kann, bedarf es jedoch einiger komplexer Vorgänge sowie ein Überleben der Tumorzellen während des Transportvorgangs. Die Tumorzellen sind für ihr Überleben unter anderem auf die Integrin-vermittelte-Adhäsion an die extrazelluläre Matrix angewiesen. Sobald sich die Zellen vom Tumorzellverbund lösen, gehen viele der Zellen aufgrund des Adhäsionsverlust in Apoptose (Guo and Giancotti, 2004). Nur <0,01 % der zirkulierenden Tumorzellen manifestieren sich auch morphologisch als Fernmetastasen, während der Großteil der Zellen bereits aufgrund des mechanischen Stresses im Gefäßsystem, insbesondere in kleinkalibrigen Gefäßen, geschädigt wird und konsekutiv in Apoptose geht oder für das Immunsystem angreifbar wird. Des Weiteren verhindern das Mikromilieu des Blutes und das Immunsystem des Körpers ein Überleben der Mehrzahl entarteter Zellen (Guo and Giancotti, 2004). Daher überleben vor allem jene Zellen, die in der Lage sind, sich vor mechanischem Stress zu schützen, dem Mikromilieu anzupassen, eine Apoptoresistenz zu entwickeln, dem Immunsystem zu entfliehen und ihr eigenes Wachstum bzw. ihre Differenzierung selbst zu fördern.

Dies wird den Tumorzellen über eine vermehrte stressinduzierte ATP-Synthese (Furlow, Zhang et al., 2015), die Aktivierung des Wnt-Signalweges oder der Rezeptor-

Tyrosinkinase erb-b2 (ErbB2) oder Tropomyosin receptor kinase B (TRKB) als bekannte anti-apoptotische Mechanismen in zirkulierenden Tumorzellen ermöglicht (Strilic and Offermanns, 2017).

Neben dem Schutz vor Apoptose können sich zirkulierende Tumorzellen vor den intravasalen mechanischen Einflüssen schützen; als besonders effektive Methode ist hier die Ausbildung intrazellulärer Mikroaggregate aus Tumorzellen und Thrombozyten zu nennen (Gil-Bernabé, Lucotti et al., 2013).

Zudem haben Tumorzellen Mechanismen entwickelt, um sich vor dem körpereigenen Immunsystem, insbesondere NK-Zellen, zu schützen (Strilic and Offermanns, 2017).

Die zirkulierenden Tumorzellen, die den Transport bis in die kleinsten Kapillaren überleben, können dort mittels Extravasation das jeweilige Organ infiltrieren oder nach primärem Haften am Endothel dort zunächst proliferieren und schließlich zu einer Ruptur kleinster Gefäße mit nachfolgender Tumorzellverteilung führen (Nguyen, Bos et al., 2009). Die Extravasation der zirkulierenden Tumorzellen ist im Knochenmark und der Leber aufgrund des diskontinuierlichen Endothels der Gefäße mit transzellulären Poren und der damit reduzierten interzellulären Barrieren erleichtert. Dies konnte z.B. bei der hepatischen Metastasierung neuroendokriner Tumoren belegt werden, wo die Tumorzellen durch das diskontinuierliche Endothel passieren und aus dem Disse-Raum schließlich in die Hepatozyten gelangen konnten (Goswamee, Arunachalam et al., 2015). Die Infiltration eines Gewebes allein führt jedoch noch nicht zur Manifestation von Metastasen. Die in einem neuen Mikromilieu befindlichen Tumorzellen müssen hierzu am Infiltrationsort zunächst überleben und schließlich durch Proliferation und Koloniebildung einen neuen tumorösen Zellverbund bilden (Nguyen, Bos et al., 2009). Da jedes Gewebe eine andere Beschaffenheit aufweist, sind die Voraussetzungen und Anforderungen an die Kolonisation für jedes Organ spezifisch und können durch die Hochregulation bestimmter Gene, die als Metastasen-Virulenzgene bezeichnet werden, ermöglicht werden (Nguyen, Bos et al., 2009). Osteoblastische Metastasen des Prostatakarzinoms z.B. produzieren vermehrt TGF-beta2, wodurch nicht nur die Aktivität der Osteoblasten, sondern auch die eigene Zellproliferation angeregt wird (Mundy, 2002). Auch bei den selteneren kutanen Metastasen gibt es Anhaltspunkte für spezifische Andockmechanismen der Tumorzellen. Möglicherweise nutzen die Tumorzellen dabei Chemokinrezeptoren für die Kolonisation (Kovács, Hegedus et al., 2013). Die Leber ist

dabei eines der Organe, in denen es mit am häufigsten zur Metastasenabsiedlung kommt. Ein Grund dafür ist die duale Blutversorgung, zum einen arteriell über die Arteria hepatica propria, zum anderen venös durch die Vena portae hepatis. Folglich passieren Tumorzellen, die auf hämatogenem Weg transportiert werden und deren Organe Anschluss an den enterohepatischen Kreislauf haben, die Leber. Auch in der Leber gibt es Hinweise darauf, dass die Kolonisation der Tumorzellen durch die Produktion bestimmter Faktoren zumindest erleichtert, wenn nicht sogar erst ermöglicht wird. In Mausmodellen konnte die Hochregulation des MIF (macrophage inhibition factor) im Rahmen der hepatischen Metastasierung identifiziert werden. Dieser schützt die Tumorzellen vor der Rekrutierung von Makrophagen und somit vor der Phagozytose (Costa-Silva, Aiello et al., 2015).

Die Kolonisation der Leber im Rahmen einer malignen Erkrankung folgt im Wesentlichen dem zuvor beschriebenen Prinzip: Nach Erreichen der Leber über die Pfortader erfolgt die Extravasation der Tumorzellen ins Gewebe, wo diese zunächst im hypoxischen Milieu überleben müssen und anschließend mittels Angiogenese eine selbstständige Blutzufuhr herstellen (Bocuk, Wolff et al., 2017). Die Endothelzellen der Sinusoide sind in der Lage tumoreigene Enzyme, wie die Phosphodiesterase oder Autaxine, mittels Endozytose zu degradieren, zu eliminieren oder selbst eine Entzündungsreaktion zu initiieren und infolgedessen zytotoxische Enzyme, wie Stickstoffmonoxid (NO), freizusetzen, die zu einem Abtöten der Tumorzellen führen. Auf der anderen Seite benötigen die Tumorzellen die Endothelzellen als Andockstation und sind in der Lage über die Aktivierung von Endothelzellen eine vermehrte Expression wichtiger Adhäsionsmoleküle wie vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) und platelet cell adhesion molecule (PECAM) zu initiieren (Clark, Ma et al., 2016). Es bedarf schließlich einer Andockstation für die zirkulierenden Tumorzellen im Organ. In der Leber dienen dazu neben den Lebersinusoidzellen auch die Hepatozyten selbst. Möglicherweise sind die Lebersinusoidzellen dabei selbst an der Hochregulation der Moleküle, die eine Zell-Zell-Interaktion überhaupt erst ermöglichen, beteiligt (Brodt, 2016). Diese Zell-Zell-Interaktion wird in einer noch nicht vollständig verstandenen und komplexen Kaskade unter anderem durch von Makrophagen und Endothelzellen freigesetzten Molekülen

ermöglicht (Aarons, Bajenova et al., 2007). Die Tumorzellen nutzen dabei teilweise gänzlich unterschiedliche Moleküle, viele Tumorzellen nutzen jedoch die Re-expression von E-Cadherinen (Clark, Ma et al., 2016). Sofern der mechanische Stress in den Lebersinusoiden nicht zum Absterben der Tumorzellen führt, sind die lebereigenen Makrophagen (Kupffer-Zellen) zur Phagozytose der Tumorzellen fähig. Parallel versuchen die NK-Zellen eine Zytolyse der fremden Zellen zu induzieren (Brodt, 2016). In Tierversuchen konnte dabei insbesondere den NK-Zellen eine tragende Rolle in der Tumorzellabwehr zugeschrieben werden, wobei deren Anzahl in direktem Zusammenhang mit der Anzahl der sich manifestierenden Metastasen zu stehen scheint (Brodt, 2016, Takehara, Uemura et al., 2007). Zusammenfassend beeinflussen die insgesamt noch wenig verstandenen und komplexen intrahepatischen Zell-Zell-Interaktionen sowie das Mikromilieu wesentlich die hepatische Metastasierung.

1.2 Bedeutung hepatischer Metastasierung

Im Falle einer Diagnosestellung einer malignen Tumorerkrankung stellt sich die Frage nach einer möglichen Metastasierung. Das Auftreten hepatischer Metastasen kann dabei prognoseentscheidend für die Patientinnen und Patienten sein. Die meisten der hepatischen Metastasen sind Absiedlungen von Karzinomen, gefolgt von Melanomen und Sarkomen (de Ridder, de Wilt et al., 2016). Vor allem Adenokarzinome des Gastrointestinaltraktes neigen zur Bildung hepatischer Metastasen. Die meisten der diagnostizierten hepatischen Metastasen mit histologischer Differenzierung eines Adenokarzinoms sind Absiedlungen kolorektaler Karzinome, gefolgt vom Pankreaskarzinom, Mammakarzinom und Magenkarzinom (Kasper, Drebber et al., 2005). Weitere Tumorentitäten, die zu hepatischen Absiedlungen neigen, sind das Bronchialkarzinom und neuroendokrine Neoplasien (NEN).

Das Auftreten einer hepatischen Metastasierung hat wesentlichen Einfluss auf die Gesamtprognose. Beim kolorektalen Karzinom (CRC) beträgt die 5-Jahresüberlebensrate, kombiniert für alle Stadien und ohne weitere Subdifferenzierung, 67 % für Rektumkarzinome und 63 % für Kolonkarzinome (Siegel, Miller et al., 2020). Im Falle von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (CLM) verschlechtert sich das 5-Jahres-Überleben auf 38,5 % (Kanas, Taylor et al., 2012). In mehr als der Hälfte

der Patientinnen und Patienten mit CLM, die an der Grunderkrankung versterben, kann die hepatische Metastasierung als führende Todesursache identifiziert werden (Helling and Martin, 2014). In 20 % der Fälle bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines metastasierten Mammakarzinoms versterben, ist Leberversagen die Todesursache (Zinser, Hortobagyi et al., 1987).

Das Vorliegen einer hepatischen Metastasierung kann dabei Ausdruck einer systemischen Erkrankung mit möglicherweise bestehenden weiteren Absiedlungen in anderen Organen sein. In einigen Fällen, insbesondere bei Vorliegen von CLM, kann die Erkrankung jedoch auch auf die Leber begrenzt sein. Diese mittels bildgebender Untersuchungen und gegebenenfalls Probeentnahmen vorzunehmende Differenzierung kann für die Patientinnen und Patienten therapieentscheidend und somit auch prognoseführend sein. Da einzelne Tumorzellen oder kleinere Zellverbände in bildgebenden Verfahren nicht sichtbar gemacht werden können, sind auch Kenntnisse aktueller Studien, die z.B. beim Magenkarzinom ein häufigeres Auftreten extrahepatischer Metastasen nach kurativ intendierter chirurgischer Resektion belegen, von großer Wichtigkeit für die Planung der Nachsorgeuntersuchungen und möglicher systemischer Therapieansätze (Oguro, Imamura et al., 2016).

1.3 Therapeutische Optionen bei hepatischer Metastasierung

1.3.1 Therapeutische Optionen bei hepatischer Metastasierung beim CRC

Eine Vielzahl von Patientinnen und Patienten weist bereits bei Erstdiagnose eine hepatische Metastasierung auf (van der Geest, Lam-Boer et al., 2015). Insgesamt steht eine Vielzahl therapeutischer Optionen zur Verfügung. Neben der chirurgischen Resektion und einer systemisch oder lokal applizierten Chemotherapie kommen zunehmend auch neuere mikroinvasive Verfahren zum Einsatz, insbesondere bei multimorbiden Patientinnen und Patienten und bei hohem perioperativem Risiko.

Aufgrund der individuellen Tumorbilogie unterscheiden sich auch die therapeutischen Optionen je nach Primarius. Zudem werden zunehmend die patientenindividuelle Tumorbilogie und die Genetik des Malignoms mit in eine individualisierte Therapieplanung einbezogen. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen erfolgt üblicherweise in einem multidisziplinären Tumorboard.

1.3.1.1 Chemotherapie

Für die systemische Chemotherapie bei CLM stehen verschiedene Therapieregime zur Verfügung. Die gängigsten Therapieregime sind FOLFOX (Fluoruracil, Leucovorin und Oxaliplatin), FOLFIRI (Fluoruracil, Leucovorin und Irinotecan), FOLFOXIRI (Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Irinotecan) und XELOX (Capecitabin und Oxaliplatin), jeweils möglicherweise kombiniert mit Cetuximab oder Bevacizimab (Kow, 2019).

Die systemische Therapie kann neo-adjuvant (vor der chirurgischen Therapie), adjuvant (nach der operativen Therapie), oder palliativ erfolgen. Bei primär resektablen Lebermetastasen ist eine neo-adjuvante oder adjuvante Chemotherapie indiziert, um das anschließende Rezidivrisiko zu minimieren.

Bei primär nicht resektablen Lebermetastasen soll die Tumormasse durch die systemische Therapie reduziert werden, um eine anschließende Resektion zu ermöglichen (Valderrama-Treviño, Barrera-Mera et al., 2017).

1.3.1.2 Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion der CLM ist ein kurativer Ansatz, bei dem das komplette Tumorgewebe entfernt werden soll, sog. R0-Resektion. Die Resektabilität ist unter anderem vom postoperativ verbleibenden Lebervolumen abhängig. Je nach Organfunktion und Begleiterkrankungen sollten postoperativ 20-40 % des Gesamtlebervolumens verbleiben, um eine ausreichende Leberfunktion zu gewährleisten (Maher, Ryan et al., 2017). Präoperativ besteht die Möglichkeit einer gezielten Embolisation der zu resezierenden Pfortaderäste, um so eine Hypertrophie der verbleibenden Lebersegmente und somit einen chirurgischen Ansatz zu ermöglichen (Imamura, Shimada et al., 1999). Ziel ist eine R0-Resektion, wobei ein zusätzlicher Sicherheitsabstand von 1 mm keine signifikanten Auswirkungen auf das Langzeitüberleben zu haben scheint (Adam, de Gramont et al., 2015). Die Resektion der Lebermetastasen kann offen chirurgisch oder laparoskopisch erfolgen. Eine begleitende neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie über 3-6 Monate wird zusätzlich empfohlen, um möglicherweise mikroskopisch verbliebene Tumorzellen zu eliminieren. Das 10

Jahres-Überleben von Patientinnen und Patienten nach chirurgischer Resektion bei CRC beträgt ca. 25 % (Abbas, Lam et al., 2011, Creasy, Sadot et al., 2018, Tomlinson, Jarnagin et al., 2007).

1.3.1.3 Thermoablative Verfahren

Neben der chirurgischen Resektion besteht die Möglichkeit, insbesondere bei lokalisiertem Krankheitsgeschehen, perkutane, laparoskopische oder perioperative ablative Verfahren zur gezielten Therapie der hepatischen Metastasen zu verwenden. Diese Verfahren eignen sich vor allem bei multimorbiden Patientinnen und Patienten, Patientinnen und Patienten mit oligo-metastasierter Erkrankung bei gut perkutan zugänglichen Lebermetastasen sowie für Patientinnen und Patienten mit kleineren Leberläsionen. Die unterschiedlichen ablativen Verfahren werden im Folgenden aufgeführt.

1.3.1.3.1 Kryoablation

Die perkutane Kryoablation nutzt den Joule-Thompson-Effekt, wonach Gase nach schneller Ausdehnung eine rasche Temperaturänderung erfahren. Üblicherweise verwendet man Argon, welches sich bei Ausdehnung auf bis zu -160°C abkühlt (Niu, Li et al., 2014). Zunächst wird ein Applikator perkutan unter Kontrolle mittels Sonographie (US), Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) an den zu behandelnden Tumor gebracht, wobei sich das Gas in einer speziellen Expansionskammer ausdehnen kann und anschließend an der Applikatorspitze eine Art Eisball formt. Der Wirkmechanismus der Kryoablation ist nicht abschließend geklärt. Das Abkühlen des hepatischen Gewebes führt zu einer Dehydratation der Zellen durch extrazelluläre Eiskristalle und folglich durch Osmose zu einer Zellschrumpfung. Durch das schnelle Abkühlen bilden sich auch intrazelluläre Eiskristalle, die über Schädigung der Organellen und der Zellmembran zur direkten Zellschädigung führen (Yiu, Basco et al., 2007). Nach der schnellen Abkühlung erfolgt durch Instillation von Helium, welches sich bei schneller Applikation rasch erwärmt, ein sehr schneller Tauvorgang, wodurch Wasser in den hyperosmolaren Intrazellularraum strömt und zu einer Zellschwellung, und zu einer weiteren Zellschädigung, führt. Eine Erwärmung der Sonde durch elektrischen Strom ist ebenfalls möglich. Durch das nun vermehrt im

Intrazellulärraum befindliche Wasser kann die Effektivität bei einer erneuten Argonapplikation verbessert werden (Gage, Guest et al., 1985, Yiu, Basco et al., 2007). Die Anwendung der Kryoablation bei hepatischen Malignomen wurde aufgrund des Auftretens eines Kryoschocks als potenzielle unerwünschte Nebenwirkung zwischenzeitlich kaum noch durchgeführt. Verglichen mit der ebenfalls perkutan durchzuführenden Radiofrequenzablation zeigt die Kryoablation ähnlich gute Ergebnisse bei der Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC), während eine Empfehlung oder Aussage zum Therapieansprechen hepatischer Metastasen noch nicht abschließend möglich ist (Mahnken, König et al., 2018). Bisherige Studien zeigen ein 5-Jahres-Überleben nach Kryoablation bei CLM von 19-25 % (Aarons, Bajenova et al., 2007, Niu, Li et al., 2014, Petre and Sofocleous, 2017).

Als Alternative zu Argon sieht bei ähnlichem Wirkmechanismus flüssiger Stickstoff zur Verfügung (Bala, Riemsma et al., 2013, Baust, Gage et al., 2014).

1.3.1.3.2 Mikrowellenablation

Bei der Mikrowellenablation (MWA) werden Hochfrequenzwellen zwischen 915 MHz und 2,45 GHz verwendet, um Wassermoleküle in Bewegung zu bringen und durch die Reibung der einzelnen Moleküle Hitze zu erzeugen, wodurch im Gewebe eine Koagulationsnekrose induziert wird (Lubner, Brace et al., 2010, Petre and Sofocleous, 2017). Daher lassen sich wasserreiche, solide Organe besser erhitzen als wasserarmes Fettgewebe (Brace, 2009). Verglichen mit der RFA sind höhere Temperaturen möglich, da das Interventionsverfahren unabhängig von der steigenden Gewebeimpedanz während der Intervention ist, wodurch die Gesamtzeit der Intervention verkürzt wird. Hepatisch kam die MWA erstmal 1986 im Rahmen einer Leberbiopsie zum Einsatz (Vogl, Farshid et al., 2013). Die MWA wird üblicherweise perkutan sonographisch- oder CT-gesteuert durchgeführt. Eine MRT gesteuerte Durchführung der MWA ist bisher spezialisierten Zentren vorbehalten, kann jedoch die Genauigkeit der Intervention bei verbessertem Weichteilkontrast, insbesondere für kleine Läsionen, im Vergleich zur CT und zur Sonographie weiter verbessern (Weiss, Winkelmann et al., 2020, Winkelmann, Gohla et al., 2020). Die MWA erreicht dabei ein mit der hepatischen Resektion vergleichbares Gesamtüberleben, ein vergleichbares rezidiv-freies Überleben und eine vergleichbare Rate an Lokalrezidiven bei hepatischen Malignomen (Glassberg, Ghosh et al., 2019). Im

Vergleich zur Radiofrequenzablation (s.u.) zeigen sich nach Ablation hepatischer Metastasen in den ersten 5 Jahren ähnliche Überlebensraten sowie vergleichbare Lokalrezidivraten (Petre and Sofocleous, 2017). Zur abschließenden Evaluation sind jedoch weitere Studien nötig.

1.3.1.3.3 Laserablation

Neben der Kryoablation und der MWA steht auch die Laserablation als weiteres thermoablatives Verfahren zur Behandlung hepatischer Metastasen zur Verfügung. Das Verfahren wurde zunächst in tierexperimentellen Studien getestet und dann erstmals bei Patientinnen und Patienten mit hepatischen Tumoren angewendet (Van Hillegersberg, Kort et al., 1992). Bereits damals zeigte sich ein gutes medianes Überleben von 39,33 Monaten bei Patientinnen und Patienten mit CLM (Puls, Langner et al., 2009, Vogl, Mack et al., 1999).

Bei der Laserablation erfolgt eine Umwandlung von Lichtenergie in Wärme, die mittels eines mit Kochsalz gekühlten Applikators aus Quartz-Fäden im Malignom eine Koagulationsnekrose induziert (Pacella, Francica et al., 2011). Dafür wurden zunächst Neodymium-Yttrium-Granat-Laser (Nd-YAG) verwendet, während inzwischen auch Dioden-Laser zum Einsatz kommen. Dabei unterscheiden sich die Laser auch in der Wellenlänge. Während Nd-YAG-Laser eine Wellenlänge von 1064 nm verwendet, genügen bei Dioden-Lasern bereits 800-980 nm (Gough-Palmer and Gedroyc, 2008, Wyman, Whelan et al., 1992).

Im Vergleich zu anderen thermoablativen Verfahren, ist die Laserablation nur wenig untersucht, sodass die Gesamtstudienlage noch überschaubar ist (Sartori, Di Vece et al., 2017).

1.3.1.3.4 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine Behandlungsmethode, bei der man die Stromleitfähigkeit des Gewebes nutzt, um Wärme zu erzeugen. Dabei wird ein elektrischer Stromkreis durch den gesamten Körper geschaffen (Brace, 2009). Bei der RFA kann zwischen einem monopolaren Verfahren mit einer interstitiellen Elektrode und einer Oberflächenelektrode sowie bipolaren Verfahren mit multiplen interstitiellen Elektroden unterschieden werden. Das bipolare Verfahren ermöglicht eine stärkere

Erhitzung des Gewebes zwischen den Elektroden und ist weniger abhängig von der Hintergrundleitfähigkeit des Gewebes, während mit dem unipolaren Verfahren ein größerer Bereich um die Elektrode erhitzt werden kann. Zudem werden bei der bipolaren RFA keine Neutralelektroden benötigt (Brace, 2009). Eine modifizierte Variante der bipolaren RFA ist die multipolare RFA, die größere Koagulationsareale ermöglicht (Clasen, Schmidt et al., 2006, Lin, Cheng et al., 2016). Die Temperaturerhöhung im Gewebe beruht dabei auf dem Prinzip, dass die der Elektrode benachbarten Ionen versuchen, sich möglichst rasch mit dem Wechselstrom auszurichten, es entsteht Reibungswärme (Prater and Zayas, 2020). Das Gewebe wird auf maximal 60-100°C erhitzt, wodurch eine Koagulationsnekrose induziert wird. Im Gegensatz zur Mikrowellenablation ist man bei der RFA stärker auf die thermische Leitfähigkeit des Gewebes angewiesen. Der Kühlungseffekt großer Gefäße kann bei benachbarten Läsionen zu einer inkompletten Ablation führen (Lewis and Hubbard, 2011). Die RFA bedient sich vermehrt der thermischen Leitfähigkeit des Gewebes in die Peripherie, während bei der MWA überwiegend eine direkte Erhitzung des zu behandelnden Gewebes erfolgt. Dies hat zur Folge, dass der Kühlungseffekt bei der MWA nur eine untergeordnete Rolle spielt. Eine Enge Lagebeziehung zu größeren Gefäßen kann daher eine Kontraindikation für eine RFA darstellen. Als alternative Option kann bei Metastasen in Gefäßnähe die MWA zum Einsatz kommen, wobei es hier ein höheres Thromboserisiko, in seltenen Fällen auch der Leberarterie, zu bedenken gilt (Aujla, Averbukh et al., 2020).

1.3.1.3.4.1 Technische Voraussetzungen

Zur Durchführung einer RFA werden eine oder mehrere Nadelelektroden, ein Stromgenerator und gegebenenfalls Erdungselektroden bei unipolarem Ablationsverfahren benötigt. Diese werden, ähnlich zur MWA in der Regel perkutan eingebracht und unter Kontrolle bildgebender Verfahren (Sonographie, CT oder MRT) an den Zielort manövriert (**Abbildung 1**). Alternativ besteht die Möglichkeit der weniger häufig durchgeführten intraoperativen RFA, die entweder alleine oder in Kombination mit chirurgischen Therapieoptionen zur Anwendung kommen kann. Inzwischen existieren zahlreiche verschiedene Elektroden. Die einfachste Variante ist die Elektrode mit einer geraden Spitze. Eine mögliche Alternative, insbesondere bei größeren Läsionen,

ist die expandierbare Elektrode mit mehreren gebogenen Elektrodenspitzen, die eine homogenere Stromapplikation und somit eine größere Nekrosezone bewirken sollen (Gulesserian, Mahnken et al., 2006). Eine weitere Alternative stellt die Cluster-Elektrode dar (Lee, Lee et al., 2012). Weiterhin besteht die Möglichkeit, intern-gekühlte oder offen-perfundierte Elektroden zu verwenden, um die Energieabgabe zu verbessern. Mit Kochsalzlösung offen-perfundierte Elektroden besitzen an der Spitze eine oder mehrere Öffnungen; durch das Kochsalz wird die elektrische Leitfähigkeit des Gewebes verbessert und ein Impedanzanstieg verhindert bzw. verzögert, was wiederum größere Koagulationsnekrosezonen ermöglichen soll (Castro-López, Berjano et al., 2021, Ishikawa, Kubota et al., 2013). Neben offen-perfundierten Elektroden, können intern-gekühlte Elektroden verwendet werden. Intern-gekühlte Elektroden sollen Energieverluste in Elektrodennähe minimieren, die elektrische Leitfähigkeit angrenzend an die Elektrode aufrechterhalten und hierdurch das Ablationsareal vergrößern (Aarons, Bajenova et al., 2007, Burdío, Berjano et al., 2007, Goldberg, Ahmed et al., 2001). Die Kühlung hat primär das Ziel, eine Karbonisation des die Elektrode umliegenden Gewebes zu verhindern, um eine möglichst energieeffiziente und große Ablationszone induzieren zu können.

