
Aus der Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Tübingen

Komm. Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Stock

**Radiofrequenzablation von primären
und sekundären Lungentumoren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Andrea Alexandra Bömches

aus

Heilbronn-Neckargartach

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Aebert
2. Berichterstatter: Professor Dr. P. L. Pereira

Meinen lieben Eltern gewidmet

1	<i>Einleitung</i>	6
1.1	Grundlagen zum Bronchialkarzinom (Stand der Wissenschaft)	6
1.2	Ätiologie der Bronchialkarzinome.....	8
1.3	Definition der Bronchialkarzinome	9
1.4	Arten von Bronchialkarzinomen	10
1.4.1	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.....	10
1.4.2	Das kleinzellige Bronchialkarzinom.....	12
1.4.3	Histologie des Bronchial- Ca (nach WHO).....	13
1.4.4	Tumorausdehnung und Stadieneinteilung	14
1.5	Bisherige Ansätze und Ergebnisse der Bronchialkarzinom-Therapie	15
1.6	Einfluss der Wärme auf die Zellfunktion.....	18
1.7	Zur Geschichte der Radiofrequenzablation.....	19
1.8	Funktionsprinzip der perkutanen Radiofrequenzablation	20
1.9	Zielsetzung der Studie	23
2	<i>Material und Methoden</i>	24
2.1	Studienpopulation	24
2.1.1	Rekrutierung	24
2.1.2	Einschlusskriterien	24
2.1.3	Ausschlusskriterien	25
2.2	perkutane Radiofrequenzablation und RFA- Systeme	25
2.2.1	Monopolare Ablationssonden	26
2.2.2	perfundierte Ablationssonden	30
2.2.3	Bipolare Ablationssonden	33
2.3	Studienablauf und Methoden	35
2.3.1	Ablauf der Studie und der Radiofrequenzablation.....	35
2.3.2	Histologische und immunhistochemische Charakterisierung der Tumorresektate	37
2.3.3	Methoden zur Quantifizierung des Effekts der RF- Ablation auf das Immunsystem.....	39
2.4	Abbruchkriterien.....	42
3	<i>Ergebnisse</i>	43
3.1	Fallzahl/ Patientenkollektiv.....	43
3.2	Komplikationsrate nach Radiofrequenzablation	45
3.3	Postinterventionelle Morbidität (bezogen auf RFA und/oder OP).....	46
3.3.1	Pneumothorax- Entstehung	46
3.3.2	Pleuraergüsse/ Pneumonien.....	47
3.3.3	Post- RFA Fieber (≥12h).....	48
3.3.4	Weitere Komplikationen	48

3.4	Follow- up	50
3.5	Pathologie/ Histologie der Ablationszone.....	51
3.6	Effekt der RF- Ablation auf das Immunsystem.....	59
4	<i>Diskussion</i>	66
4.1	Bisheriger Stand der Wissenschaft hinsichtlich Radiofrequenzablation.....	66
4.2	Thermische Limitationen der RFA und ihre Systemverbesserung im Lauf der Zeit (am Beispiel der etablierten RF- Ablation bei der Leber)	69
4.3	Alternative Therapieverfahren.....	71
4.4	Nutzen- Risiko Abwägung der Studienteilnahme für die Patienten	75
4.5	Vorteile und Indikationsstellung der pulmonalen Radiofrequenzablation bei primären und sekundären Lungentumoren	76
4.5.1	Indikation bei primären Lungentumoren.....	76
4.5.2	Indikation bei Lungenmetastasen	78
4.5.3	Palliative Indikation bei primären und sekundären Lungentumoren	80
4.6	Bisherige Studienansätze zur Evaluierung des Ablationserfolges	81
4.7	Vergleich zwischen CT- morphologisch dargestelltem Koagulationsareal und tatsächlich erzielter Grössenausdehnung im Resektat.....	83
4.8	Pathomorphologische Analyse der Ablationszone.....	84
4.9	Die Rolle des Sicherheitssaums (RFA vs. Resektion)	88
4.10	Einfluss der verschiedenen Elektrodenarten auf die Grösse der Ablationszone	89
4.11	Koagulation des Stichkanals	93
4.12	Gewebsunterschiede bei pulmonaler und hepatischer RF- Ablation.....	94
4.13	Vorteile der RFA bei Einsatz in Lungengewebe.....	94
4.14	postinterventionelle Komplikationen.....	96
4.14.1	Pneumothorax- Entstehung	96
4.14.2	Pleuraerguss/ Pneumonie.....	99
4.14.3	Perikarditits	100
4.14.4	weitere Komplikationen.....	100
4.14.5	Problematik der zentralen Tumorlage in der Lunge	101
4.15	Effekt der RF- Ablation auf das Immunsystem (bisheriger Stand der Wissenschaft)	102
5	<i>Zusammenfassung</i>	104

6	<i>Anhang</i>	106
6.1	Abkürzungsverzeichnis	106
6.2	Abbildungsverzeichnis	107
6.3	Tabellenverzeichnis	109
6.4	Literaturverzeichnis:.....	110
6.5	Patientenverzeichnis.....	126
6.6	Danksagung.....	128
6.7	Lebenslauf	130

1 Einleitung

1.1 Grundlagen zum Bronchialkarzinom (Stand der Wissenschaft)

Primäre Lungentumore stellen weltweit den zweithäufigsten malignen Tumor bei Männern und den fünfhäufigsten malignen Tumor bei Frauen dar, wobei insgesamt mit einer Million Todesfällen pro Jahr gerechnet werden muss (Macha, 2003).

In Deutschland sind Lungentumore die häufigste Krebstodesursache beim Mann und die zweithäufigste Krebstodesursache bei der Frau nach Brustkrebs (Abb. 1).

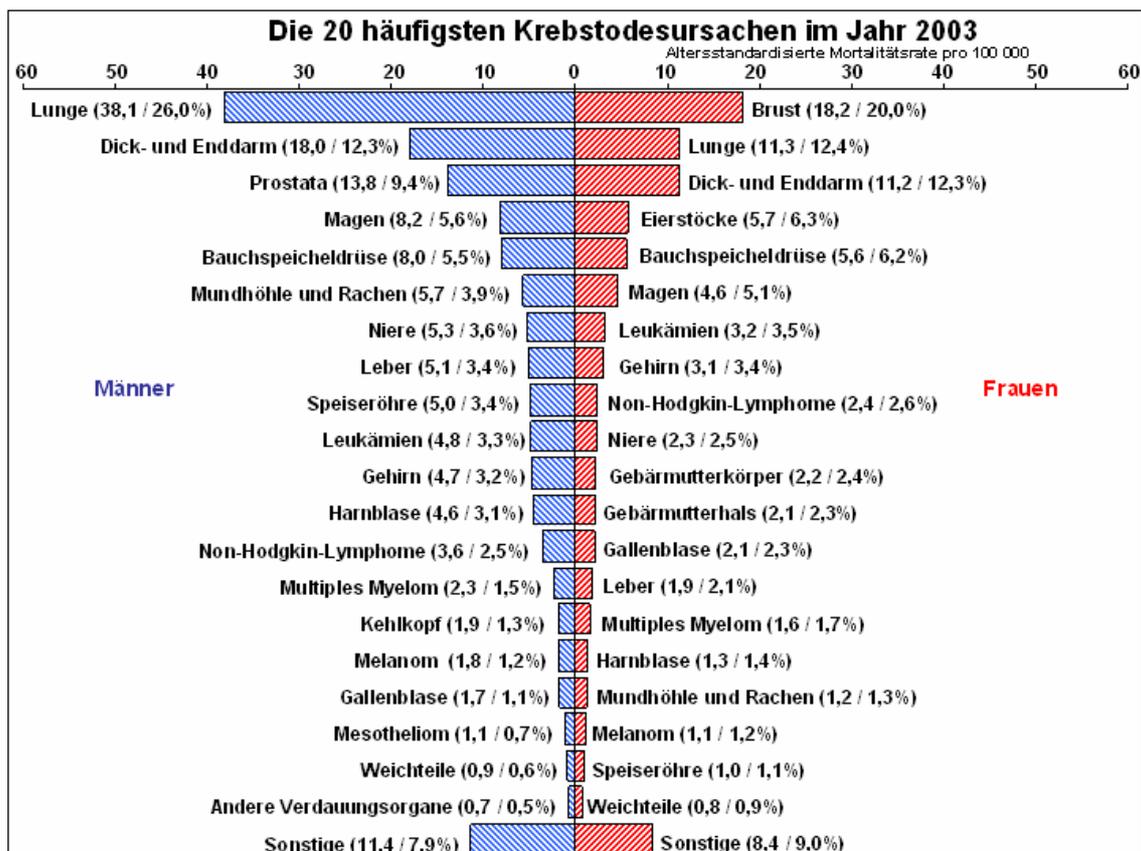


Abb. 1: Häufigkeit der Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2003 aus: Becker und Wahrendorf, 2000, Internet-Update 2004.

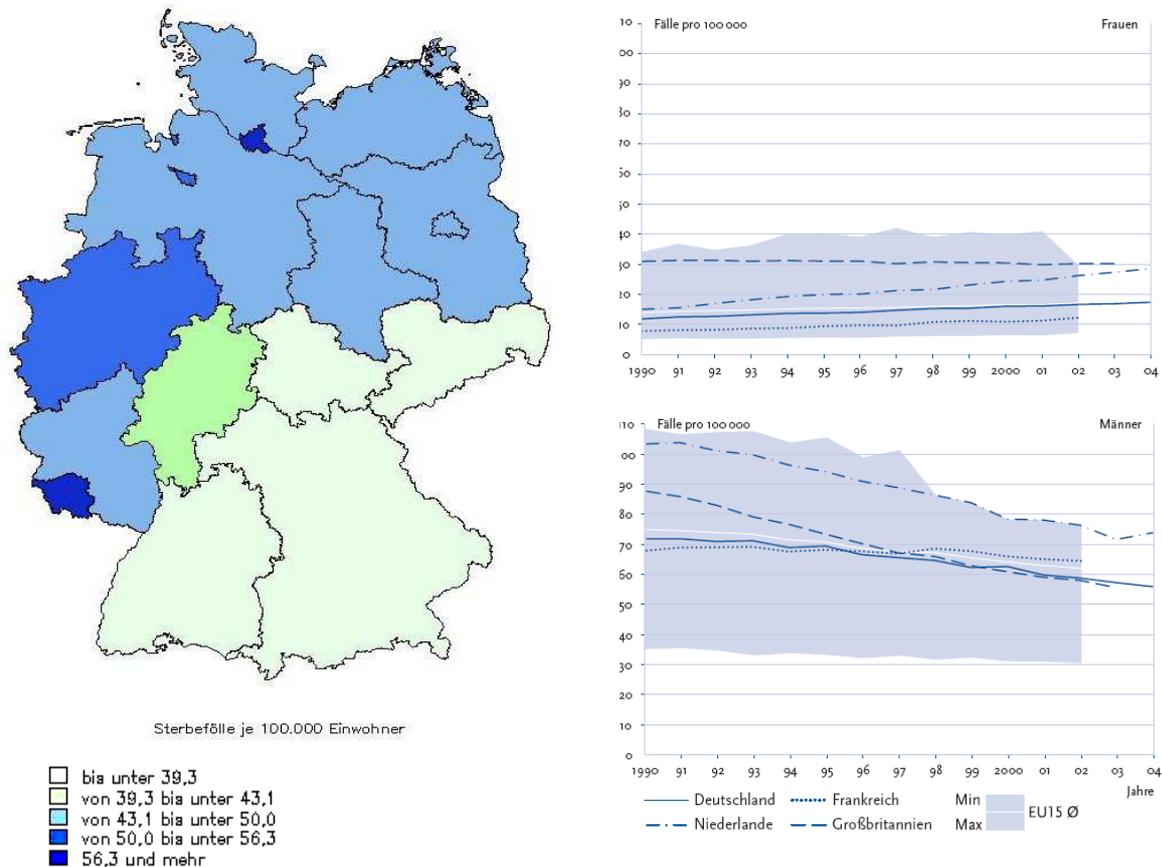


Abb. 2: Links: Sterbefälle je 100 000 Einwohner (altersstandardisiert) Deutschland 2007, alle Altersgruppen, beider Geschlechter, Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (ICD-10: C34) Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt. Rechts: Mortalitätsrate Lungenkrebs im europäischen Vergleich, WHO HFA Januar 2006

In Deutschland gehen Bronchialkarzinome jährlich mit ca. 39 000 Sterbefällen einher (Macha, 2003), wobei es sich in der Mehrzahl (ca. 75 – 80%) um nichtkleinzellige Bronchialkarzinome handelt (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) (Hoffmann et al., 2000).

