

Diplomarbeit

**Computertomographie-gestützte
Radiofrequenzablation (RFA)
bei malignen pulmonalen Expansionen**

eingereicht von

Matthias Huber

Mat.Nr.: 0533676

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Thorax-
und hyperbare Chirurgie**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

und

Univ. Prof. Dr. Rupert Portugaller

Graz, 10.3.2011

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10. März 2011

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die männliche Form verwendet, es sind aber natürlich, falls nicht explizit anders gekennzeichnet, beide Geschlechter gemeint.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

In erster Linie gilt mein Dank Frau Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner für die Bereitstellung des Themas, für ihre ständige Bereitschaft sich meiner Anliegen anzunehmen und für ihre konsequente und schnelle Art Probleme zu lösen.

Darüber hinaus gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Rupert H. Portugaller, der sich trotz seines dicht gedrängten Zeitplanes sehr viel Zeit nahm um die CT-Bilder gemeinsam mit mir zu vermessen, ein großes Dankeschön.

Auch Herrn Univ. Prof. Dr. Hannes Deutschmann, der mir während der Abwesenheit von Prof. Portugaller mit Rat und Tat zur Seite stand, gilt mein besonderer Dank.

Weiters möchte ich mich bei Herrn Rektor Univ. Prof. Dr. Josef Smolle für die statistische Auswertung der Daten herzlich bedanken.

Ganz besonders danke ich meiner Freundin Julia für das große Verständnis und die Unterstützung, die sie mir während der Erstellung dieser Arbeit und während des gesamten Studiums entgegengebracht hat, sowie für ihre Bemühungen immer wieder für Ausgleich und Distanz zum Studium zu sorgen.

Danke auch an meine Schwester Maria, die diese Arbeit mit großer Sorgfalt durchgelesen und korrigiert hat.

Nicht zuletzt möchte ich meiner gesamten Familie sehr herzlich dafür danken, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht hat und in meinem Leben ein wichtiger Rückhalt für mich war und ist. Danke für die zahllosen Gespräche und Diskussionen sowie für das Aufzeigen immer neuer Sichtweisen.

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Hintergrund: Primäre und sekundäre Malignome der Lunge werden aufgrund der anfänglich geringen Symptome und der häufigen Komorbiditäten oft erst in einem anatomisch, onkologisch oder funktionell inoperablen Stadium diagnostiziert. Perkutane Ablationsverfahren kommen für die Behandlung betroffener Patienten mitunter als Alternative in Betracht. In dieser Arbeit soll der Einsatz von Radiofrequenzablation bei Patienten mit inoperablen primären oder sekundären malignen Erkrankungen der Lunge genau beleuchtet, sowie ein Überblick über diese Therapieform im internationalen Kontext ermöglicht werden.

Patienten und Methoden: In diese Studie wurden alle Personen inkludiert, bei denen vor 2010 an der klinischen Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik für Radiologie Graz ein maligner Tumor in der Lunge mit Radiofrequenzablation therapiert wurde. Es konnten 22 Personen, an denen insgesamt 34 Läsionen ablatiert wurden, identifiziert werden. Ihre Daten wurden aus den Krankenakten erhoben und statistisch ausgewertet. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor.

Resultate: Die mediane Zeit bis zu einer extrapulmonalen Tumorprogression lag bei 14,2 Monaten (Mittelwert 21,2 Monate). Die häufigsten Komplikationen waren Pneumothorax (44,1%), Blutung (44,1%), Schmerzen (23,5%) und Fieber (23,5%). Major complications nach Definition der SIR traten in 35,3% auf. Die Läsionsgrößen stiegen bis zur ersten Kontrolle an ($p < 0,001$), danach nahmen sie wieder ab ($p = 0,018$), sie lagen jedoch bis zur dritten Kontrolle über der initialen Tumorgroße ($p = 0,021$).

Schlussfolgerungen: Der Behandlungserfolg konnte aufgrund des inhomogenen Kollektivs nur schwer mit anderen Publikationen verglichen werden, jedoch konnten wir die Komplikationsraten aus Graz internationalen Daten gegenüberstellen. Sie sind diesen durchaus ähnlich, wobei die Rate an Lungenparenchymlutungen in Graz nach oben hin abweicht. Weiters konnte auch in unserer Studie bewiesen werden, dass die Postablationszonen zuerst an Größe zunehmen und in weiterer Folge wieder schrumpfen. Die erhobenen Daten sollen auch als Vergleichswerte für spätere Studien verstanden werden.

Abstract

Background: Primary and secondary malignomas of the lung are often first diagnosed at a stage of functional, oncologic or anatomic inoperability due to their few initial symptoms and the frequent comorbidities. Percutaneous techniques of ablation can be an alternative in the treatment of affected patients. This paper intends to investigate the use of Radiofrequency ablation in patients with inoperable primary or metastatic malignant lung tumors as well as to provide an overview of this treatment in an international context.

Patients and Methods: Every patient who had been treated for a pulmonary located malignant tumor with Radiofrequency ablation at the division of Vascular and Interventional Radiology in Graz (Department of Radiology – Medical University of Graz) before 2010 was included in this trial. 22 patients with a total of 34 ablated lesions were identified. Their data were collected from the medical records and statistically evaluated. A positive vote of the ethics committee was available.

Results: The median time to extrapulmonary tumor progression was 14,2 months (mean 21,2 months). The most frequent complications were pneumothorax (44,1%), parenchymatous bleeding (44,1%), pain (23,5%) and fever (23,5%). Major complications as defined by the SIR were seen in 35,3%. Lesion sizes increased until the first check-up ($p < 0,001$), subsequently they decreased ($p = 0,018$) but remained above the initial tumor size until the third check-up ($p = 0,021$).

Conclusion: The treatment's success could not be compared with other publications very well due to the inhomogeneous collective. We could, however, contrast the complication rates in Graz with international data. They are generally alike, while the rate of parenchymatous bleeding in Graz is higher. Our study was also able to verify that the post-ablation zones increase in size at first and later decrease. The collected data should moreover be seen as reference for further studies.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Problemstellung	1
1.2 Thermoablative Verfahren	3
1.2.1 Hyperthermische Ablationsverfahren und Kryoablation	4
1.2.1.1 Kryoablation	4
1.2.1.2 Die „Bio-Heat Equation“	4
1.2.1.3 Thermische Koagulationsnekrose	5
1.2.1.4 Laserablation; LITT	6
1.2.1.5 Mikrowellenablation; MWA	7
1.2.1.6 Ultraschallablation; HIFU	7
1.2.1.7 Radiofrequenzablation; RFA	8
1.2.1.7.1 Verändertes Elektrodendesign	9
1.2.1.7.2 Gepulste Energieanwendung	10
1.2.1.7.3 Beeinflussung von Gewebeeigenschaften	11
1.2.1.7.4 Kombinationen	11
1.2.2 RFA und Lunge	12
1.3 Indikationen für RFA	13
1.3.1 Bronchialkarzinom	13
1.3.2 Lungenmetastasen	16
1.3.3 Palliative Therapie	18
1.4 Nebenwirkungen und Komplikationen	18
2 Patienten und Methoden	20
2.1 Patienten	20
2.2 Daten	21
2.3 Statistische Auswertung	22

2.4	Ablauf einer RFA.....	22
2.5	Technische Geräte.....	23
3	Resultate.....	24
3.1	Patientenimmanente Faktoren.....	24
3.2	Ablatierte Tumoren.....	26
3.3	Technische Daten.....	27
3.4	Komplikationen.....	28
3.5	Weiterer Verlauf.....	30
3.6	Kontrollen.....	31
4	Diskussion.....	35
4.1	Patientenimmanente Faktoren.....	35
4.2	Ablatierte Tumoren.....	36
4.3	Technische Daten.....	37
4.4	Komplikationen.....	38
4.5	Weiterer Verlauf.....	39
4.6	Kontrollen.....	40
4.7	Zusammenfassung und Ausblick.....	42
5	Literaturverzeichnis.....	x
	Lebenslauf.....	xiii

Glossar und Abkürzungen

RFA	Radiofrequenzablation
CT	Computertomographie
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease; Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
Nd:YAG Laser	Neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet Laser; Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat Laser
MW	Mikrowellen
LITT	Laser-induced thermotherapy; Laserinduzierte Thermotherapie
HIFU	High-intensity focused ultrasound; Ultraschallablation
MPa	Megapascal
ESWL	Extracorporeal shockwave lithotripsy; Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
SCLC	Small cell lung cancer; Kleinzelliges Lungenkarzinom
NSCLC	Non-small cell lung cancer; Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom
5-J-ÜLR	5-Jahres-Überlebensrate
SIR	Society of Interventional Radiology; Gesellschaft für Interventionelle Radiologie
PDU	Präoperative Durchuntersuchung; Überprüfung der Narkosetauglichkeit durch einen Anästhesisten
PAVK, pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
TSD	Thoraxsaugdrainage
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Primärkarzinome der Patienten mit RFA von Metastasen	25
Abbildung 2: Verteilung der ablatierten Tumoren auf die Lunge.....	26
Abbildung 3: Dauer des stationären Aufenthaltes	29
Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben	31
Abbildung 5: Tage bis zu den Kontrollen nach RFA	32
Abbildung 6: Ablationen 1-9	33
Abbildung 7: Ablationen 10-18	33
Abbildung 8: Ablationen 19-26	34
Abbildung 9: Ablationen 27-34	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung und Prognose des Bronchialkarzinoms	14
Tabelle 2: Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms - NSCLC	14
Tabelle 3: Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms - SCLC	15
Tabelle 4: Häufigkeit verschiedener Komplikationen	19
Tabelle 5: Tumordurchmesser und nomineller Ablationsdurchmesser	27
Tabelle 6: Deskriptive Statistik: Dauer der Ablation, Zieltemperatur	27
Tabelle 7: Komplikationen und ihre Häufigkeit	28
Tabelle 8: Liegedauer der TSD, Dauer der stationären Aufenthalte	29
Tabelle 9: Mittelwert und Median des progressionsfreien Überlebens	31
Tabelle 10: Durchmesser bei RFA und Kontrollen	32
Tabelle 11: T-Test bei gepaarten Stichproben mit 2-seitiger Signifikanz	35

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Bösartige Primärtumoren der Lunge gehören zu den häufigsten Malignommanifestationen in den westlichen Industrieländern. Bei Frauen stellt die Lunge nach Brust und Darm den dritthäufigsten Manifestationsort von Krebserkrankungen dar, während sie bei Männern nach der Prostata sogar an zweiter Stelle liegt (1). Andererseits stellt die Lunge auch eine der Hauptlokalisationen von Metastasen extrapulmonaler Tumoren dar. Unabhängig von der Art des malignen Primärtumors, wird die Häufigkeit von Lungenmetastasen im Krankheitsverlauf mit ca. 30% angegeben. Besonders hoch ist die Prävalenz der pulmonalen Metastasierung von Nierenzellkarzinomen, Hodentumoren und Mammakarzinomen, aber auch Absiedelungen von kolorektalen Karzinomen, Sarkomen, malignen Melanomen und HNO Tumoren sind in der Lunge häufig (2).

In der Therapie von malignen Expansionen in der Lunge nimmt die Chirurgie abhängig von der Histologie des Primärtumors einen großen Stellenwert ein. Trotz der Entwicklung minimalinvasiver Techniken und verbesserter peri- und postoperativer Versorgung stellen resektive Eingriffe an der Lunge jedoch mitunter eine schwere Belastung für den Patienten dar, sei es durch die Operation an sich oder durch die Reduktion funktionellen Lungenparenchyms. Bei Patienten mit Bronchuskarzinom kommt durch die ätiologische Assoziation zum Tabakrauch meist Co-Morbidität in Form von COPD, PAVK und KHK erschwerend hinzu. Onkologische Patienten sind darüber hinaus durch vorangegangene Operationen, Chemo- und/oder Radiotherapie erheblich beeinträchtigt.

Die Vergesellschaftung mehrerer der oben genannten Umstände führt nicht selten dazu, dass die Resektion einer pulmonalen Läsion aus funktionellen Gründen nicht tolerabel ist. Andere Gründe für das Aussetzen einer Resektion sind ein erhöhtes chirurgisches Risiko infolge meist mehrfacher vorangegangener pulmonaler Resektionen, bzw. auch extrapulmonale Dissemination der malignen Erkrankung.

In derartigen Fällen müssen Alternativen zur chirurgischen Intervention gesucht werden, die die Krankheitsprogression in ähnlichem Maße aufhalten können, wie eine thoraxchirurgische Operation.

Methoden zur Tumordestruktion ohne Resektion der betreffenden Läsion basieren auf der Applikation von thermischer Energie oder von Chemikalien. Auf diese Weise wird eine Nekrose und anschließende Vernarbung des Tumorgewebes induziert. Der Vorteil dieser so genannten Ablationsverfahren ist deren bildgesteuerte, punktgenaue perkutane Anwendbarkeit. Um das Zielgewebe, den so genannten Indextumor, der Intervention zugänglich zu machen, bedient man sich verschiedener bildgebender Verfahren, zum Beispiel Ultraschall, CT oder MRT. Dadurch ist es möglich Komplikationen so weit wie möglich zu reduzieren, und die Belastung für die Patienten zu minimieren.

Diese Arbeit behandelt die CT gezielte Anwendung von Wechselstrom im Radiofrequenzbereich zur Behandlung von primären oder sekundären malignen Tumoren der Lunge, bei Patienten, die aus funktionellen, onkologischen oder anatomischen Gründen für eine operative Therapie nicht in Frage kamen.

Als primäres Ziel sollte in dieser retrospektiven Datenanalyse das progressionsfreie Überleben der Patienten, die in Graz mit RFA in der Lunge behandelt wurden, ermittelt werden. Weitere untersuchte Parameter sind die Komplikationen, die Histologischen Typen der behandelten Tumoren und die Art der verwendeten technischen Geräte. Insgesamt sollte dadurch auch ein Vergleich der Position des Universitätsklinikums Graz bei der RFA von Lungentumoren im internationalen Kontext erstellt werden. Ein untergeordnetes Ziel dieser Diplomarbeit war es, den Größenverlauf der Postablationszonen in den Kontroll-CTs darzustellen, sowie einen allgemeinen Überblick über die Häufigkeit der erforderlichen CT-Kontrollen zu schaffen.

1.2 Thermoablative Verfahren

Im Gegensatz zu Ablationstechniken, bei denen chemische Substanzen, wie zum Beispiel Alkohol, verwendet werden um eine Gewebsnekrose zu erreichen, macht man sich bei thermoablativen Verfahren eine Veränderung der Temperatur im Zielgewebe zunutze. Bei der Kryoablation wird dem Zielgewebe Wärmeenergie entzogen, während man bei hyperthermischen Ablationsverfahren Energie mittels Mikrowellen, Laser, Ultraschall oder RF-Wechselstrom zuführt.