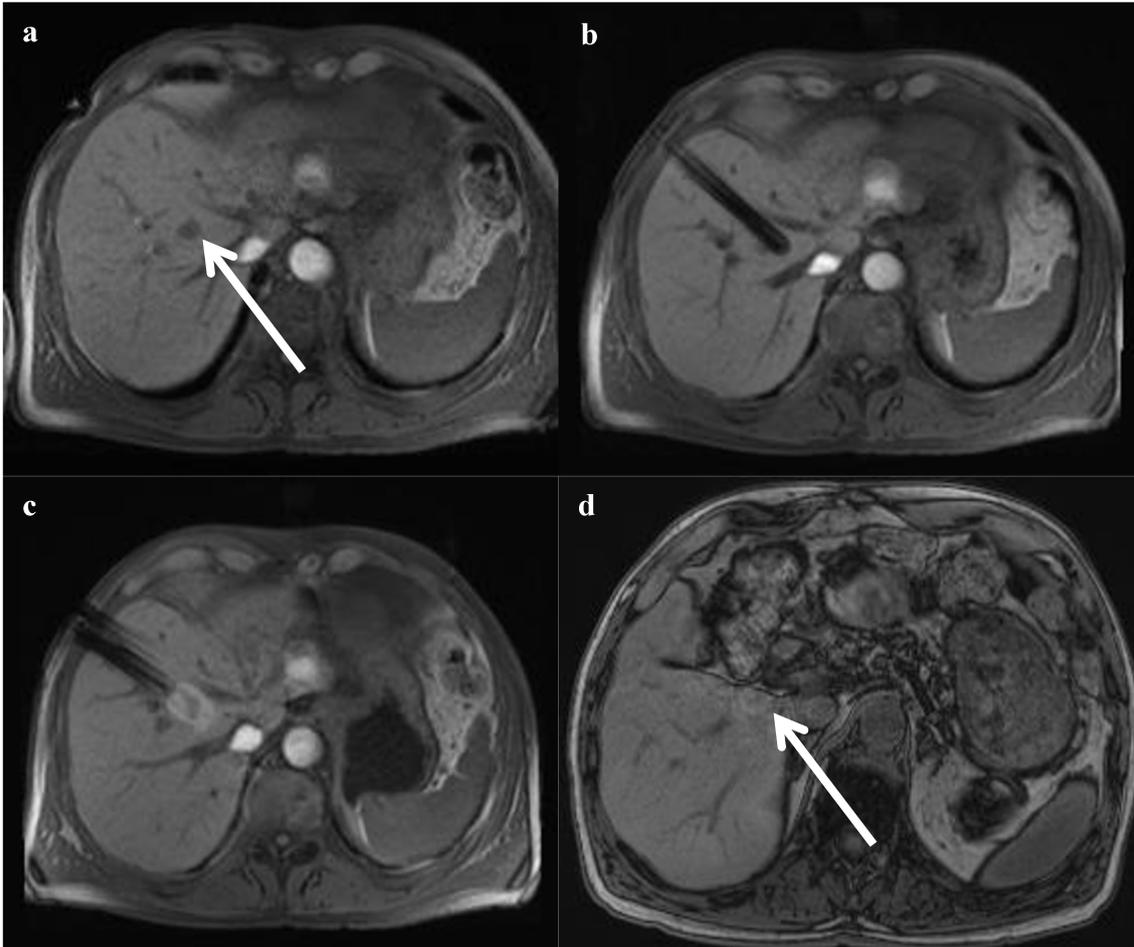


Abbildung 1: MRT-gesteuerte RFA bei einem Patienten mit hepatisch metastasiertem CRC: (a) präinterventionelles MRT mit in der fettgesättigten T1w VIBE hypointenser Lebermetastase im Segment 8 (Pfeil). (b) Platzierung der Elektrodenspitze zentral in der Läsion. (c) Nach durchgeführter Ablation T1w hyperintense Ablationszone mit zum Ausgangsbild leicht zurückgezogener RFA-Elektrode. (d) Nach zwischenzeitlich durchgeführter linksseitiger Hemihepatektomie unauffällige Darstellung der Ablationszone (Pfeil) 122 Monate Jahre nach RFA.

1.3.1.3.4.2 Indikationsstellung und Kontraindikationen der thermoablativen Verfahren

Die klinischen Indikationen umfassen folgende Aspekte (Gillams, Goldberg et al., 2015):

- Oligometastasiertes, nicht diffuses hepatisches Tumorgeschehen, wobei in den meisten Kliniken bis zu 5 Metastasen behandelt werden (**Abbildung 2**). In 2 oder mehr Sitzungen können im Einzelfall auch mehr als die genannten 5 Läsionen mittels RFA therapiert werden.

- Eine Metastasengröße von <math><30\text{ mm}</math>, wobei Ablationen größerer Metastasen im Einzelfall möglich sind. Hierbei muss jedoch eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven berücksichtigt werden. Dies gilt auch bei unter neoadjuvanter Chemotherapie größenregredienten Metastasen (Benhaim, El Hajjam et al., 2018).
- Berücksichtigung des postinterventionellen Leberrestvolumens als potenzieller prognostischer Prädiktor.
- Zum Ausschluss potenzieller Verletzungen der intrahepatischen Gallengänge (Marchal, Elias et al., 2004) sollte ein Abstand von mindestens 10 mm zu den größeren intrahepatischen Gallengängen eingehalten werden.
- Bei Lebermetastasen mit engem Bezug zu größeren Blutgefäßen (>3 mm Gefäßdiameter) kann eine RFA erfolgen, es sollten jedoch ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko, sowie potenzielle größere intraprozedurale Komplikationen berücksichtigt werden.
- Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen extrahepatischen Tumormanifestationen können bei extra-hepatisch lokal begrenzten und behandelbaren extrahepatischen Metastasen von einer RFA der hepatischen Manifestationen profitieren. Der Nutzen einer RFA bei palliativer Situation ist unklar.
- Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht chirurgisch therapiert werden können bzw. bei denen das perioperative Komplikationsrisiko hoch ist, profitieren von einer Therapie mittels RFA.

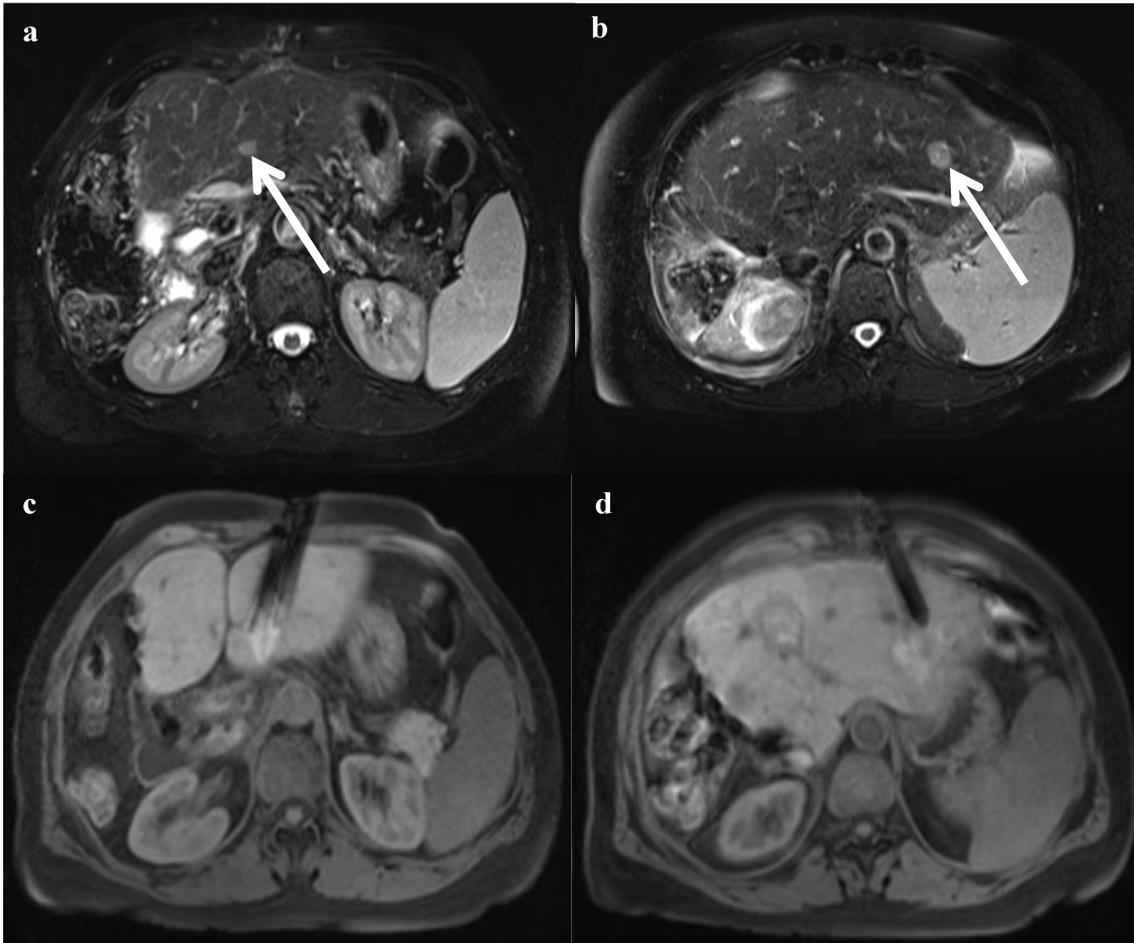


Abbildung 2: MRT-Bilder einer 63-jährigen Patientin mit hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom. In einer RFA-Sitzung wurden 2 Lebermetastasen (Pfeile) an der Segmentgrenze 4/5 (a) und an der Segmentgrenze 2/3 (b) behandelt. Zunächst wurde die Metastase an der Segmentgrenze 4/5 behandelt (c), sodass sich während der Behandlung der Metastase an der Segmentgrenze 2/3 ein zum Leberparenchym zentral hyperintensens und randlich hypointensens Ablationsareal abgrenzen lässt (Pfeil).

1.3.1.3.4.3 (Neo)adjuvante Chemotherapie bei RFA

Die neoadjuvante Chemotherapie bietet Patientinnen und Patienten, deren Lebermetastasen primär einer RFA nicht zugänglich sind, die Möglichkeit einer Verkleinerung der Metastasen, um eine Intervention möglich zu machen. Wie bereits erwähnt, birgt dieses Vorgehen jedoch ein erhöhtes Rezidivrisiko, sodass, wenn möglich, eine primäre chirurgische Resektion bevorzugt werden sollte.

Die adjuvante Chemotherapie verbessert das progressionsfreie Überleben der Patientinnen und Patienten nach chirurgischer Metastasenresektion (Nordlinger, Sorbye

et al., 2008). Die insgesamt noch geringe Anzahl an Studien zur systemischen Therapie bei RFA zeigen ebenfalls gute Ergebnisse, wobei das Gesamtüberleben durch eine zusätzlich zur Chemotherapie applizierten zielgerichteten molekularen Therapie weiter verbessert werden kann (Ou, Xu et al., 2018).

1.3.1.3.4.4 Die Ablationszone

Am Beispiel einer unipolaren Sonde soll das Ablationsprinzip veranschaulicht werden. Die RFA-Sonde wird unter Bildkontrolle an den Zielort manövriert. Bei Läsionen bis zu 2 cm sind, kann die Elektrode zentral im Tumor platziert werden. Anschließend wird das die Elektrode umgebende Gewebe mit 50-200 W auf 60-90 °C etwa 8-25 Minuten erhitzt, wodurch eine Koagulationsnekrose mit einem Mindestdurchmesser von 3 cm erzielt wird (Prater and Zayas, 2020). Bei Läsionen über 3 cm sind mehrere Ablationsvorgänge notwendig, wobei die Sonde exzentrisch platziert wird und zunächst die peripheren Tumoranteile ablatiert werden. Aufgrund der im Verlauf der Intervention insgesamt zunehmenden Dehydratation und der zunehmenden Gewebenekrose steigt auch die Gewebeimpedanz, wodurch eine effektive Ablation mit zunehmender Größe der Läsion und zunehmender Interventionsdauer schwierig werden kann (Izzo, Granata et al., 2019).

1.3.1.3.4.5 Prognose und Überleben nach RFA bei CRC Patientinnen und Patienten

Mit Hilfe der RFA konnten bei Lebermetastasen bis zu 4 cm, 3 bzw. 5 Jahres-Überlebensraten von 84 bzw. 40 % erreicht werden (Gillams and Lees, 2008). Bei Metastasen mit einer maximalen Größe von 5 cm war die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate mit 49 bzw. 24 % bereits geringer (Gillams and Lees, 2009). Unter Einbezug größerer Tumoren (>3 cm) zeigten sich bei einer Studie mit 292 Patientinnen und Patienten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 20,2 % und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 18,4 % (Siperstein, Berber et al., 2007). Insgesamt zeigen Studien jedoch variierende 5-Jahres-Überlebensraten von 20-48,5 %, davon ergab die größte Studie mit 507 Patientinnen und Patienten ein 5-Jahres-Überleben von 30,5 % (Minami and Kudo, 2013). Dies hängt neben den unterschiedlichen Größen der therapierten Läsionen von den weiteren applizierten Therapien (z.B.: Chemotherapie) und der RFA-gesteuerten Technik (US, CT, MR) ab.

Die chirurgische Resektion ist dabei der RFA mit 5-Jahres-Überlebensraten von 23-72 % gegenüber 20-48,5 % überlegen (Aloia, Vauthey et al., 2006, Creasy, Sadot et al., 2018, Yang, Wang et al., 2021).

Bei sehr kleinen Lebermetastasen mit einer mittleren Größe von 2,2 cm und einer maximalen Größe von 3,3 cm wurden in einer Studie von Solbiati et al. 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 69,3 %, 47,8 % und 18,0 % beobachtet, sodass sich ein deutlich höheres 5- und 10-Jahresüberleben zeigte als in Studien mit größeren Läsionen (Solbiati, Ahmed et al., 2012).

1.3.1.3.5 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Bei der TACE handelt es sich um eine Therapieoption, die vorwiegend dann zum Einsatz kommt, wenn andere Therapieoptionen kontraindiziert sind, bereits ohne den gewünschten Therapieeffekt durchgeführt wurden oder, z.B. in palliativer Situation, von Seiten der Patientinnen und Patienten andere Therapien nicht toleriert oder abgelehnt werden. Eine TACE kann auch eingesetzt werden, um einen zunächst nicht resektablen Tumor einer chirurgischen Resektion zugänglich zu machen. Das Verfahren macht sich die Angiogenese von malignen Tumoren der Leber zunutze, während das Leberparenchym vorwiegend durch das Pfortaderblut versorgt wird (Massmann, Rodt et al., 2015). Beim Verfahren wird ein intraarteriell angelegter Katheter verwendet. Das Prinzip des minimalinvasiven Verfahrens beruht auf einer hochdosierten, lokalen Gabe eines Chemotherapeutikums, gefolgt von einer Okklusion des arteriellen Gefäßes. Die Okklusion verlängert dabei die Kontaktzeit des Chemotherapeutikums zu den Tumorzellen. Ziel ist die Induktion einer Tumornekrose, wobei die ischämischen und die chemotherapeutischen Effekte synergistisch wirken.

1.3.1.3.5.1 Technisches Prinzip

Die Durchführung der TACE erfolgt unter angiographischer Kontrolle. Vor Applikation eines Embolisats müssen arteriovenöse Malformationen sowie ein Rückfluss aus der Arteria hepatica in die Arteria gastrica sinistra, die Arteria gastroduodenalis und die Arteria splenica ausgeschlossen werden (Vogl, Zangos et al., 2007). Die Darstellung der anatomischen Verhältnisse erfolgt durch selektive Katheterisierung des Truncus

coeliacus und der Arteria mesenterica superior. Nach selektiver Katheterisierung der Arteria hepatica wird der Katheter bis in die hepatischen Segmentarterien vorgeschoben und anschließend erfolgt die Gabe des Chemotherapeutikums (z.B. Irinotecan) abhängig von der systemischen Chemotherapie. Anschließend erfolgt, z.B. unter fluoroskopischer Kontrolle, die Instillation des Embolisats bis zum Sistieren des Blutflusses (Vogl, Gruber et al., 2009). Eine sich unmittelbar anschließende angiographische Kontrolle bestätigt die erfolgreiche Embolisation. Postinterventionell erfolgen weitere Kontrollen und eine abschließende Beurteilung des Therapieerfolges unter bildgebender Kontrolle (i.d.R. MRT) (Qu, Liu et al., 2012).

1.3.1.3.5.2 Effektivität und Überleben nach TACE

In einer großen Studie mit 463 Patientinnen und Patienten mit CLM aus dem Jahre 2009 betragen die 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten nach konventioneller TACE mit Mitomycin C bzw. Doxorubicin/Cisplatin 62 % und 28 %, mit einem mittleren Überleben von 13 Monaten (Vogl, Gruber et al., 2009). Die neuere drug eluting bead TACE (DEB-TACE) verwendet mit Zytostatika beladene Mikrosphären (z.B. mit Irinotecan) und erzielt bessere Überlebensraten mit einem mittleren Überleben von 25 Monaten und besserer Verträglichkeit (Chow and Chok, 2019). Bei kombinierter Anwendung verschiedener Therapiemethoden verbessert sich das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten. Bei kombinierter Anwendung von RFA und TACE betrug die mittlere Überlebensrate bei 25 Patientinnen und Patienten 48,4 Monate (Yamakado, Inaba et al., 2017).

1.3.1.3.6 Weitere Therapieoptionen

Neben den bisher genannten Therapieoptionen bestehen weitere therapeutische Möglichkeiten, die hier nur kurz abgehandelt werden sollen. Eine vor allem bei palliativer Intention verfügbare Therapieoption bei hepatischer Metastasierung, insbesondere bei CLM, ist die selektive interne Radiotherapie (SIRT). Dabei handelt es sich um ein Verfahren bei dem mit radioaktivem Material beladene Mikrosonden, in der Regel mit dem Betastrahler Yttrium-90, transarteriell direkt an den zu behandelnden Tumor eingebracht werden. Bei diesem Verfahren macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass Metastasen meist arteriell über Äste der Arteria hepatica versorgt werden, während das

normale Leberparenchym vorwiegend eine portalvenöse Versorgung erfährt (Welsh, Kennedy et al., 2006). Dabei kann die SIRT das progressionsfreie Überleben bei CLM verbessern, es gibt jedoch keinen Hinweis auf einen Gesamtüberlebensvorteil für die Patientinnen und Patienten, verglichen mit einem alleinigen Einsatz einer systemischen Therapie (Townsend, Chong et al., 2016). Als Drittlinientherapie zeigte die SIRT bei Patientinnen und Patienten mit CLM jedoch Vorteile gegenüber einer rein unterstützenden Therapiemaßnahmen (Walter, Hawkins et al., 2020). Insbesondere wenn keine extrahepatischen Organmetastasen vorliegen, kann bei CLM eine Lebertransplantation (LTX) als Therapieoption erwogen werden (Puia-Negulescu, Lebossé et al., 2021, Simoneau, D'Angelica et al., 2019). Mit 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 95 %, 68 % und 60 % zeigte die Transplantation mit vorangehender, mindestens sechswöchiger Chemotherapie einen erheblichen Überlebensvorteil gegenüber ausschließlich mittels Chemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 9 % (Hagness, Foss et al., 2013). Bei oligo-metastasierter Erkrankung kann zudem eine stereotaktische Radiotherapie erwogen werden (Chow and Chok, 2019, Elias, Viganò et al., 2016). Mit der stereotaktischen Radiotherapie können zwar auch größere Metastasen behandelt werden, um gute Ergebnisse zu erzielen, sollte die Tumorgröße jedoch bestenfalls nicht über 3 cm liegen (Doi, Uemoto et al., 2017). Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten lagen in einzelnen Studien bei bis zu 86,6 % und 72,4 % (Joo, Park et al., 2017, Py, Salleron et al., 2021). Die stereotaktische Radiotherapie sollte jedoch nach Expertenmeinungen nur durchgeführt werden, wenn eine chirurgische Resektion und ablativ Therapieverfahren nicht als Therapieoptionen in Betracht kommen (Aarons, Bajenova et al., 2007, Chow and Chok, 2019, Van Cutsem, Cervantes et al., 2016). Eine größere Studie mit 427 Patientinnen und Patienten mit verschiedenen hepatisch metastasierten Tumorerkrankungen zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 22 Monaten (Mahadevan, Blanck et al., 2018).

1.4 Radiologisch interventionelle Therapiekonzepte bei hepatischer Metastasierung verschiedener Tumoren

Auch bei hepatischen Metastasen anderer Malignome werden ablativ Verfahren zunehmend als Therapieoptionen berücksichtigt. Dies betrifft z.B. Patientinnen und

Patienten mit Mammakarzinom, neuroendokrinen Tumoren, malignem Melanom und Aderhautmelanom.

1.4.1 Interventionelle Therapieverfahren bei hepatisch metastasiertem Mammakarzinom

In einer Studie zur MWA bei hepatischer Metastasierung wurden 11 Patientinnen nach erfolgter Intervention verlaufskontrolliert. Nach 19 Monaten starben 6 (55 %) an der primären Erkrankung, eine Patientin (9 %) zeigte Erkrankungsaktivität und 4 Patientinnen zeigten keine Krankheitsaktivität (36 %) (Iannitti, Martin et al., 2007).

Das 3- und 5-Jahres-Überleben nach mittels RFA therapierten Lebermetastasen eines Mammakarzinoms liegt zwischen 25 und 70 % bzw. 11 und 30 % (Bale, Putzer et al., 2019). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die 3- und 5-Jahresüberlebensraten von 70 bzw. 30 % einer sehr kleinen Studie mit lediglich 12 Patientinnen entstammen und somit wenig repräsentativ sind (Sofocleous, Nascimento et al., 2007). Eine Studie mit 69 Patientinnen und insgesamt 92 RFA-Sitzungen, in denen insgesamt 135 Leberläsionen behandelt wurden, zeigte ein 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 50 %, 25 % und 11 % (Bai, Yang et al., 2019).

Zur Anwendung der TACE bei hepatisch metastasiertem Mammakarzinom gibt es insgesamt nur wenige Daten. In einer Studie mit 28 Patientinnen konnte ein 1- bzw. 2-Jahresüberleben von 28 bzw. 13 % beobachtet werden (Li, Meng et al., 2005).

Bei einer deutlich besseren Datenlage nach chirurgischer Resektion hepatischer Metastasen des Mammakarzinoms betragen die 3-Jahres-Überlebensraten 50-94 % und die 5-Jahres-Überlebensraten 5-78 %, wobei eine spät aufgetretene hepatische Metastasierung, ein oligo-metastatisches Tumorgeschehen, eine R0-Resektion und das Fehlen extrahepatischer Metastasen als positive Prädiktoren für das Gesamtüberleben gelten (Bale, Putzer et al., 2019).

1.4.2 Ablative Therapiekonzepte bei neuroendokrinen Neoplasien

Der Begriff Neuroendokrine Neoplasie (NEN) umfasst eine Vielzahl von Tumoren, die sich von neuroendokrinen Zellen ableiten und teilweise Hormone produzieren. Es handelt sich dabei um Zellen neuroektodermalen Ursprunges, die vor allem im Gastrointestinaltrakt, im Pankreas und im Bronchialsystem lokalisiert sind. Aus diesem Grund sind diese Lokalisationen auch die häufigsten Manifestationsorte für neuroendokrine Neoplasien, wobei der Großteil der Tumoren im gastropankreatischen System auftritt, woraus sich der Terminus Gastropankreatische endokrine Neoplasie (GEP-NEN) ableitet (Fang, Li et al., 2022). Zum Zeitpunkt der Diagnose findet sich bei bis zu 50 % der Patientinnen und Patienten mit NEN eine synchrone oder metachrone Metastasierung, wobei primär im Pankreas und im Zökum lokalisierte Neoplasien häufiger zu einer frühen Metastasierung neigen (Pavel, Grossman et al., 2010). Metastasen bei NEN treten vor allem hepatisch, pulmonal und ossär auf (Yao, Hassan et al., 2008).

Die Therapieoptionen bei hepatisch metastasierter NEN sind ähnlich denen des kolorektalen Karzinoms und abhängig von der Ausdehnung der Metastasierung. Die RFA stellt auch hier eine potenzielle Therapieoption dar, jedoch muss berücksichtigt werden, dass NEN häufiger als andere Malignome zu einer diffusen Metastasierung und zu häufigen Rezidiven neigen. Die Durchführung einer RFA bei hepatisch metastasierter NEN führt bei 92 % zu einer besseren Symptomkontrolle, bei 63-87 % der Patientinnen und Patienten treten jedoch Rezidive auf, sodass Re-Ablationen und langwierige Verläufe häufig sind (Mohan, Nicholson et al., 2015). Das 5-Jahres-Überleben der Patientinnen und Patienten ist mit 57 % bei laparoskopischer RFA und 80 % bei perioperativer RFA deutlich besser als das vieler anderer Malignome (Akyildiz, Mitchell et al., 2010, Mohan, Nicholson et al., 2015, Taner, Atwell et al., 2013). Die RFA scheint der chirurgischen Resektion bei Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasiertem NEN hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig; in einer Studie konnte in beiden Kohorten ein 5-Jahres-Überleben von 74 % beobachtet werden (Norlén, Stålberg et al., 2013). Auch die MWA stellt eine Therapieoption bei hepatisch metastasierter NEN dar. In einer direkten Vergleichsstudie zwischen MWA und hepatischer Resektion, gegebenenfalls kombiniert

mit MWA, ergab sich bei 47 Patientinnen und Patienten kein relevanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben (Perrodin, Renzulli et al., 2020).

1.4.3 Ablative Konzepte beim hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom

Beim metastasierten Aderhautmelanom zeigt sich trotz intensiver Forschung nach wie vor ein relativ geringes Ansprechen auf systemische Therapien. Da es bei den meisten Aderhautmelanomen im Verlauf der Erkrankung zur hepatischen Metastasierung kommt, oft erst viele Jahre nach Erstdiagnose, sind lokale Therapiekonzepte, von großer Bedeutung. Nur 20-25 % der Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom kommen aufgrund einer diffusen Metastasierung für einen chirurgischen Therapieansatz in Frage (Derek, Matsuoka et al., 2013). Dabei führt die vollständige Metastasenresektion bis zu einem 1,9-fach längerem Überleben der Patientinnen und Patienten (Frenkel, Nir et al., 2009). Die TACE stellt auch beim hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom eine alternative Therapieoption dar und konnte das Patientinnen- und Patientenüberleben in Studien bei gutem Therapieansprechen um 3 Monate verlängern (Huppert, Fierlbeck et al., 2010). Der Einsatz der RFA kann das Langzeitüberleben vor allem bei kombinierter Anwendung zusammen mit einer chirurgischen Resektion deutlich verbessern. Bei 14 Patientinnen und Patienten, die nach chirurgischer Metastasenresektion eine RFA erhielten, konnten 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 70 bzw. 35 % erzielt werden (Servois, Bouhadiba et al., 2019). Die MWA stellt eine ebenfalls komplikationsarme Alternative zur RFA dar (Chambers, Groom et al., 2002). Größere Studien zum Langzeitüberleben nach RFA und MWA bei hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom stehen derzeit noch aus. Eine ebenfalls gut verträgliche Behandlungsmethode mit verbessertem progressionsfreiem Überleben stellt die Chemosaturation dar (Modi, Gibson et al., 2022). In einer Single-center Studie konnte ein medianes Gesamtüberleben von 27 Monaten beobachtet werden (Artzner, Mossakowski et al., 2019). Auch die SIRT stellt eine potenzielle Therapiemethode bei Patientinnen und Patienten mit Aderhautmelanomen dar (Tulokas, Mäenpää et al., 2018). Bei der Verwendung der SIRT als Erstlinientherapie hepatischer Metastasen bei Aderhautmelanom, beträgt das mediane Gesamtüberleben etwa 18 Monate (Ponti, Denys et al., 2020). Da die SIRT jedoch oft nicht als Erstlinientherapie verwendet wird, wird das Gesamtüberleben in vielen Studien als geringer angegeben. In

einer Metaanalyse mit 78 eingeschlossenen Studien, lag das mediane Überleben bei etwa 13 Monaten (Rantala, Hernberg et al., 2019).