Darüberhinaus stellt die Lunge das zweithäufigste Manifestationsorgan von Metastasen extrathorakal gelegener Primärtumore dar (Jemal et al., 2002; Smith und Glynn, 2000).

Insgesamt sind bösartige Lungentumore für mehr als 25% aller Todesfälle unter malignen Erkrankungen verantwortlich (Hoffmann et al., 2000).

Da die Inzidenz- sowie Mortalitätsraten von pulmonalen Malignomen drastisch ansteigen (Jemal et al., 2007), wird der Evaluierung der Lungen-Radiofrequenzablation immer mehr eine besondere Bedeutung beigemessen.

1.2 Ätiologie der Bronchialkarzinome

Inzwischen werden 85% aller Bronchialkarzinome auf das Inhalieren von Tabakrauch zurückgeführt, in dem ca. 50 eindeutig krebserregende Stoffe identifiziert werden konnten. Ca. 10% der schweren Raucher entwickeln im Lauf ihres Lebens ein Bronchialkarzinom (Aebert et al., 2008).

Eine Langzeitbeobachtungsstudie unter britischen Ärzten (Doll und Peto, 1976) brachte folgendes Risiko des Zigarettenkonsum verglichen mit Nichtrauchern zum Vorschein:

Täglicher Zigarettenkonsum	Risikoerhöhungsfaktor
1-14	8
15-24	13
> 25	25

Tabelle 1: Risiko des Zigarettenkonsum verglichen mit Nichtrauchern

Für das Verhältnis zwischen Anzahl der gerauchten Zigaretten und Karzinomentstehung wird mittlerweile eine strenge Dosis- Wirkungs- Beziehung angenommen, die mit jeder weiteren Zigarette das wachsende Risiko zu erkranken, darlegt. Doch selbst nach Beendigung des Rauchens fällt das Erkrankungsrisiko nur sehr langsam ab und bleibt über Jahre hinweg, trotz Abstinenz, bestehen. Das Risiko eines Rauchers an Lungenkrebs zu erkranken ist ca. 16- fach gegenüber einem Nichtraucher erhöht, und sinkt sogar nach 10 Jahren Zigarettenabstinenz nur auf das 5-fache ab. Erst nach etwa 15 rauchfreien Jahren gleicht sich das Erkrankungsrisiko dem der Nichtraucher an. Es bleibt allerdings stets ein Restrisiko gegenüber Menschen, die niemals geraucht haben, bestehen.

Im Mittel wird ein Bronchialkarzinom ca. 30 Jahre nach Beginn des Rauchens klinisch manifest. Seine Zellverdopplungszeit wird mit 24 bis 183 Tagen angegeben. Somit liegen die Anfänge von einem Bronchialkarzinom mit z. B. 1cm Grösse etwa 3 bis 10 Jahre zurück (Aebert et al., 2008).

Den übrigen Faktoren, die als Ursache für die Karzinomentstehung in Betracht kommen (allgemeine Umwelt, Arbeitsplatz), wird eine kanzerogene Potenz von 5 – 10 % für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms beigemessen. Zu den im beruflichen Umfeld möglicherweise vorkommenden Schadstoffen zählen das radioaktive Gas Radon, ferner Arsen, Asbest, Kadmium, Chrom, Nickel sowie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Aebert et al., 2008).

Allerdings wurde das Expositions- Risiko dieser Stoffgruppen durch die gesetzlichen Bestimmungen des Arbeitsschutzes wesentlich reduziert.

Nicht nur das aktive Rauchen spielt eine Rolle in der Gesundheitsgefährdung: Wissenschaftler errechneten, dass in der Bundesrepublik Deutschland etwa 400 Menschen pro Jahr infolge Passivrauchens an Lungenkrebs versterben. Passivrauchen ist heute als Risikofaktor anerkannt mit einem 1,5- bis 2- fachen Risiko nach langjähriger Rauchexposition (Aebert et al., 2008).

1.3 Definition der Bronchialkarzinome

Als Bronchialkarzinom werden alle bösartigen Geschwülste von Trachea, Bronchialsystem und Lunge bezeichnet, die nicht mesenchymalen Ursprungs sind.

Sie werden in **nicht- kleinzellige Bronchialkarzinome** (non small cell lung cancer, **NSCLC**), die mit einem Anteil von 80% die Mehrheit bilden, sowie in **kleinzellige Bronchialkarzinome** (small cell lung cancer, **SCLC**) unterteilt (Vorkommen ca. 20%).

Die Einteilung in kleinzellig oder nicht- kleinzellig ist für den Kliniker von entscheidender Bedeutung, da anhand dieser Zuordnung die jeweils unterschiedliche Therapie erfolgt.

1.4 Arten von Bronchialkarzinomen

1.4.1 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Unter den **nicht- kleinzelligen** Bronchial- Ca's dominiert beim **Mann** das **Plattenepithelkarzinom** (m:w = 3:1), wohingegen bei der **Frau** das **Adenokarzinom** vorherrschend ist (m:w = 1:6).

Da jedoch bei jedem dritten Tumor verschiedene histologische Anteile in demselben Tumor kombiniert sein können, findet man unterschiedliche Prozentzahlen in der Literatur.

- **Das nicht- kleinzellige Bronchialkarzinom = "non- small cell lung cancer" = NSCLC (75% d. F.):**

Hierbei handelt es sich um das **am häufigsten** vorkommende Bronchialkarzinom mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von ca. 75 – 80% (Hoffmann et al., 2000).

Unter dem Begriff "nicht- kleinzelliges Bronchialkarzinom" werden diejenigen Formen des Karzinoms zusammengefasst, die keine kleinzelligen Anteile enthalten und nicht der Struktur von typischen Karzinoidtumoren entsprechen (Plattenepithel-, Adeno-, großzelliges Karzinom, oft auch als Mischformen).

- **Plattenepithelkarzinom** (ca. 40% d. F.): Es ist vorwiegend **zentral** lokalisiert, seine Tumorverdopplungszeit wird mit ca. 300 Tagen angegeben. Ferner gilt es als das **häufigste Karzinom** der Lunge, das mit dem **Rauchen assoziiert** ist (Bildung einer weißlich - grauen und bröckeligen Masse, die zur Einengung der Bronchien führt).

Die histologischen Kriterien für das Grading beinhalten die Regularität des Plattenepithels, Zytologie, Anteile solider Areale sowie das Ausmass von Nekrosen.

- **Adenokarzinom** (ca. 25%): Es ist meist **peripher** lokalisiert und entsteht in kleinen Bronchien; das Adeno- Ca ist die **häufigste Krebsform** bei **Nichtrauchern**, seine Tumorverdoppelungszeit beträgt ca. 180 Tage.

Hierbei beinhalten die histologischen Kriterien für das Grading das Ausmass der

Drüsenbildung, Regularität der Drüsenarchitektur, Zytologie, Anteile solider Areale sowie das Ausmass von Nekrosen.

Da Adenokarzinome eine verstärkte Gefässinvasion aufweisen, erfolgt eine bereits frühzeitige hämatogene Streuung, vor allem ins Gehirn.

Seltene Sonderform: Alveolarzellkarzinom = bronchioloalveoläres Adenokarzinom.

- **Grosszelliges Bronchialkarzinom** (ca. 10%): Pathomorphologisch umfasst das grosszellige Karzinom diejenigen Karzinomarten, die keine differenzierten Merkmale (squamös, drüsig) aufweisen und nicht kleinzellig sind. Hierbei handelt es sich um keine einheitliche Tumorkategorie, sondern vielmehr um eine histologische Sammelbezeichnung für entdifferenzierte Adeno- und Plattenepithelkarzinome.

Die jeweilige Therapie der nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinome erfolgt streng stadiengerecht, und ist von der Ausbreitung der Erkrankung sowie vom histologischen Typ abhängig. Die Therapie der Wahl beim NSCLC ist die chirurgische Resektion in den Stadien

I und II, teilweise auch im Stadium III (Hoffmann et al., 2000).

Während das kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC) einer generellen und raschen Mikrometastasierung unterliegt und daher primär als Systemerkrankung aufgefasst werden muss, erfolgt die bevorzugte Streuung des nicht- kleinzelligen Karzinoms (NSCLC) in das Gehirn, die Knochen und die Nebennieren, selten auch in die Leber.

1.4.2 Das kleinzellige Bronchialkarzinom

Das kleinzellige Bronchialkarzinom, auch „small cell lung cancer“ (SCLC) genannt, stellt gemäß der WHO- Klassifikation eine besondere Entität dar. Da seine Zellen oft wie Haferkörner aussehen, wird es auch als “oat cell carcinoma” = “**Haferzellkarzinom**” bezeichnet. Ferner können die Zellen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms Hormone sezernieren (u. a. ACTH und Calcitonin), die die Ursache für eine Vielzahl paraneoplastischer Endokrinopathien darstellen.

Am häufigsten kommt es bei starken Rauchern mit frühem Beginn des Zigarettenkonsums vor, sowie bei Beschäftigten im Uranbergbau.

Das SCLC ist vorwiegend **zentral lokalisiert** und weist die **schlechteste Prognose** unter den Bronchialkarzinomen auf, da es bei Diagnosestellung in 80% d. F. bereits zu einer Fernmetastasierung gekommen ist. Die Problematik der Frühdiagnostik lässt sich hierbei anhand der rapiden Tumorverdopplungszeit von nur ca. 50 Tagen veranschaulichen.

Dies erklärt, warum die Ergebnisse bezogen auf das Gesamtüberleben im Anschluss an rein lokale Maßnahmen zur Bekämpfung des SCLC entsprechend schlecht sind.

Aus diesem Grund stellen kleinzellige Bronchialkarzinome immer eine Indikation zu einer systemischen Chemotherapie dar, die je nach Tumorausdehnung noch durch eine Radiotherapie und/oder chirurgische Therapie ergänzt werden kann. Eine chirurgische Resektion kommt nur in wenigen Fällen bei den Tumorstadien I und II in Betracht (Hoffmann et al., 2000).

Ist das SCLC in seiner Ausdehnung noch auf einen **Hemithorax begrenzt**, spricht man von “**limited disease**” des Kleinzellers. Hierbei beträgt die mediane Überlebensdauer 12 bis 15 Monate.

Bei Ausbreitung des Karzinoms **über eine Thoraxhälfte hinaus**, spricht man von “**extensive disease**”, mit einer reduzierten medianen Überlebenszeit von lediglich 6 bis 9 Monaten.

Die 2- Jahres- Überlebensraten bei SCLC betragen in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei "limited disease" 20 – 25% und liegen im Fall von "extensive disease" nur unter 3% (Hoffmann et al., 2000).