Thermoablative Verfahren können intraoperativ eingesetzt werden, das Gros der Anwendungen erfolgt jedoch, mit Unterstützung von bildgebenden Verfahren, perkutan. Diese, von einigen Autoren zu den minimal invasiven Eingriffen gezählten, Verfahren haben im Vergleich zu Operationen einige Vorteile. Sie können, wie schon eingangs erwähnt, durch ihr geringeres Komplikationspotential eine lokale Tumortherapie bei Patienten ermöglichen, die mit bisherigen Behandlungsoptionen nicht therapierbar wären. Ihre Anwendung ermöglicht gerade in der Palliativmedizin eine Reduktion des Tumorgewebes ohne übermäßige Belastung des Patienten, wobei ein Maximum an funktionellem Gewebe erhalten wird, da ausschließlich der radiologisch sichtbare Tumor mit einem Sicherheitsabstand von 0,5 bis 1cm ablatiert wird (3)(4). Die Verfahren können, je nach Organ, unter Umständen auch ambulant eingesetzt werden, verringern aber im Vergleich zu Routineverfahren jedenfalls die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Insgesamt sind die Kosten der thermoablativen Maßnahmen im Vergleich zu Operationen wesentlich geringer. Gewebe, in denen bildgesteuerte thermoablative Verfahren derzeit angewandt werden, sind neben der Lunge auch die Knochen, Niere, Brust und vor allem die Leber.

In den folgenden Abschnitten werden aus der Gruppe der thermoablativen Verfahren vorrangig jene beschrieben, die durch Erhöhung der Temperatur Gewebe zerstören.

1.2.1 Hyperthermische Ablationsverfahren und Kryoablation

1.2.1.1 Kryoablation

Vor einigen Jahren war diese Behandlung nur im Rahmen von Operationen möglich, durch technische Neuerungen können jedoch mittlerweile chemisch inerte Substanzen wie Stickstoff oder Argon in flüssigem oder gasförmigem Aggregatzustand perkutan in das Zielgewebe eingebracht werden. Die erforderlichen Hohlsonden werden CT oder MRT gezielt durch die Haut eingestochen, wobei im MRT gefrorene Flüssigkeiten besonders gut sichtbar sind (5). Mehrere Mechanismen werden bei der Kryoablation therapeutisch genutzt. Das Grundprinzip besteht jedoch im raschen Einfrieren auf sehr tiefe Temperaturen und im anschließenden langsamen Auftauen von Gewebe. Die Folge dieser extremen Temperaturschwankungen sind osmotische Dehydrierung, Verletzung der Zellmembran, mechanische Schädigung von Zellorganellen und des Endothels durch Eiskristalle, sowie sekundäre Reperfusionsschäden durch Sauerstoffradikale und Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Es ist stark von der Art des Gewebes abhängig, welche Temperaturen Zellen überleben können (3).

1.2.1.2 Die „Bio-Heat Equation“

Im Jahr 1948 publizierte Harry H. Pennes den komplexen Zusammenhang vieler verschiedener Parameter bei der Erwärmung von Gewebe (6). Seine Erkenntnisse wurden als Pennes' Bio-Heat Equation bekannt und beschreiben die gegenseitigen Abhängigkeiten von Gewebsdichte, Blutdichte, spezifischer Wärme von Geweben und Blut, Wärmeleitfähigkeit, Blutfluss, eingebrachter Energie und schließlich Abwärme des Stoffwechsels.

Als praktische Konsequenz ergibt sich daraus, dass die Erwärmung des Inextumors stark von der angewandten Energie, den Eigenschaften des Gewebes und von dessen Durchblutung abhängig ist.

Goldberg und Kollegen vereinfachten Pennes' Formel auf das Wesentliche um die Zusammenhänge auf einen Blick verständlich zu machen (7).

**Koagulationsnekrose = (eingebrachte Energie x
lokale Gewebsinteraktionen) - Temperaturverlust**

Dadurch lassen sich die möglichen Wege zur Vergrößerung der Koagulationsnekrose einfach nachvollziehen. Diese bestehen erstens aus einer Erhöhung der eingebrachten Energie, zweitens aus einer Veränderung der Eigenschaften des Gewebes und drittens aus einer Verringerung des Abtransportes von Wärme, vor allem durch den Blutfluss.

1.2.1.3 Thermische Koagulationsnekrose

Der Ausdruck Koagulationsnekrose wird in diesem Zusammenhang verwendet, obwohl histologisch nicht alle Kriterien für Koagulationsnekrosen erfüllt werden. Die Anwendung von thermischer Energie bewirkt im Zielgewebe mehrere pathologische Veränderungen, die in herkömmlichen Färbungen (8)(9), sowie in Spezialfärbungen (9) mikroskopisch sichtbar werden. Die nachweisbaren Phänomene umfassen Vasodilatation, Steigerung der Permeabilität des Endothels, die zu einem fokalen Ödem führt, eine Schwellung der Zellkerne mit abnormaler Chromatinverteilung, sowie das Verwischen der normalerweise distinkten Zellgrenzen (8). In ablatiertem Gewebe konnte darüber hinaus im Gegensatz zu Kontrollgewebe eine fehlende Enzymaktivität, sowohl im Zytoplasma als auch in den Mitochondrien, festgestellt werden (9), Phänomene die der unausweichlichen Nekrosebildung vorangehen.

Bei Anwendung größerer Energie können im Gewebe Verkohlungen oder Gewebsverdampfungen auftreten.

Das Ausmaß der Gewebsschädigung ist stark von der erreichten Gewebstemperatur abhängig. So können manche Tumorzellen auch bei längerer Erwärmung auf Temperaturen bis zu 45°C im Anschluss ihr Wachstum fortsetzen

(3). Bei Erwärmung des Zielgewebes auf 46°C treten jedoch generell nach etwa einer Stunde irreversible Schäden auf. Erhöht man die Temperatur weiter, entstehen die Schäden nach kürzerer Zeit (10). Bei Temperaturen jenseits von 105°C verdampft Wasser, ein Prozess, der durch die entstehenden Gasblasen die elektrische Leitfähigkeit um die Elektrode verringert, und sich dadurch auf Stromanwendungen wie RFA limitierend auswirkt (3)(4). Bei der Ultraschallablation führen Gasblasen zu komplexen, ebenfalls unerwünschten Reflexions- und Streuungsphänomenen mit hoher Energie, die zu Verbrennungen führen können (11).

Die Verteilung der Temperatur um den Applikator ist unterschiedlich und hängt von der Art der Generierung der thermischen Ablationsenergie, aber auch von den Variablen der Bio-Heat Equation ab. Dieser Umstand führt dazu, dass thermoablative Verfahren für jedes Organ unterschiedliche Regeln in der Anwendung erfordern.

1.2.1.4 Laserablation; LITT

Bei dieser Technik bringt man die Energie in Form von Licht in das Zielgewebe. Die Wellenlängen von Laserstrahlung bewegen sich in einem sehr engen, für den jeweiligen Laser spezifischen Lichtspektrum. Medizinische Laser sind in der Regel so konzipiert, dass das Zielgewebe ihre Wellenlänge gut absorbiert und dadurch viel Energie aufnimmt. Verschiedene bei der Laserablation angewandte Geräte sind zu Beispiel Nd:YAG-, Erbium- oder Holmium-Laser, da man ihr Licht aufgrund der hohen Frequenzen mit optischen Leitern (z.B. Glasfaserbündel) relativ einfach in den Körper leiten kann. Dadurch ist es möglich, die LITT unter laufender MR-Überwachung durchzuführen, wodurch die aktuelle Größe des Ablationsbezirkes laufend monitiert werden kann (3)(4).

Wie bei allen thermoablativen Verfahren bestehen für die LITT Bestrebungen, durch verschiedene Neuerungen an Applikatoren, Anwendungsalgorithmen und Begleittherapien, das Ablationsvolumen zu vergrößern.

1.2.1.5 Mikrowellenablation; MWA

Mikrowellen sind in der Physik als elektromagnetische Wellen im willkürlich angesetzten Frequenzbereich von 300MHz bis 3000GHz definiert. Die medizinischen Anwendungen dieser Wellen beschränken sich auf Frequenzen zwischen 915MHz und 2450MHz. Dieser Bereich wird auch für die Zubereitung von Speisen genutzt (Mikrowellenherd). Mikrowellen dieser Wellenlänge erzeugen auf zwei verschiedene Arten Wärme im Zielgewebe. Eine Art ist die Joulesche Wärme, die im Zusammenhang mit dem durch die Mikrowellen erzeugten elektrischen Feld steht. Die geladenen Teilchen in diesem Feld gelangen untereinander in „innere Reibung“, wodurch sie Wärme erzeugen. Der zweite Mechanismus ist darauf zurückzuführen, dass geladene Moleküle, die durch intermolekulare Kräfte an ihrem Platz gehalten werden, zu schwingen beginnen, weil das elektrische Feld um sie oszilliert. Durch die Arbeit des Feldes an den Bindungen entsteht Wärme (12).

Der Applikator ist bei MW-Ablation eine Antenne, die die extrakorporal erzeugten Wellen an den Zielort bringt. Da keine Klebeelektroden an der Haut zum Schluss eines Stromkreises notwendig sind, besteht keine Gefahr der thermischen Schädigung an dieser Stelle. Die maximalen Temperaturen im Zielgewebe erreichen bei MW-Ablation bis zu 150°C, da zwischen Antenne und Gewebe kein Strom fließt und somit auch eine Abnahme der elektrischen Leitfähigkeit in Umgebung der Antenne keine Behinderung der Energiezufuhr zur Folge hat (4).

1.2.1.6 Ultraschallablation; HIFU

Ultraschall wird seit langer Zeit als strahlenbelastungsfreies und daher risikoarmes bildgebendes Verfahren eingesetzt. Die Fortleitung von Schallwellen erfolgt dabei durch Kompression und Dekompression von Materie, wobei der Druck, der auf das Gewebe wirkt, bei diagnostischer Anwendung in der Größenordnung um 0,001-0,003 MPa liegt.

Bei HIFU können die Maximalwerte des Schalldruckes dagegen im Fokus bis zu 30MPa betragen, was umgerechnet 300bar entspricht. Die auf diese Weise

eingebraachte Energie verursacht eine starke mechanische Beanspruchung und Erwärmung im Zielgebiet. Je kleiner dabei das fokussierte Areal ist, desto rascher erfolgt der Temperaturanstieg. Zu den beobachtbaren Phänomenen zählen Hohlraumbildung, Mikroströmungen und Schallstrahlungsdruck. Neben einer Nekrosebildung kann HIFU auch ein vermehrtes Auftreten von Apoptosen im umliegenden Gewebe induzieren, es bleibt jedoch noch zu erforschen, inwieweit letzterer Effekt therapeutisch relevant ist (11).

Das theoretische Grundgerüst für Ultraschallablation wurde schon 1954 erstellt, es waren jedoch erst die technischen Errungenschaften im Rahmen der Stoßwellenlithotripsie (ESWL), die eine so präzise Fokussierung der Ultraschallwellen ermöglichten, dass diese Therapie in der Folge transkutan, ohne Einbringen eines Applikators, durchführbar wurde. Problematisch sind in diesem Zusammenhang Organe, die dem Ultraschall nur schwer zugänglich sind, zum Beispiel infolge von Gasüberlagerung oder Schallschattenphänomenen. Auch Organe, die sich aus dem Fokus bewegen, etwa durch Atemexkursionen, sind für die Ultraschallablation nur bedingt geeignet (3)(11). Für solche Fälle besteht die Möglichkeit eines intraoperativen bzw. laparoskopischen Einsatzes (13).

1.2.1.7 Radiofrequenzablation; RFA

Bei dieser Form der Ablation wird die Erhitzung des Gewebes durch Anwendung von sinusförmigem Wechselstrom im Frequenzbereich zwischen etwa 350 und 500 kHz erreicht (4)(14)(15). Der Applikator, der im Indextumor platziert wird, funktioniert dabei als Elektrode, die bis auf einen kleinen Bereich hinter der Spitze elektrisch isoliert ist. Bei der Anwendung entsteht um diesen kleinen leitenden Bereich eine besonders hohe elektrische Flussdichte, die aufgrund des elektrischen Widerstandes im Gewebe zum Freiwerden Joulescher Wärme führt. Geschlossen wird der Stromkreis bei monopolaren Systemen über meist zwei aufgeklebte Neutralelektroden. Diese Neutralelektroden müssen großflächig sein, damit an der Klebestelle thermische Schäden verhindert werden.

Die Temperatur im Zielgebiet ist indirekt proportional zur vierten Potenz des Abstandes von der Elektrode ($T \sim 1/r^4$). Dieser Zusammenhang führt laut Vogl et.

al. (4) dazu, dass die Nekrosezone rund um eine einfache, pulmonal platzierte Elektrode nicht größer wird als 2,2 - 2,4cm. Diese Zone ist nur selten kugelförmig, sie kann vielmehr, abhängig von den Eigenschaften der Elektrode und des Gewebes, verschiedenste Formen annehmen (16)(17). Die relativ fixe Größenausdehnung der Nekrosezone in diesem Setting beruht auf einer systemimmanenten Limitation: Will man die Ablationszone durch einen stärkeren Stromfluss im Zielgewebe vergrößern, so steigt die Temperatur in unmittelbarer Nachbarschaft zur Elektrode so stark an, dass es zur Verdampfung von Wasser und zur Verkohlung von Gewebe kommt. Die entstehenden Hohlräume und verkohlten Gewebstücke senken die elektrische Leitfähigkeit und damit den Stromfluss so stark, dass eine weitere Erwärmung des Gewebes ausbleibt (3)(4). Für eine suffiziente RFA sind Temperaturen zwischen 50 und 100°C im Zielgewebe erforderlich, wobei ab ca. 60°C der Zelltod sofort eintritt (3)(4)(7)(14).

Aus der Notwendigkeit heraus, größere Nekrosezonen für größere Tumoren zu erreichen, entwickelte die Industrie verschiedene Optimierungsansätze für die Applikation der RFA:

1.2.1.7.1 Verändertes Elektrodendesign

Die ersten RFA-Sonden waren mit langen Nadeln vergleichbar, die wie oben beschrieben nur kleine Ablationsdurchmesser erreichten. Eine Weiterentwicklung dieser Elektroden ist die Gruppe der so genannten „multitine arrays“. Diese Sonden haben mehrere Spitzen (meist 8-12), die sich nach Platzierung im Tumor unterschiedlich weit ausfahren lassen. Strom fließt durch jede dieser Spitzen, wodurch die Reichweite der Elektrode und somit auch die Nekrosezone vergrößert werden (3)(4)(14). Die Geometrie dieses Bereiches stimmt jedoch nicht immer mit der laut Hersteller zu erwartenden Form überein (16)(17).