1.4.4 Ablative Konzepte bei hepatisch metastasiertem Melanom

Beim hepatisch metastasierten Melanom ist die Studienlage zur Therapie mit ablativen Verfahren, ähnlich wie beim hepatisch metastasierten Aderhautmelanom, gering. In einer Studie mit 20 Patientinnen und Patienten, davon 14 mit Aderhautmelanom, betrug das 1-, 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben 64 %, 41 % und 17 % und das mediane Gesamtüberleben 11,6 Monate. Das genaue Überleben der beiden Gruppen wurde in dieser Studie nicht differenziert, anhand der Graphiken zeigt sich jedoch ein 5-Jahres-Überleben von >20 % für Patientinnen und Patienten mit kutanem malignem Melanom und daher in dieser Studie eine höhere Überlebenschance nach RFA als bei Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom. Zwar zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit chirurgisch resektablen Melanometastasen mit 33 % ein signifikant besseres Überleben, jedoch gilt zu berücksichtigen, dass nur ein stark selektiertes Patientinnen- und Patientenkollektiv, i.d.R. mit guter Chance auf Kuration, überhaupt einer chirurgischen Resektion zugeführt wird (Bale, Schullian et al., 2016). In den letzten Jahren haben immuntherapeutische Ansätze beim metastasierten Melanom zunehmend an Bedeutung gewonnen (Leonardi, Candido et al., 2020). Die Immuntherapien erlauben auch bei fortgeschrittener Metastasierung häufig eine längerfristige Kontrolle der Erkrankung und verbessern somit signifikant das Gesamtüberleben (Franken, Leeneman et al., 2021). Nach derzeitigem Forschungsstand ist jedoch unklar, ob diese Therapieansätze auch bei kurativen Ansätzen eine Option darstellen könnten und kommen vorwiegend in palliativer Intention zum Einsatz. Verfahren wie die RFA oder die chirurgische Resektion ermöglichen jedoch insbesondere bei oligometastasierten Fällen auch einen kurativen Ansatz. Dabei gibt es bereits Studien, die synergistische Effekte von RFA und Immuntherapie belegen konnten, was die Prognose der Patientinnen und Patienten weiter verbessern könnte (Minami, Nishida et al., 2019).

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

48 Patientinnen und 120 Patienten, die in der Zeit von 01.02.1997 bis zum 31.05.2010 eine RFA mindestens einer hepatischen Metastase in der interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen erhalten haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Bei $n = 15$ Patientinnen und Patienten wurde im Rahmen der weiteren Datenerhebung und Analyse festgestellt, dass diese eine CT-gesteuerte RFA erhalten hatten, weshalb auch diese Daten nicht mit in die Auswertung einbezogen wurden. Von den Patientinnen und Patienten mit MRT-gesteuerter RFA ($n = 153$) wurden die Patientinnen und Patienten mit primären Lebertumoren wie dem Hepatozellulärem Karzinom ($n = 31$) und dem cholangiozellulärem Karzinom ($n = 4$) nicht ausgewertet. Der Fokus der Arbeit liegt somit auf dem Überleben von Patientinnen und Patienten nach MRT-gesteuerter RFA nach hepatischer Metastasierung. Die Patientinnen und Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn keine Daten ermittelt werden konnten und wenn weniger als 3 Monate zwischen letzter Dokumentation und durchgeführter RFA lagen ($n = 9$).

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, mindestens 10 Jahre nach durchgeführter RFA und nach positiven Ethikvotum mit der Nummer 606/2017BO2.

Zur Analyse der Überlebensdaten und der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten ($n = 109$) nach durchgeführter RFA wurden die Patientinnen und Patienten beziehungsweise deren Angehörige und gegebenenfalls die behandelnden Ärztinnen und Ärzte kontaktiert. In einem telefonischen Gespräch und/oder in einer schriftlichen Anfrage wurden zunächst die Überlebensdaten erhoben. Sofern keine Kontaktdaten vorlagen oder die dokumentierten Kontaktdaten nicht mehr aktuell waren, wurde versucht, das genaue Sterbedatum anhand der Altakten, der digitalen Akten oder mit Hilfe der Onlinemedien (alte Kirchenbriefe, Todesanzeigen, virtuelle Ruhestätten) zu ermitteln. Soweit möglich, wurde das genaue Sterbedatum erfasst. Das Sterbedatum wurde als „genau“ gewertet, wenn entweder das exakte Datum ermittelt werden konnte oder wenn der Zeitraum des Ablebens auf maximal 31 Tage begrenzt werden konnte ($n = 102$). Konnte das genaue Sterbedatum nicht ermittelt werden, wurde das letzte

Dokumentationsdatum nach durchgeführter RFA abgefragt, wobei dieses nur dann als solches dokumentiert wurde, wenn mindestens 3 Monate zwischen RFA und letzter Dokumentation vergangen waren (n = 7).

Die Ausschlusskriterien und die Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten sind in **Abbildung 3** veranschaulicht.

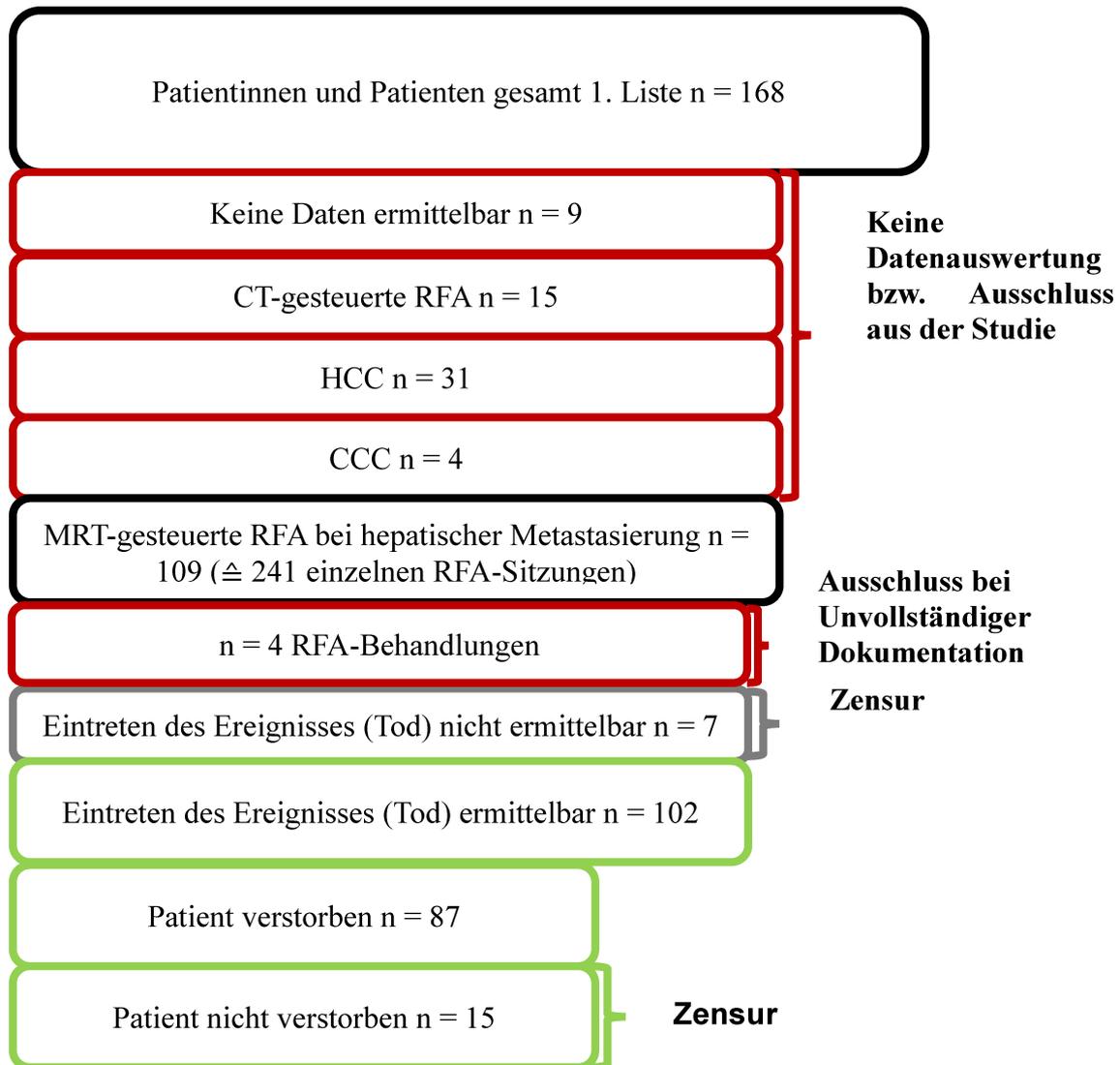


Abbildung 3: Patientinnen- und Patientenkollektiv und Exklusionskriterien.

Hinsichtlich der Lebensqualität nach durchgeführter MRT-gesteuerter RFA wurde bei den Patientinnen und Patienten unterschieden, ob die Patientinnen und Patienten 6 Monate nach letzter durchgeführter RFA pflegebedürftig waren, selbstversorgend oder ob dies nicht zu eruieren war. Sofern möglich, wurde der genaue Zeitpunkt der

Pflegebedürftigkeit ermittelt und in Monaten nach durchgeführter RFA angegeben. Zur Beurteilung der Lebensqualität wurden die Patientinnen und Patienten oder ggf. die nahstehenden Angehörigen gebeten, die durchgeführte Intervention mit sonstigen Therapiemethoden wie Operation und Chemotherapie zu vergleichen und die Intervention als besser verträglich oder als weniger verträglich einzuordnen. Konnte diese Information aufgrund der langen Zeitspanne zwischen Intervention und Datenerhebung nicht mehr suffizient erhoben werden, wurden diese Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung der Lebensqualität nach RFA mit einbezogen.

Im Rahmen der Datenerhebung wurde ermittelt, ob und wenn ja, welche weiteren Therapien die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der ersten RFA bereits erhalten haben. Eingeteilt wurden diese in die Gruppen systemische Therapie (Chemotherapie, Antikörpertherapie, antihormonelle Therapie), Radiotherapie, Radiochemotherapie, andere lokale Therapien wie TACE und Operationen, wobei bei den operativen Verfahren nochmals zwischen einer lokalen Therapie des Primärtumors und einer Resektion hepatischer Metastasen differenziert wurde.

2.3 Lokale und extrahepatische Tumormanifestation

Mit Hilfe der vorliegenden bildgebenden Verlaufskontrollen und der zuvor aufgeführten Datenerhebungen wurde bei den einzelnen MRT-gesteuerten RFAs (n = 241) ermittelt, wann es nach durchgeführter RFA zu einem Lokalrezidiv in der Bildgebung kam. Dabei wurde nochmals unterschieden, ob es sich um ein hepatisches Rezidiv an der Ablationszone oder an differenter Lokalisation in der Leber handelte. Bei unvollständiger Ablation wurden sowohl bezüglich des Lokalrezidivs an der Ablationszone als auch des hepatischen Rezidivs „0 Monate“ eingetragen. Sofern bei erfolgreicher Ablation noch weitere Metastasen vorlagen, wurde dies beim hepatischen Rezidiv ebenfalls als „0 Monate“ gewertet. Zudem wurde bestimmt, wann es zum Fernrezidiv, definiert als Metastasen außerhalb der Leber, kam. Bei bereits zum Zeitpunkt der Ablation vorliegenden Fernmetastasen wurde dies statistisch als „0 Monate“ erfasst.

2.4 Ablationszone

Die Größe und Lokalisation der abladierten Leberherde wurde anhand der in unserer digitalen Datenbank gespeicherten Bilder in mm ermittelt und in Stufen kategorisiert: 1-

9 mm (n = 31), 11-19 mm (n = 102), 20-29 mm (n = 68), 30-39 mm (n = 30), 40-49 mm (n = 7) und >50 mm (n = 3). Bei der Aufteilung in die Lebersegmente 1-8 wurde zudem eine Unterteilung des Segments 4 in die Untersegmente 4A und 4B berücksichtigt. An einer Segmentgrenze gelegene Läsionen wurden auch statistisch als solche erfasst.

2.5 Primärtumor

Da die Patientenkohorte verschiedene Grunderkrankungen mit unterschiedlichen Überlebenszeiten umfasst, wurden die Patientinnen und Patienten daher zusätzlich nach ihrer Grunderkrankung kategorisiert.

Die meisten Patientinnen und Patienten wurden aufgrund von CLM behandelt (n = 72). Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom (n = 8), malignem Melanom (n = 11), neuroendokriner Neoplasie (n = 5), Aderhautmelanom (n = 3) und sonstigen Erkrankungen bzw. Primärtumoren (n = 10) machen zusammen weniger als die Hälfte des gesammelten Studienkollektivs aus.

2.6 Datenanalyse

2.6.1 Überlebensanalyse nach letzter durchgeführter RFA

Mittels der erhobenen Daten wurde eine Überlebensanalyse nach jeweils letzter durchgeführter RFA durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm JMP[®], Version 14. SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2019. Dabei wurden alle Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht verstorben waren oder ein unklares Sterbedatum aufwiesen, zensiert.

Die Ergebnisse wurden tabellarisch aufgelistet. Die jeweiligen Quantilen und Mittelwerte wurden bestimmt. Es wurden die 1-, 2-, 5-, 7- und 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten bestimmt. Anschließend wurden eine tabellarische Darstellung sowie Kaplan-Meier-Kurven zu den Überlebensdaten der Patientinnen und Patienten angefertigt. Zudem wurde eine parametrische Lebenszeitanalyse durchgeführt.

2.6.1.1 Überleben nach Tumorentität

Es erfolgte eine Differenzierung der Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand der zugrundeliegenden Tumorentität. Zum Vergleich wurde eine Kaplan-Meier-Kurve mit allen 6 Tumorentitäten (CRC, Mamma-Ca, Malignes Melanom, Aderhautmelanom, NEN und sonstige Malignome) erstellt. Die Ergebnisse wurden tabellarisch aufgelistet und mittels der Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht. Für alle Gruppen wurden die Quantile und das mittlere Gesamtüberleben bestimmt. Mittels Log-Rank-Test und Wilcoxon-Test wurden die Gruppen auf signifikante Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht.

Zur Darstellung der Unterschiede des Gesamtüberlebens abhängig von der Tumorgröße wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Hierbei erfolgte eine Kategorisierung in die Tumorgrößen 1-9 mm, 10-19 mm, 20-29 mm, 30-39 mm, 40-49 mm, und >50 mm, wobei im Falle mehrerer behandelter Läsionen jeweils die GröÙte zur Kategorisierung herangezogen wurde.

Zur Übersicht wurden alle mittels MRT-gesteuerter RFA abladierten Läsionen hinsichtlich ihrer GröÙe tabellarisch aufgelistet, wobei die GröÙe bei einer Anzahl von n = 4 Läsionen aufgrund unvollständiger Dokumentation und nicht mehr vorhandenem Bildmaterial nicht eindeutig bestimmt werden konnte.

2.6.1.2 Rezidivfreies Überleben (Ablationszone)

Zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens erfolgten die tabellarische und graphische Darstellung der Zeit bis zum Rezidiv im Bereich der Ablationszone pro RFA. Die graphische Darstellung erfolgte mit einer Kaplan-Meier-Ausfallkurve. Dabei wurden die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch überlebenden Patientinnen und Patienten ohne Rezidiv in der Ablationszone und die Patientinnen und Patienten, bei denen lediglich ein letztes Dokumentationsdatum ermittelt werden konnte, zensiert. Sofern zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung kein Rezidiv vorlag und zwischen Tod und letzter Dokumentation weniger als 12 Monate lagen, wurden die Patientinnen und Patienten als „kein Rezidiv“ bewertet.

2.6.1.3 Rezidivfreies Überleben (hepatisch)

Mittels einer Kaplan-Meier-Ausfallkurve wurde das hepatisch rezidivfreie Überleben graphisch dargestellt. Eine tabellarische Ausföhrung zeigt das rezidivfreie 1-, 2-, 5-, 7- und 10-Jahres-Überleben nach Interventionszeitpunkt.

2.6.1.4 Rezidivfreies Überleben nach Metastasenlokalisation

Die einzelnen hepatischen Läsionen wurden anhand ihrer Segmentlokalisation aufgeteilt. Dabei wurden Läsionen an Segmentgrenzen nicht einem Segment zugeordnet, sondern die Lokalisation auch als solche aufgeföhrt. Zunächst erfolgten die tabellarische Auflistung der Lokalisationen sowie eine graphische Darstellung mittels eines Kreisdiagrammes. Anschließend wurde das rezidivfreie Überleben der jeweiligen Gruppen verglichen. Die Darstellung erfolgte anhand von Ausfallkurven. Mittels des Log-Rank-Tests und des Wilcoxon-Tests wurden die Gruppen auf signifikante Unterschiede für das Auftreten eines Rezidivs geprüft.

2.6.1.5 Überleben nach Altersgruppen

Nach einer graphischen Darstellung der Altersverteilung mittels eines Diagrammes erfolgte zusätzlich eine tabellarische Übersicht über die Gesamtverteilung nach Altersgruppen, wobei die Patientinnen und Patienten in 8 Gruppen eingeordnet wurden: 20-29 Jahre (n = 1), 30-39 Jahre (n = 4), 40-49 Jahre (n = 7), 50-59 Jahre (n = 19), 60-69 Jahre (n = 47), 70-79 Jahre (n = 19), 80-89 Jahre (n = 11) und 90-99 Jahre (n = 1). Anschließend erfolgten eine Darstellung und ein Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit der unterschiedlichen Gruppen mittels einer Kaplan-Meier-Kurve. Zudem wurden die jeweiligen Quantilen bestimmt. Zum Vergleich der Gruppen wurden ein Log-Rank-Test sowie ein Wilcoxon-Test durchgeführt, wobei $p < 0,05$ als statistisch signifikant gilt. Mithilfe einer parametrischen Lebenszeitanalyse mit alternativer Parametrisierung wurde der Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben nochmals statistisch evaluiert.

2.7 Andere Therapien vor RFA

Die zusätzlich zur RFA erhaltenen Therapien sind rein deskriptiv tabellarisch aufgeföhrt. Bei der Datenerhebung wurde ermittelt, ob die Patientinnen und Patienten vor

durchgeführter RFA eine systemische Therapie, eine leberchirurgische Intervention, eine anderweitige chirurgische Therapie, eine Radiochemotherapie oder eine Radiotherapie erhalten hatten.

2.8 Verträglichkeit der RFA

Wie oben aufgeführt, wurde die Verträglichkeit der RFA in Bezug auf andere Therapiemethoden verglichen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt graphisch mit einem Kreisdiagramm.

2.8.1 Pflegebedürftigkeit nach RFA

Zur Ermittlung der Lebensqualität wurde additiv ermittelt, ob und wann es zu einer Pflegebedürftigkeit nach zuletzt durchgeführter RFA kam. Dabei wurden die Patientinnen und Patienten, die 6 Monate nach der letzten durchgeführten RFA noch selbstversorgend waren, als „selbstversorgend“ gewertet. Die Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach RFA pflegebedürftig wurden, wurden als „pflegebedürftig“ gewertet. Sofern der Status der Pflegebedürftigkeit nicht ermittelt werden konnte, wurde dies als „nicht beurteilbar“ eingestuft und die Daten zensiert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt graphisch mittels Kreisdiagramm und Tabelle. Die Ergebnisse sind tabellarisch und als Ausfallkurve dargestellt. Bei den Patientinnen und Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht pflegebedürftig waren, wurde dies als Nichteintreten des Ereignisses gewertet. Trat die Pflegebedürftigkeit bereits weniger als 15 Tage nach der letzten RFA auf oder bestand sie bereits zum Zeitpunkt der Interventionen, wurde dies als „0 Monate“ gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Weitere Therapien vor erster RFA

Tabelle 1: Übersicht Verteilung Therapien vor erster durchgeführter RFA

Therapie	Anzahl Therapien
Chirurgische Therapie des Primarius	104
Hepatische chirurgische Therapie	22
Systemische Therapie	63
Radiochemotherapie	12
Radiotherapie	5
Interventionelle Therapieverfahren	1
Therapien vor RFA gesamt	207

Bei $n = 104$ Patientinnen und Patienten erfolgte vor erster durchgeführter RFA die chirurgische Resektion des Primärtumors. Bei $n = 3$ Patientinnen und Patienten handelte es sich um ein okkultes Melanom, sodass eine chirurgische Resektion des Primarius nicht möglich war. $N = 22$ Patientinnen und Patienten hatten vor erfolgter RFA bereits eine chirurgische Metastasenresektion der Leber erhalten, wobei jedoch entweder nicht alle Läsionen reseziert werden konnten oder es zum erneuten Auftreten hepatischer Metastasen kam. Eine neo-adjuvante Chemotherapie wurde bei $n = 63$ Patientinnen und Patienten durchgeführt. $N = 12$ Patientinnen und Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Bei $n = 5$ Patientinnen und Patienten wurde vor der RFA eine alleinige Radiotherapie des Primarius durchgeführt. Die Ergebnisse sind zur Übersicht in **Tabelle 1** dargestellt.

3.2 Gesamtüberleben nach MRT-gesteuerter RFA

Insgesamt erhielten 109 Patientinnen und Patienten mit hepatischer Metastasierung eine MRT-gesteuerte RFA. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren $n = 87$ Patientinnen und Patienten sicher verstorben, wobei bis auf den Monat genau das Sterbedatum ermittelt werden konnte. Bei $n = 7$ Patientinnen und Patienten konnte nur ein letztes Dokumentationsdatum festgestellt werden, sodass unklar blieb, ob die Patientinnen und Patienten verstorben waren. Diese Patientinnen und Patienten wurden folglich zensiert.

Bei n = 15 Patientinnen und Patienten war das Ereignis, der Tod, zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht eingetreten, sodass diese Patientinnen und Patienten ebenfalls zensiert wurden.

In der Auswertung zeigt sich ein medianes Überleben von 39,22 Monaten mit einem Standardfehler von 5,14 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 84,37 %. Die Wahrscheinlichkeit nach MRT-gesteuerter RFA zu versterben war in den ersten 5 Jahren am höchsten. Die Wahrscheinlichkeit 2 Jahre nach der Intervention zu überleben betrug 67,50 %, nach 5 Jahren nur noch 31,01 %. Anschließend flacht die Überlebenskurve stark ab (**Abbildung 4**). 10 Jahre nach MRT-gesteuerter RFA bei hepatischer Metastasierung betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 22,98 % (Olthof, Wessling et al., 2022). Eine detaillierte Überlebensanalyse findet sich in den **Tabellen 2-4**.

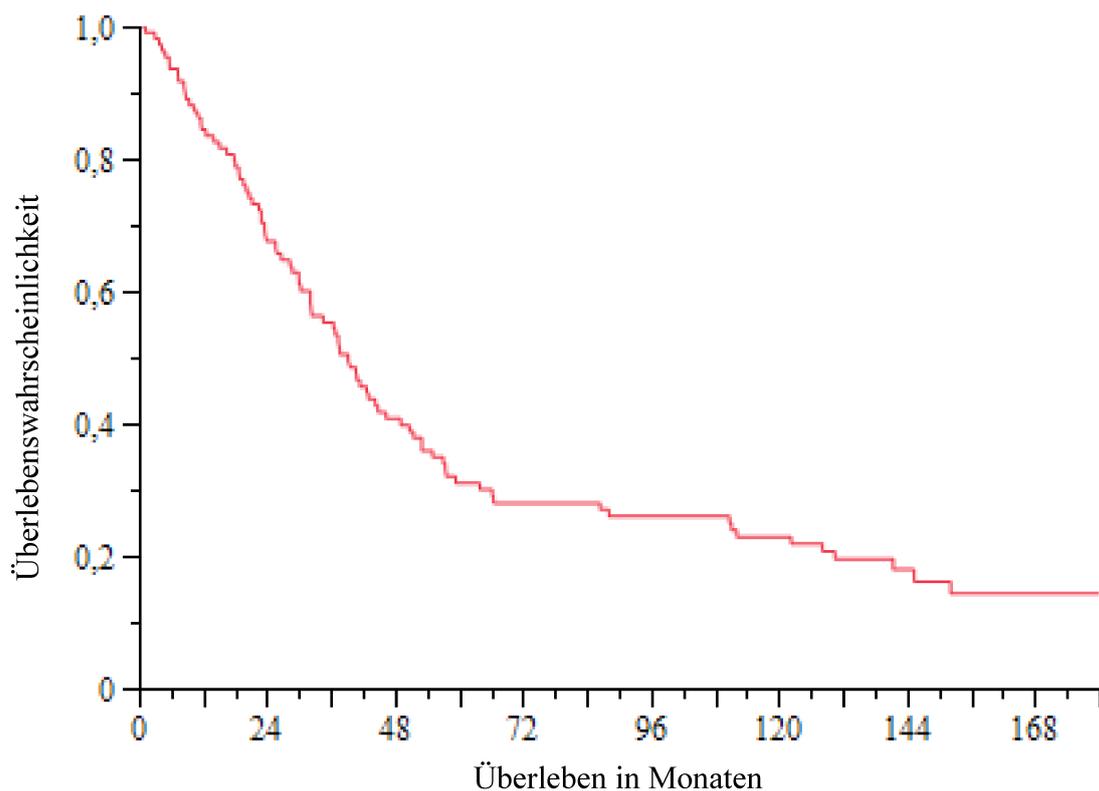


Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit nach letzter MRT-gesteuerter RFA bei hepatischer Metastasierung.

Tabelle 2: 1-, 2-, 5-, 7- und 10-Jahresüberleben nach letzter MRT-gesteuerter RFA

Überlebensrate (%)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
Gesamt	84,37	67,50	31,01	28,01	22,89

Die mittlere Zeitspanne zwischen erster und letzter RFA betrug 100,28 (SD 208) Tage.

3.3 Überlebenszeit nach Tumorentität

Die Prognose bei hepatischer Metastasierung wird wesentlich durch die zugrundeliegende Tumorerkrankung beeinflusst. Daher erfolgte eine Gruppierung des Langzeitüberlebens nach zugrundliegender Primärmalignom-Erkrankung.

Zwei Drittel des Studienkollektivs machten Patientinnen und Patienten mit CRC aus (66 %). Die übrigen Tumorentitäten bildeten gemeinsam das letzte Drittel des Gesamtkollektivs. Eine detaillierte Übersicht der Verteilung nach Tumorentitäten findet sich in **Tabelle 3 und Abbildung 5**.

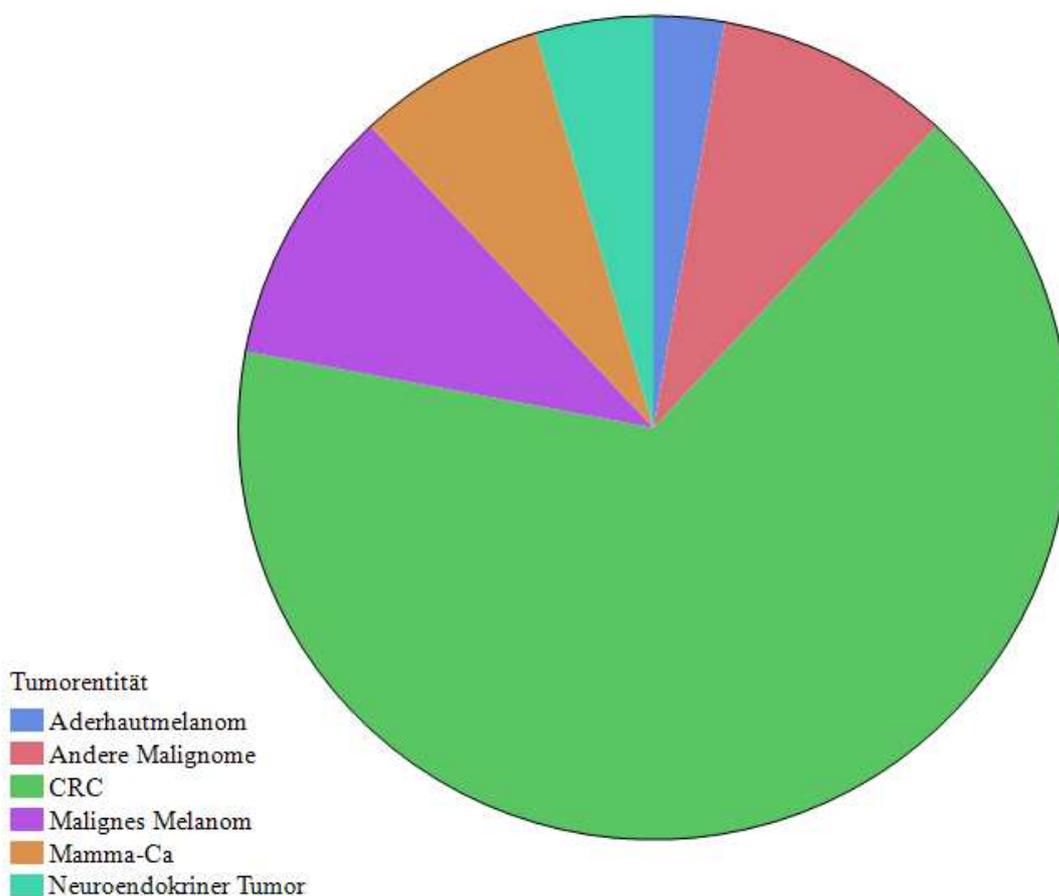


Abbildung 5: Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Tumorentitäten.