1.4.3 Histologie des Bronchial- Ca (nach WHO)

Histologie	Häufigkeit (%)	Therapie	Metastasierung
Plattenepithel- Ca	30 – 40	OP, Bestrahlung, Chemotherapie	früh
kleinzellig (oat cell)	25- -30	Chemotherapie, Bestrahlung, OP	sehr früh
grosszellig	10 – 15	OP, Bestrahlung, Chemotherapie	früh
Adeno- Ca	15 – 20	OP, Chemotherapie	früh

Tabelle 2: Histologische WHO-Einteilung der Bronchial-Karzinome

1.4.4 Tumorausdehnung und Stadieneinteilung

Die Tumorausdehnung wird nach dem TNM- System wie folgt festgelegt:

T_x	Positive Zytologie
T₁	Tumor ≤ 3cm, keine Invasion von Karina oder Pleura
T₂	Tumor ≥ 3cm, Ausdehnung bis zum Hilus
T₃	Tumor infiltriert Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura ; Auftreten von Atelektasen
T₄	Tumorinfiltration von Mediastinum, Herz, Trachea, Speiseröhre, grosse Gefässe oder maligner Pleura-/Perikarderguss
N1	Ipsilateraler Hiluslymphknotenbefall
N2	Ipsilaterale mediastinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale hiläre oder mediastinale Lymphknoten sowie supraklavikuläre Lymphknoten
M1	Fernmetastasen (v.a. ZNS, Leber, Nebennieren, Knochen) einschliesslich extrathorakale Lymphknoten
G1 – G4	Einteilung in gut differenziert (G1) bis undifferenziert (G4)

Das **kleinzellige Bronchialkarzinom** wird oft vereinfacht klassifiziert in:

- limited disease (ca. 35% bei Diagnosestellung):
Begrenzung auf eine Lungenhälfte ohne Befall des Mediastinums und extrathorakaler Lymphknoten sowie ohne Pleuraerguss
- extensive disease (ca. 65%): alle anderen Stadien

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Bronchialkarzinome

Stadium	T	N	M
1a	1	0	0
1b	2	0	0
2a	1	1	0
2b	2	1	0
	3	0	0
3a	1-2	2	0
	3	1-2	0
3b	4	jedes N	0
	jedes T	N3	
4	jedes T	jedes N	1

Tabelle 4: Stadieneinteilung des nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinoms, nach UICC

1.5 Bisherige Ansätze und Ergebnisse der Bronchialkarzinom-Therapie

Die chirurgische Resektion ist nach wie vor Goldstandard in der Therapie früherer Stadien (I, II, IIIa) des nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) sowie von isolierten Metastasen anderer Primärtumoren (Van Schil, 2001; Pastorino et al., 1997; Rusch, 1995; Kishi et al., 2005).

Nach operativer Sanierung konnte für dieses Patientenkollektiv ein klarer Überlebensvorteil erhoben werden (Pastorino et al., 1997). In der Literatur werden die 5-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit NSCLC nach vorangegangener chirurgischer Resektion mit 63 – 67 % im Stadium IA, 46 – 57 % im Stadium IB, 52 – 55 % im Stadium IIA, 33 – 39 % im Stadium IIB und 19 – 23 % im Stadium IIIA angegeben (Mountain, 1997; Van Rens et al., 2000).

Probleme in Bezug auf die operative Therapierbarkeit ergeben sich jedoch daraus, dass die Krankheit häufig lange Zeit klinisch inapparent verläuft und unklarer Husten, unspezifische Thoraxschmerzen sowie Dyspnoe relativ seltene Symptome darstellen, die auch ganz fehlen können. Dadurch wird eine Diagnosestellung im chirurgisch resektablen Frühstadium erschwert. Dies hat zur Folge, dass ca. 75 % aller Patienten für eine kurative, chirurgische Therapie

aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums nicht mehr in Frage kommen (Souquet et al., 1993).

Zudem geht der späte Zeitpunkt der Diagnosestellung oft mit zunehmend eingeschränkten pulmonalen und kardialen Funktionen der Patienten einher, die eine operative Resektion somit ebenfalls erschweren bzw. sogar unmöglich machen (Kishi et al., 2005; Ambrogi et al., 2006).

Es wird mittlerweile davon ausgegangen, dass sich sogar in frühen Stadien des nicht- kleinzelligen Bronchiakarzinoms (NSCLC, Stadium I, II) mehr als 20 % der Patienten als nicht operabel herausstellen (Bach et al., 1999). Daher sind zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik ca. 75 % aller Fälle inoperabel. Von den verbliebenen 25 %, die sich primär als operabel erweisen, stellen sich dann intraoperativ etwa ein Drittel als nicht mehr kurativ resektabel dar (Buccheri und Ferrigno, 2000; Rusch, 1996).

Wird ein Patient aufgrund des zu hohen Risikos als nicht operabel eingestuft, beschränken sich die gängigen Therapieoptionen bisher in erster Linie auf Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie (El- Sherif et al., 2005). Doch selbst diese Verfahren führen in den verschiedensten Kombinationen untereinander nur zu 5- Jahresüberlebensraten von lediglich 15 % (American Cancer Society, 2005), und zeugen eher von palliativem als kurativem Charakter (Zimmermann et al., 2003).

Eine Studie von Kupelian et al. ergab für Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung nach Bestrahlung mit 60 Gy, 3- und 5- Jahresüberlebensraten von 19 bzw. 12 % (Kupelian et al., 1996). Eine Metaanalyse verschiedenster Studien, die die Effektivität von alleiniger Radiotherapie bei nicht operablen Patienten mit NSCLC (Stadium I und II) testen wollte, ermittelte 5-Jahresüberlebensraten zwischen 0 und 42%, wobei bei 33 bis 61% eine komplette Remission erreicht werden konnte (Rowell und Williams, 2001).

McGarry et al. demonstrierten, dass eine alleinige Strahlentherapie für eine Lebenszeitverlängerung der Patienten keine statistische Signifikanz aufweist (McGarry et al. 2002). Hierbei ließ sich für nicht operable Patienten in frühen Stadien eines NSCLC mit Radiotherapie allein im Durchschnitt eine Überlebenszeit von 19.9 Monaten erzielen. Demgegenüber erreichten Patienten ohne jegliche Therapie eine mittlere Überlebenszeit von 14.2 Monaten ($p =$

0.447). Weitere Studien, die sich mit dem alleinigen Einsatz von Radiotherapie in frühen NSCLC- Stadien auseinandersetzten, lieferten variable Ansprechraten mit Fehlerquoten zwischen 42 bis hin zu 44 % (Sibley et al., 1998; Morita et al., 1997).

Eine weitere Problematik bezüglich der Therapierbarkeit ergibt sich daraus, dass der Altersgipfel beim Bronchialkarzinom zu Beginn des 7. Lebensjahrzehnts liegt und nur etwa 5% der Patienten vor dem 40. Lebensjahr erkranken (www.onkodin.de, Epidemiologie der Bronchialkarzinome). Hieraus ergeben sich bedeutende klinische Konsequenzen bezüglich der Therapierbarkeit der Erkrankung, da mit zunehmendem Alter des Patienten eine gewisse Multimorbidität verbunden ist, aufgrund derer häufig auf eine möglicherweise kurative chirurgische Resektion verzichtet werden muss.

Aus diesen Gründen wird auf palliative Verfahren, wie Strahlen- und Chemotherapie, lokales chirurgisches Debulking und Stenteinlagen zurückgegriffen, die bislang jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeit liefern konnten (Souquet et al., 1993).

Weiterhin stellt die Lunge nach der Leber das zweithäufigste Manifestationsorgan von Metastasen anderer Primärtumore dar (Dienemann et al., 2004). Im Fall von Lungenmetastasen wird die systemische Therapie in Abhängigkeit vom Primärtumor durchgeführt (Dienemann et al., 2004). Eine chirurgische Metastasektomie ist potenziell kurativ unter den Voraussetzungen einer vollständigen Eradikation des Primärtumors und eines Fehlens extrapulmonaler Metastasen bzw. bei Verfügbarkeit einer effektiven Therapie der extrapulmonalen Metastasen (Dienemann et al., 2004; Pastorino et al., 1997). In einer Übersicht von Pastorino et al. konnte bei 4572 von 5206 Patienten eine vollständige Metastasektomie durchgeführt werden (Pastorino et al., 1997). Die Überlebensraten (ÜR) betragen 36% (5-Jahres- ÜR), 26% (10-Jahres- ÜR) und 22% (15- Jahres- ÜR). Im Gegensatz dazu betragen die 5-Jahres- und 10-Jahres- ÜR nach unvollständiger Metastasektomie bei 634 Patienten 13% und 7% (Pastorino et al., 1997). Prognosefaktoren sind die Histologie des Primärtumors und die Vollständigkeit der Metastasektomie (Dienemann et al., 2004). Zusätzliche Prognosefaktoren ergeben sich aus der

Anzahl, Verteilung und Grösse der Metastasen sowie aus dem metastasenfrem Intervall (Pastorino et al., 1997; Matsuzaki et al., 2003).

Insgesamt betrachtet gelang es bisher noch nicht, optimale Therapieoptionen für nicht resektable Primärtumore der Lunge, Lokalrezidive sowie für Lungenmetastasen erfolgreich zu etablieren (Carney, 2002).

Die bislang vorliegenden Studien unterstreichen die unbefriedigende Prognose für diejenigen Patienten, die einer chirurgischen Therapie nicht zugänglich sind. Somit wird der Bedarf an weiterführenden Therapiemodalitäten ersichtlich, die auch dieser Gruppe eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Lebenszeitverlängerung einbringen.

1.6 Einfluss der Wärme auf die Zellfunktion

Im Allgemeinen setzt die Aufrechterhaltung der Zellhomöostase Temperaturen um die 40°C voraus. Steigen die Temperaturen im Gewebe auf ca. 42 – 45 °C an, macht dies die Zellen bereits sensibler für Schädigungen (Hill und Hunt, 1987; Seegenschmidt et al., 1990), bei einer Temperatur von 45 °C tritt nach 60 min ein irreversibler Zellschaden ein (Larson et al., 1996). Werden biologische Gewebe auf mehr als 60 °C erhitzt, tritt der irreversible Zellschaden sofort ein (Goldberg et al., 2000) und es bildet sich eine sogenannte Koagulationsnekrose. Hierbei kommt es zu sofortigen Proteindenaturierungen, die nicht nur zytosolische und mitochondriale Schlüsselenzyme freisetzen, sondern auch wichtige Strukturproteine der DNA sowie Zellmembranen zerstören (Zervas und Kuwayama, 1972; Thomsen, 1991; Goldberg et al., 2000).

Bei der Entstehung von Koagulationsnekrosen sind zahlreiche Parameter beteiligt, die bereits von Pennes im Jahre 1948 in einer komplexen Formel zusammengefasst wurden (Pennes, 1948). Die von ihm aufgestellte Gleichung, auch Gewebeerhitzungsgleichung genannt, lässt sich durch eine Annäherung vereinfacht darstellen:

Koagulationsnekrose = Energieabgabe x lokale Gewebewechselwirkungen – Wärmeverlust (Pereira et al., 2003).

1.7 Zur Geschichte der Radiofrequenzablation

Die ersten Beschreibungen einer Verwendung der lokalen Erhitzung zur Koagulation von Gewebe gehen bis auf die ägyptische und griechische Literatur zurück (Pereira et al., 2004).

Bereits im Jahre 1891 wurde von d` Arsonval die Wärmeinduktion durch Radiofrequenzströme in biologischem Gewebe beschrieben (D' Arsonval, 1891). Es konnte gezeigt werden, dass sich elektrische Energie ohne neuromuskuläre Erregungen in Wärmeenergie umwandeln lässt. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde dann die Elektrokauterisation zur Erzeugung kleiner Koagulationen erforscht.

Die ersten Versuche einer therapeutischen RF- Anwendung wurden 1908 von Beer zur Koagulation von Harnblasentumoren beschrieben (Pereira et al., 2004).

Im Jahr 1911 berichtete Clark dann über RF- Behandlungen an Patientinnen mit Haut- und Mammakarzinomen (Siperstein und Gitomirski, 2000).

Zu Beginn der 20er Jahre wurden wesentliche physikalische Grundlagen vom Physiker Bovie und vom Neurochirurgen Köching erarbeitet und weiterentwickelt, wodurch sich im Jahr 1928 schliesslich die Behandlung eines kleinen Hirntumors ermöglichen liess (Pereira et al., 2004). Diese Erkenntnisse ebneten der Radiofrequenzablation im Lauf der Zeit immer mehr den Weg, so dass sie letztendlich in den 60er Jahren als fester Bestandteil in der Behandlung intrazerebraler Tumore unter stereotaktischer Steuerung ihren Einsatz fand (Siperstein et Gitomirski, 2000). Schnelle, technische Entwicklungen führten schliesslich dazu, dass im Jahr 1989 die ersten Ablationen unter Bildgebung stattfanden. Hierbei wurden zum ersten Mal interstitielle Laserbehandlungen bei Lebermetastasen unter Ultraschall-Bildgebung durchgeführt sowie die ersten perkutanen Ethanol- Injektionen zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms beschrieben (Gillams, 2005).