Dem Problem der hohen Temperaturen und dem daraus resultierenden Cavitations- und Verkohlungseffekt direkt um die Elektrode begegnet man mit intern gekühlten Sonden. Diese werden mit gekühlter Flüssigkeit gespült, die ohne Gewebekontakt erlangt zu haben durch die Sonde wieder aus dem Körper geleitet wird. Dadurch erhitzt sich das Gewebe unmittelbar um die Elektrode weniger stark

und höhere Energiedosen, die größere Ablationszonen zur Folge haben, können appliziert werden (3)(4)(14). Es gibt jedoch Hinweise, dass die Anwendung dieser Elektroden zu erhöhten Raten an Lokalrezidiven führt (18).

Bei bipolaren Systemen befinden sich beide elektrischen Pole auf dem eingebrachten Applikator, oder zwei unterschiedliche Elektroden werden nebeneinander eingebracht. Das führt zu einer Verdichtung des elektrischen Flusses an zwei Stellen, wodurch größere, elliptische Ablationszonen entstehen (3)(14).

Perfusionselektroden, durch die isotone oder hypertone Salzlösung mit unterschiedlicher Geschwindigkeit in das Zielgewebe infundiert werden kann, dienen ebenfalls einer Vergrößerung des therapeutischen Radius um die Sonde: Durch die Flüssigkeitsansammlung wird, abhängig von den physikalischen Eigenschaften des Zielgewebes, dessen elektrische bzw. thermische Leitfähigkeit erhöht, und damit der Therapieeffekt verbessert (3)(19).

Sonden moderner Bauart haben zudem integrierte Thermostate, durch die es möglich ist, den RFA Algorithmus anhand der tatsächlichen Gewebstemperatur zu steuern. Vor deren Entwicklung wurde bei einem sprunghaften Anstieg des Gewebswiderstandes, dem so genannten „roll-off“, die Energiezufuhr beendet. (4)(19).

1.2.1.7.2 Gepulste Energieanwendung

Durch einen ständigen Wechsel zwischen hoher Energie und niedriger Energie wird das an die Sonde angrenzende Gewebe weniger stark erwärmt als bei kontinuierlich gleichem Energieniveau. Die Erwärmung im sondenferneren Bereich wird dabei jedoch nicht beeinträchtigt. Diese Technik ermöglicht, verglichen mit ungepulster Anwendung eine höhere maximale Energie, was wiederum die Nekrosezone vergrößert (3)(4).

1.2.1.7.3 *Beeinflussung von Gewebeeigenschaften*

Das Prinzip der Perfusionselektroden wurde bereits erwähnt. Dabei wird das Einbringen von Kochsalzlösung ins Gewebe dazu verwendet, die Nekrosezone im Zielgewebe zu vergrößern. Der Effekt basiert auf einer Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit und der Wärmeleitfähigkeit. Da die Zone außerhalb der infundierten Kochsalzlösung eine geringere Wärmeleitfähigkeit besitzt, wirkt sie wie eine Isolationsschicht, die den Wärmeverlust durch Konduktion abschwächt. Wenn das umgebende Gewebe a priori schon gute Isoliereigenschaften besitzt, ist der entstehende „oven effect“ besonders stark ausgeprägt. Derartige Gewebe sind Fettgewebe, zirrhotisches Leberparenchym oder belüftetes Lungenparenchym (3)(19).

Ein weiterer, bei der RFA zu beobachtender Effekt ist der „heat sink effect“. Er entsteht, wenn Blutgefäße oder Bronchien nahe der Ablationszone verlaufen und durch Konvektion Wärme aus dem zu therapierenden Gebiet abtransportieren. In diesem Fall erreicht die Region um das Gefäß (oder den Bronchus) oft nicht die für eine Nekrosebildung erforderliche Temperatur und die Lokalrezidivrate steigt. Dieser Effekt kann in manchen Fällen durch Verringerung der Perfusion (3)(20) bzw. Ventilation (21) im Zielgebiet eingedämmt werden. Hierfür sind mechanische oder pharmakologische Interventionen erforderlich (3).

1.2.1.7.4 *Kombinationen*

Die unterschiedlichen Möglichkeiten, größere Ablationszonen zu erreichen, werden meist miteinander kombiniert. Auch Kombinationen mit anderen onkologischen Therapien, laut Dupuy et. al. (22) zum Beispiel Radiatio, können in ausgewählten Fällen die Ergebnisse einer RFA verbessern, ohne die Nebenwirkungen drastisch zu erhöhen. Im klinischen Alltag wird für jeden Patienten die individuell beste Kombination aus verschiedenen Behandlungsoptionen gewählt.

1.2.2 RFA und Lunge

Die Lunge nimmt als Zielorgan für die RFA infolge ihrer physikalischen Eigenschaften eine Sonderstellung ein. Durch die hohe Lufthältigkeit unterscheidet sich die Lunge fundamental von allen anderen parenchymatösen Organen. Luft ist ein sehr schlechter Leiter für elektrischen Strom (23), was dazu führt, dass nur die soliden Anteile der Lunge von Strom durchflossen werden. Bei Anwendung der gleichen Energiemenge entsteht daher in der Lunge ein größerer Ablationsbezirk als etwa in der Niere oder in subkutanem Gewebe. Dieser Effekt beruht zum Teil auf der Tatsache, dass die gleiche Gewebsmenge ein größeres Organvolumen einnimmt. Ein zweiter Faktor ist die schlechte Wärmeleitfähigkeit der Luft, die eine Isolierfunktion gegenüber dem therapierten Gebiet bewirkt und letzteres in der Folge aufheizen lässt (Ofen-Effekt) (14). Malignome in der Lunge sind zwar meist kompakt und bessere Leiter als normales Lungengewebe, bei ihrer Ablation ist jedoch ein Sicherheitsabstand von 0,5 bis 1 cm normalen Lungengewebes einzuhalten. Ist eine pulmonale Expansion zu groß oder irregulär geformt, so kann es sehr schwierig werden, eine ausreichend große Nekrosezone zu erzielen, nicht zuletzt weil die Form und Größe der Ablationszone schwer vorherzusagen ist (16)(17). Es ist möglich, den Tumor durch wiederholte Anwendung an unterschiedlichen Stellen vollständig in Nekrose überzuführen. Dabei können jedoch im Gegensatz zu anderen Ablationsmethoden, wie z.B. MWA, zwei Elektroden nicht gleichzeitig, sondern immer nur sequentiell aktiviert werden. Dieser Umstand erfordert mehr Zeit und erschwert, infolge möglicher postpunktioneller Veränderungen nach Insertion der ersten Elektrode, die Platzierung weiterer Sonden (14).

In mehreren Studien zeigte sich bisher, dass RFA Primärtumoren und Metastasen in der Lunge erfolgreich zerstören kann (4)(18)(23). Prognostisch ungünstige Faktoren bei der Anwendung der RFA sind eine hohe Tumorgöße, bzw. ein Missverhältnis von Ablationsvolumen zu Tumolvolumen, das Fehlen eines im CT als milchglasartige Verschattung sichtbaren Sicherheitsabstandes von zumindest 4,5 mm rings um den Tumor, Lage des Tumors in der Nähe eines Gefäßes mit Durchmesser über 3 mm und die Verwendung von nicht ausfahrbaren intern gekühlten Elektroden (14). Demgegenüber konnte das Vorhandensein dieses

radiologischen Sicherheitsabstandes von zumindest 4,5 mm bereits als früher Indikator für den Erfolg einer RFA identifiziert werden (24).

1.3 Indikationen für RFA

1.3.1 Bronchialkarzinom

Nach dem histologischen Subtyp unterscheidet man kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC; etwa 20% der Fälle) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC; etwa 80% der Fälle). Letztere werden wiederum in mehrere Subtypen, vornehmlich Adenokarzinom (~40%), Plattenepithelkarzinom (~30%) und großzelliges Karzinom (~10%) untergliedert (25). Mischtypen dieser Histologien sind häufig (26). Verlauf und Therapiemöglichkeiten von Bronchuskarzinomen und damit deren Prognose sind einerseits vom Subtyp, andererseits vom Tumorstadium abhängig.

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Stadien und deren 5-Jahres-Überlebensraten dargestellt, Tabelle 2 und 3 enthalten die Therapiemöglichkeiten je nach Stadium. Aufgrund des vom NSCLC unterschiedlichen biologischen Verhaltens des SCLC wird diese Entität in limited disease (nur eine Pleurahöhle befallen; etwa 30% der Fälle) und extensive disease (Befall außerhalb der primär betroffenen Pleurahöhle; rund 70%) gegliedert (25).

Tabelle 1: Stadieneinteilung und Prognose des Bronchialkarzinoms nach (25)

Stadium	T	N	M	5-J-ÜLR NSCLC	5-J-ÜLR SCLC
I A/B	T 1/2	N 0	M 0	67/57%	20%
II A/B	T 1/2	N 1	M 0	55/40%	15%
II B	T 3	N 0	M 0	38%	
III A	T 1/2	N 2	M 0	25%	8%
	T 3	N1/2	M 0		
III B	T 1-3	N 3	M 0	23%	
	T 4	N 0-3	M 0		
IV	T 1-4	N 0-3	M 1	2%	1%

Tabelle 2: Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms NSCLC nach (26)

Stadium	Operation	Bestrahlung	Chemotherapie
I	ja	nein	nein (evtl. bei I B)
II	ja	nein	ja - adjuvant
III A	ja	ja: bei - Inoperabilität - neoadjuvant bei Pancoast-Tumor - adjuvant	ja - bei Inoperabilität - adjuvant
III B	nein, Ausnahmen: - resektabler T4- Tumor - palliativ	ja - kurativ - palliativ - adjuvant	ja - kurativ - adjuvant
IV	nein, Ausnahme: - palliativ	ja - palliativ	ja - bei guten Prognoseparametern

Tabelle 3: Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms SCLC nach (26);

LD = limited disease; ED = extensive disease

Stadium	Operation	Bestrahlung	Chemotherapie
LD Stadium I-II	ja - initial, (experimentell nach Vollremission)	ja - mit Chemotherapie - Schädel prophylaktisch nach Vollremission - bei chemoresistentem Rezidiv	ja - initial 4-6 Zyklen oder - postoperativ 4-6 Zyklen - bei Rezidiv
LD Stadium III A/B oder IV	nein	ja - mit Chemotherapie - Schädel prophylaktisch bei Vollremission	ja - initial 4-6 Zyklen - bei Rezidiv
ED	nein	ja - lokal bei Chemoresistenz - bei Hirnmetastasen - bei symptomatischem Befall (Knochen)	ja - initial 4-6 Zyklen - bei Rezidiv

Prinzipiell ist die beste Heilungschance von Lungenkarzinomen nach Resektion zu erwarten. Das Ziel bei Operation eines Lungenkarzinoms ist die vollständige Entfernung mit freien Resektionsrändern und die Resektion der mediastinalen Lymphknoten. Operationsmöglichkeiten in der Lunge orientieren sich an deren anatomischem Aufbau und sind unterschiedlich stark invasiv. Sie reichen von der Tumorektomie mit Sicherheitsabstand bis zur Pneumonektomie, dazwischen liegen Keilresektion, Segmentresektion, Lappenresektion (Lobektomie), Manschettenresektion (Sleeve resection) und Bilobektomie. Ob und in welchem Ausmaß reseziert werden kann, hängt von sehr vielen Variablen ab. Neben tumorassoziierten Faktoren sind funktionelle Parameter und anatomisch-technische Gesichtspunkte zu berücksichtigen (27). Auf der Basis dieser Evaluation sind etwa 2/3 der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung inoperabel (25).

Wird bei funktionell nicht resektablen Frühstadien (Stadium Ia/Ib) des NSCLC eine externe Radiatio des Tumors und der mediastinalen Lymphknoten mit kurativer Intention eingesetzt, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 10-30% (28) (gegenüber 60 – 80% nach Resektion). Die Nebenwirkungen der Radiatio, wie Pneumonitis bzw. Strahlenfibrose, sind dabei zusätzlich zu berücksichtigen. Subklinische Mikrometastasierung in die mediastinalen Lymphknoten kann durch die Ausdehnung der externen Radiatio auf ein mediastinales Feld beherrscht werden.

Wird RFA im Stadium I NSCLC angewandt, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 27% (28)(29). Nachteile der RFA sind die isolierte Behandlung des pulmonalen Herdes (die Lymphknoten können nicht erfasst werden), und die fehlende Beurteilbarkeit des tumortragenden Areals durch Palpation. Die histologische Diagnosestellung muss präinterventionell durch Biopsie erfolgen.

Die Wertigkeit der RFA im Vergleich zu minimal Resektion bzw. externer Radiatio ist für das Bronchuskarzinom derzeit noch nicht geklärt. Aus diesen Gründen kommt die Methode nur dann zum Einsatz, wenn aus funktionellen Gründen nicht operiert werden kann (23). Der maximale Tumordurchmesser für eine erfolgreiche RFA beträgt etwa 5 cm, die besten Ergebnisse werden bei Werten unter 3 bis 3,5 cm erzielt (30).

1.3.2 Lungenmetastasen

Lungenmetastasen entstehen bei etwa 30% aller Malignompatienten (2)(31). Das Risiko, irgendwann im Leben Lungenmetastasen zu bekommen, liegt zwischen 8-10% (31). Metastasen werden heute in das onkologische Behandlungskonzept eingeschlossen, dabei wird häufig die Indikation zur Resektion gestellt. Die Zielsetzung einer Metastasenresektion ist kurativ, wenn die folgenden Indikationen (2)(26)(31) erfüllt werden:

- Der Primärtumor muss entfernt worden, bzw. dessen Wachstum beherrscht worden sein.
- Metastasen in anderen Organen müssen entfernt, bzw. durch andere Maßnahmen beherrscht worden sein.
- Die Lungenmetastase(n) muss/müssen anatomisch und funktionell resezierbar sein.
- Operationstauglichkeit muss gegeben sein.
- Es gibt keine alternative Behandlungsmöglichkeit, die effektiver ist (z.B. Chemotherapie bei Keimzelltumoren).
- Die Zahl der Metastasen pro Hemithorax soll 5 nicht übersteigen (14).

Die möglichen Resektionstypen in der Lunge sind im vorigen Kapitel beschrieben. Der wichtigste Prognosefaktor einer Metastasektomie ist neben der Art des Primärtumors deren Radikalität. Weitere günstige Faktoren sind ein langes Intervall zwischen Therapie des Primum und Metastasierungszeitpunkt, eine geringe Zahl an Metastasen und fehlende Lymphknotemetastasierung (2). Obwohl diesbezüglich keine randomisierten Studien existieren, haben Fallkontrollstudien (31) gezeigt, dass durch eine Reduktion der Tumorlast im Rahmen pulmonaler Metastasektomie ein Überlebensvorteil entsteht. In diesem Zusammenhang bringen auch wiederholte Metastasektomien einen Überlebensvorteil.