Tabelle 3: Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Tumorentitäten

Primärtumor	Häufigkeiten	Anteil
Aderhautmelanom	3	0,027
Andere Malignome	10	0,091
CRC	72	0,660
Malignes Melanom	11	0,100
Mamma-Ca	8	0,073
NEN	5	0,045
Gesamt	109	1,000

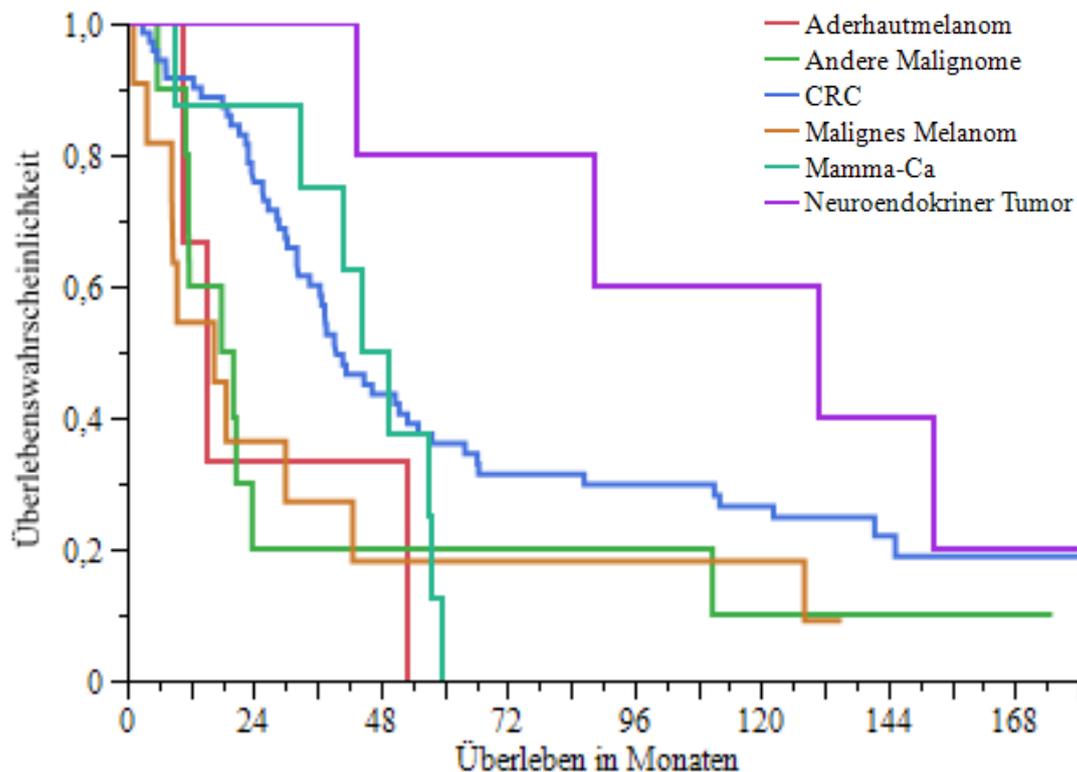


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit nach letzter durchgeführter RFA, unterteilt nach Tumorentitäten.

Bereits anhand der Kaplan-Meier-Kurven (**Abbildung 6**) wird sichtbar, dass die Tumorentität das Outcome der Patientinnen und Patienten mitbeeinflusst. Während unter den Patientinnen und Patienten mit CRC, neuroendokriner Neoplasie, malignem Melanom und sonstigen Malignomen zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch Patientinnen und Patienten am Leben waren, waren bereits alle Patientinnen und Patienten, die als Grunderkrankung an einem Aderhautmelanom oder an einem Mammakarzinom litten, verstorben. Keiner der 8 eingeschlossenen Patientinnen mit Mammakarzinom und der 3 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Aderhautmelanom überlebte 5 Jahre nach letzter RFA. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorentitäten ($p < 0.05$).

Tabelle 4: Mittleres Überleben in Monaten und Übersicht der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Tumorentitäten

Gruppe	Anzahl ausgefallen	Anzahl zensiert	Mittelwert (Monate)	Standardfehler
Aderhautmelanom	3	0	26,16	13,51
Andere Malignome	9	1	34,39	12,92
CRC	53	19	65,06	6,30
Malignes Melanom	10	1	35,98	14,29
Mamma-Ca	8	0	43,65	5,97
NEN	4	1	113,22	21,78
Gesamt	87	22	60,19	5,14

Tabelle 5: Überleben nach Tumorentitäten in Monaten

Gruppe	Median in Monaten	95 % KI unten	95 % KI oben	25 % Ausfälle	75 % Ausfälle
Aderhautmelanom	15,04	10,38	53,06	10,38	53,06
Andere Malignome	18,99	5,74	23,65	11,59	23,65
CRC	39,58	32,39	55,09	25,62	122,35
Malignes Melanom	16,46	3,74	42,71	8,45	42,71
Mamma-Ca	46,68	8,83	57,49	36,51	57,31
NEN	130,53	43,09	.	88,11	152,21
Gesamt	39,22	32,164	46,35	20,10	110,75

Das mediane Überleben bei Patientinnen und Patienten mit NEN und Mamma-Ca war mit 130,53 Monaten und 46,68 Monaten respektive überdurchschnittlich, wobei es die verhältnismäßig kleinere Patientenzahl zu berücksichtigen gilt. Bei einem

durchschnittlichen medianen Gesamtüberleben von 39,22 Monaten lag das mediane Überleben der Patientinnen und Patienten mit CRC mit 39,58 Monaten nur knapp über dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs (Olthof, Wessling et al., 2022).

Tabelle 6: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Tumorentität im Vergleich

Überlebensrate (%)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
CRC (n = 72)	91,67	75,91	36,67	31,37	26,49
Mamma-Ca (n = 8)	87,50	87,50	0	0	0
Melanom (n = 11)	54,55	36,36	18,18	18,18	18,18
Aderhautmelanom (n = 3)	66,67	33,37	0	0	0
NEN (n = 5)	100	100	80	80	60
Sonstige (n = 10)	60	20	10	10	10
Gesamt	84,37	67,50	31,01	28,01	22,89

Die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patientinnen und Patienten betrug nach einem Jahr noch ca. 84,37 %. Nach 5 Jahren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit noch 31,01 % und nach 10 Jahren noch 22,89 %, sodass etwas mehr als ein Fünftel aller Patientinnen und Patienten nach 10 Jahren noch am Leben war. Alle Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom und hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom waren 5 Jahre nach zuletzt durchgeführter RFA bereits verstorben, wodurch sich mit jeweils 0 % die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren ergibt. In der Patientengruppe „Sonstige“ betrug die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lediglich 10 %. Die höchste durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate ergab sich für Patientinnen und Patienten mit NEN (60 %) und Patientinnen und Patienten mit CRC (26,49 %). Die höchste 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit fand sich bei Patientinnen und Patienten mit NEN, Mammakarzinom und CRC mit 100 %, 87,50 % und 91,67 % respektive. Mit 54,55 % betrug die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom etwas geringer als die der Patientinnen und Patienten mit sonstigen

Malignomen (60 %). Die Wahrscheinlichkeit 1 Jahr nach zuletzt durchgeführter RFA zu überleben, war in diesen beiden Patientinnen und Patientengruppen folglich am geringsten. Die detaillierten Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Tumorentitäten sind in den **Tabellen 4-6** dargestellt.

Tabelle 7: Alternative Lebenszeitparametrisierung nach Tumorentität

Tumorentität	Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit
Aderhautmelanom	0,480
Andere Malignome	0,831
CRC	1,534
Malignes Melanom	0,737
Mamma-Ca	0,804

In der alternativen Parametrisierung mit Weibull-Verteilung (**Tabelle 7** und **Abbildung 7**) gilt in unserer Studie das CRC als Prädiktor für ein längeres Überleben, wobei sich, verglichen mit den übrigen Tumorentitäten, ein ca. 53 %iges längeres Überleben ergibt. Beim malignen Melanom zeigte sich im Vergleich zu den übrigen Tumorentitäten hingegen ein ca. 27 %iges geringeres Überleben. Auch die Tumorentitäten Mammakarzinom (-20 %), sonstige Malignome (-17 %) und das Aderhautmelanom (-52 %) galten als Prädiktoren für ein kürzeres Überleben. Aufgrund der großen Abweichung der Überlebensdaten der Patientinnen und Patienten mit NEN, wurden diese in der Analyse automatisch zensiert, sind jedoch in der graphischen Darstellung (**Abbildung 7**) zur Übersichtlichkeit mit abgebildet.

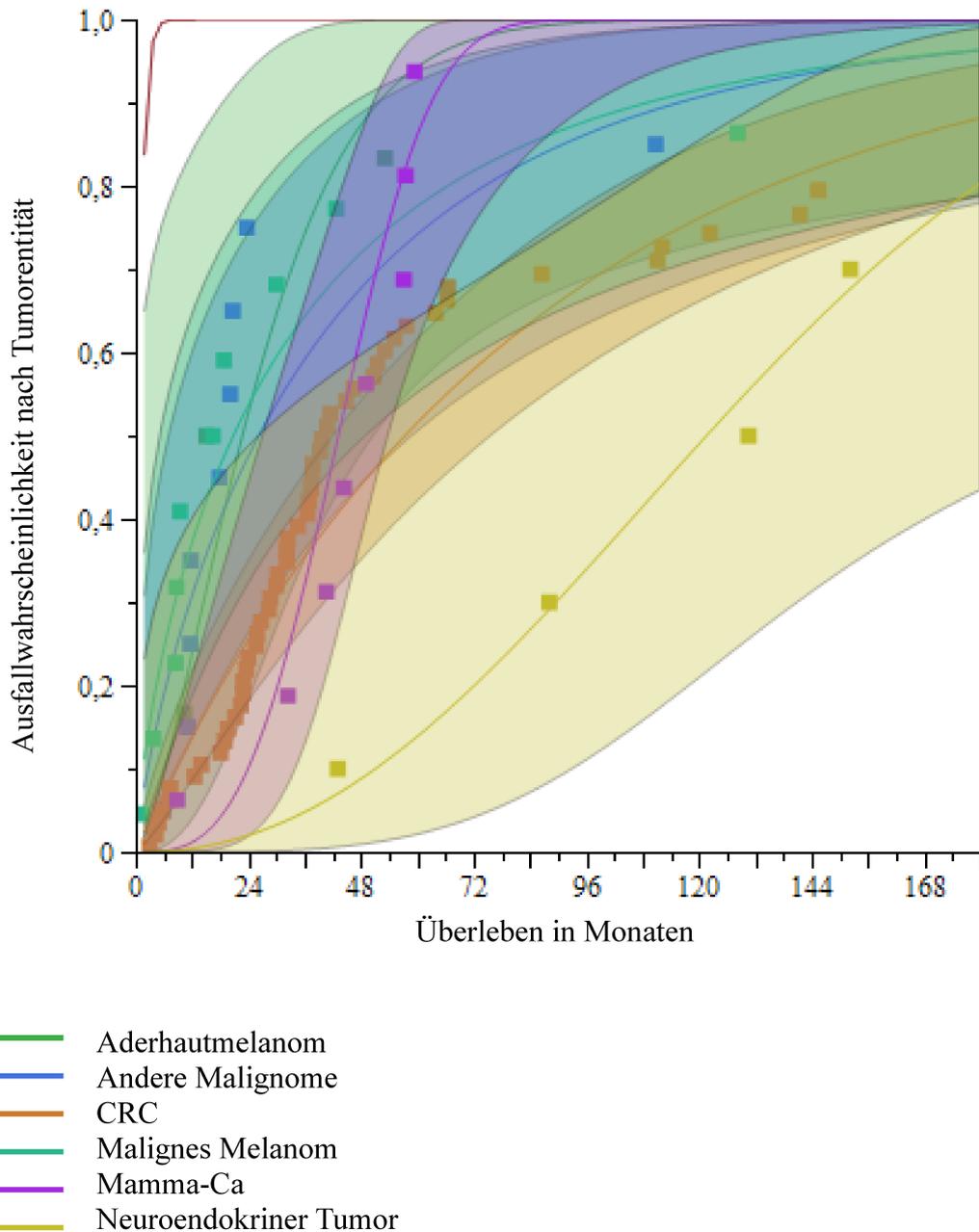


Abbildung 7: Ausfallwahrscheinlichkeit nach Tumorentitäten bei Weibull-Verteilung.

Auch in der Weibull-Verteilung zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < 0,05$) (**Tabelle 7**). Die Graphen zeigen außerdem, dass insbesondere beim Neuroendokrinen Tumor die Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund der geringen Patientinnen und Patientenanzahl, sicher aber auch bedingt durch die Heterogenität der Gesamtüberlebensdaten, nur recht grob mittels der vorhandenen Daten abschätzbar ist.

3.4 Überleben nach maximaler Metastasengröße

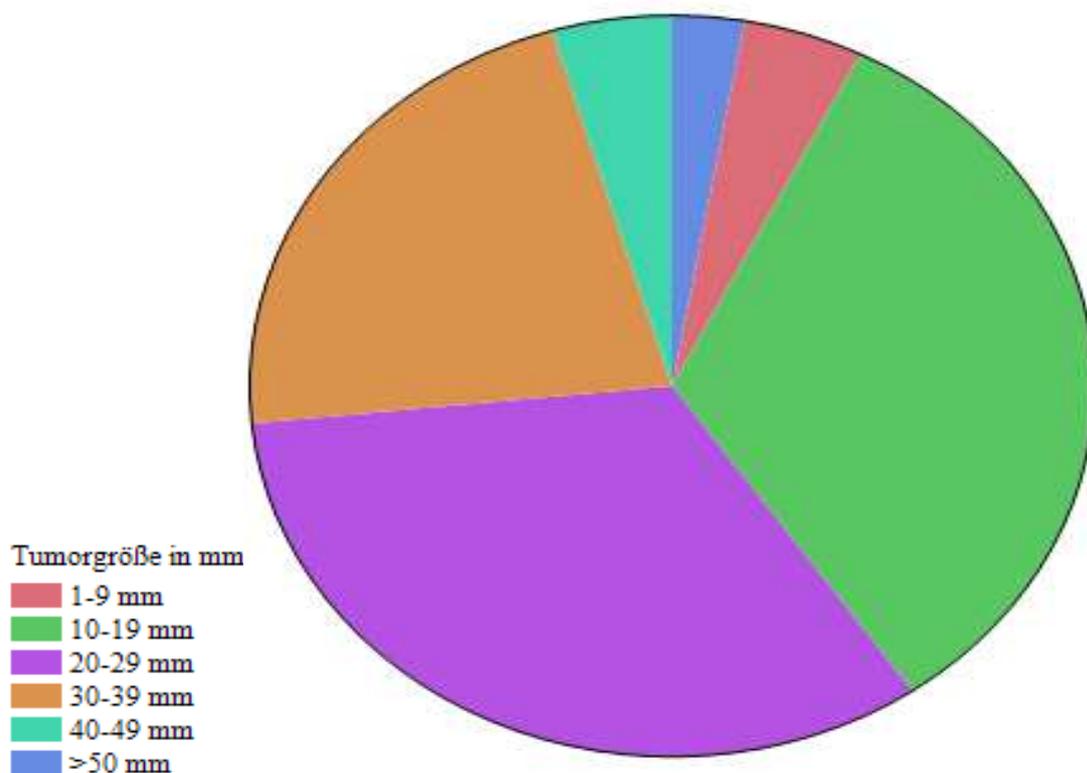


Abbildung 8: Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach maximaler Läsionsgröße der behandelten Lebermetastasen.

Tabelle 8: Numerische Auflistung der Patientinnen und Patienten nach maximaler Läsionsgröße der abladierten Lebermetastase

Tumorgröße	Häufigkeiten	Anteil
1-9 mm	5	0,045
10-19 mm	36	0,330
20-29 mm	36	0,330
30-39 mm	24	0,220
40-49 mm	5	0,045
>50 mm	3	0,027
Gesamt	109	1,000

Der Großteil der abladierten Leberläsionen war kleiner als 40 mm (**Tabellen 8 und 9**), wobei die meisten Läsionen 10-19 mm (n = 38), 20-29 mm (n = 33) und 30-39 mm (n = 24) maßen. Nur 5,5 % der Patientinnen und Patienten zeigten kleine Leberläsionen mit einem maximalen Diameter <10 mm (n = 6). Etwa 7,5 % der Patientinnen und Patienten wurden aufgrund von Lebermetastasen mit einer Größe über 4 cm behandelt (n = 10). Eine graphische Darstellung der Verteilung nach Metastasengröße findet sich in **Abbildung 8**.

Tabelle 9: Übersicht aller RFA-Sitzungen

Metastasengröße	Anzahl der therapierten Läsionen
1-9 mm (n = 5)	31
10-19 mm (n = 36)	102
20-29 mm (n = 36)	68
30-39 mm (n = 24)	30
40-49 mm (n = 5)	7
>50 mm (n = 3)	3
Gesamt (n = 109 Patientinnen und Patienten)	241 therapierte Läsionen

Insgesamt wurden 245 Läsionen mittels RFA behandelt, wobei 4 Läsionen aufgrund des nicht mehr vorliegenden Befundes, fehlenden Bildmaterials oder ungenauer Dokumentation hinsichtlich ihrer Größe und eines möglichen Rezidivs nicht suffizient eingeordnet und somit tabellarisch nicht aufgeführt werden konnten. Die meisten Läsionen waren kleiner als 40 mm (n = 231). N = 31 Läsionen waren maximal 9 mm groß, während die meisten abladierten Läsionen eine Größe von 10-19 mm (n = 102) oder 20-29 mm (n = 68) aufwiesen.

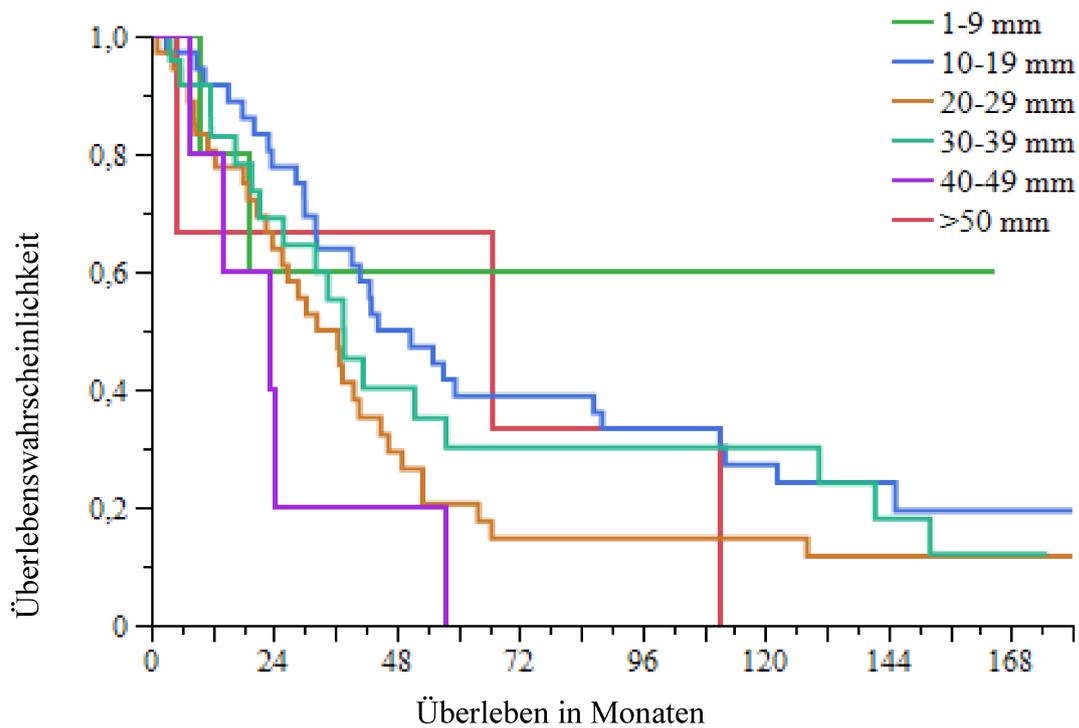


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven unterteilt nach abladiertes Läsionsgröße.

Tabelle 10: Mittleres Überleben nach maximaler Läsionsgröße in Monaten

Gruppe	Anzahl ausgefallen	Anzahl zensiert	Mittleres Überleben in Monaten
1-9 mm	2	3	16,90
10-19 mm	28	8	70,20
20-29 mm	31	5	44,07
30-39 mm	18	6	63,62
40-49 mm	5	0	25,14
>50 mm	3	0	60,64
Gesamt	87	22	60,19

Tabelle 11: Überleben nach maximaler Läsionsgröße in Monaten

Gruppe	Median-Zeit in Monaten	95 % KI unten	95 % KI oben	25 % Ausfälle	75 % Ausfälle
1-9 mm	x	9,46	x	18,76	x
10-19 mm	47,50	32,16	88,115	29,14	122,35
20-29 mm	34,44	22,43	44,846	18,48	53,06
30-39 mm	37,68	21,19	130,53	19,64	130,53
40-49 mm	22,89	7,35	57,495	13,99	23,98
>50 mm	66,3	4,89	110,75	4,8953	110,75
Gesamt	39,22	32,16	46,35	20,10	110,75

x= aufgrund zu niedriger Anzahl von Patientinnen und Patienten statistisch nicht auswertbar.

Tabelle 12: Überlebenswahrscheinlichkeiten in % nach maximaler Läsionsgröße

Gruppe	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre
1-9 mm (n = 6)	80	60	60
10-19 mm (n = 38)	91,67	38,89	27,27
20-29 mm (n = 33)	80,56	20,59	14,71
30-39 mm (n = 24)	82,94	30,16	30,16
40-49 mm (n = 5)	80	0	0
>50 mm (n = 3)	66,67	33,33	0
Gesamt (n = 109)	84,37	31,01	22,89

Das mediane Überleben ist bei Patientinnen und Patienten mit einer Läsionsgröße von 10-19 mm (47,50 Monate), >50 mm (66,30 Monate) und 30-39 mm (37,68 Monate) am höchsten und bei den Gruppen mit 20-29 mm (34,44 Monate) und 40-49 mm (22,89 Monate) am geringsten (Olthof, Wessling et al., 2022) (siehe **Tabelle 11 und Abbildung**

9). Eine kleine Läsionsgröße korreliert in unserem Studienkollektiv somit mit einem höheren medianen Gesamtüberleben.

Bei einer Metastasengröße von >50 mm betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr 66,67 %. Die höchste Wahrscheinlichkeit mindestens ein Jahr nach letzter RFA zu überleben, fand sich mit 91,67 % in der Gruppe mit einer Läsionsgröße von 10-19 mm. Bei den übrigen Läsionsgrößen zeigten sich ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten mit 80 % (40-49 mm), 80,56 % (20-29 mm) und 82,94 % (30-39 mm). Beim Vergleich der 10-Jahres-Überlebensraten ergaben sich Unterschiede hinsichtlich der Läsionsgröße. Während sich bei den Patientinnen- und Patientenengruppen mit einer Läsionsgröße von 40-49 mm und >50 mm eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 0 % zeigt, beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Gruppen mit tendenziell kleineren Läsionen 60 % (1-9 mm), 30,16 % (30-39 mm), 27,72 % (10-19 mm) und 14,71 % (20-29 mm). Eine detaillierte Darstellung der Überlebensanalyse, unterteilt nach maximaler Größe der abladerten Läsionen, findet sich in den **Tabellen 10-12**.

Tabelle 13: Alternative Parametrisierung nach maximaler Läsionsgröße

Tumorgröße in mm	Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit
Tumorgröße 1-9 mm	3,288
Tumorgröße 10-19 mm	1,297
Tumorgröße 20-29 mm	0,748
Tumorgröße 30-39 mm	1,018
Tumorgröße in >50 mm	0,861

In der alternativen Parametrisierung der parametrischen Lebensdauerzeitanpassung zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen ($p < 0,05$) (**Tabelle 13**). Eine kleine Tumorgröße gilt dabei als Prädiktor für ein längeres Gesamtüberleben. Mit ca. 220 % längerem Gesamtüberleben in der Gruppe mit nur sehr kleiner Läsionsgröße findet sich hierbei die beste Prognose für Patientinnen und Patienten mit einer Metastasengröße von maximal 9 mm. Auch eine Läsionsgröße zwischen 10 mm

und 19 mm (+29 %) galt als Prädiktor für ein längeres Überleben im Vergleich zum Gesamtstudienkollektiv. Eine Läsionsgröße von 20-29 mm (-25 %) und von >50 mm (-14 %) galten als hingegen Indikatoren für ein kürzeres Überleben. Aufgrund starker Abweichungen vom Gesamtkollektiv wurde die Patientengruppe mit einer Läsionsgröße von 40-49 mm im Rahmen der statistischen Analyse automatisch zensiert. Eine Veranschaulichung der Ergebnisse findet sich in **Abbildung 10**.