Fortan erfuhr die Radiofrequenzablation eine rasante Entwicklung mit zunehmender Ausdehnung ihres Einsatzspektrums auf weitere Organe.

1.8 Funktionsprinzip der perkutanen Radiofrequenzablation

Diese im Lauf der Zeit gewonnenen Erkenntnisse ermöglichten die Entwicklung der RF-Ablation, dessen System aus einem Radiofrequenzwellen-Generator, aktiven Elektroden und Neutralelektroden besteht.

Vor Beginn der Tumorbehandlung wird anhand Kontrastmittel- verstärkter CT- Bildgebung der Ablationsvorgang geplant (Abb. 2a). Anschliessend wird eine nadelähnliche Elektrode, bestehend aus einem Metallschaft, der bis auf die aktive Spitze elektrisch isoliert ist, (Nadelgrösse abhängig vom RF- System: 21- 14 G) in das Zentrum des Tumors unter CT-Bildgebung platziert (Trübenbach et al., 1998). Nach CT- morphologischer Überprüfung der korrekten Position der Elektrode (Abb. 2b, 2c), wird Energie, die von einem RF- Generator geliefert wird, appliziert.

Der RF- Generator liefert einen hochfrequenten sinusförmigen Wechselstrom (375- 480 kHz), der von der aktiven Elektrodenspitze in das umgebende Gewebe emittiert wird. Hierdurch kommt es zur Induktion eines geschlossenen Stromkreises zwischen der aktiven Spitze und einer, auf der Haut des Patienten fixierten Neutralelektrode, in dem der Strom frei fließen kann, bis es schließlich aufgrund von Ionen- Oszillationen zu einer reibungsinduzierten Gewebeerwärmung kommt (Goldberg und Dupuy, 2001; Gandhi und Dupuy, 2005).

Dieses Grundprinzip bei der Behandlung durch RFA wurde bereits in den 70er Jahren durch Organ et al. beschrieben, indem sie entdeckten, dass bei niedriger elektrischer Energie eine intrazelluläre Ionenbewegung durch den Wechselstrom induziert wird, die eine fokale Gewebeerhitzung zur Folge hat (Organ, 1976). Da die aktive Elektrode dabei nur eine punktförmige Fläche darstellt, ist die Spannung und hiermit die Stromdichte in der unmittelbaren Umgebung der Elektrodenspitze besonders hoch, was die elektrische Leitfähigkeit im Gewebe zusätzlich verbessert.

Die pulmonale RF- Ablation wird überwiegend perkutan mittels Computertomographie (CT) durchgeführt (Suh et al., 2003; Yasui et al., 2004; Lee et al., 2004). Fakultativ kann die Elektrodenplatzierung unter CT- Fluoroskopie durchgeführt werden, wodurch eine gezielte Punktion auch bei

sich verschiebenden Lungenrundherden möglich ist (van Sonnenberg et al., 2005; Yasui et al., 2004). Eine Magnetresonanz (MR)-gesteuerte pulmonale RF- Ablation ist prinzipiell ebenfalls möglich. Bei wenigen Patienten wurden RF- Ablationen bisher intraoperativ vorgenommen (Herrera et al., 2003; Ngyuen et al., 2005). Bei Nguyen et al. erwies es sich als schwierig, die RF- Elektrode intraoperativ unter Palpation präzise platzieren zu können (Nguyen et al., 2005). Eine sonographische Bildgebung kommt bei Tumoren im Bereich der Thoraxwand in Betracht (van Sonnenberg et al., 2005).

Die Interventionen werden von einigen Zentren in Vollnarkose (Gadaleta et al., 2004), von der Mehrzahl der Zentren jedoch unter Lokalanästhesie und Analogsedierung durchgeführt (Suh et al., 2003; Lee et al., 2004).

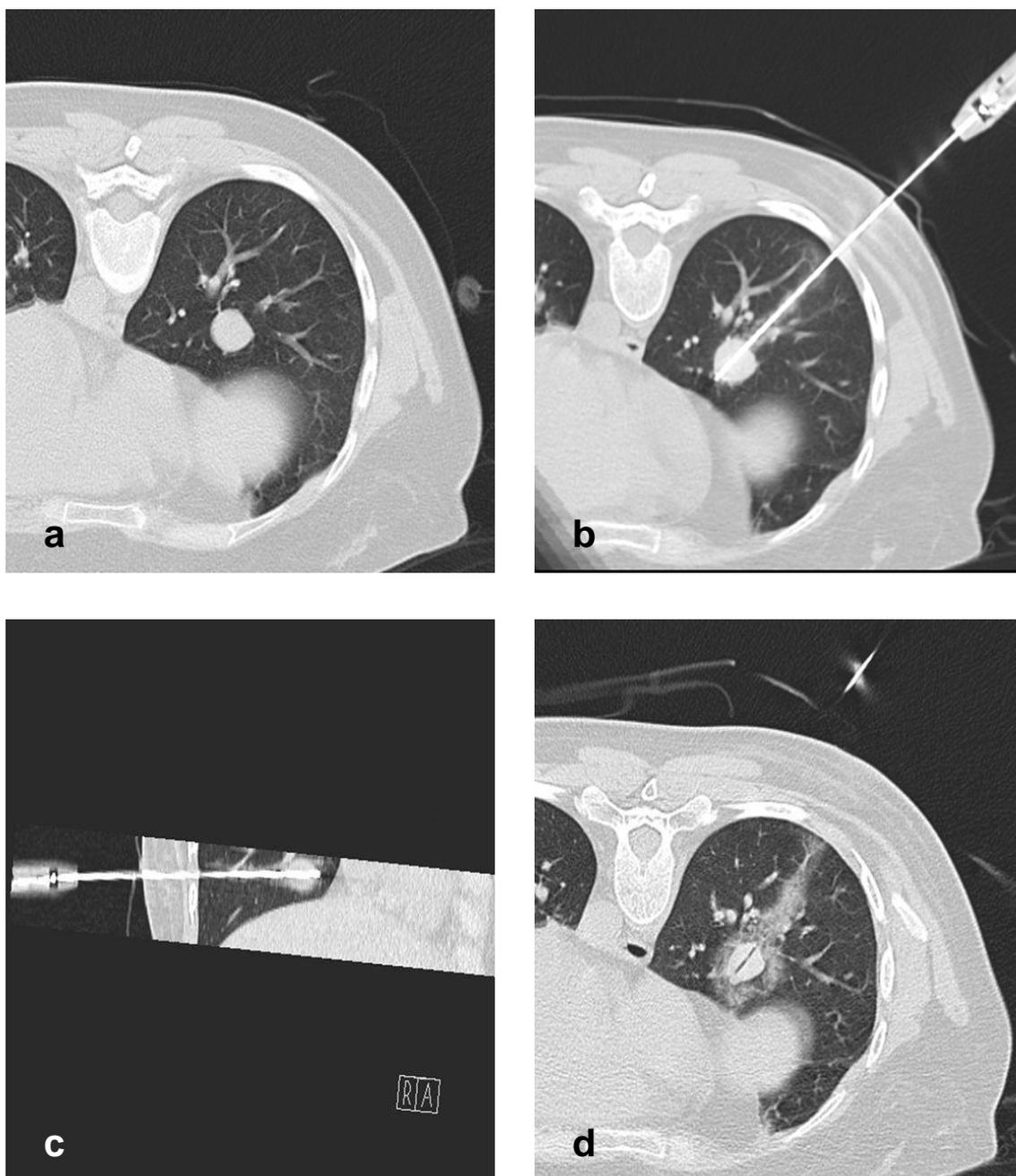


Abb. 3: CT- Darstellung einer pulmonalen Metastase eines Nebennieren- Karzinoms vor Radiofrequenzablation (a). Überprüfung der korrekten Positionierung derr Applikator- Elektrode mittels Rekonstruktion auf schräg axialer (b) sowie schräg sagitaler Ebene (c). Postinterventionelle CT- Bildgebung zeigt das sog. Milchglas- Areal um die Metastase (d).

1.9 Zielsetzung der Studie

Ziel der durchgeführten Studie ist die Evaluierung der lokalen Effektivität der CT- gesteuerten Radiofrequenzablation von primären und sekundären Lungentumoren als minimal- invasives, perkutanes Therapieverfahren. Da in bisherigen Studien die Frage nach der optimalen Beurteilung des Tumoransprechens nach RFA weitgehend unbeantwortet blieb und bislang nur wenige Publikationen hinsichtlich einer histopathologischen Untersuchung der Ablationszone existieren, wurde der Schwerpunkt u. a. auf die Charakterisierung der pathomorphologischen Gewebeantwort in der Akutphase nach RF- Ablation gelegt.

Drei Tage nach RFA wurde das betreffende Lungengewebe operativ reseziert und die Effekte auf den Tumor sowie das gesunde umgebende Lungengewebe histologisch beurteilt. In der konventionellen histopathologischen Diagnostik wird Stellung bezogen zu den Resektionsgrenzen, eventuell vitalem Tumorgewebe, Ausprägung der nekrotischen und regressiven Gewebsveränderungen und den histologischen Veränderungen des angrenzenden erhaltenen Lungenparenchyms.

Wir haben nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen bereits im Vorfeld die Indikation zur Operation, unabhängig von der Studienteilnahme, gestellt wurde. Demnach blieb das operative Vorgehen am jeweiligen Patienten von der Durchführung der Radiofrequenzablation unbeeinflusst.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war die Beurteilung einer durch RFA induzierten Immunantwort. Vor der RFA und 10 Tage danach sowie während der normalen Kontrolluntersuchungen drei, sechs und zwölf Monate postoperativ wurde Blut entnommen, um eine Induktion von tumorreaktiven T- Zellen und Antikörpern sowie anderen inflammatorischen Parametern (z.B. Zytokine) zu untersuchen.

Für jeden Patienten wurden tumorassoziierte Antigene auf der Grundlage bekannter Expressionsmuster des entsprechenden Tumors ausgewählt, um die Reaktivität der Patientenproben (T- Zellantwort und Antikörper) zu testen.

Dabei galt es zu evaluieren, ob eine Korrelation zwischen der RFA- Behandlung und dem Vorhandensein bzw. der Zahl und dem Aktivierungsstatus dieser T- Zellen besteht.

2 Material und Methoden

2.1 *Studienpopulation*

2.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte aus dem Patientenkollektiv der THG- Chirurgie des Universitätsklinikums Tübingen. Durch einen interdisziplinären Beschluss wurde die Eignung des einzelnen Patienten zur Studienteilnahme beurteilt sowie das Therapiekonzept festgelegt.

Die Studie wurde mit Zustimmung der Ethik Kommission durchgeführt sowie mit schriftlichem Einverständnis der jeweiligen Patienten.

2.1.2 Einschlusskriterien

- unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten für RF- Ablation sowie chirurgische Resektion
- Alter über 18 Jahre
- präoperativ histologisch gesichertes primäres oder sekundäres, malignes Tumorleiden der Lunge
- maximal 3 Tumore in einer Lunge
- maximaler Tumordurchmesser von 5 cm
- Tumore sind der perkutanen Radiofrequenzablation zugänglich
- physiologische Blutgerinnung
- chirurgische Resektion nach funktionellen und onkologischen Kriterien möglich
- allgemeine Operations- und Narkosefähigkeit für die Lungenresektion
- chirurgische Resektion geplant und vom Patienten gewünscht

2.1.3 Ausschlusskriterien

- fehlende Einverständniserklärung des Patienten
- Patienten unter 18 Jahre
- eingeschränkt aufklärungs- und zustimmungsfähige Patienten
- schwangere und stillende Patientinnen wurden ausgeschlossen
- pathologische Koagulationstests
- Tumore mit einem Durchmesser grösser als 5 cm
- allgemeine Operations- und Narkoseunfähigkeit
- chirurgische Resektion unter funktionellen und onkologischen Gesichtspunkten nicht möglich

2.2 *perkutane Radiofrequenzablation und RFA- Systeme*

Für diese Studie war in Abhängigkeit von Lokalisation, Grösse und Geometrie des Lungentumors die Verwendung von drei, für die Radiofrequenzablation zugelassenen Systemen vorgesehen.