Ähnlich wie bei Bronchialkarzinomen kommt die Metastasektomie jedoch nur für ca. 20-30% der Patienten mit Lungenmetastasen in Frage (2). Für manche dieser Patienten stellen die RFA oder andere ablativ Verfahren eine Alternative dar. Die Nachteile sind ähnlich wie die der RFA beim Bronchuskarzinom. Eine präinterventionelle Punktions- oder bioptisch entnommene Histologie ist jedoch auch bei Metastasenverdacht unabdingbar, da ein neu aufgetretener pulmonaler Herd auch bei histologisch gesichertem Malignom anderer Lokalisation in 15-25% keine Metastase, sondern ein anders zu behandelndes Primum ist (31).

Aufgrund des „heat sink effect“ und der schwierigen anatomischen Verhältnisse ist ein hyperthermisches Ablationsverfahren in der Peripherie der Lunge besser wirksam bzw. anwendbar als im Bereich des Hilus (14)(20)(21). Wie bei der RFA des Bronchuskarzinoms sind die fehlende Möglichkeit der Palpation der Lunge

und des Zugangs zum Mediastinum nachteilig, zumal bei 30% der Patienten mit Lungenmetastasen eine mediastinale Lymphknotenmetastasierung vorhanden ist (31).

In Zusammenschau der genannten Faktoren kommt derzeit die RFA unter kurativer Intention, bei Metastasen sowie bei den primären Lungentumoren, nur im Fall einer Inoperabilität zum Einsatz (23)(31).

1.3.3 Palliative Therapie

Operationen mit palliativer Zielsetzung sind in der Lunge selten und fast nur auf symptomatische Patienten beschränkt. Indikationen sind Blutungen, Schmerzen oder Retentionspneumonien (2). Im palliativen Setting wird die RFA zur Tumorverkleinerung und symptomatischen Verbesserung von Schmerzen, Bluthusten, Hustenreiz oder Dyspnoe eingesetzt (28)(29).

1.4 Nebenwirkungen und Komplikationen

In den meisten Fällen wird die RFA gut toleriert, relevante Komplikationen sind vergleichsweise selten (14)(28).

Etwa zwei Drittel der Patienten entwickeln nach einer RFA ein so genanntes Postablationssyndrom unterschiedlicher Ausprägung. Die häufigsten Symptome sind subfebrile Temperaturen, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit. Schmerzen an der Einstichstelle, Pleurodynie oder Kopfschmerzen sind ebenfalls möglich (4).

Die Society of Interventional Radiology (SIR) unterteilt Komplikationen in minor und major complications. Major complications sind als Komplikationen definiert, die zum Tod, zu dauerhaftem Schaden, zu erhöhtem Pflegebedarf oder zu verlängerter Krankenhausaufenthaltsdauer führen. Minor complications haben laut Definition keine Konsequenzen und erfordern maximal eine stationäre Überwachung für eine Nacht (32).

Die häufigste Komplikation ist der postinterventionelle Pneumothorax, der je nach Ausdehnung und Verlauf mit (major complication) oder ohne (minor complication) Anlage einer Thoraxsaugdrainage therapiert wird. Die zweithäufigste Komplikation ist die Lungenblutung, die zum Teil nur als radiologischer Befund dokumentiert wird. Bedarf eine solche Parenchymblutung einer Therapie, so gilt sie als major complication, ist sie selbst limitierend, so wird sie als minor complication eingestuft. Angaben über die Häufigkeit von Hämoptoe im Anschluss an RFA gehen in der Literatur auseinander, es werden Zahlen bis zu 15% (14) genannt. Pleuraergüsse sind zwar ein häufiges Phänomen nach RFA, sie sind aber nur selten im Sinne von Thoracozentesen oder Thoraxsaugdrainagen therapiebedürftig, in letzterem Fall gelten sie als major complication.

Seltene Komplikationen umfassen Weichteilemphysem, Lungenabszess, Exazerbation einer COPD, Tumorzellverschleppung entlang des Stichkanals, Luftembolie, Verbrennung an Haut oder anderen Organen und Verletzung großer Gefäße mit akutem Hämatothorax und vereinzelt letalem Ausgang (4)(14)(28)(29).

In Tabelle 4 sind prozentuelle Angaben über Komplikationen aus 2 rezenten Reviews zusammengefasst.

Tabelle 4: Häufigkeit verschiedener Komplikationen nach (28) und (14).

	Casal et. al.; 2010	Baère; 2010
Pneumothorax	30 - 60%	50%
Pneu mit Aspiration bzw.	<30%	20%
Pneu mit Thoraxsaugdrainage		4 - 16%
Unkomplizierte Lungenparenchymblutungen	7 - 8%	-
Bluthusten	-	15%
RFA assoziierter Tod	1 - 2,6%	2,6%

Die major complications-Rate wird von Sano et. al. (33) mit 17,1% angegeben. Darin sind Pneumothorax mit TSD, Pleuritis, Pleuraerguss mit TSD,

Lungenabszess und Hämatothorax enthalten, nicht jedoch verlängerte Aufenthaltsdauer.

2 Patienten und Methoden

An gemeinsamen Patienten der Klinischen Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik für Radiologie Graz und der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie Graz wurde eine retrospektive Single Center Studie durchgeführt. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz wurde eingeholt.

2.1 Patienten

In die Studie wurden die Krankenakten aller Patienten eingeschlossen, bei denen bis 31.12.2009 an der Klinischen Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie der Univ. Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz, zur Behandlung eines malignen Tumors in der Lunge eine Radiofrequenzablation durchgeführt wurde.

Auf der Basis der Patientenidentifikation, die vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation durchgeführt wurde, konnten 22 Patienten in die Studie inkludiert werden, an denen insgesamt 34 Radiofrequenzablationen durchgeführt wurden. Bis auf drei waren alle Patienten auf der Station für Thorax- und Hyperbare Chirurgie in stationärer Behandlung, eine Patientin wurde von der Universitätsklinik für Orthopädie zugewiesen, zwei Patienten von der Klinischen Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik für Innere Medizin. Ambulante Eingriffe wurden nicht durchgeführt.

2.2 Daten

Die Krankengeschichten der Patienten wurden, soweit sie der Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie zur Verfügung standen, ausgehoben. Zusätzlich wurde das Krankenhausinformationssystem MEDOCS zur Erhebung der Patientendaten herangezogen. Interventionsgebundene und Kontroll- CT-Bilder der inkludierten Patienten wurden ausgehoben und von zwei Professoren der Klinischen Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie unabhängig voneinander begutachtet. Dabei wurden die Tumoren bzw. die Postablationszonen vermessen, die Lage der RFA-Sonden in den Tumoren beurteilt und die anatomische Lage der Tumoren in Kategorien eingeteilt. Waren Daten nicht protokolliert aber aus den CT-Bildern ersichtlich, so wurden sie auch in die Tabelle aufgenommen. Wurden die Kontrollen auswärts durchgeführt, wurden die Bilder elektronisch übermittelt, um bei der Beurteilung des Response eine möglichst große Homogenität zu erreichen. Überlebensdaten, die nicht im MEDOCS System ersichtlich waren, wurden, soweit dies möglich war, unter Mithilfe der Hausärzte erhoben. Die so gesammelten Patientendaten wurden in zwei Microsoft Excel Tabellen eingetragen und am Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation statistisch ausgewertet.

Im Folgenden werden die erhobenen Daten aufgelistet:

Erste Tabelle:

Name; Geburtsdatum; Geschlecht; Größe; Gewicht; Nikotinanamnese; Alkoholanamnese; COPD; FeV1 (Liter); KHK; PAVK; Allergien; Primäres Bronchialkarzinom/Metastase; Extrapulmonale Metastasen zur Zeit der RFA; Art des Primärtumors; T; N; M; R; G; Adenokarzinom/Plattenepithelkarzinom/Mesenchymaler Ursprung; wurde der Primärtumor operiert; Op-Datum I-Tumor; Chemotherapie vor RFA; XRT vor RFA; PDT vor RFA; Lu-Op in der Anamnese; Op-Datum Lunge; Anzahl der Lu-Resektionen; Minimal Resection/Lobektomie/Pneumonektomie; Anzahl der ablatierten Rundherde; Tumordurchmesser aktuell; rechts/links; im OL/UL/ML; subpleural/peripher/zentral gelegen; Datum der RFA; Sondentyp; nomineller

Ablationsdurchmesser; Dauer der RFA; Zieltemperatur; Lage der Sonde im Tumor; major complications; Blutung; Pneumothorax; Erguss; Empyem; Schmerzen; Fieber; Andere Komplikationen; Art der anderen Komplikationen; Thoraxdrainage; Drainagedauer; Intensivpflicht; Dauer des stationären Aufenthalts; postinterventionelle Chemotherapie; postinterventionelle XRT; Lokalrezidiv; Datum des Rezidivs; Anderer Lungenherd; Datum des anderen Lungenherdes; Progression in andere Organe; Datum der Progression; Datum der letzten bekannten Kontrolle; Überlebt; Death of tumor; Datum des Todes

Zweite Tabelle:

Name; Datum der RFA; Tumordurchmesser; Datum der jeweiligen Kontrolle; Anzahl der Tage von RFA bis zur jeweiligen Kontrolle; Durchmesser der Postablationszone bei der jeweiligen Kontrolle;

2.3 Statistische Auswertung

Qualitative Daten über Personen, Ablationen und Kontrollen wurden in Häufigkeitstabellen und Häufigkeitsdiagrammen dargestellt. Eine deskriptive Statistik der quantitativen Daten über Personen, Ablationen und Kontrollen wurde erstellt. Darüber hinaus wurden eine Kaplan-Meier-Schätzung über das progressionsfreie Überleben und zwei T-Tests für gepaarte Stichproben zum Vergleich der Läsionsgrößen bei den Kontrollen durchgeführt. Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS verwendet. Die Graphen wurden mit Microsoft Excel direkt aus den Tabellen erstellt, oder aus der statistischen Auswertung übernommen und zur Berechnung mancher Prozentangaben wurde ein Taschenrechner eingesetzt.

2.4 Ablauf einer RFA

Am Tag der stationären Aufnahme wurden in der Regel die für eine Narkose notwendigen Untersuchungen inklusive einer kleinen Spirometrie durchgeführt und die Patienten über ihre Risiken aufgeklärt. Für die Planung der RFA war eine

Ermittlung der Lungenfunktionsparameter nicht erforderlich. Die RFA wurde in allen Fällen in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Die Ablationen wurden nach dem folgenden Schema durchgeführt:

- Narkoseeinleitung
- Anlage der Neutralelektroden jeweils über dem M. quadriceps femoris in ungefähr gleichem Abstand vom Indextumor
- Erstellung eines Planungs-CT in Atemstillstand
- CT gezielte Punktion des Tumors
- Durchführung der RFA entsprechend den Algorithmen der Hersteller
- Eventuell Wiederholung der RFA nach erneuter Platzierung der Sonde um das Ablationsvolumen zu optimieren
- Kontroll-CT zur Beurteilung des technischen Erfolges und etwaiger Komplikationen
- Ausleitung der Narkose und Transfer des Patienten in den Aufwachraum
- Transfer des Patienten auf die Normalpflegestation und Durchführung eines Thoraxröntgens

Die Schmerztherapie wurde auf der Bettenstation dem Bedarf des Patienten angepasst, eine periinterventionelle antibiotische Abschirmung wurde nur in Fällen mit sehr großen Ablationsdurchmessern durchgeführt.

Im Rahmen der Nachsorge wurden native- und Kontrastmittel unterstützte CT-Untersuchungen des Thorax durchgeführt. Die Kontrollen waren jeweils ca. zwei Wochen nach dem Eingriff und weitere 3 Monate später angesetzt. Die nachfolgenden Kontrollen erfolgten individuell unterschiedlich und orientierten sich an den Intervallen für die Nachsorge des jeweiligen Primärtumors.

2.5 Technische Geräte

Für die Bildgebung während der Ablation wurde ein vierzeiliges GE LightSpeed QX/i Spiral-CT mit 5 mm Schichtdicke eingesetzt.

Bei den Ablationen wurden fünf verschiedene Sondenarten von drei verschiedenen Firmen verwendet. Die Sonden der Firma RITA Medical Systems Inc. umfassten die Typen StarBurst XL, StarBurst XLie Semi-Flex und Talon Semi-Flex (Generator: 1500x). Bei Perfusionselektroden wurde als Perfusat isotone Kochsalzlösung verwendet. Die Firma Radionics übergab im Jahr 2002 (34) ihre im Prinzip unveränderte RF Produktpalette an die Firma Valleylab, weshalb die anderen verwendeten Sonden (Radionics) Cool-tip und (Valleylab) Cool-tip Cluster in den vorliegenden Fällen mit dem selben Generator (Radionics) Cool-tip RF verwendet wurden.

Das RITA System wurde über die Gewebetemperatur, das Valleylab/Radionics System über den elektrischen Widerstand des Gewebes gesteuert.

3 Resultate

3.1 *Patientenimmanente Faktoren*

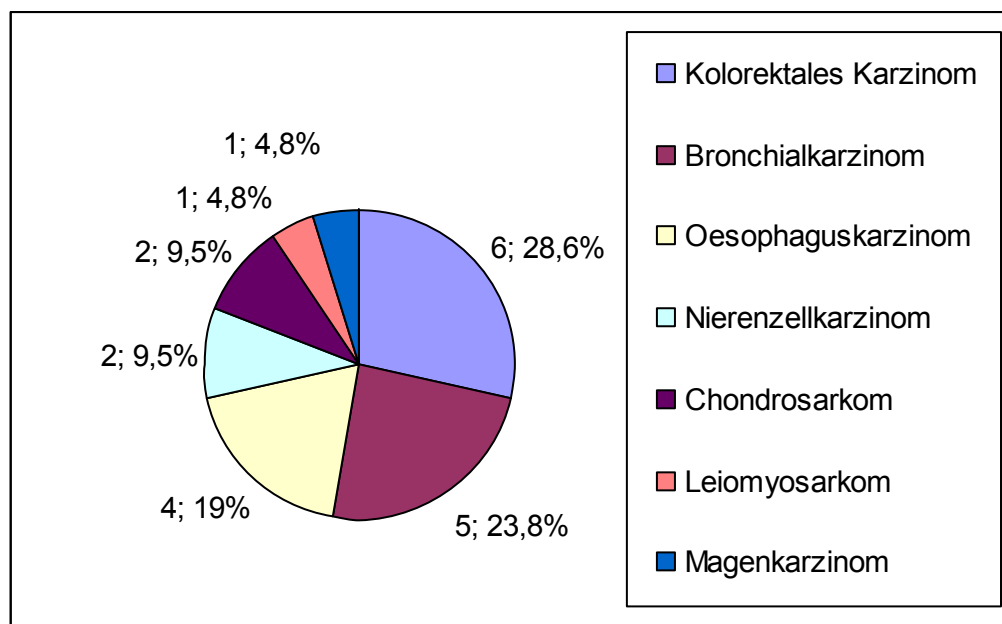
Das Durchschnittsalter der 22 Patienten betrug 60,9 Jahre (41 – 83). Es wurden Daten von 10 Frauen (45,5%) und 12 Männern (54,5%) inkludiert. Durchschnittsgröße und –gewicht betragen 169,4 cm (150-180 cm) und 78 kg (58–103 kg).