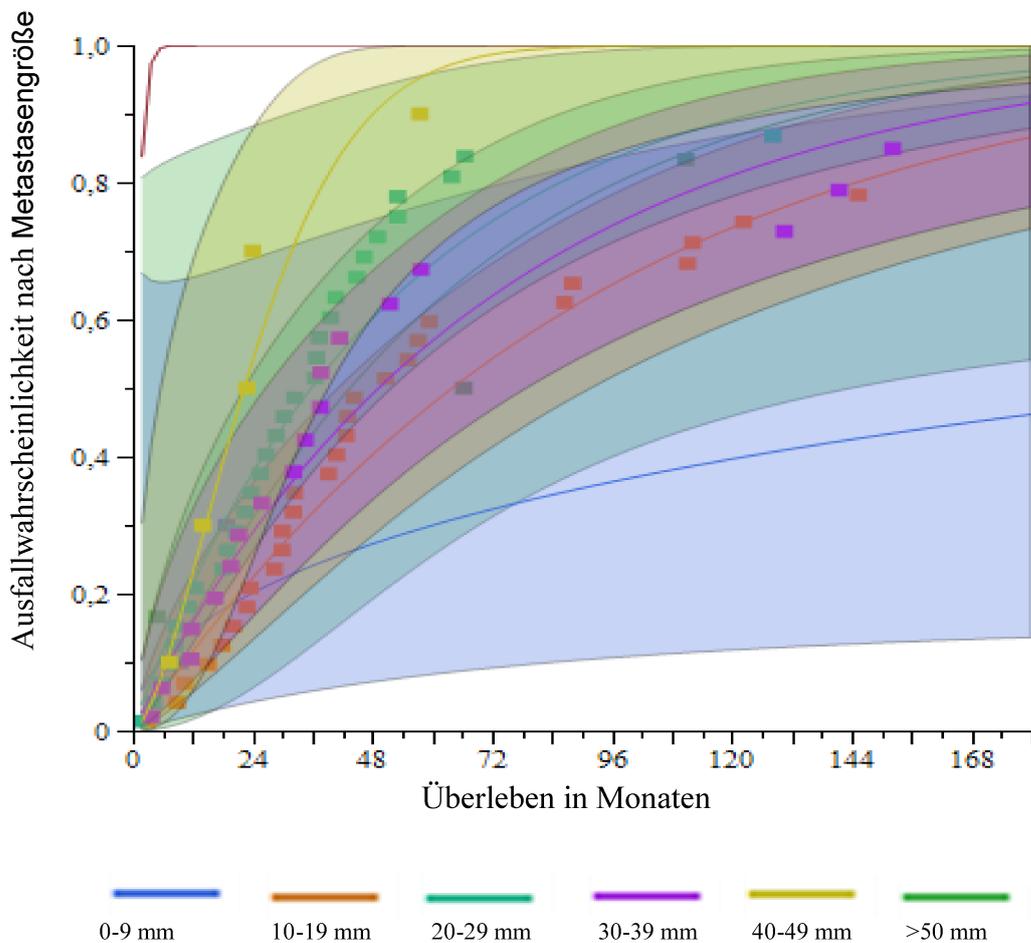


Abbildung 10: Ausfallwahrscheinlichkeit nach Metastasengröße bei Weibull-Verteilung.

3.5 Rezidivfreies Überleben

3.5.1 Lokalrezidiv im Bereich der Ablationszone

3.5.1.1 Lokalrezidiv unter Einschluss unvollständig abladierter Läsionen

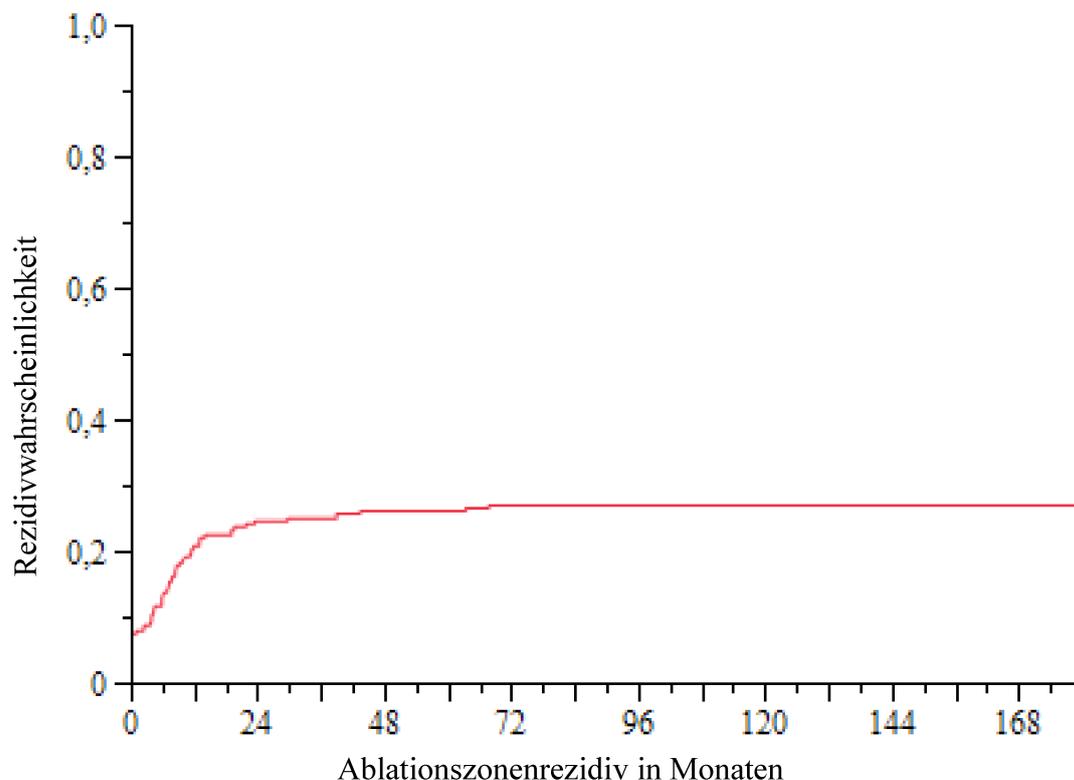


Abbildung 11: Ausfallkurve Ablationszonenrezidiv für n=65 Patientinnen und Patienten.

Tabelle 14: Status der Ablationszone zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Bezug auf Lokalrezidive

Gruppe	Anzahl (n)
Kein Rezidiv, Patient noch am Leben (zensiert)	25
Ablationszonenrezidiv	65
Kein Rezidiv	125
Rezidiv unklar (zensiert)	26
Gesamt	241

Von insgesamt $n = 245$ behandelten Läsionen, konnten $n = 4$ Läsionen aufgrund unvollständiger Dokumentation nicht in die Auswertung miteingeschlossen werden. Von den $n=241$ behandelten Läsionen kam es bei $n = 65$ Läsionen zu einem Ablationszonenrezidiv, bei $n = 25$ abladerten Läsionen waren die Patientinnen und

Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben, bei n = 26 Läsionen war aufgrund einer zu großen Zeitspanne zwischen letztem Dokumentationsdatum und Ableben des Patienten (>6 Monate) oder weil final nicht ermittelt werden konnte, ob und wann der Patient verstorben war, keine Aussage möglich und bei n = 125 abladierten Läsionen trat bis zum Tod kein Lokalrezidiv an der Ablationszone auf (**Tabelle 14**).

Tabelle 15: Rezidivwahrscheinlichkeit in % an der Ablationszone

1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
20,75	24,90	26,14	26,97	26,97

Die meisten Rezidive im Bereich der Ablationszone traten bereits innerhalb des ersten Jahres auf (n = 63), wobei auch die unvollständig abladierten Läsionen und solche, bei denen in der postinterventionellen Bildgebung innerhalb des ersten Monats ein Lokalrezidiv auftrat, mit einbezogen wurden (n = 32). Hier konnte oft nicht zwischen Tumorresiduum und Frührezidiv differenziert werden. Nach 10 Jahren findet sich eine Rezidivrate von weniger als einem Drittel (26,97 %). Nach 24 Monaten flacht die Kurve deutlich ab, da nur noch in wenigen Fällen Ablationszonenrezidive auftraten (**Abbildung 11**). Nach 5 Jahren kam es insgesamt bei n = 3 Patientinnen und Patienten noch zu Ablationszonenrezidiven, davon bei einem Patienten erst nach 187 Monaten (**Tabelle 15**). Beispielhafte Ablationszonenrezidive sind in den **Abbildungen 12** und **13** dargestellt.

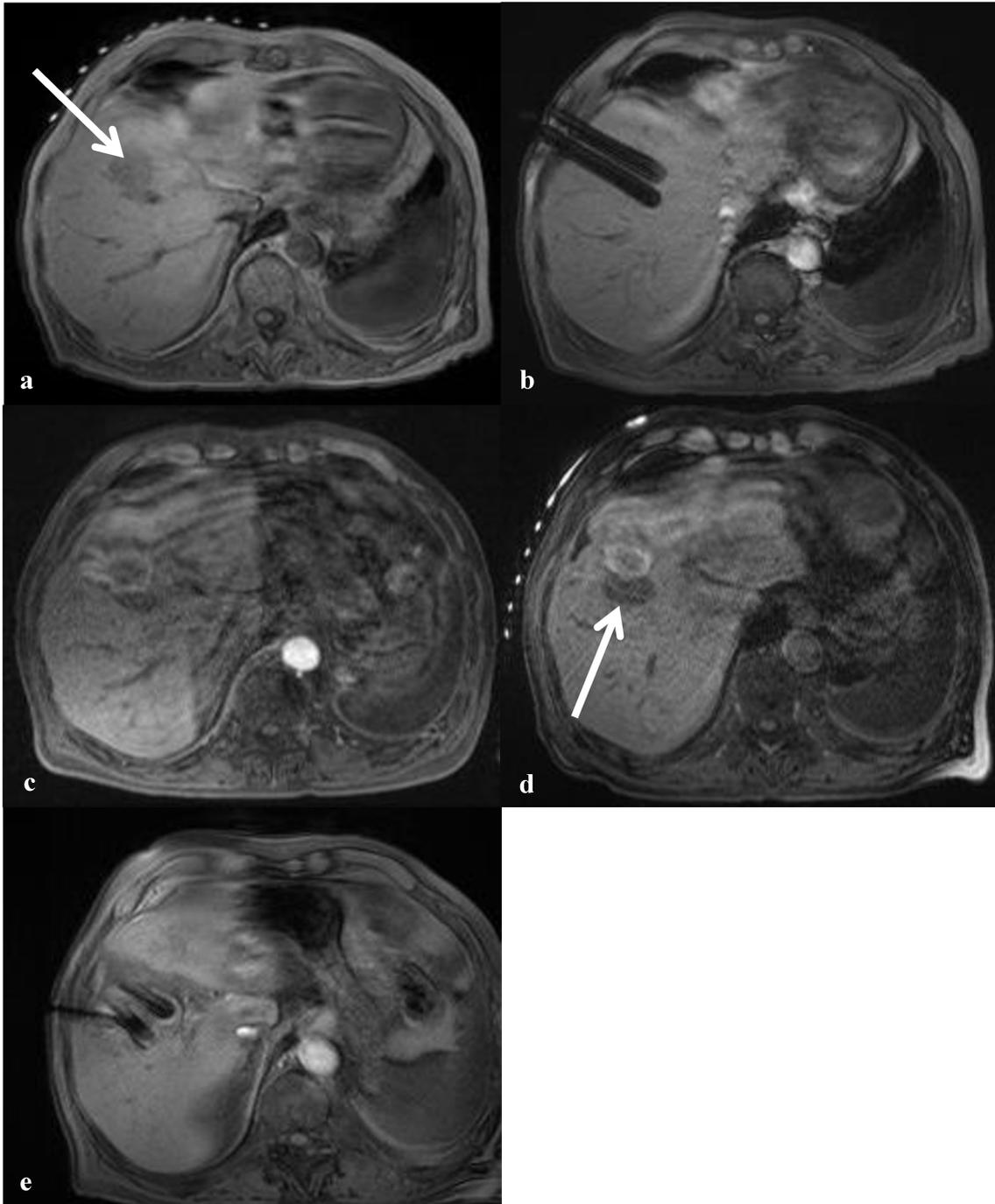


Abbildung 12: Resttumorgewebe bei Zustand nach RFA: (a) In der fettgesättigten T1 VIBE hypointense hepatische Metastase im Segment 4/8 (Pfeil). (b) Platzierung der RFA-Elektroden während der Intervention. (c) Postinterventionelle Kontrolle 1 Monat nach RFA mit kleiner hypointenser Läsion am dorsalen Rand der Ablationszone, die sich in der Verlaufskontrolle (d) größenprogredient darstellt (Pfeil). (e) Re-Ablation des hepatischen Frührezidivs bzw. des Resttumorgewebes.

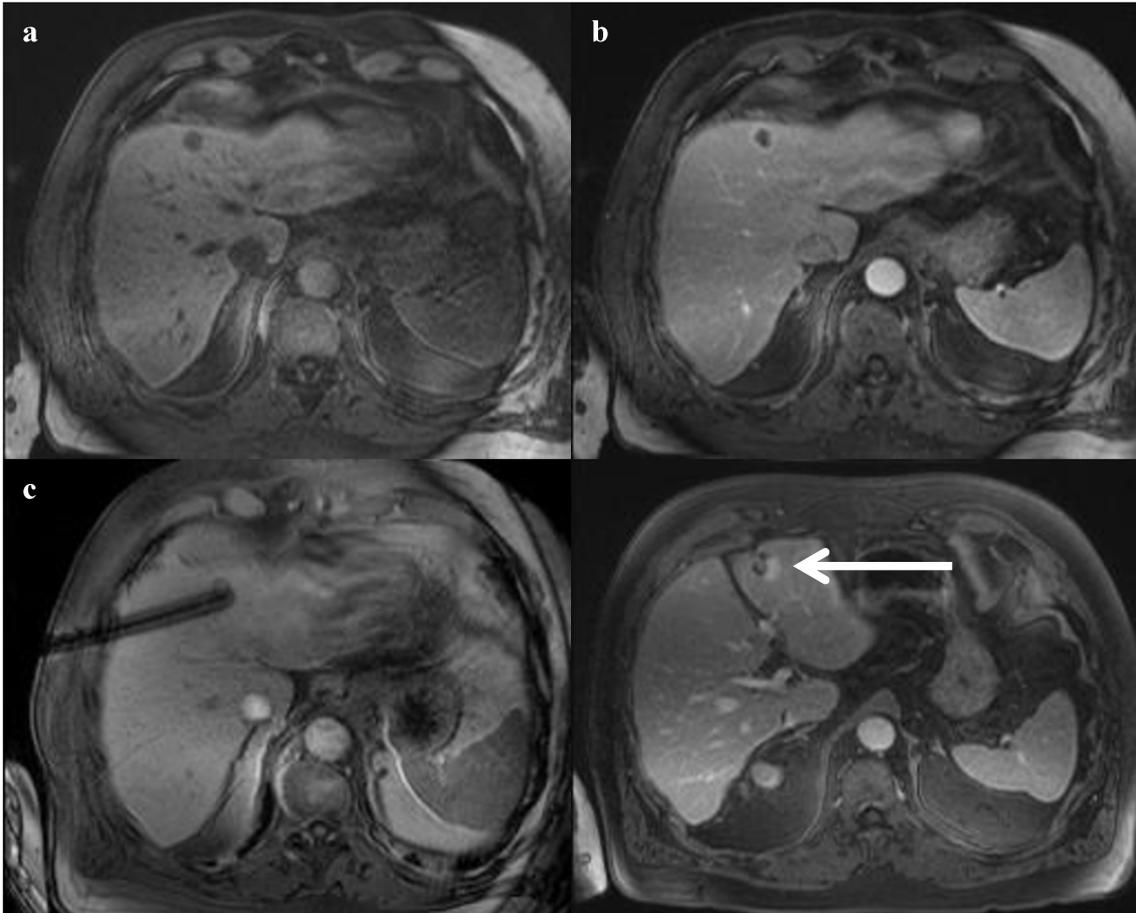


Abbildung 13: Ablationszonenrezidiv 1 Jahr nach RFA: (a) In der fettgesättigten, nativen T1 Vibe hypointense hepatische Metastase im Segment 4. (b) Randliche Kontrastmittelaufnahme in der fettgesättigten T1 VIBE. (c) Platzierung der RFA-Elektrode. (d) Nach einem Jahr rezidivsuspektes, kontrastmittelauffines Areal dorsomedial der Ablationszone (Pfeil).

3.5.1.2 Lokalrezidiv bei Ausschluss unvollständiger abladierteser Läsionen.

Bei $n = 21$ Patientinnen und Patienten erfolgte eine unvollständige Ablation der hepatischen Läsion, sodass in einer Subgruppe hier die Wahrscheinlichkeit eines Ablationszonenrezidivs der primär erfolgreich abladierten Läsionen bewertet werden soll.

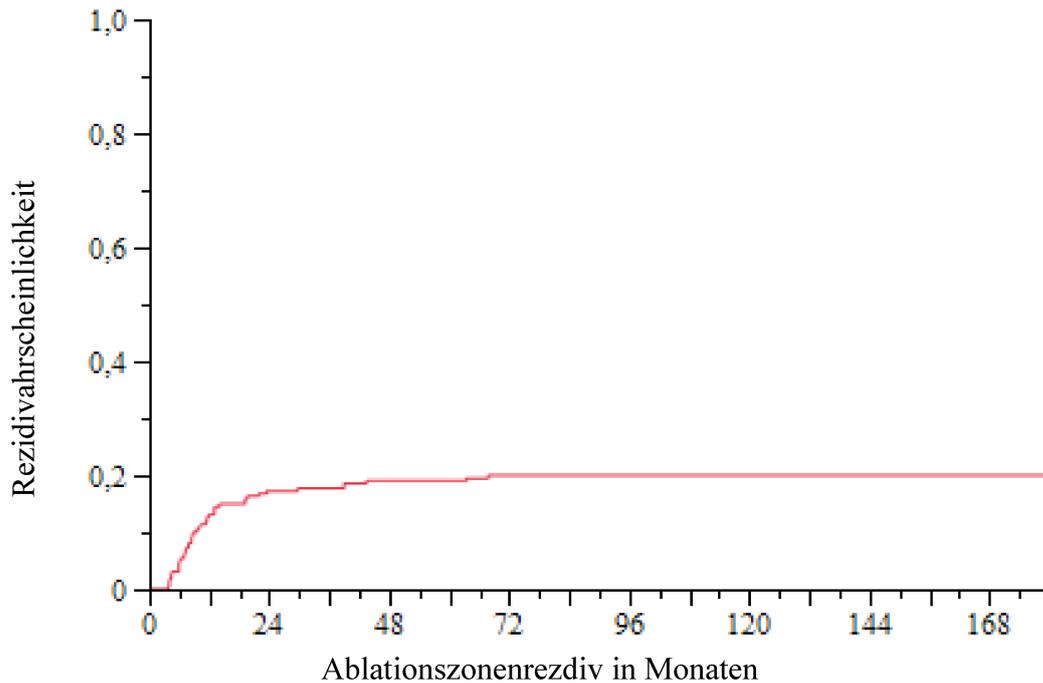


Abbildung 14: Ausfallkurve Ablationszonenrezidiv unter Ausschluss unvollständig abladierter Läsionen für n= 220 RF Ablationen.

Tabelle 16: Häufigkeit Rezidive pro abladierter Läsion unter Ausschluss unvollständig abladierter Läsionen

Gruppe	Anzahl (n =)
Kein Rezidiv, Patient noch am Leben (zensiert)	25
Ablationszonenrezidiv	44
Kein Rezidiv	125
Rezidiv unklar (zensiert)	25
Gesamt	220

Tabelle 17: Rezidivwahrscheinlichkeit in % an der Ablationszone unter Ausschluss unvollständig abladierter Läsionen

1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
13,18	17,27	19,09	20,00	20,00

Unter Ausschluss der unvollständig ablatierten Läsionen betrug die Rezidivwahrscheinlichkeit im ersten Jahr 13,18 %. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 5 bzw. 10 Jahre nach Ablation nach einem Rezidiv zu erkranken betrug 19,09 % bzw. 20,00 % respektive. Eine detaillierte Auflistung der Rezidivwahrscheinlichkeit und der absoluten Häufigkeiten aufgetretener Rezidive unter Ausschluss unvollständig ablatierter Läsionen findet sich in den **Tabellen 16** und **17**.

3.5.2 Hepatisches Rezidiv

Insgesamt wurden $n = 241$ Läsionen in $n = 174$ RFA-Sitzungen ablatiert. Bei insgesamt 50 RFA-Sitzungen konnte der Tumor entweder nicht vollständig ablatiert werden oder es lagen zum Zeitpunkt der Ablation noch weitere hepatische Läsionen vor. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres an einem hepatischen Rezidiv zu erkranken, lag bei 66,90 %. Ähnlich wie beim Ablationszonenrezidiv war die Rezidivwahrscheinlichkeit im ersten Jahr am höchsten.

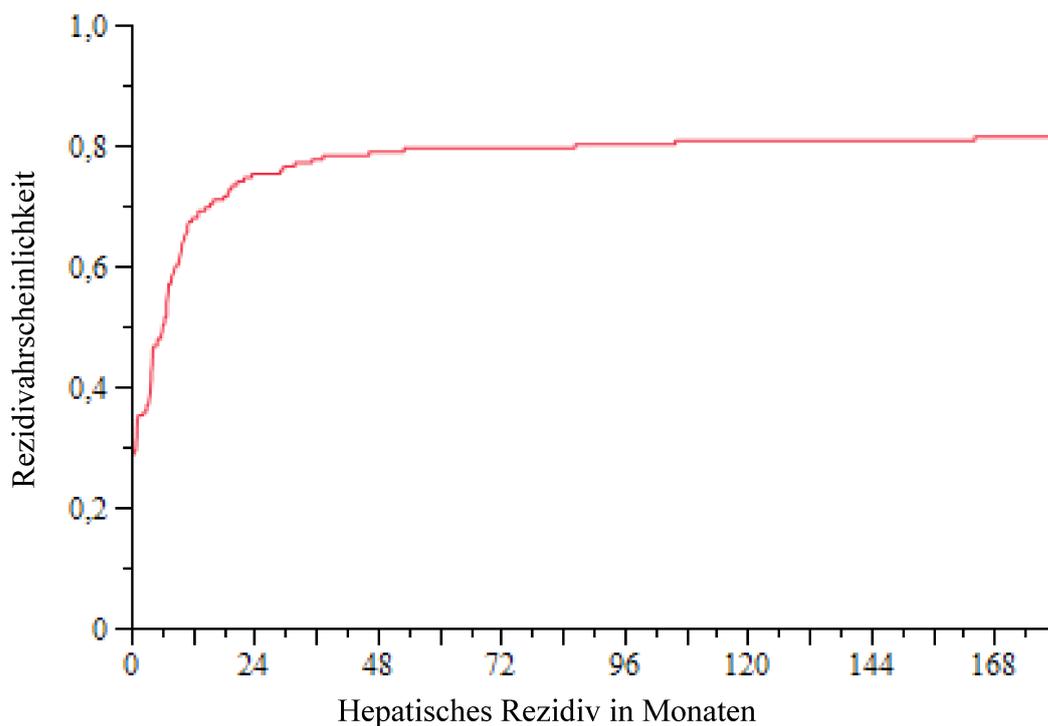


Abbildung 15: Ausfallkurve hepatisches Rezidiv.

Tabelle 18: Rezidivwahrscheinlichkeit hepatisch in %

1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
66,90	75,26	77,56	80,80	80,80

Mit 80,80 % erlitten etwa vier Fünftel der Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 10 Jahre ein hepatisches Rezidiv. Die meisten Rezidive traten dabei in den ersten 2 Jahren nach durchgeführter RFA auf. Anschließend flacht die Ausfallkurve deutlich ab (**Abbildung 15**). Spätrezidive traten somit deutlich seltener auf. Zwischen 60 und 120 Monaten entwickelten insgesamt nur n = 2 Patientinnen und Patienten ein Lokalrezidiv. Eine tabellarische Auflistung der Rezidivwahrscheinlichkeiten nach Jahren erfolgt in **Tabelle 18**.

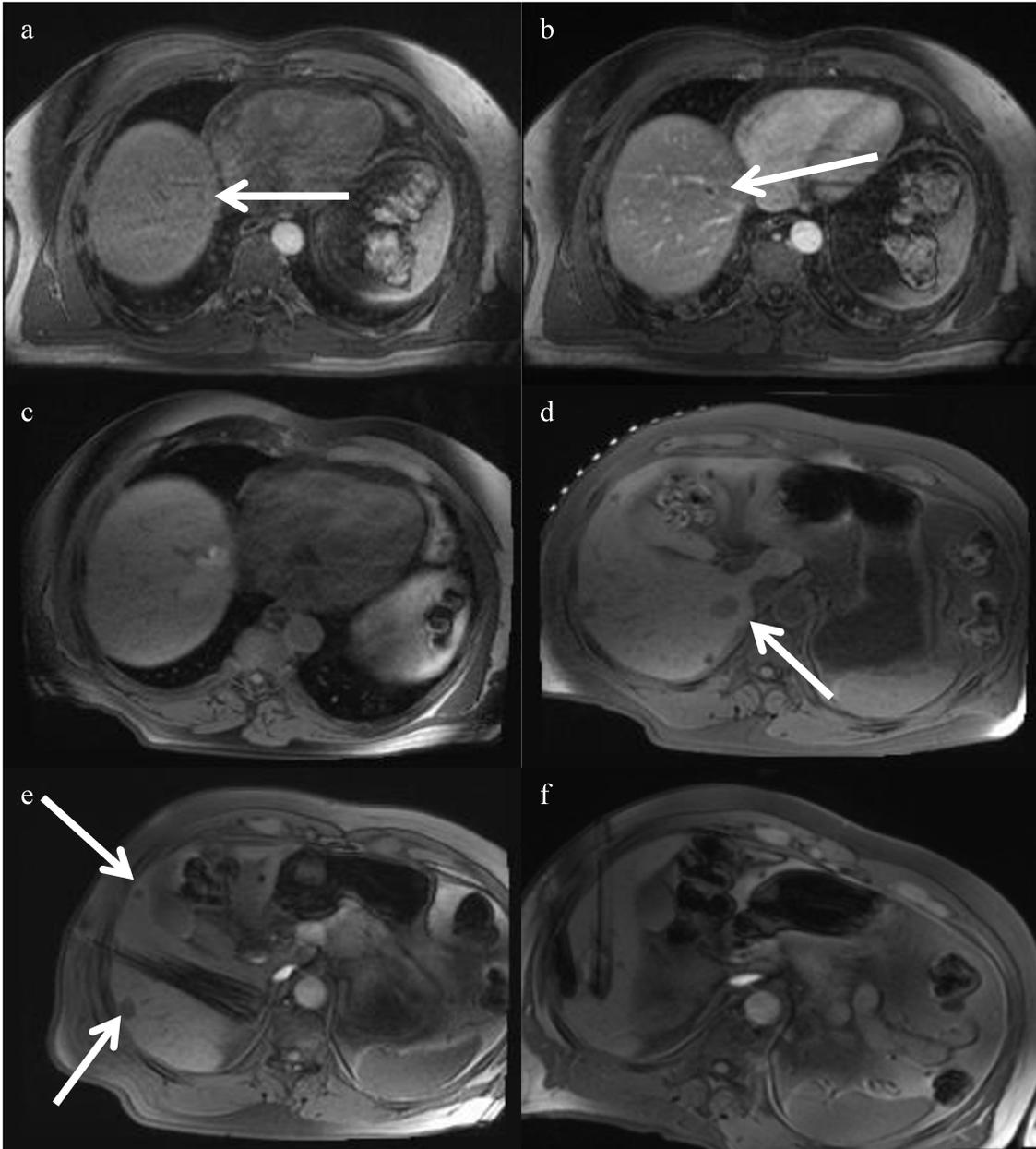


Abbildung 16: Hepatisches Rezidiv bei einem zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht verstorbenen Patienten bei hepatisch metastasiertem Kolonkarzinom: (a) In der fettgesättigten T1 VIBE kaum abgrenzbare, hypointense hepatische Metastase im Segment 7 (Pfeil). (b) Bessere Abgrenzbarkeit der Läsion (Pfeil) nach KM-Applikation. (c) Unauffällige postinterventionelle Kontrolle mit hyperintenser Darstellung in der T1 VIBE 11 Monate nach RFA. (d) Stattdessen hepatisches Rezidiv mit einer neuen Metastase im Segment 5 (Pfeil). (e) Ablation der Lebermetastase im Segment 5. Die beiden miterfassten Metastasen im Segment 5 wurden in späteren RFA-Sitzungen therapiert. (f) Therapie der bereits in Abbildung d erkennbaren Lebermetastase im Segment 5.

3.5.3 Fernrezidiv

Neben dem Auftreten des Lokalrezidivs wurde auch untersucht, ob und wann es zum Auftreten von Fernmetastasen außerhalb der Leber kam.