- RF- System der Firma RITA Medical Systems, USA
- RF- System der Firma Radiotherapeutics, USA
- RF- System der Firma Radionics, USA.

RFA- Systeme bestehen aus einem Radiofrequenzwellen- Generator, aktiven Elektroden und Neutralelektroden. Der Generator liefert eine hochfrequente Wechselspannung, wodurch Radiofrequenzwellen zwischen der aktiven und der neutralen Elektrode induziert werden, so dass es schliesslich zur reibungsinduzierten Gewebeerwärmung aufgrund von Ionen- Oszillation kommt.

RF-Generatoren

Es existieren vier von der FDA bzw. CE zugelassene monopolare RF-Generatoren.

Diese verwenden Leistungen von 60W (HiTT Elektrotom 106[®], Berchtold, Tuttlingen, Deutschland), 150W (Model 1500[®], Fa. RITA Medical Systems, Mountain View, CA, USA) und 200W (RF 3000[®], Radiotherapeutics, Mountain View, CA, USA und CC[®], Radionics, Burlington, MA, USA).

Die Aufgabe eines RF-Generators besteht darin, einen definierten Wechselstrom zu generieren, um so kontrolliert die elektrische Energie in das Gewebe abzugeben.

Die Steuerung einer Ablation und damit die Energieabgabe erfolgt bei den meisten Modellen über den Widerstand (Berchtold, Radionics, Radiotherapeutics).

Bei RITA dagegen wird zusätzlich noch die Temperatur verwendet.

2.2.1 Monopolare Ablationssonden

a) konventionelle monopolare Elektroden

Mittels dieser Elektroden, die anfangs hauptsächlich in der Neurochirurgie und Kardiologie zur RF- Ablation eingesetzt wurden, gelang es Goldberg et al. Nekrosedurchmesser von 1.6 cm zu erzielen (Goldberg et al., 1995). Dass die Grösse einer induzierten Nekrose von diversen Parametern wie Elektrodenlänge, Temperatur und unterschiedlichen Ablationsdauern abhängt, konnte bereits experimentell anhand von Ex- vivo- Leber und Muskelgewebe untersucht und demonstriert werden (Goldberg et al., 1995; Trübenbach et al., 1997).

Verlängerte man beispielsweise die Dauer der Ablation, so wurde in der Leber eine Zunahme der Nekrosedurchmesser von 3,0 auf 4,0 cm beobachtet. Ein weiterer Versuch hinsichtlich der Maximierung von Nekrosendurchmessern bestand darin, die aktive Spitze der Elektrode zu verlängern. Hierunter zeigte

sich ein linearer Einfluss auf den Längsdurchmesser der Nekrosen, nicht jedoch auf ihren Querdurchmesser (Goldberg und Gazelle, 2001).

Demnach wurde eine aktive Elektrodenlänge von 3 cm als optimal angenommen. Eine Steigerung des Nekrosenquerdurchmessers im Bereich der Leber konnte hingegen durch eine Vergrößerung des Elektrodendurchmessers herbeigeführt werden. Änderte man den Durchmesser der Elektrode von 24 G auf 12 G, so vergrößerte sich der Nekrosenquerdurchmesser dadurch von 0.7 cm auf 1.8 cm.

b) expandierbare Ablationssonden

- → *Firma RITA Medical Systems*
- → *Firma Radiotherapeutics*

Hierunter versteht man einen Zusammenschluss von mehreren monopolen Elektroden (in der Regel 2-5), die in definierten Abständen zueinander angeordnet sind. Goldberg et al. zeigten in Ex-vivo- Experimenten, dass man mit mehreren monopolen Elektroden grössere Nekrosedurchmesser erzeugen kann als mit einer einzelnen konventionellen Elektrode.

Ein weiterer Vorteil der expandierbaren Sonden besteht darin, dass sie eine der Tumorform entsprechendere kugelige Nekrose erzeugen können als eine Sonde allein, die eine mehr zylindrische Nekroseform liefert. Hinsichtlich des Ablationserfolges war bei Goldberg et al. die gleichzeitige Energieabgabe aller Sonden mit einem höheren Wirkungsgrad verbunden als eine Hintereinanderschaltung der einzelnen Elektroden (Goldberg et al., 1995).

Für diese RFA- Studie war in Abhängigkeit von mehreren Gesichtspunkten wie beispielsweise Tumorlokalisierung, Tumorgrosse und -geometrie die Verwendung von drei zugelassenen RF- Systemen vorgesehen, die im Folgenden dargestellt werden. Dabei handelte es sich um zwei expandierbare Systeme sowie ein perfundiertes Ablationssystem, auf welches weiter unten noch eingegangen wird.

Das System der Firma RITA (USA)

Die Firma RITA (RITA Medical Systems, Mountain view, CA, USA) verwendet Array- Elektroden (Starburst XL- Nadel). Hierbei besteht die aktive Elektrode aus einer Hohlnadel mit einem Durchmesser von 2.2mm, aus deren Spitze neun aktive Elektrodenspitzen als Haken tannenbaumförmig aus- und eingefahren werden können. Der maximale Arraydurchmesser beträgt 5cm. Dieses System besitzt keine interne Kühlung. Auch hier werden wieder zwei Neutralelektroden auf der ventralen Seite der Oberschenkel des Patienten angebracht. Das RITA -System (Modell 1500 RF; CE –Kennzeichnung: 0044) arbeitet mit einer Frequenz von 460 kHz und mit einer Energie bis zu 150W. Die Energieabgabe erfolgt bei den Hakenelektroden temperaturgesteuert. 5 Temperatursensoren sind einzeln in den Elektroden angeordnet, mit denen kontinuierlich die Temperatur gemessen wird. Zum Monitoring der Ablation nutzt das System demnach sowohl die direkte Temperaturmessung anhand der Thermistoren, als auch die Impedanzänderung des um die Ablationsnadel befindlichen Gewebes. Die Arrayelektrode wird möglichst zentrisch unmittelbar vor den zu abladierenden Tumor platziert. Daraufhin werden die Elektrodenspitzen zunächst auf einen Arraydurchmesser von 2 cm ausgefahren und bis zum Erreichen der Zieltemperatur von 90 °C eine Energie von 35 – 50 W zugeführt. Im Verlauf wird der Arraydurchmesser anschliessend schrittweise um jeweils 1 cm bis zur Grösse des zu abladierenden Areals (maximal 5 cm) erhöht. Parallel dazu wird die Energie, abhängig vom Arraydurchmesser, gesteigert auf 50 – 70 W (3 cm), 70 – 90 W (4 cm) und 110 W (5 cm). Die Zieltemperatur liegt für jeden Arraydurchmesser bei 90 °C. Die Gesamtdauer der Ablation beträgt 10 – 25 Minuten. Am Ende werden die Elektrodenspitzen eingefahren und zusätzlich der Stichkanal während der langsamen Retraktion der Elektrode koaguliert.

Das System der Firma Radiotherapeutics (USA)

Sie verwenden expandierbare Schirmelektroden (LeVeen– Nadel). Die aktive Elektrode besteht hierbei aus einer Hohlnadel mit einem Durchmesser von 2.5 mm. Aus der Hohlnadel können 10-12 aktive Elektrodenspitzen aus- und eingefahren werden. Sind diese Elektrodenspitzen vollständig expandiert, so bilden sie einen Schirm mit einem Durchmesser von 4 cm. Auch dieses System enthält keine integrierte Kühlung. Am Patienten werden vier Neutralelektroden angebracht, wovon zwei auf der ventralen Oberschenkelseite und zwei auf dem Rumpf platziert werden. Das Radiotherapeutics- System (Modell RF 3000; CE-Kennzeichnung: 0123) arbeitet mit einer Frequenz von 480 kHz und einer maximalen Leistung von 200W. Bei vollständig ausgefahrenem Schirm wird widerstandsgesteuert die Leistung stufenweise gesteigert bis zu einem unkontrollierbaren Widerstandsanstieg.

Die Energieabgabe wird bei vollständig ausgefahrenen Elektrodenspitzen bei einer Leistung von 80 W begonnen. In Schritten von 10 Watt wird die Energieabgabe in Abständen von 30 Sekunden auf 190 Watt erhöht. Die Energieabgabe wird nach 15 Minuten oder einem vorzeitigen, unkontrollierbaren Widerstandsanstieg beendet.

Anschliessend wird ein 2. Ablationszyklus bei einer Ausgangsleistung von 50 % der maximalen Energieabgabe zum Abschluss des 1. Ablationszyklus begonnen. Die Energieabgabe wird erneut stufenweise bis 190 W gesteigert bis zu einem erneuten Widerstandsanstieg oder einer Ablationsdauer von 15 Minuten. Zum Schluss werden die Elektrodenspitzen wieder eingefahren und der Stichkanal durch die langsame Retraktion der Elektrode koaguliert.

LeVeen et al. konnten mit einer Schirmelektrode (bestehend aus 12 ausfahrbaren Einzelelektroden) bei anfangs 50 W und einer Ablation über 5 Minuten im Tierversuch an der Leber sphärische Nekrosen mit einem Querdurchmesser bis 3.5 cm erzielen, wobei die Leistung in Stufen bis 80 W gesteigert wurde. Die gesamte Dauer der Ablation betrug hier 12 Minuten (LeVeen, 1997).

2.2.2 perfundierte Ablationssonden

c).→*Radionics Single und Radionics Cluster Elektroden/ gepulste RF-Energieabgabe*

d).→*Berchtold HiTT (wurde in der Studie nicht eingesetzt)*

c). Die Systeme der Firma Radionics (USA)®

Radionics (Burlington, MA, USA) verwendet stabförmige Aktiv-Elektroden (CC Cool Tip Nadel) mit einem Durchmesser von 1.6 mm. Die Länge des Nadelschaftes liegt bei 10-25 cm, wovon die aktive (nicht isolierte) Spitze 1-3 cm lang ist. Bei Tumoren bis zu einer Größe von 2.5 cm wird eine Elektrode (Single- Elektrode) verwendet. Erreicht der Tumor hingegen eine Größe zwischen 2.5 und 5 cm wird eine Dreifachelektrode (Cluster- Elektrode) eingesetzt. Diese besteht aus drei parallel angeordneten Elektroden mit jeweils einer aktiven Spitze von 2.5 cm Länge. Während des Ablationsvorganges werden die Elektroden mit destilliertem Wasser (AMPUVA®) perfundiert, und somit auf 20-25 °C gekühlt. Dieses Kühlsystem stellt sich als geschlossener Kreislauf dar, in dem eine Rollerpumpe für eine kontinuierliche Zirkulation sorgt. Bei Verwendung einer Single-Elektrode werden am Patienten zwei Neutralelektroden (18 x 10 cm) auf der ventralen Oberschenkelseite platziert. Kommt hingegen die Cluster- Elektrode zum Einsatz, werden zusätzlich zwei Neutralelektroden auf dem Rumpf angebracht.

Das Radionics- System (Modell CTRF-220, CE- Kennzeichnung: 0120) emittiert Radiofrequenzwellen in gepulstem Modus bei 480 kHz mit Energien bis 200 W. Während der Ablation erfolgten kontinuierliche Messungen von Stromfluss (A), Gewebeimpedanz (Ohm), Energieabgabe (W) sowie Temperatur (°C) der Elektrodenspitze. Die Energieabgabe während der Ablation richtet sich nach der gemessenen Impedanz und wird computergesteuert angepasst. Die Dauer einer einzelnen Ablation beträgt ca. 12 min. Am Ablationsende wird die Kühlung ausgeschaltet und manuell eine Energie von 25 – 30 W eingestellt, wodurch in der unmittelbaren Umgebung der Elektrodenspitze eine Koagulationsnekrose induziert wird.

Unter diesen Bedingungen wird daraufhin 2 – 3 Minuten ablatiert und anschliessend während einer langsamen Retraktion der aktiven Elektrode zusätzlich der Stichkanal koaguliert.