Elf Patienten waren Raucher. Die FeV1 war bei 15 Patienten erhebbar, deren Mittelwert betrug 2,08 l (0,82-3,44 l). Eine COPD lag in 9, eine KHK in 4 Fällen und eine PAVK bei einem Patienten vor. 7 Patienten hatten eine negative Alkoholanamnese, 7 konsumierten gelegentlich Alkohol und in 8 Fällen lag ein starker Alkoholkonsum vor. 3 Patienten hatten Allergien, davon einer auf Pflaster, einer auf Nickel und Duftstoffe und einer auf Penicillin und Pflaster.

Durchschnittlich wurden pro Patient 1,55 Radiofrequenzablationen durchgeführt, die Anzahl der Interventionen pro Person lag zwischen 1 und 5. Bei 2 Patienten wurde ein primäres Bronchialkarzinom ablatiert, bei 21 Patienten wurden Metastasen behandelt. Bei einem Patienten wurde sowohl ein primäres

Bronchialkarzinom, als auch dessen Metastase mit RFA therapiert. Die Tumortypen bzw. Metastasen sind in Abbildung 1 dargestellt. Extrapulmonale Metastasen waren zur Zeit der RFA bei 7 Patienten (31,8%) bekannt, in keinem dieser Fälle war der ablatierte Tumor ein primäres Bronchialkarzinom. Weitere Lungenherde neben dem jeweils behandelten lagen bei 11 von 34 Ablationen (32,4%), bzw. bei 7 von 22 Personen (31,8%) vor.

Abbildung 1: Primärkarzinome der Patienten mit RFA von Metastasen



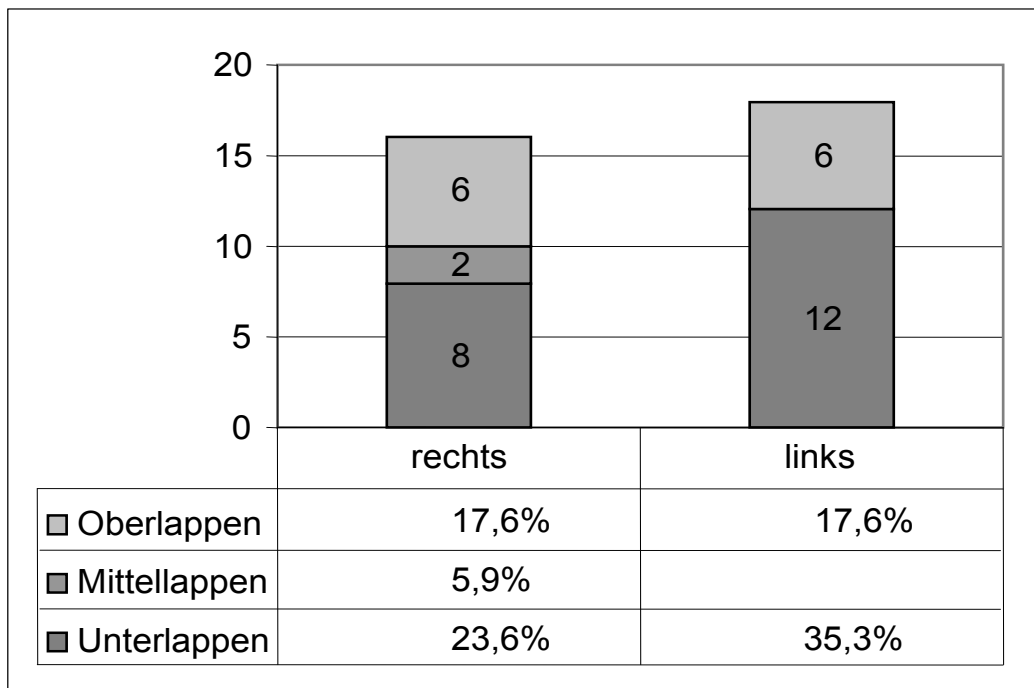
Der Primärtumor war bei 16 (72,7%) der 22 inkludierten Patienten reseziert worden, 9 (40,9%) hatten eine Chemotherapie, 11 (50%) eine Radiotherapie erhalten. Die 4 Patienten mit Oesophaguskarzinom hatten zusätzlich eine photodynamische Therapie des Primärtumors erhalten.

11 Patienten hatten vor der ersten pulmonalen RFA eine Operation an der Lunge in ihrer Anamnese, eine Patientin (4,5%) wurde nach der ersten und vor den weiteren Ablationen an der Lunge reseziert. Bei den 12 lungenoperierten Patienten wurden 15 minimal resections, 4 Lobektomien und eine Pneumonektomie durchgeführt.

3.2 Ablatierte Tumoren

Von den 34 ablatierten Tumoren befanden sich 16 (47,1%) rechts und 18 (52,9%) links. 12 waren in den Oberlappen, 20 in den Unterlappen und zwei im Mittellappen. In Abbildung 2 ist die Verteilung dargestellt.

Abbildung 2: Verteilung der ablatierten Tumoren auf die Lunge



15 Läsionen (44,1%) lagen subpleural, 4 (11,8%) befanden sich hilusnahe, 15 weitere (44,1%) lagen zentral im Lungenparenchym.

Die Durchmesser der ablatierten Tumoren und die nominellen Ablationsdurchmesser der Sonden sind in Tabelle 5 angeführt.

5 Tumoren (14,7%) waren für die RFA-Applikation in die Kategorie „mittelgroß“, ein Tumor (2,9%) als „groß“ und die restlichen 28 Tumoren (82,4%) als „klein“ einzuordnen. Basis für diese Einteilung ist eine Arbeit von Rose et. al. (35), in der empfohlen wird, Tumoren unter 3 cm als klein, von 3 bis 5 cm als mittelgroß und über 5 cm als groß einzustufen.

Tabelle 5: Tumordurchmesser und nomineller Ablationsdurchmesser [cm]

Durchmesser	N	Min	Max	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Standardabweichung	Varianz
Tumor	34	0,5	7,4	2,029	0,2181	1,2717	1,617
Sonde	34	1	5	3,5	0,184	1,073	1,152

3.3 Technische Daten

16 Ablationen (47,1%) wurden mit der RITA StarBurst XL Sonde durchgeführt, die Radionics Cool-tip Cluster Sonde kam bei 12 Ablationen (35,3%) zum Einsatz, dreimal (8,8%) wurde die RITA StarBurst XLie Semi-Flex Sonde verwendet, zweimal (5,9%) die RITA Talon Semi-Flex Sonde und bei einer Ablation (2,9%) wurde eine Valleylab Cool-tip eingesetzt.

Die Lage der RFA Nadel im Tumor war in 21 Fällen zentral, bei 11 Tumoren exzentrisch. 2 Läsionen (1,1 bzw. 1,0 cm im Durchmesser) wurden von der Sonde verfehlt. Wie in Tabelle 5 ersichtlich, waren die nominellen Ablationsdurchmesser der Sonden durchschnittlich 1,47 cm größer als die Läsionen. Die Differenz zwischen nominellem Ablationsdurchmesser und Tumordurchmesser betrug minimal -2,4 cm und maximal 3,0 cm. Negativ war dieser Wert in 3 Fällen, geringer als 1,0 cm bei 7 RFA Applikationen. In einigen dieser Fälle wurde die Position der Sonde im Tumor während des Eingriffs verändert, wodurch überlappende Nekrosezonen entstehen sollten (14)(28).

Tabelle 6: Deskriptive Statistik: Dauer der Ablation, Zieltemperatur

	N	Min	Max	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Standardabweichung	Varianz
Dauer [min]	29	5	15	10,59	0,472	2,543	6,466
Temp. [°C]	19	40	100	76,68	4,844	21,116	445,89

Aus Tabelle 6 geht hervor, dass Dauer und Zieltemperatur der RFA nicht bei allen Patienten erhoben werden konnten. Bei 19 Interventionen mit bekannter

Zieltemperatur wurde in einem Fall 50 °C nicht erreicht, in 4 Fällen (21,1%) lag die Temperatur im Bereich von 50 bis 60°C. Bei den genannten 5 Patienten wurde mit einer Radionics Cool-tip Cluster Sonde 12 min lang ablatiert.

3.4 Komplikationen

Im Rahmen der 34 Ablationen kam es in 12 Fällen (35,3%) zu major complications, wobei die Erfordernis einer Thoraxsaugdrainage - hervorgerufen durch die RFA - als major complication gewertet wurde. Die Häufigkeiten sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Komplikationen und ihre Häufigkeit, N=34

Art der Komplikation	Häufigkeit	Prozent
major complications	12	35,3%
Pneumothorax & TSD	8	23,5%
Erguss & TSD	1	2,9%
Empyem & TSD	1	2,9%
Abszess an Einstichstelle	1	2,9%
Pseudomembranöse Colitis	1	2,9%
Postinterventioneller Infekt & Schmerzen & Fieber	3	8,8%
minor complications	13*	38,2%
Pneumothorax ohne TSD	7	20,6%
Blutung	15	44,1%
Pleuraerguss	1	2,9%
Hautemphysem	1	2,9%
Schmerzen	5	14,7%
Fieber	5	14,7%
Keine Komplikationen	9	26,5%

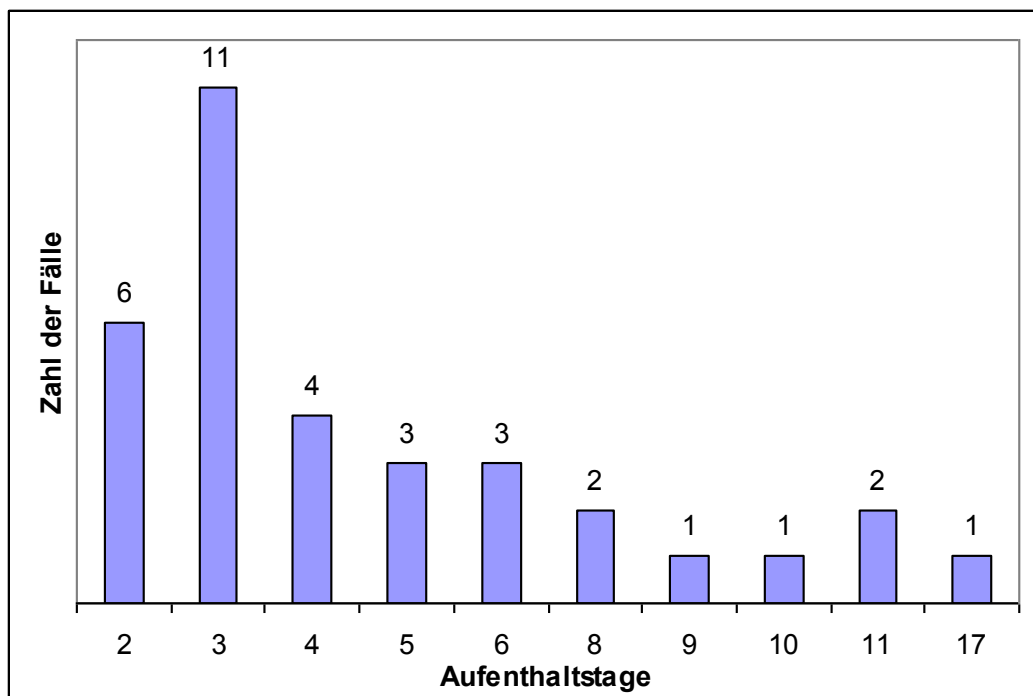
*Anzahl der Fälle mit ausschließlich minor complications; In 11 der 12 Fälle mit major complications traten zusätzlich minor complications auf.

In den Fällen mit pseudomembranöser Colitis und postinterventionellem Infekt führte lediglich die Verlängerung des stationären Aufenthaltes zur Klassifizierung als major complication. Bei den Blutungen handelte es sich in allen Fällen um Parenchymblutungen, die keine Therapie verlangten. Die erforderliche Dauer der Thoraxsaugdrainagen und die Dauer der stationären Aufenthalte sind in Tabelle 8 und in Abbildung 3 ersichtlich.

Tabelle 8: Liegedauer der Thoraxsaugdrainagen [d], Dauer der stationären Aufenthalte [d]

Dauer	N	Min	Max	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Standardabweichung	Varianz
TSD	9	1	7	3,56	0,603	1,810	3,278
stat. Aufenthalt	34	2	17	4,94	0,582	3,393	11,512

Abbildung 3: Dauer des stationären Aufenthaltes



3.5 Weiterer Verlauf

Nach der RFA erhielten 8 Patienten eine Chemotherapie, 2 eine Chemoradiotherapie und einer nur eine externe Radiatio.

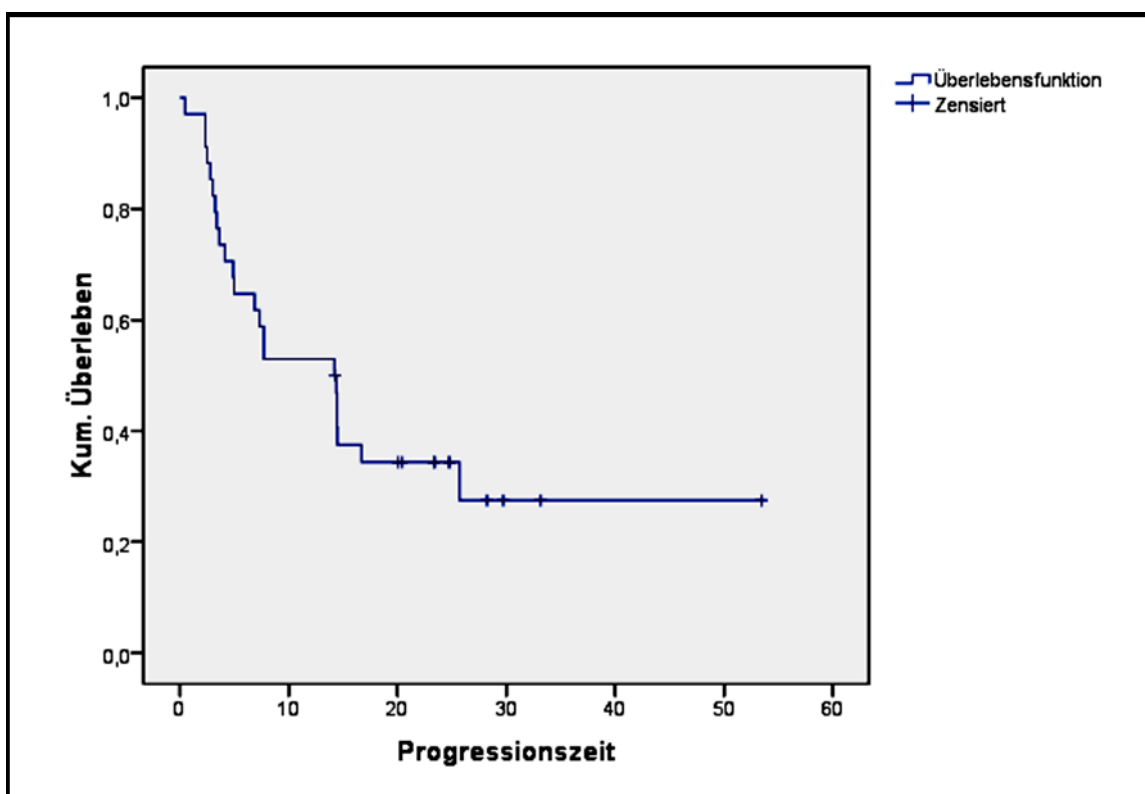
Ein Lokalrezidiv trat in 11 Fällen auf, bei 22 Ablationen konnte die jeweilige Lungenläsion durch die RFA kontrolliert werden, in einem Fall sind keine eindeutigen Daten erhebbbar. In 11 Fällen waren zum Zeitpunkt der Radiofrequenzablationen bereits andere Lungenherde bekannt, in 9 Fällen wurden im Rahmen der Kontrollen andere Lungenherde entdeckt. Nach 14 Ablationen traten auch im weiteren Verlauf keine anderen Herde mehr auf.