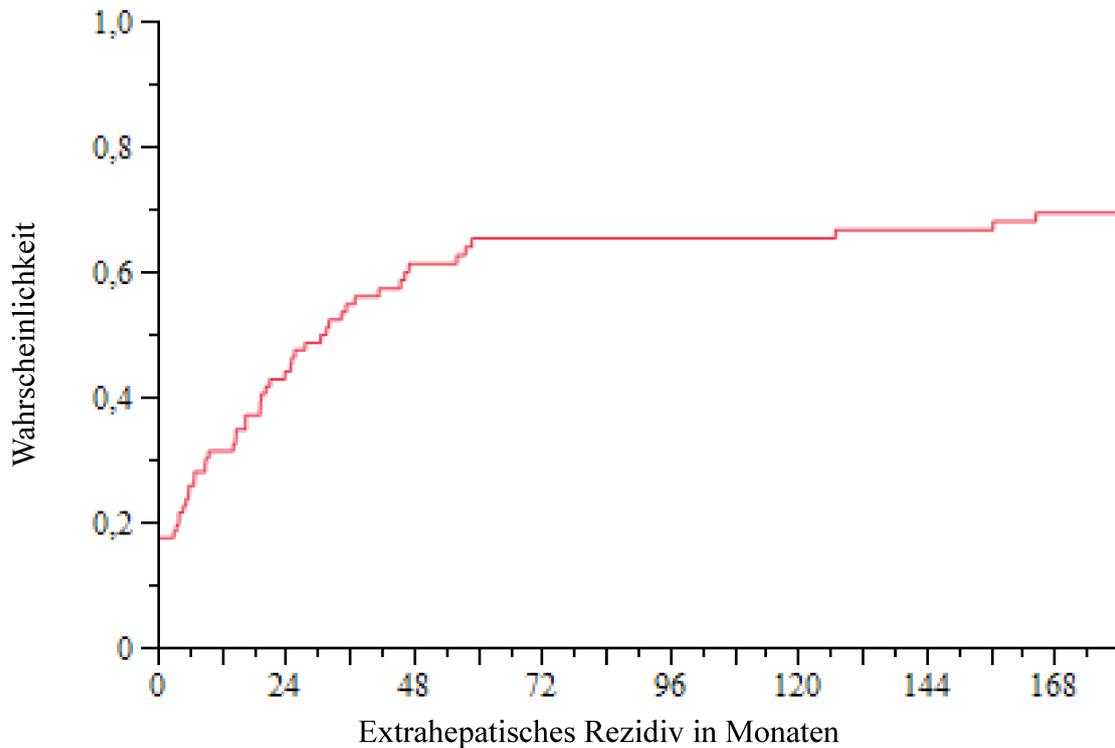


Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidivs für n = 109 Patientinnen und Patienten in Monaten.

Tabelle 19: Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Fernrezidivs in %

1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
31,08	42,82	57,03	60,33	60,33

Bei n = 14 Patientinnen und Patienten lag bereits zum Zeitpunkt der ersten RFA eine extrahepatische Metastasierung vor. N = 23 Patientinnen und Patienten waren ohne nachgewiesene extrahepatische Metastasen verstorben. N = 12 Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben und hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine extrahepatischen Metastasen entwickelt. Nach einem

Jahr betrug die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer extrahepatischen Fernmetastasierung 31,08 %, nach 2 Jahren 42,82 %, nach 5 Jahren 57,03 %, nach 7 Jahren 60,33 % und nach 10 Jahren ebenfalls 60,33 % (Olthof, Wessling et al., 2022). Nach 156,58 Monaten kam es bei einem Patienten noch zum Auftreten einer extrahepatischen Fernmetastasierung, ansonsten war die Wahrscheinlichkeit einer extrahepatischen Metastasierung, ähnlich wie beim Ablationszonenrezidiv und beim hepatischen Rezidiv, in den ersten Jahren am höchsten und nahm kontinuierlich ab (Abbildung 17 und Tabelle 19).

3.6 Rezidivwahrscheinlichkeit nach Tumorlokalisation

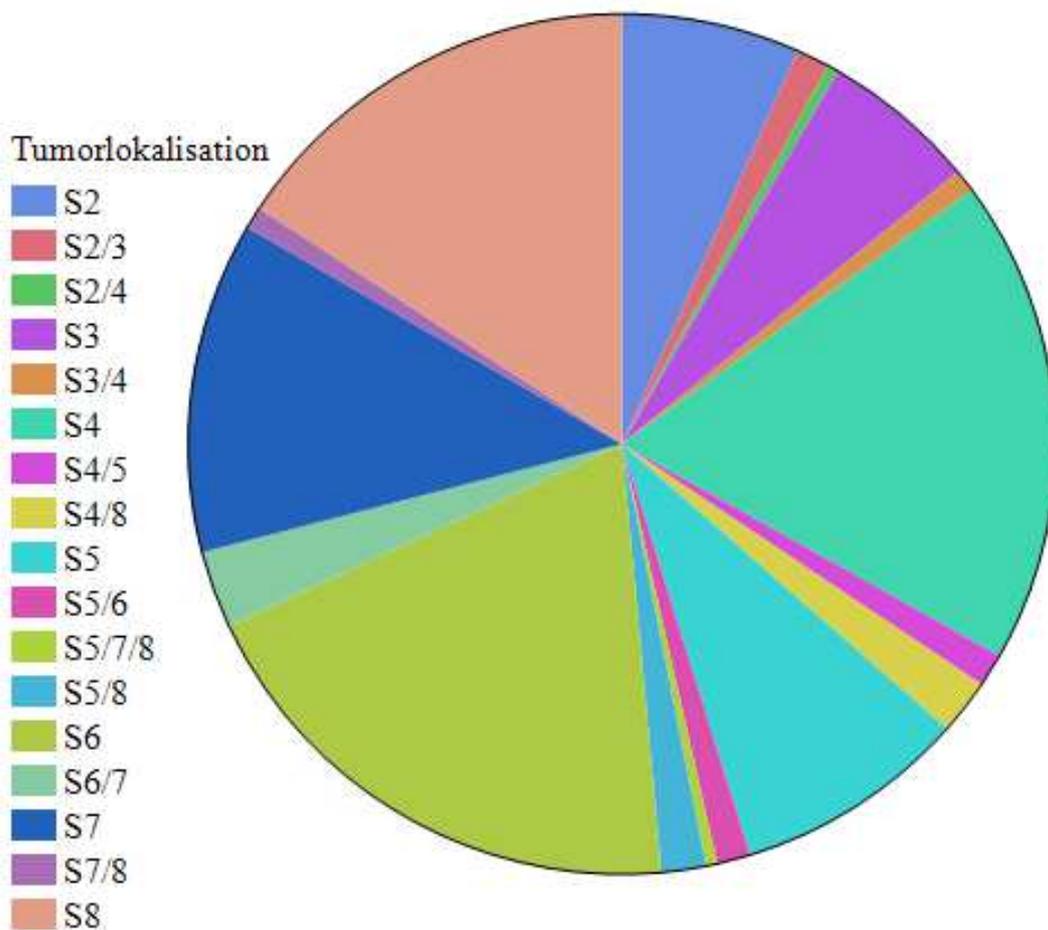


Abbildung 18: Metastasenlokalisation nach Lebersegmenten.

Tabelle 20: Metastasenlokalisierung nach Lebersegmenten

Segmentlokalisierung	Häufigkeiten	Wahrscheinlichkeit
S2	16	0,066
S3	14	0,058
S4	44	0,182
S5	21	0,087
S6	47	0,195
S7	30	0,124
S8	38	0,158
S2/3	3	0,012
S2/4	1	0,004
S3/4	2	0,008
S4/5	3	0,012
S4/8	5	0,021
S5/6	3	0,012
S5/8	4	0,017
S5/7/8	1	0,004
S6/7	7	0,029
S7/8	2	0,008
Gesamt	241	1,000

Die Daten zur Tumorlokalisierung (**Abbildung 16** und **Tabelle 20**) zeigen, dass die meisten Leberläsionen im Segment 6 (n = 47) und im Segment 4 (n = 44) lokalisiert waren. Mit n = 16 (6,64 %) Läsionen im Segment 2, n = 14 (5,81 %) im Segment 3 und n = 3 (1,25 %) Läsionen an der Segmentgrenze zwischen den Segmenten 2 und 3 waren insgesamt weniger Läsionen in den volumenmäßig kleineren links lateralen hepatischen Segmenten lokalisiert. Bei den rechts hepatischen Segmenten waren im Segment 5 mit n = 21 (8,71 %) die wenigsten Läsionen lokalisiert. N = 31 Läsionen waren an Segmentgrenzen gelegen und wurden daher auch als solche aufgeführt, vor allem am Übergang der Segmente 4 und 8 (n = 5 Läsionen) und der Segmente 6 und 7 (n = 10 Läsionen). Keiner unserer Patientinnen und Patienten wurde mittels RFA im Segment 1

therapiert. Davon abgesehen war das Segment 3 mit n = 14 Läsionen das Segment, in dem bei unserem Patientenkollektiv die wenigsten Läsionen abladiert wurden.

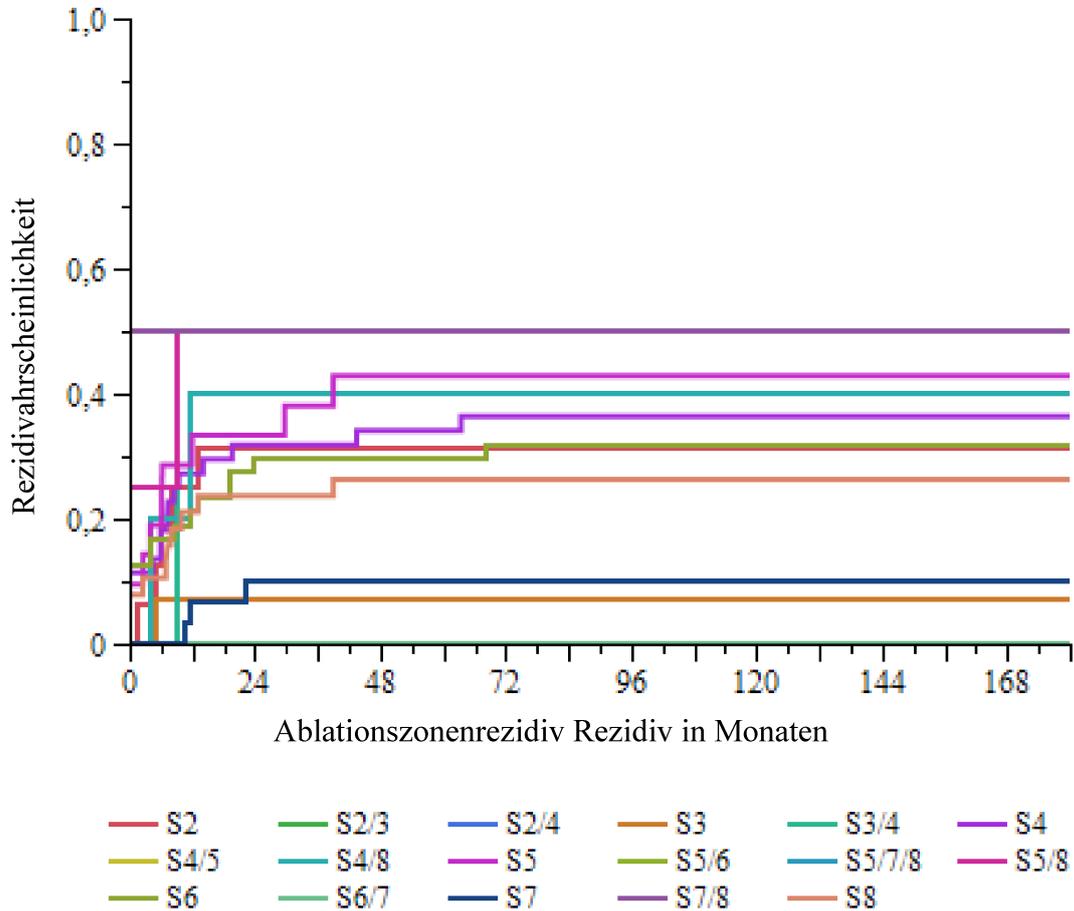


Abbildung 19: Rezidivwahrscheinlichkeit der Ablationszone nach Tumorlokalisation für n= 109 Patinnen und Patienten in Monaten.

Die Ausfallkurven (**Abbildung 19**) zeigen die Rezidivwahrscheinlichkeit an der Ablationszone, aufgeteilt nach der Lokalisation in Segmenten.

Tabelle 21: Rezidivwahrscheinlichkeit der Ablationszone nach Tumorlokalisation

Segment	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
S2	25,00	31,25	31,25	31,25	31,25
S3	7,14	7,14	7,14	7,14	7,14
S4	27,27	31,82	34,09	36,36	36,36
S5	33,33	33,33	42,86	42,86	42,86
S6	21,28	29,79	29,79	31,91	31,91
S7	6,67	10,00	10,00	10,00	10,00
S8	21,05	23,68	26,32	26,32	26,32
S2/3	0	0	0	0	0
S2/4	0	0	0	0	0
S3/4	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
S4/5	0	0	0	0	0
S4/8	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
S5/6	0	0	0	0	0
S5/8	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
S5/7/8	0	0	0	0	0
S6/7	0	0	0	0	0
S7/8	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Gesamt	20,75	24,90	26,14	26,97	26,97

Die Rezidivwahrscheinlichkeit (**Tabelle 21**) war dabei in den zentral gelegenen Segmenten 4 und 5 am höchsten. Im Segment 5 war die Wahrscheinlichkeit, abgesehen von wenigen an den Segmentgrenzen gelegenen Metastasen, für ein Ablationszonenrezidiv nach einem Jahr 33,33 % und nach 5 Jahren 42,86 % am höchsten. Nach mehr als 5 Jahren war kein Ablationszonenrezidiv in diesem Segment mehr zu beobachten. Insgesamt kam es im Beobachtungszeitraum zwischen 5 und 10 Jahren nur bei zwei Patientinnen und Patienten zu einem Rezidiv, die Ablationsareale waren dabei im Segment 4 und im Segment 6 gelegen. Im Segment 4 betrug die Rezidivwahrscheinlichkeit nach einem Jahr 27,72 % und lag damit etwas über der

Rezidivwahrscheinlichkeit im Segment 6. Abgesehen von denen an Segmentgrenzen gelegenen Läsionen zeigt sich für das Segment 3 mit 7,14 % die geringste Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Intervention an einem Ablationszonenrezidiv zu erkranken. Im Segment 7 finden sich mit 10,0 % ähnliche Werte. Die Unterschiede in der Rezidivwahrscheinlichkeit zwischen den verschiedenen Segmentlokalisationen waren statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.7 Patientenalter

3.7.1 Altersverteilung

Zunächst soll in **Abbildung 20** rein deskriptiv die Altersverteilung der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der ersten RFA aufgeführt werden.

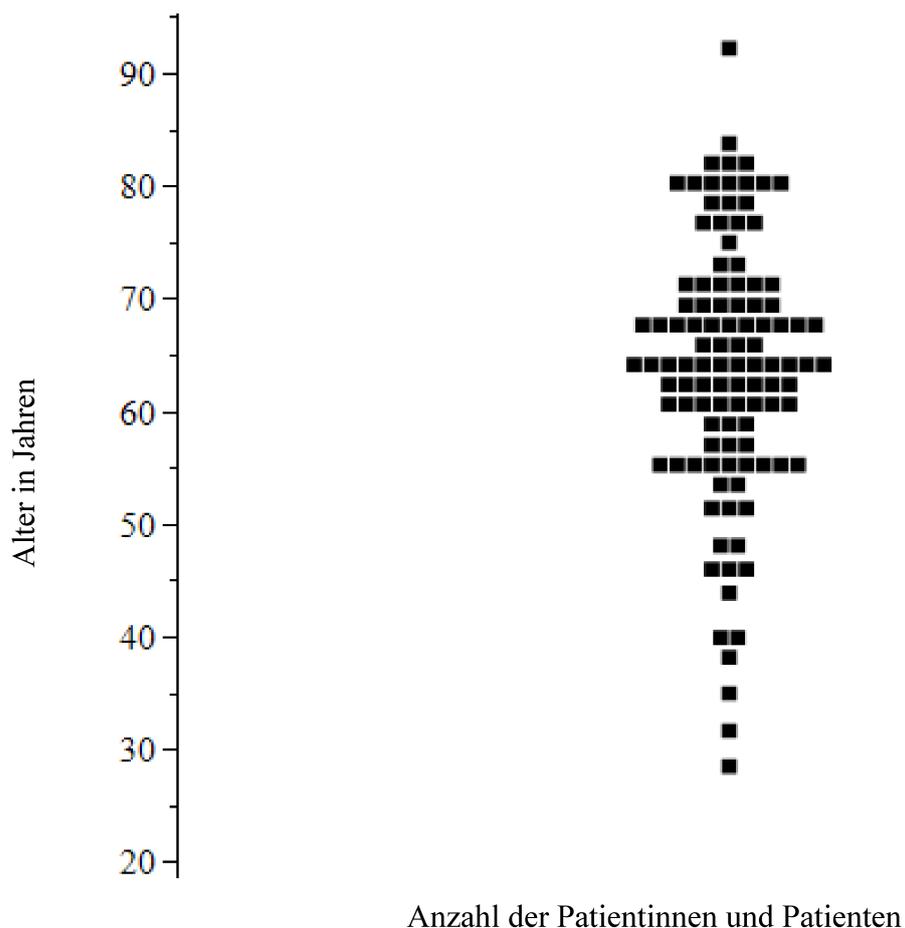


Abbildung 20: Altersverteilung der behandelten Patientinnen und Patienten.

Tabelle 22: Altersverteilung in Jahren

Perzentile		Alter in Jahren
100.0 %	Maximum	92,22
99.5 %		92,22
97.5 %		82,55
90.0 %		79,72
75.0 %	Quartil	70,77
50.0 %	Median	64,26
25.0 %	Quartil	56,51
10.0 %		47,89
2.5 %		34,12
0.5 %		28,50
0.0 %	Minimum	28,50

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten betrug 63,58 Jahre. Die Altersspanne erstreckte sich von 28,50 bis 92,22 Jahren (**Tabellen 22** und **23**). Das mediane Alter betrug 64,26 Jahre. Die meisten Patientinnen und Patienten (n = 47) gehörten der Altersspanne zwischen 60 und 69 Jahren an (**Abbildung 20**). Nur ein geringer Patientenanteil war unter 50 Jahren (n = 12). Die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren somit größtenteils mittleren oder höheren Alters.

3.7.2 Überleben nach Alter

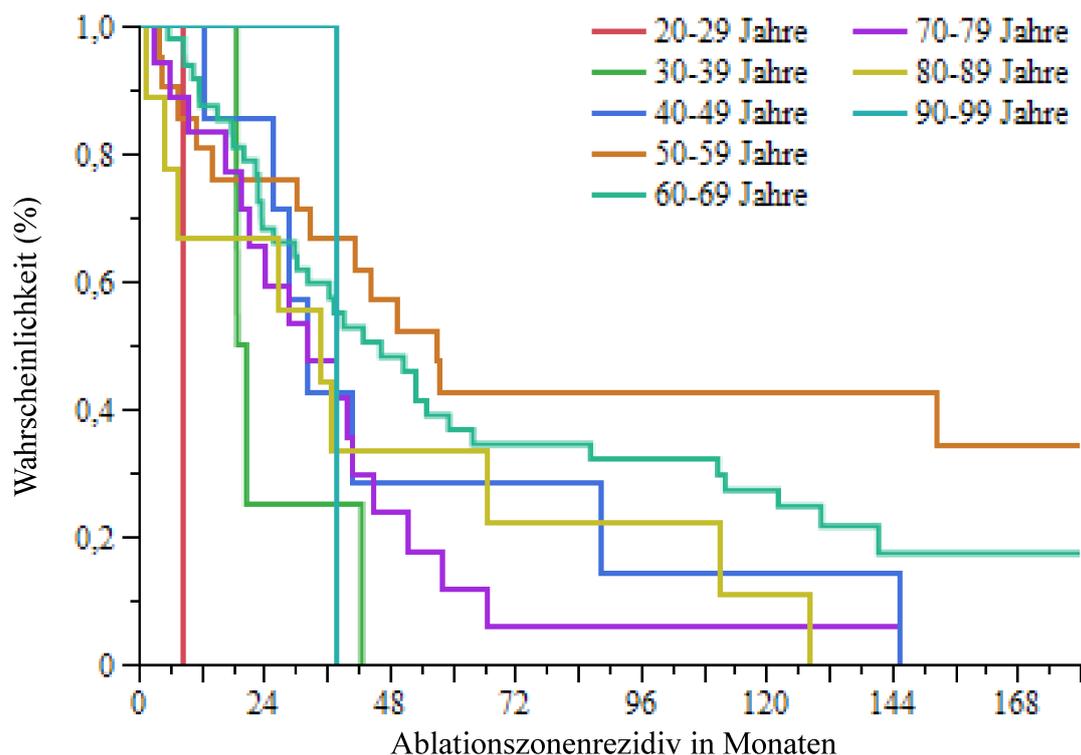


Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Alter zum Zeitpunkt der ersten RFA.

Tabelle 23: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten RFA in Gruppen

Gruppe	Anzahl ausgefallen	Anzahl zensiert	Mittleres Überleben in Monaten
20-29 Jahre	1	0	8,44
30-39 Jahre	4	0	26,98
40-49 Jahre	7	0	52,33
50-59 Jahre	14	5	67,80
60-69 Jahre	33	14	71,09
70-79 Jahre	17	2	33,15
80-89 Jahre	10	1	48,53
90-99 Jahre	1	0	37,55
Kombiniert	87	22	60,20

In einer Untersuchung des Gesamtüberlebens abhängig von der Altersgruppe zeigten sich sowohl im Log-Rank-Test als auch im Wilcoxon-Test statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen ($p < 0,05$). Die Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 60-69 Jahren zeigen im Schnitt mit einem mittleren Überleben von 71,09 Monaten das längste Gesamtüberleben. Insgesamt fällt bei Betrachtung der Werte auf, dass die jüngeren Altersgruppen (20-39 Jahre) ebenso wie die älteren Altersgruppen (70-100 Jahre) ein kürzeres Gesamtüberleben aufweisen als die Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 50-69 Jahren zum Zeitpunkt der ersten durchgeführten RFA (**Tabelle 23**). Mit 8,44 Monaten und 26,98 Monaten zeigen die jüngsten Altersgruppen mit 20-29 Jahren und 30-39 Jahren das kürzeste Gesamtüberleben aller Gruppen. In unserem Studienkollektiv war somit ein jüngeres Alter ein Indikator für ein kürzeres Gesamtüberleben nach durchgeführter RFA.

Tabelle 24: Alternative Parametrisierung zum Zeitpunkt der ersten RFA in Gruppen

Altersgruppe	Geschätztes Überleben
20-29 Jahre	0,203
30-39 Jahre	0,652
40-49 Jahre	1,272
50-59 Jahre	2,185
60-69 Jahre	2,409
70-79 Jahre	1,056
80-89 Jahre	1,170

In der parametrischen Lebenszeitanalyse mit alternativer Parametrisierung (**Tabelle 24**) bestätigt sich, dass ein Alter < 40 Jahren als Prädiktor für ein verkürztes Überleben gilt. Die Zugehörigkeit zu den Altersgruppen 50-59 Jahre und 60-69 Jahre erhöhte in unserem Studienkollektiv die Chance auf ein längeres Überleben deutlich.

3.8 Lebensqualität nach RFA

Zur Beurteilung der Lebensqualität nach RFA wurde die Verträglichkeit der RFA mit anderen Therapiemethoden, wie OP, Systemtherapie oder Radiatio verglichen. Vier

Patientinnen und Patienten empfanden die RFA aufgrund von Schmerzen und der Interventionsdauer als belastender als andere Therapien. 15 Patientinnen und Patienten berichteten von einer besseren Verträglichkeit im Vergleich zu anderen Therapien.

3.9 Pflegebedürftigkeit nach RFA

Zur Evaluation der Lebensqualität wurde analysiert, ob sich Patientinnen und Patienten nach durchgeführter Ablation selbst versorgen konnten (**Abbildung 22** und **Tabelle 25**). Dies ist sowohl vom Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten als auch vom Ausbreitungsgrad der Tumorerkrankung abhängig. Darüber hinaus können auch therapeutische Interventionen den Allgemeinzustand und die Hilfsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten relevant beeinträchtigen.

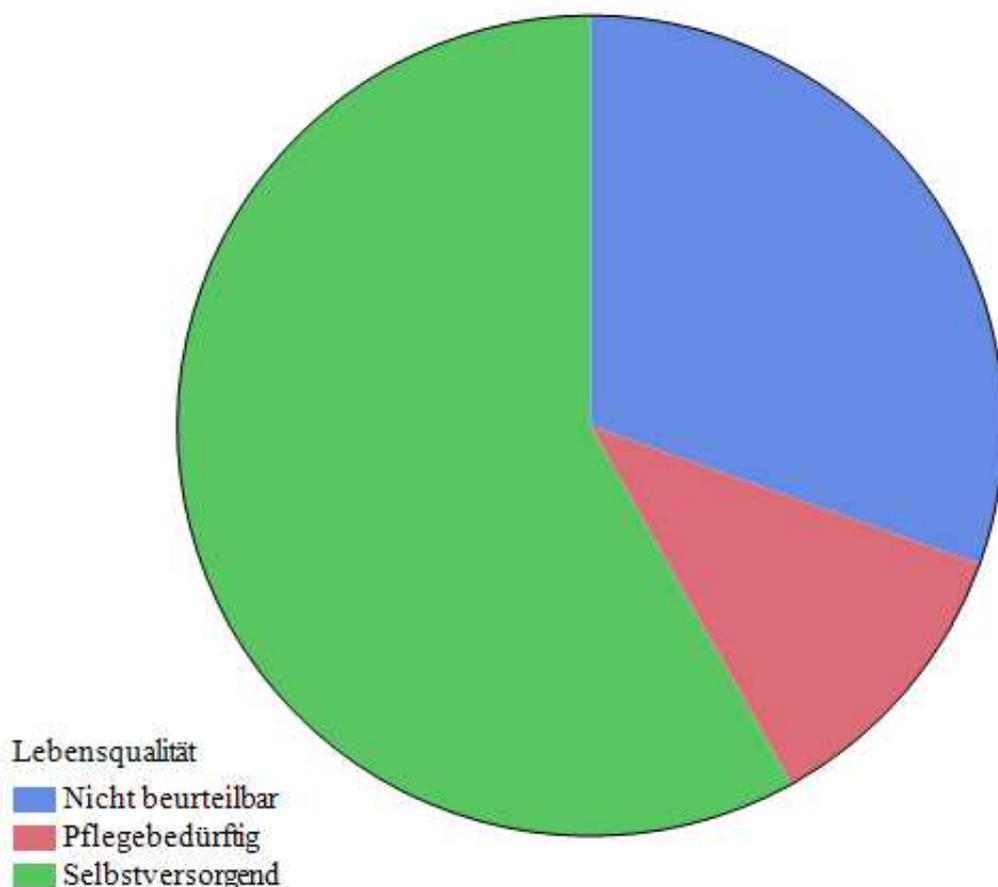


Abbildung 22: Pflegebedürftigkeit 6 Monate nach letzter RFA.

Tabelle 25: Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Pflegebedürftigkeit 6 Monate nach erster RFA

Klasse	Häufigkeiten	Wahrscheinlichkeit
nicht beurteilbar	36	0,330
pflegebedürftig	12	0,11
selbstversorgend	61	0,56
Gesamt	109	1,00

Von den 109 Patientinnen und Patienten waren 6 Monate nach durchgeführter RFA n = 61 Patientinnen und Patienten selbstversorgend, n = 12 pflegebedürftig und bei n = 36 war der Status der Pflegebedürftigkeit nicht weiter beurteilbar (**Tabelle 25**). Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten (56,00 %) konnte sich folglich auch nach der RFA weiterhin selbständig versorgen.