Radionics Single:

Hierbei kommen entweder mit eisgekühltem Wasser oder mit destilliertem Wasser (= AMPUVA- Flüssigkeit) geschlossen perfundierte Ablationssonden (Durchmesser 1.6 mm) zum Einsatz. Die stetige Perfundierung der Elektroden über eine externe Pumpe bewirkt eine dauerhafte Kühlung der aktiven Spitze und beugt so dem Effekt der frühzeitigen Karbonisation im Gewebe vor. Auf diese Weise wird die durch die Ablation erzeugte Wärme abtransportiert und dadurch die Abgabe höherer Energien im Vergleich zu konventionellen Elektroden möglich gemacht (Trübenbach et al., 1997; Goldberg et al., 1996; Lorentzen, 1996). Somit liessen sich mit geschlossen perfundierten Systemen signifikant grössere Nekrosedurchmesser als mit ungekühlten Einzelsonden erzielen. Bei In- vivo- Studien mit geschlossen perfundierten Elektroden an Muskel- und Lebergewebe konnte der Nekrosequerdurchmesser mit der Erhöhung des Stromes von 1.8 cm auf 5.4 cm gesteigert werden. In den Untersuchungen von Goldberg et al. ergab die max. Kühlung im Bereich der aktiven Elektrode eine Temperatur von 15 ± 2 °C. Unter diesen Bedingungen war zu keinem Zeitpunkt der Ablation eine Karbonisation des Gewebes zu beobachten, wohingegen die Reduktion der internen Kühlung auf Temperaturen von 45-55 °C die alsbaldige Karbonisation zur Folge hatte.

Radionics Cluster:

Bei einem sog. "Cluster" sind drei einzelne geschlossen perfundierte Elektroden (Durchmesser 16 G) im Abstand von 0.5 cm zusammengefügt.

In Ex –vivo sowie In –vivo Experimenten wurden Cluster- Elektroden mit Ablationsdauern zwischen 5 und 60 Minuten eingesetzt (Goldberg et al., 1998). Hier konnte bei Ex– vivo– Leber und einer Ablationsdauer von 45 Minuten ein

maximaler Nekrosequerdurchmesser von 7.0 cm erreicht werden. Mit Einzelelektroden erreichte man in derselben Zeit (45 Minuten) Nekrosedurchmesser von lediglich 2.7 cm ($p < 0.01$). Bei In-vivo Muskelgewebe wurden mittels 12-minütiger Ablation Nekrosequerdurchmesser von 7.3 cm erzielt. Dies bedeutet im Vergleich zu Einzelelektroden für in-vivo-Muskelgewebe ein Volumenzuwachs von 83 % auf 608 % (Goldberg et al., 1998).

Radionics- gepulste RF-Energieabgabe:

Der schnelle periodische An- und Abstieg hoher Energien (200 W) stellt ein weiteres Konzept zur Optimierung der RFA dar. Diese gepulste Energieabgabe kann mit einer Abkühlung in unmittelbarer Nähe der aktiven Elektrode bei gleichzeitig geringem Temperaturverlust weiter peripher zu einem Ausgleich führen und so eine deutlich längere Applikation von hoher Energie ermöglichen. Auf diese Weise kann die erzeugte Wärme tiefer in das Gewebe vordringen. Die Kombination von geschlossen perfundierten Einzelelektroden mit gepulster Energieabgabe kam in der Studie am häufigsten zum Einsatz, da hiermit bereits in ex-vivo Leber- Untersuchungen signifikant grössere Nekrosen mit einem Querdurchmesser von bis zu 4.5 cm erzeugt werden konnten (Goldberg et al., 1999). Der Algorithmus für eine gepulste RF- Ablation mittels geschlossen perfundierten Elektroden sieht dabei wie folgt aus:

Steigt der Widerstand über 20 Ohm des Ausgangswertes an, so reduziert das die Leistung auf 1 Watt (100 mA). Nach reflektorischer Abnahme des Widerstandes erfolgt automatisch ein erneuter Anstieg der Leistung bis zum Ausgangswert nach max. 15 s.

Die Kombination der gepulsten RF- Energieabgabe mit der Cluster- Elektrode zeigte, dass In-vivo- Nekrosequerdurchmesser in Lebergewebe von 4.0 cm bei 2000 mA erzeugbar sind.

d.) das System Berchtold HiTT (kam in der Studie nicht zum Einsatz)

Dieses Prinzip der offen perfundierten Elektroden beruht auf einer kontinuierlichen Kochsalzperfusion während der RF- Ablation durch 2-4 Mikroporen im Bereich der aktiven Elektrode (Durchmesser 1.7 mm). Im Falle eines Anstiegs des Widerstandes wird durch eine kontinuierliche Widerstandsmessung automatisch ein NaCl- Bolus über die Mikroporen abgegeben, wobei die insgesamt perfundierende NaCl- Menge von der eingestellten Leistung abhängt.

Erste In- vivo- Experimente lassen den Schluss zu, dass eine erfolgreiche Tumorablation zwar möglich ist (Kettenbach et al., 2001), hierbei allerdings genau auf die Tumorage geachtet werden muss, da ex- vivo- Untersuchungen zeigten, dass die Form der Nekrosen insbesondere in Bereichen von Gefäßen irregulär und nicht sicher vorhersagbar ist (Schmidt et al., 2003).

2.2.3 Bipolare Ablationssonden

Hierbei sind eine positive und eine negative Elektrode in einer Ablationssonde vereint.

Der grundlegende Unterschied zu den monopolaren Systemen besteht darin, dass bei der bipolaren Technik das Gewebe sowohl um die positive als auch um die negative Elektrode herum erhitzt wird. Allerdings ist die klinische Erfahrung mit bipolaren Systemen für die Tumorthherapie bislang begrenzt, da bisher lediglich kleine, elliptische Koagulationsnekrosen mit einem Nekrosequerdurchmesser bis 3 cm, erzeugt werden konnten (Pereira et al., 2003). Eine Weiterentwicklung dieser Systeme erscheint notwendig.

Im Allgemeinen erfolgt die Platzierung der verschiedenen RF- Elektroden sowie die Überwachung des Ablationsvorganges unter Ultraschall (US-), CT- oder MRT- Kontrolle. Diese bildgebenden Verfahren dienen darüberhinaus aber auch der Erfassung eventueller Komplikationen sowie zur Beurteilung der Remission bzw. zur Detektion von Rezidiven. In Deutschland wird allerdings zur Platzierung der Elektrode im Tumor die CT- oder MRT-Bildgebung bevorzugt,

da hierfür ein wesentlicher Nachteil der US- gesteuerten Ablation zum Tragen kommt. Durch die Hitzeentwicklung entstehen nämlich zahlreiche echogene Gasbläschen, welche sich sonographisch als eine echoreiche Wolke präsentieren und somit eine Abgrenzung zwischen vitalem und nekrotischem Tumorgewebe unmöglich machen bzw. deutlich erschweren können (Leyendecker et al., 2002; Nguyen et al., 2005).

Desweiteren breiten sich die durch Hitze induzierten Mikrobläschen während der Ablation nach peripher aus und verhindern dadurch die zielgenaue Reposition der Elektroden im Fall von inkompletter Tumordestruktion (Pereira et al., 2004).

Auch sind die meisten Metastasen in der CT oder in der MRT besser als im US zu erkennen. Zwar hat die MRT gegenüber der CT und dem US den zusätzlichen Vorteil eines besseren Gewebekontrastes und erlaubt auch die bildliche Darstellung doppelt angulierter Punktionsrichtungen, ist jedoch im Vergleich zu den beiden anderen Bildgebungen viel zeitaufwändiger (Trübenbach et al., 1998). In der überwiegenden Anzahl der Studien, wird die pulmonale RF- Ablation bisher überwiegend mittels Computertomographie (CT) durchgeführt (Suh et al., 2003; Lee et al., 2004; van Sonnenberg et al., 2005; Yasui et al., 2004).

Nadeltyp	perfundierte CC Cool Tip/ Single- Elektrode (15/3cm)	perfundierte CC Cool Tip/ Single- Elektrode/ (10/3 cm)	perfundierte Cluster- Elektrode (CTC 15/ 2.5cm)	LeVeen/ Superslim; Schirm- elektrode (3cm Diameter)
Elektroden- Einsatz (von insgesamt 12 x RFA an 10 Patienten)	3x (25%)	5x (41.6%)	2x (16.6%)	2x (16.6%)

Tabelle 5: Häufigkeit und Art der eingesetzten RF- Elektroden

2.3 Studienablauf und Methoden

2.3.1 Ablauf der Studie und der Radiofrequenzablation

Die Entscheidung über die Aufnahme eines Patienten in die Studie wurde erst nach Vorliegen der kompletten Staging- Untersuchungen getroffen. Hierzu zählen eine aktuelle Computertomographie des Schädels, des Thorax mit Lungenfenster und des Abdomens, alternativ eine Sonographie des Abdomens, sowie eine Ganzkörper- Knochenszintigraphie und fakultativ eine Positronen-Emissionstomographie.

Alle Patienten wurden klinisch gründlich untersucht, von einem Prüfarzt ausführlich über die Studie und die Operation unterrichtet und mündlich sowie schriftlich aufgeklärt.

Tag 1 (Aufnahme-Tag)	Klinische Untersuchung, Labor, Blutentnahme für Immunologie, Lufu, ggf. Rö- Thorax, EKG, Aufklärungsgespräch über die Studie, den Studienablauf und die Operation, MRT-Thorax
Tag 2	Blutentnahme vor RFA, CT- gesteuerte RF- Ablation, Postinterventions-Labor
Tag 3 und 4	Klinische Beobachtung, Röntgen-Thorax
Tag 5 (OP-Tag)	Vor der Operation MRT-Thorax, danach operative Lungenresektion. Schnellschnittuntersuchung intra-operativ, Einsendung des resezierten Gewebes in die Pathologie.
Am 10-12. postoperativen Tag Entlassung	Bis zur Entlassung Rö- Thoraxaufnahmen, Laborkontrollen wie nach Lungenresektionen üblich; (Blutentnahmen für Immunologie).
3 Monate nach OP	Zwischenanamnese, klinische Untersuchung, Blutentnahmen für Immunologie, Kontroll- CT, technische Zusatz-Untersuchungen je nach Befund ambulant in der THG.
6 Monate nach OP	Zwischenanamnese, klinische Untersuchung, Blutentnahmen, Kontroll- CT, technische Zusatz-Untersuchungen je nach Befund ambulant in der THG.
12 Monate nach OP	Zwischenanamnese, klinische Untersuchung, Blutentnahmen, Kontroll- CT, technische Zusatz-Untersuchungen je nach Befund ambulant in der THG.

Tabelle 6: Studienablaufsmuster

Ablauf der perkutanen Radiofrequenzablation:

1. Nach Lagerung des Patienten auf dem Untersuchungstisch, anbringen der Neutralelektroden sowie Anlage des Überwachungsgerätes.
2. Durchführung eines Planungs- CT
3. Lokalanästhesie der Punktionsstelle mit Xylocain 1 %
4. Analogsedierung (50- 150 mg Dolantin, 2- 5 mg Dormicum, bei Bedarf waren individuell höhere Dosierungen möglich). Auf Wunsch des Patienten konnte auch eine Allgemeinanästhesie mit entsprechender anästhesiologischer Aufklärung durchgeführt werden.
5. CT- gesteuerte Platzierung der aktiven Elektrode in der Lungenneoplasie
6. Ablation der Lungenneoplasie. Dabei wurde angestrebt, einen peritumorösen Parenchymsaum von ca. 1 cm mit einzubeziehen. Hierzu wurde es ggf. erforderlich, mehrere Repositionierungen der Elektrodenspitze, ohne eine erneute Passage des Pleuraraums vorzunehmen. In der Zwischenzeit fanden mehrere CT- Kontrollen statt.
7. Im Anschluss an die Radiofrequenzablationsbehandlung Koagulation des Stichkanals unter Retraktion der aktiven Elektrode.
8. CT- Abschlusskontrolle zum Ausschluss/ Diagnose von akuten Komplikationen wie Pneumothorax oder Blutung und ggf. Therapieeinleitung.