Alle 11 Patienten (50%), die am Stichtag 1.5.2010 verstorben waren, waren an den Folgen des Primärtumors verstorben.

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Schätzung zum progressionsfreien Überleben sind in Tabelle 9 und Abbildung 4 dargestellt. Als „Progression“ wurde ein Übergreifen der malignen Erkrankung auf ein anderes Organ als die Lunge gewertet. (Das Auftreten weiterer pulmonaler Herde bzw. die erneute Größenzunahme eines ablatierten Herdes wurden als „anderer Lungenherd“ bzw. „Lokalrezidiv“ klassifiziert.)

Eine extrapulmonale Tumorprogression wurde als Ereignis definiert (N=23). Bei den restlichen 11 Patienten trat keine Progression ein, diese Daten sind zensiert.

Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben



Nach einem Jahr waren laut Abbildung 4 und der dazugehörigen Wertetabelle 52,9% ohne Progression, nach 2 Jahren noch 34,4%.

Tabelle 9: Mittelwert und Median des progressionsfreien Überlebens

	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze
Mittelwert	21,191	3,827	13,691	28,691
Median	14,197	3,352	7,626	20,767

3.6 Kontrollen

Im Zusammenhang mit den Kontrollen ist zu berücksichtigen, dass, wie in Abbildung 5 dargestellt, die Kontrolluntersuchungen in unterschiedlichen Zeitabständen nach den Eingriffen durchgeführt wurden. Mediane für die Tage nach einer RFA waren bei den Kontrollen 1-5 die Werte 25; 110; 194,5; 315 und 395 Tage, die Mittelwerte betragen 26,5; 104,6; 196,6; 324,1 und 468 Tage.

Abbildung 5: Tage bis zu den Kontrollen nach RFA

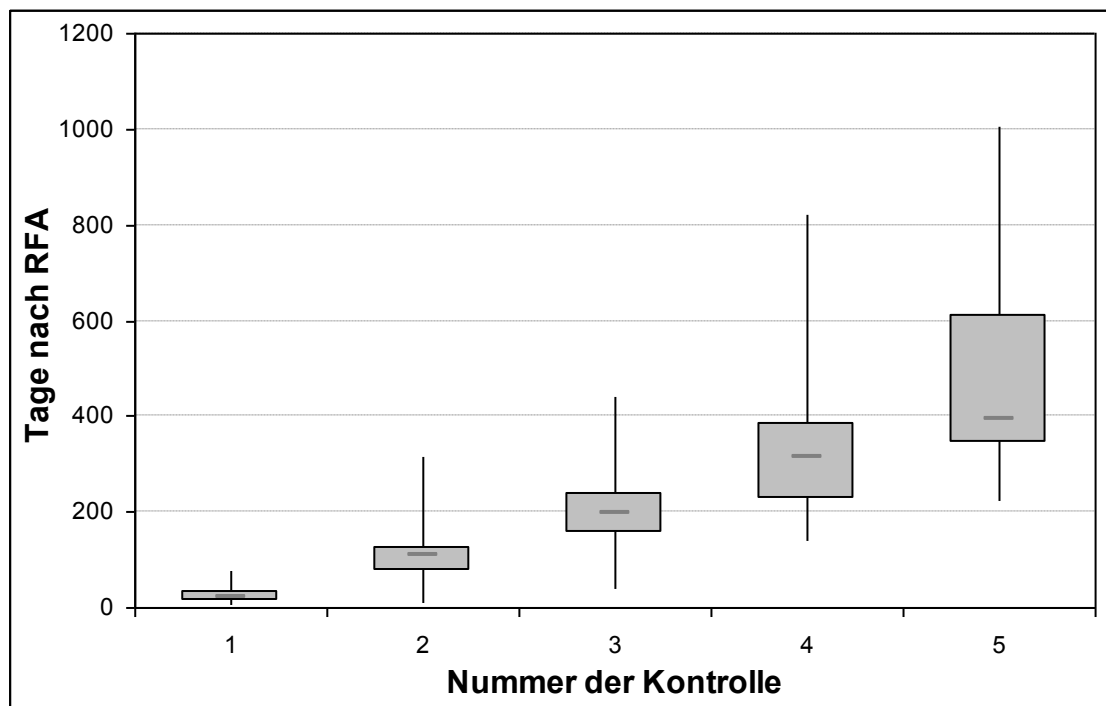


Tabelle 10: Durchmesser bei RFA und Kontrollen [cm]

	Größe bei					
	RFA	Kontr. 1	Kontr. 2	Kontr. 3	Kontr. 4	Kontr. 5
N	34	29	30	28	20	12
Mittelwert	2,03	3,08	2,56	2,36	1,97	1,74
Median	1,85	3,00	2,40	2,00	2,05	1,80
Standardabweichung	1,272	1,603	0,995	1,305	1,079	0,674

Die Läsionsgrößen bei den Kontrollen (s. Tabelle 10) zeigen konkordant zu anderen Studien, dass die Postablationszonen nach dem Eingriff an Größe zunehmen und erst mit der Zeit kleiner werden. Dieser Effekt ist auch aus dem Kurvenverlauf in den folgenden Abbildungen abzulesen. Die Fälle, in denen Lokalrezidive diagnostiziert wurden, sind RFA 1,3,4,8,12,13,14,19,21,24 und 25. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur acht bzw. neun Läsionsverläufe pro Graph angezeigt.

Abbildung 6: Ablationen 1-9

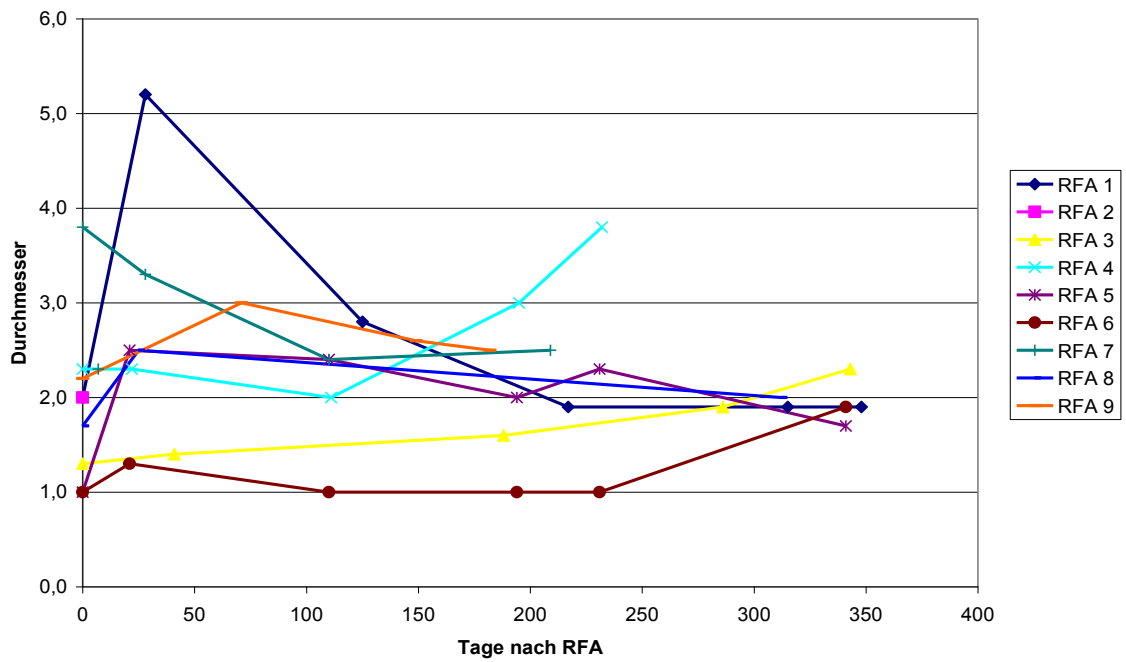


Abbildung 7: Ablationen 10-18

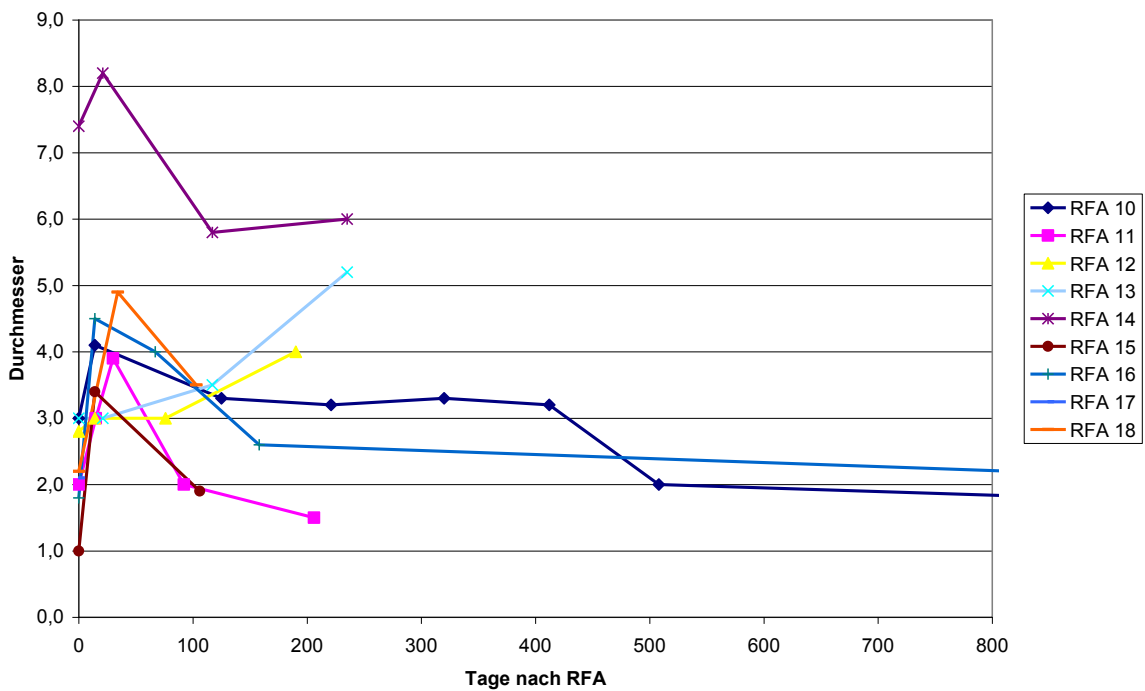


Abbildung 8: Ablationen 19-26

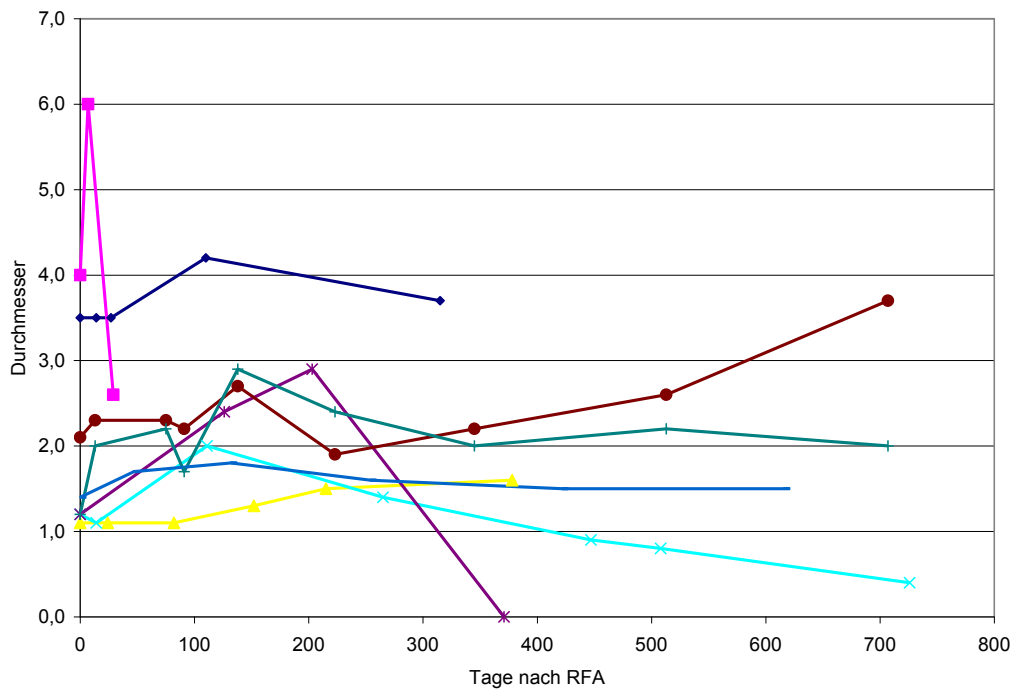
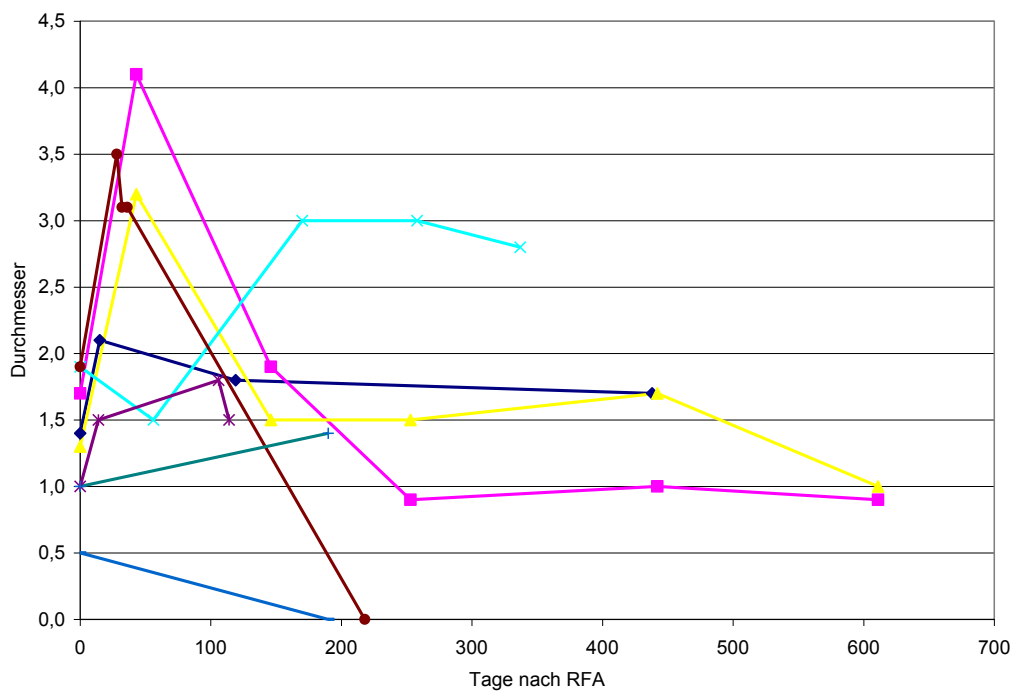


Abbildung 9: Ablationen 27-34



Die mittleren Größenwerte bei der RFA und den Kontrollen 1-5 wurden mittels T-Tests für gepaarte Stichproben verglichen. Als Signifikanzniveau galt ein α -Wert

von 0,05. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 aufgelistet, statistisch signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben.