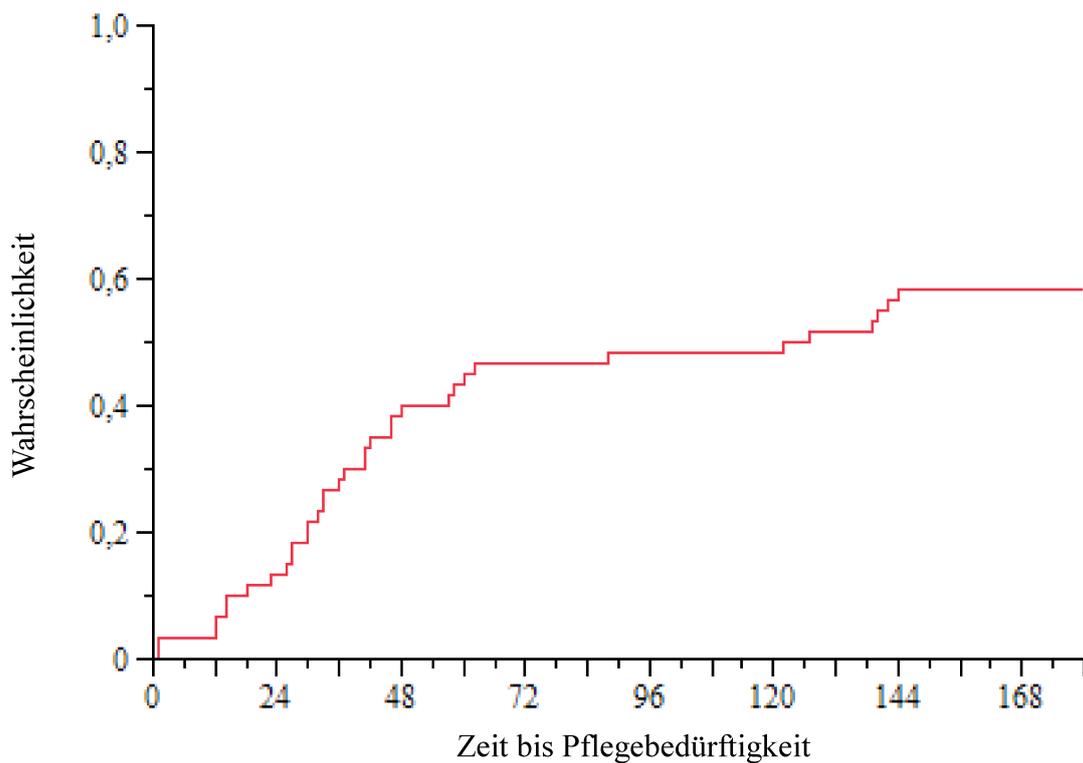


Abbildung 23: Ausfallkurve Pflegebedürftigkeit in Monaten.

N = 14 Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben und selbstversorgend oder erst kurz vor dem Tode auf pflegerische Unterstützung angewiesen. N = 6 Patientinnen und Patienten wurden bereits kurz nach durchgeführter RFA pflegebedürftig oder waren bereits zum Zeitpunkt der RFA pflegebedürftig. In einigen Fällen konnte auf den Monat der Zeitpunkt des Eintritts der Pflegebedürftigkeit ermittelt werden (**Abbildung 23**)

4. Diskussion

4.1 Gesamtüberleben nach MRT-gesteuerter RFA bei metastasierter Tumorerkrankung als therapeutische Alternative

Im Zeitalter der modernen Medizin gibt es zahlreiche Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasierten Tumorerkrankungen. Ziel dabei ist es, ein individuell bestmögliches Therapiekonzept für die Patientinnen und Patienten anzubieten für ein möglichst langes, rezidivfreies Gesamtüberleben. Die Analyse unseres Studienkollektivs zeigte statistisch signifikante Unterschiede bei den Tumorentitäten im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Ausfallwahrscheinlichkeit, sodass die Ergebnisse der jeweiligen Tumorentitäten und deren Einordnung in die aktuelle Studienlage hier diskutiert werden sollen. Da ein Großteil der im klinischen Alltag, wie auch in unserer Studie, abladierten Patientinnen und Patienten als primäre Tumorerkrankung ein CRC aufweist, soll der Fokus in der Diskussion zunächst auf Patientinnen und Patienten mit CLM gelegt werden.

Nach aktueller Studienlage gilt bei CLM die chirurgische Resektion nach wie vor als Goldstandard, wobei Vergleichsstudien zwischen chirurgischer Resektion und RFA ein vergleichbares und in vielen Fällen längeres Gesamtüberleben, sowie ein längeres rezidivfreies Überleben für chirurgisch therapierte Patientinnen und Patienten zeigen konnten (Kron, Linecker et al., 2019, van Amerongen, Jenniskens et al., 2017). In unserem Studienkollektiv fand sich für Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasiertem CRC (n = 72) ein medianes Gesamtüberleben von 39,58 Monaten. Damit liegt das mediane Gesamtüberleben unseres Studienkollektivs, ermittelt vom Zeitpunkt der letzten RFA, über dem Durchschnitt des in größeren, vergleichbaren Studien ermittelten Langzeitüberlebens von 28,5 Monaten in einer Studie mit 105 Patientinnen und Patienten (Babawale, Jensen et al., 2015), bzw. von 32 Monaten in einer Studie mit 102 Patientinnen und Patienten (Sørensen, Mortensen et al., 2007). Mit einem medianen Überleben von 4-43 Monaten in einem Review zur ablativen Therapie bei oligometastasierter Erkrankung (Petre and Sofocleous, 2017), lag unser medianes Überleben trotz Einschluss von Patientinnen und Patienten mit extrahepatischer Erkrankung und >5 hepatischen Läsionen an der oberen Grenze der publizierten Überlebensdaten und weit über dem Durchschnitt der in der Analyse mit einbezogen

Studien. Auch das 5-Jahres-Überleben unseres Patientenkollektivs lag mit 36,67 % über dem Durchschnitt von 18,4 % bei einer Kohorte mit 234 Patientinnen und Patienten (Siperstein, Berber et al., 2007). Das in einigen Studien höhere 5-Jahres-Gesamtüberleben ist unter anderem durch die Selektion der Patientinnen und Patienten erklärbar. So wurden in einigen Studien lediglich Patientinnen und Patienten mit ≤ 3 hepatischen Läsionen, umschriebenen Läsionen mit einer Größe ≤ 5 cm und Patientinnen und Patienten mit stabiler extrahepatischer Erkrankung (Wang, Zhang et al., 2018), Patientinnen und Patienten mit maximal 5 Läsionen und einer Größe ≤ 5 cm (Otto, Düber et al., 2010) oder solche mit einem auf die Leber begrenzten Tumorgeschehen (Kim, Kim et al., 2015) in die Auswertung mit eingeschlossen. Im Rahmen unserer Datenanalyse wurden alle Patientinnen und Patienten, die eine MRT-gesteuerte Radiofrequenzablation erhielten, erfasst. Darunter befanden sich auch einzelne Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen, Patientinnen und Patienten mit Tumoren >5 cm und Patientinnen und Patienten mit mehr als 5 hepatischen Tumorherden, für die keine weiteren therapeutischen Optionen bestanden, insbesondere die chirurgische Resektion bei Multimorbidität als zu riskant erschien. Da, gemäß aktueller Leitlinien, auch Patientinnen und Patienten in palliativer Therapiesituation im Einzelfall von einer Radiofrequenzablation hepatischer Läsionen profitieren können, spiegelt unser Studienkollektiv aufgrund weniger strenger Inklusionskriterien den klinischen Alltag wieder, anders als Überlebensstudien mit Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer besseren therapeutischen Ausgangssituation bereits eine bessere Gesamtprognose aufweisen. Ähnlich wie in bereits durchgeführten Studien lag das 5-Jahres-Überleben jedoch unterhalb der chirurgisch therapierten Patientinnen und Patienten. In einer Metaanalyse mit 18 Studien lag das 5-Jahresüberleben nach chirurgischer Resektion zwischen 23 und 71 Monaten, wobei nur zwei Studien mit 5-Jahresüberlebensraten von 23 % (Reuter, Woodall et al., 2009) und 34,6 % (Kim, Yoon et al., 2011) unter dem ermittelten Wert unserer Studie lagen (Kron, Linecker et al., 2019). Im Hinblick auf das Langzeitüberleben zeigte sich in einer Studie von $n = 1007$ mittels chirurgischer Resektion therapierten Patientinnen und Patienten eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 28,2 % (Creasy, Sadot et al., 2018). Mit 26,49 % lag die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in unserem Studienkollektiv somit nur geringfügig unter dem der chirurgisch therapierten Patientinnen und Patienten. Hierbei

gilt es jedoch die in unserer Studie vergleichsweise geringere Patientinnen- und Patientenanzahl zu berücksichtigen ($n = 72$). Insgesamt gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass viele Überlebensstudien sich auf den Überlebenszeitpunkt nach einer zu einem bestimmten Zeitpunkt durchgeführten spezifischen Therapie beziehen. Da in unserer Studie das Überleben nach letzter durchgeführter RFA ermittelt wurde, wäre bei vergleichbarer Auswertung von einer deutlich höheren Überlebenswahrscheinlichkeit auszugehen. Da einige Patientinnen und Patienten mehrere RFA-Behandlungen erhielten, würde beispielsweise die Auswertung ab erster RFA zu einem längeren Überleben führen. Der Fokus unserer Studie lag jedoch auf einer Ermittlung des Überlebens nach Ende der interventionellen Therapieverfahren.

In den letzten Jahren wurde die Mikrowellenablation immer häufiger der Radiofrequenzablation vorgezogen. In einer Studie mit 210 Patientinnen und Patienten wurde das Überleben nach perkutaner Mikrowellenablation hepatischer Metastasen bei CRC analysiert. Bei einem medianen Gesamtüberleben von 40 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 32,9 % zeigt sich in unserem Studienkollektiv eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei vergleichbarem medianen Überleben (Shi, Wang et al., 2021). Auch bei oligometastasierter Erkrankung liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach MWA mit 34,3 % unter der unseres RFA Studienkollektivs (Filippiadis, Velonakis et al., 2021, Tsitskari, Filippiadis et al., 2021). Bei unseren Ergebnissen gilt zudem zu berücksichtigen, dass im Gegensatz zum Großteil der weltweit durchgeführten, vergleichbaren Studien, auch Patientinnen und Patienten mit multiplen Leberläsionen, lokalen Tumorrezidiven und teilweise vorhandenen Fernmetastasen in palliativer Intention therapiert wurden. Es ist zu vermuten, dass das ermittelte Gesamtüberleben in unserem Studienkollektiv hierdurch negativ beeinflusst wurde.

Mit insgesamt 66 % machten Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasiertem CRC gleichzeitig den Großteil des Gesamtstudienkollektivs aus. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben von 22,98 % aller Patientinnen und Patienten ($n = 109$) wird dabei wesentlich durch diese Patientinnen und Patienten geprägt. In unserem Studienkollektiv galt die Grunderkrankung CRC als ein Prädiktor für ein 53 %iges längeres Gesamtüberleben.

Im Allgemeinen haben Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasiertem CRC jedoch eine bessere Prognose als Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen vieler anderer Tumorentitäten. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines hepatisch metastasierten Melanoms einer chirurgischen Metastasenresektion zugeführt wurden, betrug durchschnittlich etwa 24 % (Hameed, Ng et al., 2014), eine deutlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als 42,6 % in der zuvor genannten Studie mit $n = 1007$ Patientinnen und Patienten bei hepatisch metastasiertem CRC. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich in unserem Studienkollektiv. Mit 18,8 % war die Überlebenswahrscheinlichkeit leicht höher als in zum Langzeitüberleben nach RFA durchgeführten Studien (Bale, Schullian et al., 2016), dennoch signifikant geringer als beim hepatisch metastasiertem CRC. Mögliche Ursachen sind die unterschiedliche Tumorbiologie und das differente Metastasierungsverhalten der Malignome. In unserem Kollektiv und den genannten Studien sind die Effekte der neueren immun-modulierenden Therapien des malignen Melanoms allerdings noch nicht berücksichtigt.

Deutlich wird die unterschiedliche Tumorbiologie auch an der vergleichsweise hohen 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei hepatisch metastasierter NEN von 60 %. Trotz der geringen Patientinnen und Patientenanzahl ($n = 5$), deren 5-Jahres-Überleben mit 60 % leicht besser als in bisherigen vergleichbaren Studien war (Mohan, Nicholson et al., 2015), zeigt sich, dass das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit NEN insgesamt höher ist als bei anderen Tumorentitäten. In einer Studie zur Analyse des Langzeitüberlebens bei chirurgischer Therapie einer hepatisch metastasierten NEN mit 172 Patientinnen und Patienten betrug das mediane Gesamtüberleben 9,64 Jahre und die 5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten 72,4 % und 50,4 % respektive (Glazer, Tseng et al., 2010), sodass die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach MRT-gesteuerter RFA in unserem Studienkollektiv durch das allgemein bessere Überleben bei metastasierter NEN erklärt werden kann. Das im Vergleich zur chirurgischen Therapie etwas bessere Langzeitüberleben ist durch die geringe Patientenanzahl und durch die häufig zusätzlichen effektiveren medikamentösen Therapieoptionen erklärbar. Bei Patientinnen und Patienten mit metastasierter NEN kommt es bei langen Krankheitsverläufen zu häufigen Rezidiven, sodass nicht selten

sowohl interventionelle als auch chirurgische Therapieverfahren neben einer medikamentösen Therapie zum Einsatz kommen. Die Vergleichbarkeit des Gesamtüberlebens der unterschiedlichen Modalitäten ist hierdurch eingeschränkt.

Patientinnen und Patienten die bei hepatisch metastasiertem Mammakarzinom, Aderhautmelanom oder sonstigen Malignomen mittels MRT-gesteuerter RFA therapiert wurden, zeigten ein vergleichsweise geringeres 10-Jahres-Überleben. Alle Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom (n = 8) waren bereits nach 5 Jahren verstorben. Die sich hieraus ergebende 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 0 % lag somit unter derer vergleichbarer Studien (Bai, Yang et al., 2019, Bale, Putzer et al., 2019), die Abweichungen sind am ehesten im Rahmen des kleinen Patientinnenkollektivs erklärbar. Dies wird auch bei Betrachtung des medianen Gesamtüberlebens deutlich, welches sich mit 46,68 Monaten über dem in einer Studie ermittelten Überleben nach CT-gesteuerter RFA von 25,7 Monaten liegt (Bortolotto, Macchi et al., 2012). Auch bei der MRT-gesteuerten RFA zeigen sich jedoch im Vergleich zur 5-78 %igen Überlebenswahrscheinlichkeit nach chirurgischer Metastasenresektion Nachteile im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Bale, Putzer et al., 2019).

Beim hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom sind langwierige Verläufe mit häufigen Rezidiven und diffuser Metastasierung möglich. Das geschätzte 10-Jahres-Überleben bei Patientinnen und Patienten mit Aderhautmelanom liegt bei 41-52 % (Kujala, Mäkitie et al., 2003). In einer Studie mit 661 Patientinnen und Patienten fand sich ein medianes Überleben nach Erstdiagnose einer Metastasierung bei Aderhautmelanom von 3,9 Monaten (Lane, Kim et al., 2018), somit ist die Prognose beim Auftreten von Metastasen sehr schlecht. Das mediane Überleben nach MRT-gesteuerter RFA bei hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom liegt mit 15,05 Monaten weit über den ermittelten 3,9 Monaten. Die 1- und 2- Jahres-Überlebensraten betragen 66 und 33 % respektive, besitzen jedoch bei einer Anzahl von 3 Patientinnen und Patienten eingeschränkte Aussagekraft.

Die in der vorliegenden Arbeit unter der Kategorie „Sonstige“ zusammengefassten Patientinnen und Patienten zeigen mit einem medianen Überleben von 18,99 Monaten und 1-, 5, und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 60 %, 10 % und 10 % ebenfalls eine eher schlechte Prognose. Aufgrund der Heterogenität der in dieser Gruppe

zusammengefassten Tumorentitäten lassen sich die ermittelten Werte jedoch nicht abschließend einordnen.

Die meisten publizierten Studien zum Langzeitüberleben nach Radiofrequenzablation beschränken sich auf eine Tumorentität. Das im Rahmen dieser Studie analysierte Studienkollektiv ermöglicht hingegen eine realistische Abbildung der 10-Jahres-Überlebensraten nach MRT-gesteuerter RFA im klinischen Alltag. Mit einem medianen Überleben von 39,22 Monaten und 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 84,37 %, 31,01 % und 22,89 % zeigte sich die MRT-gesteuerte Radiofrequenzablation als potenzielle therapeutische Alternative mit einem im Vergleich zur aktuell vorliegenden Studienlage leicht höherem Gesamtüberleben für die Patientinnen und Patienten. Die chirurgische Resektion gilt jedoch insbesondere bei hepatisch metastasiertem CRC, Melanom und Mammakarzinom weiterhin als Therapieoption mit dem für die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt besten Gesamtüberleben. Bei insgesamt schlechter Prognose bei hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom sind größer angelegte Vergleichsstudien notwendig, um den Nutzen der MRT-gesteuerten RFA und einen potenziellen Überlebensvorteil zu belegen. Bei hepatisch metastasierter NEN scheint die RFA jedoch eine gute Therapieoption darzustellen, die es aufgrund des minimalinvasiven Vorgehens insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit häufigen Rezidiven zu diskutieren gilt.

4.2 Einfluss der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben

Korrespondierend zur aktuellen Studienlage hatte auch die Tumorgröße einen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zwischen den verschiedenen Gruppen fanden sich statistisch signifikante Unterschiede. Die 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten waren für Metastasen bis <40 mm im Durchschnitt höher als für Läsionen >40 mm. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 48, 34 und 38 Monaten liegen die Werte für Läsionen der Größe 10-19 mm, 20-29 mm und 30-39 mm über dem Durchschnitt von 28 Monaten in einer Studie mit 292 Patientinnen und Patienten (Siperstein, Berber et al., 2007) und leicht über den 36,2 Monaten einer Studie mit 122 Patientinnen und Patienten (Veltri, Sacchetto et al., 2008). Patientinnen und Patienten mit einer Metastasengröße von 30-39 mm (n = 24) zeigten dabei mit 30,16 % eine höhere 5-Jahres-

Überlebenswahrscheinlichkeit als Patientinnen und Patienten mit einer Metastasengröße von 20-29 mm (n = 33; 20,59 %). Im Durchschnitt galten Leberläsionen bis 40 mm als Prädiktoren für ein besseres Gesamtüberleben.

Hierbei sei jedoch zu betonen, dass in unserer Analyse eine Läsionsgröße von 20-29 mm mit einer um etwa 25,2 % erniedrigten Überlebenswahrscheinlichkeit einherging. Auch Patientinnen und Patienten mit einer Metastasengröße von 40-49 mm zeigten mit einem medianen Überleben von 22,89 Monaten ein geringfügig besseres Überleben als Patientinnen und Patienten mit einer Läsionsgröße >30 mm in der oben aufgeführten Studie von Siperstein, Berber et al., wo das mediane Überleben bei etwa 20 Monaten lag. Überraschenderweise betrug das mediane Gesamtüberleben der wenigen Patientinnen und Patienten (n = 3) mit einer Läsionsgröße von >50 mm 66,3 Monate und war damit das längste mediane Überleben aller Gruppen, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug in dieser Gruppe 33,33 %. Die mit 34,1 % angegebene 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach chirurgischer Therapie ist hiermit vergleichbar (Creasy, Sadot et al., 2018). Diese oben genannten Abweichungen sind am ehesten durch den Einschluss verschiedener Tumorentitäten und die damit einhergehenden Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens erklärbar. Zudem ist das vergleichsweise lange mediane Überleben zum einen durch die geringe Patientinnen- und Patientenanzahl in dieser Gruppe, zum anderen möglicherweise durch additiv durchgeführte Therapieverfahren erklärbar.

Im Gesamtvergleich aller Läsionen galt eine Läsionsgröße von >50 mm daher als Prädiktor für ein kürzeres Gesamtüberleben. Insgesamt war das Gesamtüberleben in allen Gruppen dem in vergleichbaren durchgeführten Studien mindestens gleichwertig oder länger.

4.3 Rezidivfreies Überleben

4.3.1 Ablationszonenrezidiv

Die Wahrscheinlichkeit innerhalb der von 1-, 5- und 10-Jahren an einem Ablationszonenrezidiv zu erkranken betrug 20,75 %, 26,14 % und 26,97 % respektive. Unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten, bei denen z.B. aufgrund der Läsionsgröße oder einem disseminierten hepatischen Tumorleiden eine unvollständige Ablation der Läsion erfolgte, verbesserten sich die Werte auf 13,18 %, 19,09 % und 20 %. Mit diesen Werten liegt die Rezidivwahrscheinlichkeit im Bereich der Ablationszone

über den Werten aus bereits publizierten Studien, in denen bei Patientinnen und Patienten mit CLM Rezidivraten von etwa 10 % angegeben werden (Vietti Violi, Duran et al., 2018). Nach intraoperativer Radiofrequenzablation liegt die Rezidivrate mit 5,7 % noch deutlich unter den Werten für die perkutane RFA (Elias, Baton et al., 2004). Mögliche Ursachen für die vergleichsweise hohe Rezidivwahrscheinlichkeit ist neben der bereits genannten Ablation in palliativer Intention auch die Tatsache, dass vor dem Jahr 2000 die MRT-gesteuerte Radiofrequenzablationen eine recht neue Methode zur Behandlung hepatischer Tumoren darstellte, sodass fehlende Erfahrungen mit dieser Methode zu einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit beigetragen haben könnten. Die ersten RFA-Behandlungen unseres Studienkollektivs wurden bereits 1997 durchgeführt, seitdem hat sich auch die Ablationstechnik weiterentwickelt.

4.3.2 Hepatisches Rezidiv

Die Rate hepatischer Rezidive war in unserem Studienkollektiv sehr hoch. Nach einem Jahr betrug die Rezidivwahrscheinlichkeit 66,9 %. Dies liegt zum einen an den Patientinnen und Patienten, bei denen eine vollständige Ablation aller hepatischer Läsionen nicht möglich war ($n = 50$), zum anderen suggerieren die Ergebnisse größtenteils bereits fortgeschrittenes Tumorleiden mit neuen Metastasen im Verlauf. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, dass die Ausfallkurve nach steilem Anstieg im ersten Jahr anschließend deutlich abflacht und nach 2 Jahren nahezu ein Plateau erreicht. Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach 2 Jahren betrug 75,26 %, nach 10 Jahren 80,80 %. Die Daten sind konkordant mit den vorliegenden Daten nach RFA bei Patientinnen und Patienten mit hepatisch metastasiertem CRC mit einer Heilungschance von ca. 18 % (Cirimbei, Rotaru et al., 2017) bzw. einer Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines hepatischen Rezidivs von 69 % (Tanis, Nordlinger et al., 2014). Die Abweichung unseres Studienkollektivs von etwa 10 % ist durch die Anzahl der Patientinnen und Patienten erklärbar, die nicht im Rahmen einer Intervention vollständig therapiert werden konnten.

4.4 Rezidivwahrscheinlichkeit nach Metastasenlokalisierung

Auch bezüglich der Metastasenlokalisierung ist die Studienlage bei CLM am besten. Passend zu den bereits vorliegenden Ergebnissen fanden sich die meisten Läsionen im

Segment 6 (19,5 %), im Segment 4 (18,26 %) und im Segment 8 (15,78 %) (Kadiyoran, Cizmecioglu et al., 2019, Tanis, Nordlinger et al., 2014).

In unserer Studie gab es abhängig von der Metastasenlokalisierung signifikante Unterschiede hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit im Bereich der Ablationszone. Die Wahrscheinlichkeit 10 Jahre nach letzter RFA an einem Ablationszonenrezidiv zu erkranken, war in den Segmenten 7 und 8 mit 10 % und 26,32 % respektive verhältnismäßig gering, während die Rezidivwahrscheinlichkeit in den Segmenten 4 (34,09 %) und 5 (42,86 %) vergleichsweise hoch war. Die allgemeine Studienlage hierzu ist vergleichsweise gering. Die aufgeführten Ergebnisse und auch die im Vergleich zum zentral gelegenen Segment 4 geringere Rezidivwahrscheinlichkeit in den links hepatischen Segmenten ist potenziell dadurch erklärbar, dass Läsionen im Segment 4 insbesondere größere Befunde, aufgrund der Hilusnähe möglicherweise nicht mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand abladiert sind. Zudem sind diese Ablationen aufgrund eng benachbarter größerer Gefäße anspruchsvoller.

4.5 Alter als prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben

Auch im Hinblick auf die Altersverteilung zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war dabei bei einem mittleren Alter von 50 bis 60 Jahren zum Zeitpunkt der ersten RFA besser als bei Patientinnen und Patienten, die am Tag der ersten RFA älter als 60 oder jünger als 50 Jahre waren. Die Ergebnisse korrelieren dabei nicht mit der Studienlage beim Mammakarzinom und beim CRC, wonach bei Diagnosezeitpunkt eines metastasierten Tumorleidens junge Patientinnen und Patienten und Patientinnen und Patienten mittleren Alters eine höhere Überlebenschance besitzen als ältere Patientinnen und Patienten (Purushotham, Shamil et al., 2014, Yang, Yang et al., 2018). Beim malignen Melanom hingegen konnten in Studien weniger große Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen gefunden werden (Damato, Heimann et al., 2014, Lideikaitė, Mozūraitienė et al., 2017). Der Grund für die Abweichung dürfte das heterogene Studienkollektiv mit einer großen Anzahl verschiedener Tumorentitäten sein. Während jüngere Menschen tendenziell eher an malignem Melanom oder Mammakarzinomen erkranken, sind bei Tumorentitäten mit

tendenziell besserer Prognose zum Zeitpunkt einer hepatischen Metastasierung, wie das CRC oder die NEN, häufig eher ältere Menschen betroffen.

4.6 Verträglichkeit der MRT-gesteuerten RFA

Zur Beurteilung der Verträglichkeit der Behandlung wurde, sofern möglich, während der Datenerhebung die subjektive Verträglichkeit im Vergleich mit anderen Therapiemethoden erfragt. Diese Erhebung war methodenbedingt aufgrund der lang zurückliegenden RFA bei $n = 19 / 109$ Patientinnen und Patienten möglich, von denen $n = 4$ Patientinnen und Patienten die MRT-gesteuerte RFA belastender als andere Therapiemethoden empfanden. Als Gründe wurden dabei die Therapiedauer und starke Schmerzen während der Intervention angegeben. $N = 15$ Patientinnen und Patienten berichteten von einer besseren Verträglichkeit im Vergleich zu anderen Therapieformen. Die Datenerhebung dieses kleinen Anteils am Gesamtkollektivs illustriert die Bedeutsamkeit einer suffizienten Analgesie während der Intervention. Die Therapiedauer konnte in den letzten Jahren aufgrund immer schnellerer MRT-Sequenzen deutlich verkürzt werden. Zuletzt weckten durch künstliche Intelligenz gestützte, so genannte deep-learning-Systeme die Hoffnung auf eine weitere Verkürzung der Bildakquisitionszeit (Gassenmaier, Afat et al., 2021, Herrmann, Gassenmaier et al., 2021, Rosenkrantz, Mannelli et al., 2011).