2.3.2 Histologische und immunhistochemische Charakterisierung der Tumorsektate

Unmittelbar postoperativ wurden die Tumorsektate einer Perfusionsfixierung unterzogen, um somit einen weitgehenden Erhalt der topographischen Verhältnisse, Volumina und Konturen, sowie vor allem einen strukturellen Gewebserhalt zu gewährleisten. Hierzu wurde das mit 5% Formalin fixierte Resektat in exakt parallel geführten lamellierenden Schnitten ganz in Paraffin eingebettet. Das Gewebe wurde in 4 µm dicke Streifen geschnitten und anschliessend mit Hämatoxylin und Eosin (HE), saurem Schiff- Reagens sowie der AS-D Chloroacetat-Esterase-Reaktion (ASDCL) angefärbt. Die Immunhistochemie wurde nach der Avidin- Biotin- Peroxidase- Komplex-Methode (ABC- Methode) durchgeführt. Bei dieser Methode werden Antikörper gegen

unterschiedliche Zellbestandteile wie z. B. "smooth muscle"- Aktin, Aktin, Desmin, epitheliales Membran- Antigen (EMA), HMB-45, S100 Protein (Dako, Hamburg, Deutschland), Keratin (Immunotech, Hamburg, Deutschland), Ki67 (Dianova, Hamburg, Deutschland) eingesetzt. Weiterhin wurde der "Terminal deoxy- nucleotidyl transferase- mediated nick end- labeling", sog. "TUNEL" (Boehringer, Ingelheim, Deutschland) zur Markierung apoptotischer Zellen verwendet.

Nativgewebe, welches mittels Elektronmikroskopie analysiert werden sollte, wurde in 2.5% Glutaraldehyd fixiert und mit Standardmethoden weiter bearbeitet. Besonders dünne Schnitte wurden mit Uranylacetat kontrastiert und unter einem Zeiss EM10 Elektronenmikroskop untersucht.

Mittels konventionell- histopathologischer Diagnostik wurden Analysen hinsichtlich verbliebenen vitalen Tumorgewebes, der Resektionsgrenzen, der Ausprägung nekrotischer und regressiver Gewebsveränderungen, sowie den histologischen Veränderungen des angrenzenden erhaltenen Lungenparenchyms, durchgeführt.

Um eine tiefere Beurteilung der Resektate zu ermöglichen sowie weiteren wissenschaftlichen Fragestellungen nachzugehen, wurden repräsentative Geweberegionen aus der Übergangszone von vitalem Lungengewebe in die äusseren und inneren abladierten Geweberegionen gewonnen. Mittels 3- D- rekonstruktiven Algorithmen gelang es, eine räumliche Darstellung der abladierten Geweberegionen zu erzielen, die dann mit den präoperativen 3- D- Rekonstrukten der bildgebenden Diagnostik korreliert wurden.

Der Einsatz feingeweblicher Analysen sowie immunhistochemischer Untersuchungen sollte zum einen dazu beitragen, die verschiedenen abgrenzbaren räumlichen Phasen der Ablationsläsion zu definieren, zum anderen um die Gewebereaktionen in der direkten Umgebung der Läsion analysieren zu können.

2.3.3 Methoden zur Quantifizierung des Effekts der RF- Ablation auf das Immunsystem

Vor der RFA und 10 Tage danach sowie während der normalen Kontrolluntersuchungen drei, sechs und zwölf Monate postoperativ werden jeweils 27ml (EDTA- Röhrchen) Blut entnommen, um eine Induktion von tumorreaktiven T- Zellen und Antikörpern zu untersuchen. Zusätzlich sind weitere 7.5ml (Serum- Röhrchen) am Tag der RFA sowie 1-2 Tage im Anschluss und bei den weiteren Kontrolluntersuchungen für die Untersuchung zur Freisetzung von Hitzeschockproteinen und anderen inflammatorischen Parametern (z.B. Zytokine) erforderlich. Aus den abgenommenen Blutproben werden das Plasma und die Leukozyten isoliert. Das Plasma oder Serum werden eingefroren (-80°C) und die Zellen in flüssigem Stickstoff gelagert, bis mindestens 4 Proben pro Patient erhalten wurden (ca. 12 Monate nach dem RFA- Eingriff). Für jeden Patienten werden tumorassoziierte Antigene auf der Grundlage bekannter Expressionsmuster des entsprechenden Tumors ausgewählt, um die Reaktivität der Patientenproben (T- Zellantwort und Antikörper) zu testen.

Die Untersuchung von Antikörpern gegen diese ausgewählten tumorassoziierten Antigene werden in Kooperation mit einer externen, darauf spezialisierten Forschungsgruppe (Dres. E. and D. Jäger, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/M.) nach der etablierten SEREX Methode durchgeführt (Scanlan et al., 1999; Stockert et al., 2001). In weiteren Untersuchungen wird die Antwort von zytotoxischen T- Lymphozyten aus dem peripheren Blut der Tumorpatienten gegen synthetische Peptide der gleichen tumorassoziierten Genprodukte getestet. Dabei werden sowohl bereits bekannte T- Zell- Epitope der Tumorantigene als auch durch Epitopvorhersage ermittelte Peptide eingesetzt (siehe hierzu die Datenbank der Abteilung Immunologie unter www.uni-tuebingen.de/uni/kxi/), (Brossart et al., 1999; Rammensee et al., 1999).

Die hierfür verwendeten Methoden sind: HLA-Peptid-Tetramer-Färbung, ELISPOT, Zytokin-Bestimmung (intrazellulär oder Zytokin-RNA-Nachweis mittels PCR).

Ziel ist es zu prüfen, für welche dieser Peptide T-Zellen mit solcher Spezifität in den Patienten vorhanden sind. Dabei ist von besonderem Interesse, ob eine Korrelation zwischen der RFA- Behandlung und dem Vorhandensein bzw. der Zahl und dem Aktivierungsstatus dieser T- Zellen besteht.

Erforderliche Kriterien hierfür sind:

- das Peptidantigen muss auf HLA- Molekülen von Tumorzellen präsentiert werden
- T-Zellen gegen ein solches Antigen müssen in Patienten existieren und induzierbar sein.

Die Methoden, die hierbei zum Einsatz kommen, entstammen allesamt dem Institut für Immunologie der Universität Tübingen oder wurden durch anderweitige Kooperationen für uns zugänglich gemacht:

- bezüglich der Analyse der im Serum löslichen Faktoren wie HSP's, Harnsäure oder anderen Entzündungsparametern wurden hauptsächlich ELISA- basierte Untersuchungsmethoden eingesetzt, die handelsübliche spezifische Antikörper oder standardisierte klinische Tests verwenden.
- für T- Zell- Analysen: CD8⁺ T- Zell Reaktivität wurde nach einer siebentägigen in vitro Verweildauer in Anwesenheit der TAA's (in Form von HLA- Klasse I- Bindungspeptiden) zusammen mit den Interleukinen IL-7 sowie IL-15 getestet.

Getestete Peptide waren:

- 1.) Negativkontrollen, von denen keine Induktion einer T- Zell- Reaktivität erwartet wurde (beispielsweise HIV- abgeleitete T- Zell Epitope von HIV- seronegativen Patienten).
- 2.) ein "Gemisch aus Positivkontrollen" von bekannten, viral- abgeleiteten Epitopen (z. B. von EBV, CMV oder Influenza Viren abgeleitet).
- 3.) TAA- abgeleitete Epitope oder Liganden, die individuell getestet worden sind.

Die funktionellen Tests orientierten sich hauptsächlich an drei Ansätzen: zum einen sollen mittels der quantitativen PCR (mRNA für das Zytokin IFN- γ) CD8⁺ T- Zell Lymphozyten ermittelt werden, die nur mit einer geringen Häufigkeit im Blut vertreten sind.

Da diese Methode eine hohe Sensitivität aufweist und man für sie lediglich eine begrenzte Anzahl von Zellen benötigt, wird sie zurzeit als erste Screeningmethode für patienteneigene T- Zellen eingesetzt.

Ebenfalls zur Evaluierung der Häufigkeit reaktiver T- Zellen verwendete Methoden stellen ELISPOT (Nachweis des IFN- γ Proteins) und/ oder intrazelluläre Färbungen (IFN- γ , TNF- α , Perforin) dar, die in bunten FACS-Färbungen mit T- Zell Markern wie beispielsweise CD4, CD8 oder Untergruppen- spezifischen Antikörpern kombiniert werden.

HLA- Klasse I Tetramere, die im Institut für Immunologie produziert wurden, helfen dabei, periphere TAA- reaktive CD8⁺ T- Zellen sichtbar zu machen, und ihre Häufigkeit mit der Zeit beurteilen zu können.

Patientenvoraussetzung in der Studie, um eine CD8⁺ T- Zell Expression überhaupt untersuchen zu können: die Patienten mussten sich als positiv erweisen entweder für HLA- A2⁺, A1, A3, B7 oder HLA-B8 und, wie bereits oben erwähnt, sollten bestimmte Tumor- assoziierten Antigene als bekannt vorausgesetzt werden können.

- die Untersuchung hinsichtlich einer Antikörper- Induktion im Patienten- Serum bedient sich der Nitrozellulose- Technologie: anhand dieser Methode lassen sich spezifische Antikörper gegen 13 vorher festgelegte und gekennzeichnete Tumor- assoziierte Antigene zeitgleich erfassen. Sollte es sich hierbei um ein handelsübliches Protein handeln- anderenfalls lässt es sich rekombinant in E. coli herstellen-, so können diese Reaktivitäten mittels einer ELISA- basierten Untersuchungsmethode bestätigt werden.

Patientenvoraussetzung in der Studie, um eine eventuell stattgefundenen Induktion von Ak gegen den Tumor untersuchen zu können: dies gestaltete sich als eine vom HLA- Typ unabhängige Untersuchung, allerdings sollten auch hier die Tumor- assoziierten Antigene bekannt sein (siehe hierzu die Datenbank der Immunologie unter: www.uni-tuebingen.de/uni/kxi/).

2.4 Abbruchkriterien

- bei sämtlichen Hinweisen, die während des kontinuierlichen Studienmonitorings auf eine Gefährdung des Patienten schliessen lassen (z. B. beim Auftreten postinterventioneller Komplikationen etc.)
- bei Gebrauch der individuellen Entscheidungsfreiheit des Patienten, jederzeit und ohne Angabe von Gründen, aus der Studie auszuscheiden.

3 Ergebnisse

3.1 *Fallzahl/ Patientenkollektiv*

In der Abteilung Thoraxchirurgie in Zusammenarbeit mit der Abteilung diagnostische Radiologie der Universitätsklinik Tübingen wurden zwischen April 2004 und Oktober 2006 (30 Monate) 10 Patienten einer RFA wegen eines malignen Lungentumors unterzogen. Bei diesen Patienten war histologisch entweder ein primärer oder ein sekundärer maligner Lungentumor nachgewiesen worden. Insgesamt wurden 12 Herde bei den 10 Patienten mit RFA behandelt. 6 Patienten waren männlich (60%), 4 waren weiblich (40%); das mittlere Alter betrug 62 Jahre (28 – 78 Jahre).

4/10 Patienten wiesen pulmonale Metastasen von kolorektalen Tumoren auf (40%), 1/10 zeigte Metastasen eines Nierenzellkarzinoms (10%), 1/10 eines fibromyxoiden Sarkoms (10%), eines Nebennierenrindenzellkarzinoms (10%) sowie eines nodulären Melanoms St. IV (10%). Bei 2/10 Patienten handelte es sich um primäre, nicht- kleinzellige Bronchialkarzinome (20% NSCLC, Adeno-Ca) im Stadium IB sowie IIIA.

Primärer Endpunkt war die lokale Tumorkontrolle im Sinne einer lokalen Tumordestruktion. Als weitere Endpunkte wurden die Durchführbarkeit, Effektivität und Frühergebnisse der RFA, die Häufigkeit RFA- bezogener Komplikationen, das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben nach RFA festgelegt.