Tabelle 11: T-Test bei gepaarten Stichproben mit 2-seitiger Signifikanz

Wertepaar	Differenz [cm]	T	Freiheitsgrade	Signifikanz
RFA - Ko.1	-0,931	-4,858	28	0,000
RFA - Ko.2	-0,443	-2,804	29	0,009
RFA - Ko.3	-0,364	-2,452	27	0,021
RFA - Ko.4	-0,130	-0,607	19	0,551
RFA - Ko.5	-0,175	-1,045	11	0,318
Ko.1 - Ko.2	0,514	2,503	28	0,018
Ko.1 - Ko.3	0,420	1,607	24	0,121
Ko.1 - Ko.4	0,647	1,840	18	0,082
Ko.1 - Ko.5	1,017	2,500	11	0,030

Die Durchmesser der Postablationszonen bei den Kontrollen 1-3 sind im Vergleich mit den Tumordurchmessern bei der RFA signifikant größer. Im weiteren Verlauf (beim Vergleich der Kontrollen 2, 3, 4 und 5 mit Kontrolle 1) sind die gemessenen Durchmesser kleiner und liegen dann teilweise unter dem Ausgangswert. Diese Abnahme der mittleren Durchmesser ist zwischen Kontrolle 1 und 2 bzw. zwischen Kontrolle 1 und 5 statistisch signifikant. Für den Vergleich von Kontrolle 1 mit Kontrolle 4 würde sich nur dann eine statistische Signifikanz ergeben, wenn man von einer einseitigen Testsituation ausgehen würde, eine solche ist hier aber nicht gegeben.

4 Diskussion

4.1 Patientenimmanente Faktoren

Die Patientenzahl ist klein, wenn in Betracht gezogen wird, dass alle Radiofrequenzablationen der Lunge inkludiert wurden und keine Auswahl nach

Primärkarzinom, Stadien oder Begleittherapien stattfand. Dieser Umstand macht das Kollektiv sehr heterogen und es lassen sich für etwaige Unterschiede in Überlebenszeit, rezidivfreier Zeit oder progressionsfreier Zeit keine statistisch verwertbaren Zusammenhänge finden. Es bleibt unklar, ob diese Unterschiede durch Art und Stadium der Grunderkrankung bedingt sind, oder aber durch Art der Sonde, Tumorgröße, Ablationsdauer, Lage des Tumors oder andere Faktoren. Andererseits ist eine Fallzahlbereinigung infolge des kleinen Ausgangskollektivs nicht sinnvoll. Hinzu kommt, dass nicht alle Daten für jeden Patienten aus den Patientenakten ersichtlich waren. Deshalb wird in dieser Arbeit auch nicht weiter auf Ursachen für Unterschiede bei den oben genannten Parametern eingegangen.

Die Ablationen fanden zwischen November 2003 und November 2009 statt. In diesem Zeitraum wurde intensiv an der Verbesserung der technischen Geräte und der Standardisierung der Behandlung gearbeitet. Zwar gibt es mittlerweile gut belegte Daten über die technische Durchführung von RFA in der Lunge, internationale Guidelines lassen derzeit aber noch auf sich warten, möglicherweise weil die genauen Indikationen und das beste Nachsorgeschema noch gefunden werden müssen (14)(28). Jedenfalls ist zu bedenken, dass in dieser Studie die ersten Behandlungen aufgrund des damals geringeren Wissensstandes nicht die gleichen Ergebnisse erwarten lassen, wie die zuletzt durchgeführten.

4.2 Ablatierte Tumoren

Es wurden um 5,8% mehr Ablationen in der linken Lunge durchgeführt, die rechte Lunge hat jedoch mehr Volumen und somit auch eine statistisch größere Wahrscheinlichkeit auf Metastasenlokalisation. Die größere Zahl von Ablationen auf der linken Seite in dieser Studie ist auf die kleine Patientenzahl zurückzuführen, durch die sich geringe Abweichungen von der Normalverteilung stark auswirken. So wurde bei einer Patientin ein und dieselbe Metastase in der linken Lunge drei Mal einer RFA zugeführt.

Zwei primäre Bronchialkarzinome wurden im Beobachtungszeitraum mit RFA behandelt. Es werden zwar fast 2/3 aller Bronchialkarzinome erst im Stadium der

Inoperabilität diagnostiziert (25), dabei handelt es sich jedoch fast ausschließlich um onkologisch/anatomische Inoperabilität. Funktionelle Inoperabilität von Frühstadien ist vergleichsweise selten, da die meisten der betroffenen Patienten parenchymerhaltend reseziert werden können. Insofern stellt die RFA für die wenigen Patienten, die auch eine „Minimal-Resection“ nicht tolerieren, eine wertvolle Alternative dar.

Bei zentralen Tumoren wurde infolge der geringen Aussichten auf Tumorkontrolle die Indikation für RFA selten gestellt, weshalb diese Entität im untersuchten Kollektiv selten ist.

Die mittlere Größe der ablatierten Tumoren lag mit 2,029 cm in einem Bereich, in dem eine vollständige Nekrose möglich ist. 4 Tumoren hatten einen Durchmesser von mehr als 3 cm, weitere 2 maßen genau 3 cm. Bei Größen über 3 cm sinkt jedoch laut einer Arbeit von Casal et. al. (28) die Erfolgsrate der RFA. Damit die Nekrosezone Malignome mit großen Durchmessern oder schwierigen Formen trotzdem vollständig einschließt, erzeugt man gelegentlich sich überlappende Nekrosezonen, indem man die Sonde mehrmals neu platziert und erhitzt. In dieser Arbeit wurde der nominelle Durchmesser der Sondenreichweite laut Hersteller erhoben, allerdings ist das Volumen der Nekrosezone nicht immer so konfiguriert, wie von den Herstellern angegeben (16)(17) und bei wiederholter Platzierung der Sonde können völlig neue Formen entstehen.

4.3 Technische Daten

Vor 2006 wurden alle RFA mit intern gekühlten, impedanzgesteuerten Sonden durchgeführt, ab 2006 wurden dagegen für die Mehrzahl der Ablationen ausfahrbare, temperaturgesteuerte Elektroden verwendet. Der Wechsel geschah aufgrund einer im Jahr 2006 von Hiraki et. al. (18) veröffentlichten Studie, in der die Verwendung von intern gekühlten Elektroden als unabhängiger Risikofaktor für lokale Progression identifiziert werden konnte. Auch in unserer Studie wurden die niedrigsten Temperaturen bei Ablationen mit intern gekühlten Sonden erreicht, bedingt durch die kleine Fallzahl kann diesbezüglich keine statistische Signifikanz erreicht werden.

4.4 Komplikationen

Im Vergleich zu den in der internationalen Literatur angeführten Komplikationsraten, die in Kapitel 1.4 zusammengefasst sind, ist die Rate an schweren Komplikationen in unserer Studie mehr als doppelt so hoch. Ein Grund dafür könnte sein, dass wir, wie von der SIR gefordert, auch Verlängerungen der stationären Pflegebedürftigkeit, zum Beispiel durch RFA-assoziierte Infekte, als major complication gewertet haben. Würde man diese nicht berücksichtigen und auch den Fall von pseudomembranöser Colitis nicht als Komplikation der RFA einordnen, so läge die Rate bei 23,5% und wesentlich näher an den 17,1% von Sano et. al. (33).

Die Pneumothorax-Rate ist in der vorliegenden Studie vergleichbar mit der in den beiden Referenzarbeiten. Allerdings wurden bei unseren Patienten im Sinne der Patientensicherheit wesentlich häufiger Thoraxsaugdrainagen gelegt. Die Therapie mittels alleiniger Aspiration, die im Review von de Baère bei 20% der Pneumothoraces durchgeführt wurde, kam in Graz nicht zur Anwendung. Zählt man die Raten von Aspirationen und TSD zusammen (siehe Tabelle 4), so liegen die in Graz ermittelten 26,5% TSD im gleichen Bereich von 24 - 36%.

Lungenblutungen waren in dieser Arbeit mit 44,1% um ein Vielfaches häufiger, als im Review von Casal et. al. mit 7 - 8%. Die möglichen Ursachen für Unterschiede in den Blutungsraten sind umfangreich, eine so gravierende Diskrepanz ist jedoch höchst wahrscheinlich durch die Behandlungsmodalitäten allein nicht erklärbar. Hier sind verschiedene Definitionen des Begriffes „Blutung“ wohl wahrscheinlicher. „Blutung“ war in der vorliegenden Arbeit auch bei milden, symptomlosen Parenchymlutungen positiv, die durch die Punktion mit der spitzen Sonde sehr leicht entstehen können.

Schmerzen gaben 23,5% unserer Patienten an. Dabei bleibt jedoch unklar, wie stark diese waren und wie lange sie nach dem Eingriff andauerten. Fest steht, dass RFA in der Lunge eine schmerzhafteste Behandlung ist (28).

Es wurde nur in einem Fall ein Intensivaufenthalt nach RFA aufgezeichnet, der jedoch auf einen zwischenzeitlichen thoraxchirurgischen Eingriff zurückzuführen war (kontralaterale Metastasektomie). Es kam zu keinem RFA-assoziierten Todesfall. Zusammenfassend sind - mit Ausnahme der Rate an Lungenblutungen - die Komplikationsraten in Graz den in der Literatur beschriebenen durchaus ähnlich.

Die mediane Dauer des stationären Aufenthaltes betrug 3,5 Tage, obwohl der Mittelwert 4,94 Tage war (s. Tabelle 8; Abbildung 3). Die Hälfte der Patienten konnte somit innerhalb von drei Tagen bereits entlassen werden. Länger als eine Woche blieben 20,6% der Patienten stationär. RFA ist also eine Behandlung, die in der Regel sehr kurze Aufenthaltsdauern im Krankenhaus erfordert, was eine Erleichterung für die Patienten bedeutet, die häufig schon sehr lange in Behandlung sind. Vor allem bei palliativen Therapien ist eine möglichst kurze Zeit im Krankenhaus besonders wünschenswert.

4.5 Weiterer Verlauf

Die tumorspezifischen Begleittherapien, die einige Patienten zusätzlich zur RFA erhielten, wurden nicht zusätzlich analysiert, da das kleine Kollektiv sehr heterogen war. Es gibt in der Literatur erste Hinweise darauf, dass RFA kombiniert mit Bestrahlung einen Überlebensvorteil gegenüber alleiniger RFA bringen könnte (28). Bei RFA von Metastasen kolorektaler Karzinome in der Leber zeigte sich ein möglicher Vorteil durch die Kombination von RFA und Chemotherapie verglichen mit Chemotherapie alleine. De Baère schlägt vor, RFA in der Lunge ebenfalls in diesem Hinblick zu evaluieren (14). Es scheint, als gäbe es für die RFA im Bereich der Kombinationstherapien viele Möglichkeiten.

Die ermittelten Daten über Lokalrezidive und das sekundäre Auftreten weiterer Lungenherde, insbesondere die Zeit bis zum Eintritt eines solchen Ereignisses, werden nicht genauer erläutert, weil in 50% der Fälle aufgrund anderer Herde primär keine Tumorfreiheit erreicht werden konnte und in vier Fällen mit primärer Tumorfreiheit Lokalrezidive folgten. Die zu erwartenden Ergebnisse wären nicht aussagekräftig gewesen. Auf eine statistische Aufarbeitung des

Gesamtüberlebens wurde ebenso verzichtet, da die 11 Todesfälle nicht in erster Linie auf die pulmonale Ausprägung der Grundkrankheit zurückzuführen waren. In diesen Fällen lag eine systemische Tumorausssaat vor, die nicht unmittelbar mit der RFA in Zusammenhang stand.

Dass die Fälle mit Krankheitsprogression innerhalb der Lunge von jenen unterschieden wurden, in denen eine Progression in andere Organe eintrat, macht die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensfunktion schwer vergleichbar mit internationalen Studien, obwohl in einer Publikation über die Dokumentation wissenschaftlicher Erkenntnisse von Rose et. al. (35) diese Vorgehensweise empfohlen wird. In den meisten Publikationen ist jedoch mit dem Begriff Progression jedes Fortschreiten, unabhängig vom betroffenen Organ, bezeichnet. Ein viel größeres Problem für die Vergleichbarkeit des Parameters ist, dass die Vergleichsstudien meistens bereinigte Kollektive mit ausschließlich Bronchialkarzinomen oder Metastasen kolorektaler Karzinome behandeln. Das kleine Kollektiv in der vorliegenden Studie ist jedoch, wie schon erwähnt, sehr heterogen.

4.6 Kontrollen

Die retrospektiv ermittelten Kontrollintervalle decken sich laut Abbildung 5 nicht sehr gut mit den in Kapitel 2.4 beschriebenen angestrebten Intervallen. Die erste Kontrolle war regelmäßig zwei Wochen nach der RFA vorgesehen, tatsächlich lag der Median jedoch bei 21 Tagen und der Mittelwert betrug 26 Tage. Die zweite Routinekontrolle war nach dreieinhalb Monaten vorgesehen. Hier liegen Mittelwert und Median auch ungefähr in diesem Bereich, die Streuung ist jedoch groß (Standardabweichung 59 Tage; Range: 8 bis 312 Tage). Ab der dritten Kontrolle wurde auf ein individuelles Vorgehen umgestellt, das sehr unterschiedliche Intervalle mit sich brachte. Aufgrund der Streuung ist es daher bedingt aussagekräftig, die Größen der Läsionen bei der RFA und bei den Kontrollen 1 bis 5 zu vergleichen.