Außerdem wurde die Zeit bis zur Pflegebedürftigkeit nach Durchführung der letzten RFA bestimmt, um mögliche Auswirkungen der Intervention auf die Selbstständigkeit der Patientinnen und Patienten zu erfassen. Mit $n = 12$ Patientinnen und Patienten waren 11,01 % der Patientinnen und Patienten 6 Monate nach RFA pflegebedürftig. 55,96 % ($n = 61$) konnten sich 6 Monate nach der Intervention sicher selbst versorgen. Der Anteil pflegebedürftiger Patientinnen und Patienten ist zum einen dadurch erklärbar, dass auch Patientinnen und Patienten in palliativer Intention abladiert wurden, zum anderen durch den Patientinnen- und Patientenanteil, der trotz erfolgreicher RFA einen Tumorprogress erlitt. Zudem wurde die Pflegebedürftigkeit nach letzter durchgeführter RFA ermittelt. Zwischen den verschiedenen Sitzungen lagen mehrere Monate bis Jahre, sodass abgesehen von der Tumorerkrankung und den damit assoziierten Therapieverfahren auch andere

Komorbiditäten eine Pflegebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten bedingt haben könnte.

Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine gute Verträglichkeit der MRT-gesteuerten RFA ohne zu erwartende Morbidität hin. Aufgrund des fortwährenden technischen Fortschrittes in der MRT-Bildgebung ist eine inzwischen noch bessere Verträglichkeit des Verfahrens anzunehmen.

4.7 Limitationen

Die Studie zeigt trotz konkordanter Ergebnisse zur aktuellen Studienlage einige Limitationen auf.

Das heterogene Studienkollektiv führt zu einer insgesamt eingeschränkten Beurteilbarkeit des Gesamtüberlebens, welches aufgrund der vergleichsweise großen Patientinnen- und Patientenanzahl mit CRC vor allem durch diese Tumorentität geprägt wird. Auch die differenzierte Analyse des Überlebens, unterteilt nach zugrundeliegender Tumorerkrankung, besitzt aufgrund der nur kleinen Patientenanzahl für die einzelnen Untergruppen lediglich eine eingeschränkte Aussagekraft.

Vor und nach der Intervention durchgeführte Therapien haben mutmaßlich wesentlichen Einfluss auf den Erfolg der Intervention, das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die vor der Intervention durchgeführten Therapien wurden tabellarisch aufgelistet, deren möglicher Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde im Rahmen dieser Studie jedoch nicht weiter analysiert.

In unserer Studie wurden auch Patientinnen und Patienten, die vor dem Jahr 2000 mittels MRT-gesteuerter RFA behandelt wurden, eingeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt handelte es sich um ein relativ neues Behandlungsverfahren mit entsprechend wenig Erfahrungswerten, zudem hat sich die Technik seither weiterentwickelt. Dies kann sowohl die Behandlungsdauer und damit die Verträglichkeit der Intervention als auch das Behandlungsergebnis beeinflussen.

Bei der Datenerhebung waren wir maßgeblich auf die Kooperation verbliebener Angehöriger und ehemals behandelnder Ärztinnen und Ärzte angewiesen. Dabei war

insbesondere die Verträglichkeit der MRT-gesteuerten RFA nur noch in wenigen Fällen valide eruierbar. Oftmals waren die Lebenspartnerinnen und Lebenspartner ebenso wie die Patientinnen und Patienten selbst bereits verstorben.

5. Zusammenfassung

Die MRT-gesteuerte RFA bei hepatischer Metastasierung zeigt in unserer Studie ein sehr gutes Langzeitüberleben für Patientinnen und Patienten. Dabei handelt es sich nach unserem Wissen um die erste Studie, die unter Einschluss verschiedener Tumorentitäten das 10-Jahres-Überleben nach MRT-gesteuerter Radiofrequenzablation untersucht hat und folglich Rückschlüsse auf die Langzeiteffektivität des Verfahrens erlaubt. Trotz weniger strenger Inklusionskriterien und Verwendung des Zeitpunkts nach letzter Intervention zur Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit, zeigte sich für unser Kollektiv eine durchschnittlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als in anderen interventionellen Therapieverfahren, einschließlich CT-gesteuerter RFA und der MWA. Obwohl die chirurgische Resektion weiterhin als Goldstandard zur Behandlung hepatischer Metastasen das beste Outcome erzielt, machen die Ergebnisse unserer Studie Hoffnung, dass weniger invasive Therapieverfahren langfristig als Alternative und Ergänzung zur chirurgischen Resektion zum Einsatz kommen könnten. Trotz verhältnismäßig langer Therapiedauer, wurde das Therapieverfahren gut vertragen und war mit einem geringen Morbiditätsgrad der behandelten Patientinnen und Patienten assoziiert.

Konkordant zur aktuellen Studienlage hatten die zugrundeliegende Tumorentität, die Metastasenlokalisation, das Erkrankungsalter und die Metastasengröße Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. In unserem Kollektiv zeigten sich dabei auch für die jeweiligen Untergruppen, verglichen mit der aktuellen Studienlage, meist überdurchschnittliche Überlebenswahrscheinlichkeiten. Während sich die meisten Studien zur interventionellen Behandlung hepatischer Metastasen auf Patientinnen und Patienten mit CLM konzentrieren, erlaubt unsere Studie Einblicke in das Langzeitüberleben bisher nur wenig untersuchter Tumorentitäten. So zeigt unsere Studie, dass beispielsweise beim Melanom eine Ablation in kurativer Intention möglich ist.

Aufgrund des Einschlusses von auch in palliativer Intention behandelter Patientinnen und Patienten lag die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ablationszonenrezidivs und eines hepatischen Rezidivs höher, als laut aktueller Studienlage zu vermuten wäre. Der Einschluss palliativ abladiert Patientinnen und Patienten, die Verwendung des

Zeitpunktes der letzten RFA zur Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Einschluss aller Tumorgrößen und verschiedener Tumorentitäten legt nahe, dass die MRT-gesteuerte RFA unter Verwendung der in bisherigen Studien angewandten Einschlusskriterien eine noch höhere Überlebenswahrscheinlichkeit erzielen würde. Unter dem Aspekt ständiger Verbesserungen der MRT-Technologie, stellt die MRT-gesteuerte RFA folglich eine für die Zukunft vielversprechende, gut verträgliche Behandlungsmethode von hepatischen Metastasen dar.

6. Literaturverzeichnis

- Aarons, C. B., et al. (2007). Carcinoembryonic antigen-stimulated THP-1 macrophages activate endothelial cells and increase cell-cell adhesion of colorectal cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 24(3) 201-209.
- Abbas, S., V. Lam and M. Hollands (2011). Ten-year survival after liver resection for colorectal metastases: systematic review and meta-analysis. *ISRN Oncol* 2011 763245.
- Adam, R., et al. (2015). Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 41(9) 729-741.
- Akyildiz, H. Y., et al. (2010). Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long-term follow-up. *Surgery* 148(6) 1288-1293; discussion 1293.
- Aloia, T. A., et al. (2006). Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 141(5) 460-466; discussion 466-467.
- Artzner, C., et al. (2019). Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: a single center experience. *Cancer Imaging* 19(1) 31.
- Aujla, A. K., et al. (2020). Hepatic Artery Thrombosis: A Rare Complication of Microwave Ablation in Hepatocellular Carcinoma. *Cureus* 12(1) e6811.
- Babawale, S. N., T. M. Jensen and J. B. Frøkjær (2015). Long-term survival following radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: A retrospective study. *World J Gastrointest Surg* 7(3) 33-38.
- Bai, X. M., et al. (2019). Long-term outcomes and prognostic analysis of percutaneous radiofrequency ablation in liver metastasis from breast cancer. *Int J Hyperthermia* 35(1) 183-193.
- Bala, M. M., et al. (2013). Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev*(6) Cd009058.
- Bale, R., D. Putzer and P. Schullian (2019). Local Treatment of Breast Cancer Liver Metastasis. *Cancers (Basel)* 11(9).
- Bale, R., et al. (2016). Stereotactic Radiofrequency Ablation for Metastatic Melanoma to the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39(8) 1128-1135.
- Baust, J. G., et al. (2014). Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology* 68(1) 1-11.
- Benhaim, L., et al. (2018). Radiofrequency ablation for colorectal cancer liver metastases initially greater than 25 mm but downsized by neo-adjuvant chemotherapy is associated with increased rate of local tumor progression. *HPB (Oxford)* 20(1) 76-82.
- Bocuk, D., et al. (2017). The adaptation of colorectal cancer cells when forming metastases in the liver: expression of associated genes and pathways in a mouse model. *BMC Cancer* 17(1) 342.
- Bortolotto, C., et al. (2012). Radiofrequency ablation of metastatic lesions from breast cancer. *J Ultrasound* 15(3) 199-205.
- Brace, C. L. (2009). Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol* 38(3) 135-143.
- Brodts, P. (2016). Role of the Microenvironment in Liver Metastasis: From Pre- to Prometastatic Niches. *Clin Cancer Res* 22(24) 5971-5982.
- Burdío, F., et al. (2007). RF tumor ablation with internally cooled electrodes and saline infusion: what is the optimal location of the saline infusion? *Biomed Eng Online* 6 30.

Castro-López, D. L., E. Berjano and R. Romero-Mendez (2021). Radiofrequency ablation combined with conductive fluid-based dopants (saline normal and colloidal gold): computer modeling and ex vivo experiments. *Biomed Eng Online* 20(1) 4.

Chambers, A. F., A. C. Groom and I. C. MacDonald (2002). Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2(8) 563-572.

Chow, F. C. and K. S. Chok (2019). Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* 11(2) 150-172.

Cirimbei, C., et al. (2017). Immediate and Long-term Results of Radiofrequency Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Anticancer Res* 37(11) 6489-6494.

Clark, A. M., et al. (2016). Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Exp Biol Med (Maywood)* 241(15) 1639-1652.

Clasen, S., et al. (2006). Multipolar radiofrequency ablation with internally cooled electrodes: experimental study in ex vivo bovine liver with mathematic modeling. *Radiology* 238(3) 881-890.

Costa-Silva, B., et al. (2015). Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 17(6) 816-826.

Creasy, J. M., et al. (2018). Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery* 163(6) 1238-1244.

Damato, B. E., et al. (2014). Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol* 132(5) 605-613.

de Ridder, J., et al. (2016). Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget* 7(34) 55368-55376.

Derek, E., et al. (2013). Combined surgical resection and radiofrequency ablation as treatment for metastatic ocular melanoma. *Surg Today* 43(4) 367-371.

Doi, H., et al. (2017). Effect of primary tumor location and tumor size on the response to radiotherapy for liver metastases from colorectal cancer. *Oncol Lett* 14(1) 453-460.

Elias, D., et al. (2004). Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol* 11(5) 500-505.

Elias, D., et al. (2016). New Perspectives in the Treatment of Colorectal Metastases. *Liver Cancer* 6(1) 90-98.

Fang, J. M., J. Li and J. Shi (2022). An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 28(10) 1009-1023.

Filippiadis, D. K., et al. (2021). The Role of Percutaneous Ablation in the Management of Colorectal Cancer Liver Metastatic Disease. *Diagnostics (Basel)* 11(2).

Franken, M. G., et al. (2021). Trends in survival and costs in metastatic melanoma in the era of novel targeted and immunotherapeutic drugs. *ESMO Open* 6(6) 100320.

Frenkel, S., et al. (2009). Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 93(8) 1042-1046.

Furlow, P. W., et al. (2015). Mechanosensitive pannexin-1 channels mediate microvascular metastatic cell survival. *Nat Cell Biol* 17(7) 943-952.

Gage, A. A., et al. (1985). Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 22(2) 175-182.

Gassenmaier, S., et al. (2021). Deep learning-accelerated T2-weighted imaging of the prostate: Reduction of acquisition time and improvement of image quality. *Eur J Radiol* 137 109600.

Gil-Bernabé, A. M., S. Lucotti and R. J. Muschel (2013). Coagulation and metastasis: what does the experimental literature tell us? *Br J Haematol* 162(4) 433-441.

Gillams, A., et al. (2015). Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 25(12) 3438-3454.

Gillams, A. R. and W. R. Lees (2008). Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol* 19(5) 712-717.

Gillams, A. R. and W. R. Lees (2009). Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 19(5) 1206-1213.

Glassberg, M. B., et al. (2019). Microwave ablation compared with hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 17(1) 98.

Glazer, E. S., et al. (2010). Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB (Oxford)* 12(6) 427-433.

Goldberg, S. N., et al. (2001). Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom and porcine liver study. *Radiology* 219(1) 157-165.

Goswamee, P., et al. (2015). Gastro-Enteropancreatic Neuroendocrine Tumor Cell Dynamics in Liver Microvasculature. *Microsc Microanal* 21(3) 655-665.

Gough-Palmer, A. L. and W. M. Gedroyc (2008). Laser ablation of hepatocellular carcinoma--a review. *World J Gastroenterol* 14(47) 7170-7174.

Gulesserian, T., et al. (2006). Comparison of expandable electrodes in percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur J Radiol* 59(2) 133-139.

Guo, W. and F. G. Giancotti (2004). Integrin signalling during tumour progression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5(10) 816-826.

Hagness, M., et al. (2013). Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 257(5) 800-806.

Hameed, A. M., et al. (2014). Hepatic resection for metastatic melanoma: a systematic review. *Melanoma Res* 24(1) 1-10.

Helling, T. S. and M. Martin (2014). Cause of death from liver metastases in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 21(2) 501-506.

Herrmann, J., et al. (2021). Diagnostic Confidence and Feasibility of a Deep Learning Accelerated HASTE Sequence of the Abdomen in a Single Breath-Hold. *Invest Radiol* 56(5) 313-319.

Huppert, P. E., et al. (2010). Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol* 74(3) e38-44.

Iannitti, D. A., et al. (2007). Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: the US Phase II trial. *HPB (Oxford)* 9(2) 120-124.

Imamura, H., et al. (1999). Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 29(4) 1099-1105.

Ishikawa, T., et al. (2013). Radiofrequency ablation during continuous saline infusion can extend ablation margins. *World J Gastroenterol* 19(8) 1278-1282.

Izzo, F., et al. (2019). Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist* 24(10) e990-e1005.

Joo, J. H., et al. (2017). Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99(4) 876-883.

- Kadiyoran, C., et al. (2019). Liver metastasis in colorectal cancer: evaluation of segmental distribution. *Prz Gastroenterol* 14(3) 188-192.
- Kanas, G. P., et al. (2012). Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 4 283-301.
- Kasper, H. U., et al. (2005). [Liver metastases: incidence and histogenesis]. *Z Gastroenterol* 43(10) 1149-1157.
- Kim, K. H., et al. (2011). Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc* 81(1) 25-34.
- Kim, W. W., et al. (2015). Comparison of Hepatic Resection and Radiofrequency Ablation for the Treatment of Colorectal Liver Metastasis. *Indian J Surg* 77(Suppl 3) 1126-1130.
- Kovács, K. A., et al. (2013). Tumor type-specific and skin region-selective metastasis of human cancers: another example of the "seed and soil" hypothesis. *Cancer Metastasis Rev* 32(3-4) 493-499.
- Kow, A. W. C. (2019). Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 10(6) 1274-1298.
- Kron, P., et al. (2019). Ablation or Resection for Colorectal Liver Metastases? A Systematic Review of the Literature. *Front Oncol* 9 1052.
- Kujala, E., T. Mäkitie and T. Kivelä (2003). Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(11) 4651-4659.
- Lane, A. M., I. K. Kim and E. S. Gragoudas (2018). Survival Rates in Patients After Treatment for Metastasis From Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol* 136(9) 981-986.
- Lee, E. S., et al. (2012). Multiple-electrode radiofrequency ablations using Octopus® electrodes in an in vivo porcine liver model. *Br J Radiol* 85(1017) e609-615.
- Leonardi, G. C., et al. (2020). Cutaneous melanoma and the immunotherapy revolution (Review). *Int J Oncol* 57(3) 609-618.
- Lewis, M. A. and J. Hubbard (2011). Multimodal liver-directed management of neuroendocrine hepatic metastases. *Int J Hepatol* 2011 452343.
- Li, X. P., et al. (2005). Treatment for liver metastases from breast cancer: results and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 11(24) 3782-3787.
- Lideikaitė, A., J. Mozūraitienė and S. Letautienė (2017). Analysis of prognostic factors for melanoma patients. *Acta Med Litu* 24(1) 25-34.
- Lin, C. C., et al. (2016). The Effectiveness of Multiple Electrode Radiofrequency Ablation in Patients with Hepatocellular Carcinoma with Lesions More than 3 cm in Size and Barcelona Clinic Liver Cancer Stage A to B2. *Liver Cancer* 5(1) 8-20.
- Lubner, M. G., et al. (2010). Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol* 21(8 Suppl) S192-203.
- Mahadevan, A., et al. (2018). Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol* 13(1) 26.
- Maher, B., et al. (2017). The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol* 72(8) 617-625.
- Mahnken, A. H., A. M. König and J. H. Figiel (2018). Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofo* 190(9) 836-846.
- Marchal, F., et al. (2004). Biliary lesions during radiofrequency ablation in liver. Study on the pig. *Eur Surg Res* 36(2) 88-94.

Massmann, A., et al. (2015). Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases--current status and critical review. *Langenbecks Arch Surg* 400(6) 641-659.

Minami, Y. and M. Kudo (2013). Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut Liver* 7(1) 1-6.

Minami, Y., N. Nishida and M. Kudo (2019). Radiofrequency ablation of liver metastasis: potential impact on immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur Radiol* 29(9) 5045-5051.

Modi, S., et al. (2022). Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 32(2) 103-111.

Mohan, H., et al. (2015). Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 26(7) 935-942.e931.

Mundy, G. R. (2002). Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2(8) 584-593.

Nguyen, D. X., P. D. Bos and J. Massagué (2009). Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 9(4) 274-284.

Niu, L. Z., J. L. Li and K. C. Xu (2014). Percutaneous Cryoablation for Liver Cancer. *J Clin Transl Hepatol* 2(3) 182-188.

Nordlinger, B., et al. (2008). 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* 371(9617) 1007-1016.

Norlén, O., et al. (2013). Outcome after resection and radiofrequency ablation of liver metastases from small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 100(11) 1505-1514.

Oguro, S., et al. (2016). Liver metastases from gastric cancer represent systemic disease in comparison with those from colorectal cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23(6) 324-332.

Olthof, S. C., et al. (2022). Single-centre survival analysis over 10 years after MR-guided radiofrequency ablation of liver metastases from different tumour entities. *Insights Imaging* 13(1) 48.

Otto, G., et al. (2010). Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann Surg* 251(5) 796-803.

Ou, S., et al. (2018). Radiofrequency ablation with systemic chemotherapy in the treatment of colorectal cancer liver metastasis: a 10-year single-center study. *Cancer Manag Res* 10 5227-5237.

Pacella, C. M., G. Francica and G. G. Di Costanzo (2011). Laser ablation for small hepatocellular carcinoma. *Radiol Res Pract* 2011 595627.

Pavel, M., et al. (2010). ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 91(4) 326-332.

Perrodin, S. F., et al. (2020). CAN MICROWAVE ABLATION BE AN ALTERNATIVE TO RESECTION FOR THE TREATMENT OF NEUROENDOCRINE LIVER METASTASES? *Endocr Pract* 26(4) 378-387.

Petre, E. N. and C. Sofocleous (2017). Thermal Ablation in the Management of Colorectal Cancer Patients with Oligometastatic Liver Disease. *Visc Med* 33(1) 62-68.

Ponti, A., et al. (2020). First-Line Selective Internal Radiation Therapy in Patients with Uveal Melanoma Metastatic to the Liver. *J Nucl Med* 61(3) 350-356.

Prater, S. and J. O. Zayas (2020). Percutaneous Radiofrequency Ablation Of Liver Tumors. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Puia-Negulescu, S., et al. (2021). Liver Transplantation for Colorectal Liver Metastases: Current Management and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 22(6).

Puls, R., et al. (2009). Laser ablation of liver metastases from colorectal cancer with MR thermometry: 5-year survival. *J Vasc Interv Radiol* 20(2) 225-234.

Purushotham, A., et al. (2014). Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer--a surprising inverse relationship. *Eur J Cancer* 50(10) 1697-1705.

Py, J. F., et al. (2021). Long-term outcome of Stereotactic Body Radiation Therapy for patient with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Radiother* 25(4) 350-357.

Qu, J. R., et al. (2012). Comparison of computed tomography versus magnetic resonance imaging in assessing radiofrequency ablation margins after radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinomas. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 34(5) 480-485.

Rantala, E. S., M. Hernberg and T. T. Kivelä (2019). Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 29(6) 561-568.

Reuter, N. P., et al. (2009). Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 13(3) 486-491.

Rosenkrantz, A. B., et al. (2011). Breath-hold T2-weighted MRI of the liver at 3T using the BLADE technique: impact upon image quality and lesion detection. *Clin Radiol* 66(5) 426-433.

Sartori, S., et al. (2017). Laser ablation of liver tumors: An ancillary technique, or an alternative to radiofrequency and microwave? *World J Radiol* 9(3) 91-96.

Servois, V., et al. (2019). Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. *Eur J Surg Oncol* 45(9) 1717-1722.

Shi, Y., et al. (2021). Long-term results of percutaneous microwave ablation for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 23(1) 37-45.

Siegel, R. L., et al. (2020). Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 70(3) 145-164.

Simoneau, E., M. D'Angelica and K. J. Halazun (2019). Liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Curr Opin Organ Transplant* 24(2) 175-181.

Siperstein, A. E., et al. (2007). Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 246(4) 559-565; discussion 565-557.

Sofocleous, C. T., et al. (2007). Radiofrequency ablation in the management of liver metastases from breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 189(4) 883-889.

Solbiati, L., et al. (2012). Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology* 265(3) 958-968.

Sørensen, S. M., F. V. Mortensen and D. T. Nielsen (2007). Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol* 48(3) 253-258.

Strilic, B. and S. Offermanns (2017). Intravascular Survival and Extravasation of Tumor Cells. *Cancer Cell* 32(3) 282-293.

Takehara, T., et al. (2007). Natural killer cell-mediated ablation of metastatic liver tumors by hydrodynamic injection of IFN α gene to mice. *Int J Cancer* 120(6) 1252-1260.

Taner, T., et al. (2013). Adjunctive radiofrequency ablation of metastatic neuroendocrine cancer to the liver complements surgical resection. *HPB (Oxford)* 15(3) 190-195.

Tanis, E., et al. (2014). Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 50(5) 912-919.

Tomlinson, J. S., et al. (2007). Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 25(29) 4575-4580.

Townsend, A. R., et al. (2016). Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 50 148-154.

Tsitskari, M., et al. (2021). Efficacy and safety of percutaneous computed tomography-guided microwave ablation for colorectal cancer, oligometastatic liver-only disease: a single center's experience. *Ann Gastroenterol* 34(1) 61-67.

Tulokas, S., et al. (2018). Selective internal radiation therapy (SIRT) as treatment for hepatic metastases of uveal melanoma: a Finnish nation-wide retrospective experience. *Acta Oncol* 57(10) 1373-1380.

Valderrama-Treviño, A. I., et al. (2017). Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 7(2) 166-175.

van Amerongen, M. J., et al. (2017). Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. *HPB (Oxford)* 19(9) 749-756.

Van Cutsem, E., et al. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27(8) 1386-1422.

van der Geest, L. G., et al. (2015). Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis* 32(5) 457-465.

Van Hillegersberg, R., et al. (1992). Treatment of experimental liver metastases with a noncontact neodymium: YAG laser. *J Surg Res* 53(2) 128-135.

Veltri, A., et al. (2008). Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31(5) 948-956.

Vietti Violi, N., et al. (2018). Local recurrence rate in patients with colorectal cancer liver metastasis after wedge resection or percutaneous radiofrequency ablation. *Int J Hyperthermia* 34(7) 1020-1028.

Vogl, T. J., et al. (2013). Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review. *Eur Radiol* 23(3) 797-804.

Vogl, T. J., et al. (2009). Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 250(1) 281-289.

Vogl, T. J., et al. (1999). Interventional MR: interstitial therapy. *Eur Radiol* 9(8) 1479-1487.

Vogl, T. J., et al. (2007). [Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results]. *Rofo* 179(11) 1113-1126.

Walter, T., et al. (2020). Systematic review and network meta-analyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 146(10) 2575-2587.

Wang, L. J., et al. (2018). Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Surg Oncol* 16(1) 207.

Weiss, J., et al. (2020). MR-guided microwave ablation in hepatic malignancies: clinical experiences from 50 procedures. *Int J Hyperthermia* 37(1) 349-355.

- Welsh, J. S., A. S. Kennedy and B. Thomadsen (2006). Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(2 Suppl) S62-73.
- Winkelmann, M. T., et al. (2020). MR-Guided High-Power Microwave Ablation in Hepatic Malignancies: Initial Results in Clinical Routine. *Cardiovasc Intervent Radiol* 43(11) 1631-1638.
- Wyman, D. R., W. M. Whelan and B. C. Wilson (1992). Interstitial laser photocoagulation: Nd:YAG 1064 nm optical fiber source compared to point heat source. *Lasers Surg Med* 12(6) 659-664.
- Yamakado, K., et al. (2017). Radiofrequency Ablation Combined with Hepatic Arterial Chemoembolization Using Degradable Starch Microsphere Mixed with Mitomycin C for the Treatment of Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 40(4) 560-567.
- Yang, G., et al. (2021). The prognosis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for patients with colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis based on 22 studies. *Int J Surg* 87 105896.
- Yang, L., et al. (2018). Comparisons of metastatic patterns of colorectal cancer among patients by age group: a population-based study. *Aging (Albany NY)* 10(12) 4107-4119.
- Yao, J. C., et al. (2008). One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26(18) 3063-3072.
- Yiu, W. K., et al. (2007). Cryosurgery: A review. *Int J Angiol* 16(1) 1-6.
- Zeeshan, R. and Z. Mutahir (2017). Cancer metastasis - tricks of the trade. *Bosn J Basic Med Sci* 17(3) 172-182.
- Zinser, J. W., et al. (1987). Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 5(5) 773-782.

7. Erklärungen zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Stephan Clasen, Chefarzt des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an den Kreislinien Reutlingen und Herrn Prof. Dr. Rüdiger Hoffmann, Oberarzt in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Susann-Cathrin Olthof, Oberärztin in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen.

Sämtliche Datenerhebung wurde nach Anleitung durch Frau Dr. Susann-Cathrin Olthof selbstständig von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Frau Dr. Susann-Cathrin Olthof durch mich.

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

Tübingen, den 06.02.2024

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Olthof, S.C., D. Wessling, M.T. Winkelmann, H. Rempp, K. Nikolaou, R. Hoffmann, and S. Clasen, Single-centre survival analysis over 10 years after MR-guided radiofrequency ablation of liver metastases from different tumour entities. *Insights Imaging*, 2022. 13(1): p. 48DOI: 10.1186/s13244-022-01178-8.

9. Danksagung

Von Herzen möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stephan Clasen, Frau Dr. Cathrin Olthof und Herrn Prof. Dr. Rüdiger Hoffmann für die die gute Konzeption und die fortwährend hervorragende Betreuung bedanken.

Mein Dank gebührt außerdem Frau Kyra Seyfried für das wiederholte Korrekturlesen der gesamten Schrift und die Motivation zum Schreiben der Promotionsarbeit.

Ein riesengroßer Dank geht außerdem an meine Eltern, Gabriele Wessling und Frank Wessling, die mich fortwährend meiner gesamten Arbeit und zuvor auch des gesamten Studiums unterstützt und ermutigt haben.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Großeltern für die Unterstützung nicht nur bei der Dissertation, sondern beim gesamten Studium, von Herzen bedanken.

Ein Dank geht auch an alle meine Freunde für die Unterstützung während dieser Zeit.