Beim Vergleich der Größen muss auch beachtet werden, dass es sich nicht um Messungen oder Berechnungen der Tumorumfänge handelt, sondern um Messungen der größten Läsionsdurchmesser in jener CT-Schicht, in der der Tumor am größten erscheint. Es kann also aus mehreren Gründen zu Schwankungen dieser Werte kommen, zum Beispiel wenn die Lage des Patienten auf dem Tisch anders ist als bei früheren Untersuchungen, oder wenn Schichten dargestellt werden, die im vorherigen CT zwischen den Schichtbildern gelegen waren. Auch die Tatsache der händischen Vermessung des jeweils größten Durchmessers bedingt eine Unschärfemöglichkeit. Es wird in dieser Arbeit keine Rücksicht auf die Form des Tumors oder der Postablationszone genommen, wie das von Mulier et. al. (17) gefordert wird: Der Aufwand, der für die Volumetrie und Formbeschreibung der Läsionen zu allen Erhebungsterminen, bzw. für die Identifikation und Vermessung des Maximaldurchmessers in jeder möglichen Richtung des Raumes nötig gewesen wäre, stünde in keinem Zusammenhang mit den zu erwartenden Resultaten. Darüber hinaus wird in den meisten Vergleichsarbeiten ebenfalls der größte Durchmesser verwendet, den auch Rose et. al. (35) und Goldberg et. al. (36) als Parameter fordern.

Die Abbildungen 6 bis 9 zeigen die Größenverläufe der Postablationszonen nach der RFA. Es wäre ohne viel Aufwand möglich gewesen, die Kurven der Patienten mit kolorektalem Karzinom, Lokalrezidiv oder sonstigen Gemeinsamkeiten herauszufiltern und den anderen gegenüberzustellen. Es gäbe bei einem solchen Vergleich jedoch keinen Beweis dafür, dass genau diese Gemeinsamkeit auch für die jeweilige Form der Kurve verantwortlich ist. Anders ausgedrückt wäre es beispielsweise möglich, dass die meisten Kurven der Patienten mit Lokalrezidiv eine gewisse Gemeinsamkeit in ihrer Form haben, deren Grund aber nicht das Vorhandensein eines Lokalrezidives ist, sondern zum Beispiel eine gleiche Sonde. Trotzdem hätte man das Gefühl, das Lokalrezidiv sei verantwortlich dafür. Statistische Methoden mit deren Hilfe man solchen Beziehungen zwischen Ursache und Wirkung besser auf den Grund gehen kann, werden in dieser Arbeit nicht verwendet.

In Tabelle 10 und in den Abbildungen 6 bis 9 sieht man, dass die Postablationszonen im Vergleich zum Ausgangsbefund zuerst an Größe

zunehmen und meist ab der ersten Kontrolle wieder kleiner werden. Dieser Eindruck wird durch die T-Tests in Tabelle 11 bewiesen. Interessant ist, dass die Mittelwerte der Größen bei Kontrolle 4 und 5 kleiner sind als bei der RFA und auch der Median ist bei Kontrolle 5 kleiner als zum Zeitpunkt der RFA. Trotzdem ergibt sich bei der Subtraktion dieser Größenwerte für den T-Test (Tabelle 11) als Mittelwert der Differenzen eine negative Zahl, die Postablationszonen waren dieser Berechnung nach also noch immer größer als bei der RFA. Eine Begründung für diese Diskrepanz zu suchen erscheint jedoch nicht mehr dringend notwendig, sobald man bedenkt, dass die Kontrolle 5 zwischen 223 und 1004 Tagen nach dem Eingriff durchgeführt wurde und Werte nur von 12 Patienten vorhanden sind. Sie sind für seriöse Vergleiche also nur schlecht verwertbar.

Die Abnahme der Größenwerte zwischen Kontrolle 1 und Kontrolle 2 bzw. 5 war jedoch signifikant, obwohl es beim Vergleich der Kontrollen 1 und 5 nur mehr 11 Freiheitsgrade gab. Hier war offenbar der Größenunterschied mit durchschnittlich über 1 cm sehr groß. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von Steinke et al., die 2003 zeigen konnten, dass die Größe der Postablationszone im CT während der ersten 3 Monate nach RFA zunimmt und danach wieder abnimmt, bis ungefähr 6 Monate nach dem Eingriff der Ausgangswert erreicht ist (37).

Die Kontrollmodalitäten entsprachen in unserem Kollektiv im Prinzip den international geforderten: Es gibt zwar noch keine Richtlinien, nach denen man das Nachsorgeschema ausrichten kann, laut Casal et al. (28) existiert jedoch ein generell akzeptiertes Routinevorgehen, das Kontrastmittel unterstützte CT Untersuchungen 1,3,6 und 12 Monate nach dem Eingriff sowie PET/CT Untersuchungen 6,12 und 24 Monate nach der RFA vorsieht.

4.7 Zusammenfassung und Ausblick

Das primäre Ziel der Studie, das progressionsfreie Überleben zu berechnen und darzustellen, konnte zwar erreicht werden, leider ist die ermittelte Kurve aufgrund kollektivimmanenter Faktoren nur schlecht mit anderen Arbeiten vergleichbar. Trotz gewisser Einschränkungen war ein Vergleich der Komplikationsraten mit

internationalen Daten möglich. Auch in unserem Kollektiv konnte bestätigt werden, dass die Größe der Postablationszone in der ersten Zeit nach der Ablation zunimmt und später wieder kleiner wird. Schließlich konnte auch das vierte Ziel der Arbeit erreicht werden, nämlich einen Überblick über die Nachsorge nach RFA in Graz zu schaffen. Ein möglicher Verdienst dieser Diplomarbeit könnte die Sammlung und Zusammenfassung der Daten über die bisher in Graz durchgeführten Radiofrequenzablationen sein, die als Vergleichsdaten für zukünftige Studien herangezogen werden könnten. Auf der Basis unserer retrospektiven Studie und der Daten aus der Literatur stellt die RFA eine vergleichsweise wenig belastende onkologische Lokaltherapiemodalität mit viel Potential dar. Vor allem ihre Wertigkeit im Kontext von Kombinationstherapien sollte in weiteren Studien untersucht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. STATISTIK AUSTRIA - Krebsinzidenz im Überblick [Internet]. [zitiert 2010 Aug 2]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebsinzidenz_im_ueberblick/020524.html
2. Getman V, Müller MR. Management von Lungenmetastasen – die Rolle der Thoraxchirurgie. Ein Update. *CliniCum pneumo*. 2010 3;
3. Mauro M. Image-guided interventions. Philadelphia Pa.: Saunders/Elsevier; 2008.
4. Vogl TJ, Naguib NN, Lehnert T, Nour-Eldin NA. Radiofrequency, microwave and laser ablation of pulmonary neoplasms: Clinical studies and technical considerations—Review article. *European Journal of Radiology*. 2009 8;
5. Interventionelle, minimal-invasive Radiologie. Stuttgart: Thieme; 2001.
6. Pennes HH. Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. *J Appl Physiol*. 1948 Aug 1;1:93-122.
7. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy: A Unified Approach to Underlying Principles, Techniques, and Diagnostic Imaging Guidance. *AJR*. 2000;174:323-331.
8. Zervas NT, Kuwayama A. Pathological characteristics of experimental thermal lesions. *Journal of Neurosurgery*. 1972 10;37(4):418-422.
9. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation. *Cancer*. 2000 6;88(11):2452-2463.
10. Larson T, Bostwick D, Corica A. Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996 4;47(4):463-469.
11. Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-Intensity Focused Ultrasound: Current Potential and Oncologic Applications. *American Journal of Roentgenology*. 2008 1;190(1):191-199.
12. Cember H. Introduction to health physics. 4th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009.
13. Paterson R, Barret E, Siqueirajr T, Gardner T, Tavakkoli J, Rao V, et. al. Laparoscopic Partial Kidney Ablation With High Intensity Focused Ultrasound. *The Journal of Urology*. 2003 1;169(1):347-351.
14. Baère T. Lung Tumor Radiofrequency Ablation: Where Do We Stand?

- Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 4;
15. Schering Lexikon Radiologie. 3. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2005.
 16. Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosiere A, Khoury A, Marchal G, et. al. Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *European Journal of Surgical Oncology*. 2003 12;29(10):867-878.
 17. Mulier S, Ni Y, Frich L, Burdio F, Denys A, De Wispelaere J, et. al. Experimental and Clinical Radiofrequency Ablation: Proposal for Standardized Description of Coagulation Size and Geometry. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Apr 1;14(4):1381-1396.
 18. Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, Gobara H, Sano Y, Mukai T, et. al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors. *Cancer*. 2006 12;107(12):2873-2880.
 19. Iishi T, Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Kurose T, Fujiwara H, et. al. Infusion of Hypertonic Saline into the Lung Parenchyma during Radiofrequency Ablation of the Lungs with Multitined Expandable Electrodes: Results Using a Porcine Model. *Acta Med Okayama*. 2009 Juni;63(3):137-144.
 20. Hiraki T, Gobara H, Sakurai J, Mimura H, Mukai T, Hase S, et. al. Radiofrequency Ablation of Normal Lungs after Pulmonary Artery Embolization with Use of Degradable Starch Microspheres: Results in a Porcine Model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006 12;17(12):1991-1998.
 21. Oshima F, Yamakado K, Akeboshi M, Takaki K, Nakatsuka A, Makita M, et. al. Lung radiofrequency ablation with and without bronchial occlusion: experimental study in porcine lungs. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Dez;15(12):1451-6.
 22. Dupuy DE. Radiofrequency Ablation Followed by Conventional Radiotherapy for Medically Inoperable Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2006 3;129(3):738-745.
 23. Clasen S, Krober S, Kosan B, Aebert H, Fend F, Bomches A, et. al. Pathomorphologic evaluation of pulmonary radiofrequency ablation. *Cancer*. 2008 12;113(11):3121-3129.
 24. Anderson EM, Lees WR, Gillams AR. Early Indicators of Treatment Success After Percutaneous Radiofrequency of Pulmonary Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009 1;32(3):478-483.
 25. Bungeroth U. *Basics Pneumologie*. 2. Aufl. Muenchen: Elsevier Urban & Fischer; 2010.
 26. Lorenz J. *Checkliste XXL Pneumologie: 136 Tabellen*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.

27. Henry M. Clinical surgery. 2nd ed. Edinburgh, New York: Elsevier Saunders; 2005.
28. Casal RF, Tam AL, Eapen GA. Radiofrequency Ablation of Lung Tumors. Clinics in Chest Medicine. 2010 3;31(1):151-163.
29. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, et. al. Pulmonary Radiofrequency Ablation: Long-term Safety and Efficacy in 153 Patients. Radiology. 2007 4;243(1):268-275.
30. Chapman S. Oxford handbook of respiratory medicine. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
31. Koehler D. Pneumologie: ein Leitfaden fuer rationales Handeln in Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme; 2010.
32. Society Of Interventional Radiology - Clinical Practice Guidelines [Internet]. [zitiert 2010 Juli 28]; Available from: <http://www.sirweb.org/clinical/>
33. Sano Y, Kanazawa S, Gobara H, Mukai T, Hiraki T, Hase S, et. al. Feasibility of percutaneous radiofrequency ablation for intrathoracic malignancies. Cancer. 2007 4;109(7):1397-1405.
34. Radionics: RFG-3CF Lesion Generator [Internet]. [zitiert 2010 Sep 2]; Available from: <http://www.radionics.com/products/functional/rfg3cf.shtml>
35. Rose SC, Dupuy DE, Gervais DA, Millward SF, Brown DB, Cardella JF, et. al. Research Reporting Standards for Percutaneous Thermal Ablation of Lung Neoplasms. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2009 7;20(7):S474-S485.
36. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD, Dupuy DE, et. al. Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria. Radiology. 2005 6;235(3):728-739.
37. Steinke K, King J, Glenn D, Morris DL. Radiologic Appearance and Complications of Percutaneous Computed Tomography-Guided Radiofrequency-Ablated Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma. Journal of Computer Assisted Tomography. 2003 10;27(5):750-757.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Matthias Karl Huber
Geburtsdatum: 20. August 1985
Geburtsort: Graz
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: ledig



Hochschullaufbahn:

Praktisches Jahr: 04-05/2011; Famulatur Allgemeinmedizin
Dr. Georg Kurtz Gleisdorf
12/2010-03/2011; Fächergruppe 1
LKH Hartberg - Chirurgie
10-12/2010; Fächergruppe 2 LKH Graz-West -
Innere Medizin
05-07/2010; Fächergruppe 3 LKH Graz - HNO

Famulaturen: 03-04/2010; KH der Elisabethinen Graz –
Chirurgie (2 Wochen)
07/2009; LKH Hartberg – Anästhesiologie
und Intensivmedizin (4 Wochen)
08/2009; KH der Barmherzigen Brüder Graz
Eggenberg – Innere Medizin (4 Wochen)
02/2008; LKH Hartberg – Innere Medizin
(2 Wochen)
09/2007; LKH Hartberg – Chirurgie
(4 Wochen)

Spezielle Studienmodule: 12/2006-01/2007; Klinisch-topografische
Anatomie der Extremitäten
12/2007-01/2008; Klinisch-topografische
Anatomie der Eingeweide
12/2008-01/2009; Klinisch-topografische
Anatomie der Kopf-Hals-Region
10/2008-01/2009; Case-based Learning in
Klinik und Praxis

02/2010; Arzneipflanzen und andere
Therapieformen in der TCM – Einführung

Schulische Ausbildung:

06/2004	Reifeprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg
1996-2004	BG/BRG/BORG Hartberg
WS 2002/03	GFW Highschool in Winthrop, MN, USA

Zivildienst:

08/2004-08/2005	Rotes Kreuz Steiermark, BS Weiz, OS Pischelsdorf/Stmk.
-----------------	---

Besondere Kenntnisse:

Sprachen:	Englisch: sehr gut in Wort und Schrift
	Französisch: Grundkenntnisse
Computer:	Grundkenntnisse in MS-Office
Zusatzausbildungen:	Ausbildung zum Rettungssanitäter und sicheren Einsatzfahrer beim Roten Kreuz
	Lehrwart FITSPORT/Jugend

Persönliche Interessen:

Rotes Kreuz:	freiwilliger Dienst an der Ortsstelle Pischelsdorf/Stmk. seit 2005
Katholische Jugend:	gemeinschaftliche Leitung der Jugendgruppe Pischelsdorf/Stmk. von 2005 bis 2007
Laienschauspiel:	langjähriges Mitwirken an Aufführungen der Theatergruppe Lust.Spiel Pischelsdorf; seit 2009 im Vorstand
Sport:	Rad fahren, Schi fahren, Wandern