Alle 10 Patienten wurden i. d. R. 3 Tage im Anschluss an die RF- Ablation lungenteilreseziert. Hierfür betrug die stationäre Aufenthaltsdauer im Mittel 15 Tage (11 Tage – 29 Tage). Der Grund für die in einem Fall vorkommende überdurchschnittlich lange stationäre Aufenthaltsdauer von 29 Tagen resultierte zum Einen aus der kardialen Vorbelastung der Patientin, die am 2.post- RFA Tag parallel zu erhöhten Troponin- Werten ein thorakales Engegefühl beschrieb. In der daraufhin durchgeführten Herzkatheteruntersuchung konnte ein Infarktgeschehen allerdings ausgeschlossen werden und die Symptomatik

war rasch wieder rückläufig, so dass die Operation 5 Tage nach RFA vertretbar war. Am 6. postoperativen Tag (11 Tage post- ablationem) entwickelte dieselbe Patientin dann zähes, putride aussehendes Sputum zusammen mit einer Atemproblematik, woraufhin eine Bronchoskopie veranlasst wurde. Diese erbrachte den Nachweis von atelektatischen Veränderungen, verursacht durch eine Besiedelung mit Candida- sowie Aspergillus- Spezies. Eine Infektion mit Bakterien konnte ausgeschlossen werden. Unter fortlaufendem Atemtraining sowie Inhalationen mit Suprarenin normalisierten sich die Belüftungsstörungen jedoch wieder zügig und der weitere Verlauf gestaltete sich ohne Auffälligkeiten.

Abladierte Läsionen:

bei den erwähnten 10 Patienten behandelten wir insgesamt 12 pulmonale Läsionen mit Radiofrequenzablation.

Die Durchschnittsgrösse der mit RFA angegangenen Läsionen \pm Standardabweichung lag bei 18.3 mm \pm 12.3 mm (9 – 47 mm). Das durchschnittliche Tumolvolumen \pm Standardabweichung betrug 7.3 cm³ \pm 15.0 cm³ (0.3 – 48.7 cm³). 3/12 dieser Läsionen waren im rechten Unterlappen lokalisiert (25%), 6/12 im linken Unterlappen (50%), 1/12 im linken Oberlappen (8.3%) und 2/12 lagen im rechten Oberlappen (16.6%).

Die RF- Ablation konnte hierbei in allen Fällen technisch erfolgreich durchgeführt werden (100%). Post- ablationem hatten wir im Folgenden aufgeführte Komplikationen zu verzeichnen:

3.2 Komplikationsrate nach Radiofrequenzablation

(Frühmorbidity wurde definiert als Komplikationen innerhalb der ersten Tage nach RFA bis zur OP; Spätmorbidity wurde definiert als Komplikationen, welche postoperativ im weiteren Beobachtungszeitraum auftraten)

Morbidität	Patienten (n = 10)
<u>Frühkomplikationen</u>	
<u>major:</u>	
• Pneumothorax (unmittelbar post- RFA)	• 2 (20%)
• Pneumothorax (verspätet)	• 1 (10%)
• Hämatothorax (geringgradig)	• 1 (10%)
→ davon drainagepflichtig	2 (20%)
<u>minor:</u>	
• Pleuraerguss (serös; 400ml und 700ml)	• 4 (40%)
(hämorrhagisch; 400ml und 500 ml)	2 (20%)
• Einblutung (geringgradig)	• 2 (20%)
• Zwerchfellhämatom (12 mm)	• 1 (10%)
• Brustwandhämatom	• 1 (10%)
DD: abgekapselter Erguss	
• post- RFA Fieber (bis 38.5°C)	• 2 (20%)
<u>Spätkomplikationen (postoperativ)</u>	
• Pneumonie	• 2 (20%)
• pseudomembranöse Kolitis bei Clostridium-difficile Infektion	• 1 (10%)

Tabelle 7: Komplikationsrate nach Radiofrequenzablation

Im Studienprotokoll war vorgesehen, bei jedem Patienten 3 Tage im Anschluss an die CT- gesteuerte perkutane Ablation eine Thorakotomie mit onkologischer Lungenresektion durchzuführen, gefolgt von ausgedehnten histologischen Untersuchungen im Pathologischen Institut der Universität Tübingen.

Bei 3/10 Patienten wurde eine Lobektomie durchgeführt (2x linker Unterlappen; 1x rechter Unterlappen), in 1/10 Fällen entschloss man sich zur oberen

Bilobektomie rechts. Bei den übrigen 6/10 Patienten waren einzelne oder mehrere Keilresektionen zur Tumorsanierung ausreichend.

Insgesamt wurde 4x der linke Unterlappen, 2x der linke Oberlappen, 2x der rechte Oberlappen, 2x der rechte Unterlappen sowie 1x der rechte Mittellappen atypisch reseziert. Ein Überblick über die insgesamt postinterventionell aufgetretenen Komplikationen wird nachfolgend gegeben.

3.3 Postinterventionelle Morbidität (bezogen auf RFA und/oder OP)

Kein Patient verstarb in Zusammenhang mit einem dieser beiden Eingriffe.

(Zur Übersicht der postinterventionellen Komplikationen s. auch Tab. 12 "Patientenverzeichnis" im Anhang).

3.3.1 Pneumothorax- Entstehung

Postinterventionell trat bei 3/10 Patienten ein Pneumothorax auf (30%). 2/3 dieser Patienten (20%) mussten daraufhin mit einer Thoraxdrainage versorgt werden. Im dritten Fall bildete sich der unmittelbar nach RFA entstandene Pneu (8 mm) spontan und ohne Intervention wieder zurück. Im Fall der ersten Drainagen- Anlage entwickelte sich der Pneumothorax erst nach einem Tag postinterventionell (> 24h), wohingegen er im zweiten Fall bereits unmittelbar im Anschluss an die Ablation im Kontroll- CT erkennbar war. Bei der Patientin mit dem im Verlauf entstandenen Pneumothorax wurde die Drainage am 2. Tag post- RFA gelegt, wohingegen postoperativ kein Pneumothorax mehr nachweisbar war und die Thoraxdrainage im Verlauf sukzessive entfernt werden konnte. Im zweiten Fall wurde unmittelbar im Anschluss an die Radiofrequenzablation die Anlage einer 12- french Drainage erforderlich, um den postinterventionell entstandenen Pneumothorax mit einer apicalen Ausdehnung von 3.8 cm (am 1. post- RFA Tag) unter Kontrolle zu halten. Die Drainage wurde bis zur Operation belassen und konnte schliesslich am 3. postoperativen Tag entfernt werden.

3.3.2 Pleuraergüsse/ Pneumonien

4/10 Patienten entwickelten einen Pleuraerguss (40%), der jeweils im Rahmen der nach RFA stattgefundenen Resektion intraoperativ abgesaugt und anschliessend im Mikrobiologischen Institut untersucht wurde. Hierbei handelte es sich in 2/4 Fällen (50 %) um einen serösen Erguss von jeweils 400 ml und 700 ml Sekret, in den beiden letzteren Fällen um einen überwiegend hämorrhagisch erscheinenden Erguss von jeweils 400 ml sowie 500 ml Flüssigkeit. Bei 1/4 Patienten trat im späteren Verlauf innerhalb des mit RFA behandelten Lungenlappens eine Bronchopneumonie auf. In diesem Fall kam es über einen Zeitraum von 1 Woche zu intermittierendem Fieberspitzen bis 38.7 °C. In der intraoperativ gewonnenen Pleuraflüssigkeit liessen sich vergrünende Streptokokken, *Candida albicans* sowie *Candida glabrata* nachweisen. Nach Rücksprache mit dem Institut für Mikrobiologie wurde jedoch auf die Einleitung einer antimykotischen Therapie verzichtet, da keine entsprechende Klinik vorlag. Radiologisch stellte sich ein streifiges Infiltrat in dem behandelten Lungenabschnitt dar, woraufhin eine antibiotische Therapie mit Staphylex und Tavanic begonnen wurde.

Die histopathologische Untersuchung des im Z. n. Radiofrequenzablation befindlichen Lungenabschnitts ergab schliesslich die eitrige Bronchopneumonie mit ausgeprägter fibrinös- eitriger Pleuritis. Begleitend dazu war auch ein Anstieg der Entzündungsparameter post-RFA zu vermerken (Leukozyten bis 13 610 /ul und CRP bis 25.3 mg/dl zwei Tage nach RF- Ablation). Diese Werte normalisierten sich jedoch im weiteren Verlauf.

Unmittelbar post- ablationem auftretendes Fieber (\leq 12h) wurde nicht festgestellt, wobei zu erwähnen wäre, dass jeder Patient im Zusammenhang mit der RF- Intervention routinemässig eine single- shot Antibiose mit Cefazolin erhielt.

3.3.3 Post- RFA Fieber (≥ 12 h)

In 2/10 Fällen (20%) kam es am 1. postinterventionellen Tag zu intermittierenden Fieberspitzen bis 38.5 °C. Wegen der allerdings fehlenden klinischen Begleitsymptomatik wurde bewusst auf die Einleitung einer antibiotischen Therapie verzichtet und die Temperaturen waren bereits einen Tag später wieder normwertig.

Der Patient mit der oben beschriebenen Bronchopneumonie entwickelte erst im postoperativen Zustand Fieber bis zu 38.7 °C, begleitet von CRP- Werten bis 20.5 mg/dl (am 2. postoperativen Tag).

7/10 Patienten entwickelten während der 3 Tage zwischen Radiofrequenzablation und Operation eine Leukozytose mit Leukozytenzahlen $> 10\,000$ / μ l (70%). Die maximal erreichte Anzahl lag in einem Fall bei 17 630 / μ l am 2. post- RFA Tag. Gleichermassen machte sich bei diesen Patienten auch ein Anstieg des CRP- Werts bemerkbar, der sich innerhalb von 2 Tagen post- RFA im Bereich zwischen 0.4 und 32 mg/dl bewegte (Normwert < 0.4 mg/dl).

3.3.4 Weitere Komplikationen

Ein weiterer Patient (1/10) wies unmittelbar im Anschluss an die Intervention im linken Unterlappen (Segment 8) im Kontroll- CT ein **12 mm** messendes **Zwerchfellhämatom** auf, welches selbstlimitierend war und sich im Verlauf spontan zurückbildete. Ferner kam es, wie intraoperativ festgestellt werden konnte, in 2/10 Fällen zu einer nach RFA **minimal- diffusen Einblutung** in das behandelte Lungengewebe (20%), die jedoch ebenfalls keine weiteren therapeutischen Massnahmen nach sich zogen.

Bei einer Patientin mit bekannter kardialer Vorbelastung (absolute Arrhythmie in der Vorgeschichte) traten in der Nacht vom 1. post- RFA Tag thorakale Schmerzen auf, die von EKG- Veränderungen sowie einer Troponin- Erhöhung auf 4.0 ng/ml begleitet wurden. Die daraufhin durchgeführte Herzkatheteruntersuchung ergab einen blanden Befund und die Werte sowie Symptome normalisierten sich wieder rasch im weiteren Verlauf.

Ferner entstand bei derselben Patientin der Verdacht auf die Ausbildung einer **Atelektase** im behandelten Lungenlappen aufgrund einer hier bildmorphologisch zunehmenden intrapulmonalen Verdichtung. Im bronchoskopisch gewonnenen Sekret liessen sich **Candida albicans** sowie **Aspergillus fumigatus** nachweisen. Bakterien wurden nicht festgestellt.

Intensives Atemtraining und Inhalation mit Suprarenin verhinderten weitere Belüftungsstörungen. Der weitere Verlauf war mit stabilen Vitalparametern unauffällig und die Patientin konnte am 22. postoperativen Tag entlassen werden.

1/10 Patienten wurde im Verlauf aufgrund rezidivierender Lungenmetastasierung insgesamt 3x von uns radiofrequenzabladiert, jedoch nur im Zuge der ersten RFA operiert und das Gewebe histologisch untersucht. Folglich haben wir für diese Studie auch nur die pulmonale Läsion der 1. Ablation einer genauen Betrachtung unterzogen, während die anderen beiden Ablationen hierfür ausser Acht bleiben.

Postinterventionell gestaltete sich der Verlauf dieser ersten RF- Ablation regelrecht und ohne nennenswerte Komplikationen. Allerdings entwickelte der Patient im Zuge der Operation eine Subileus- Symptomatik mit Höhepunkt am 4. postoperativen Tag. Nach CT- sowie koloskopischer Untersuchung konnte die Diagnose einer pseudomembranösen Kolitis bei Clostridium difficile- Infektion gestellt werden. Das therapeutische Vorgehen beinhaltete die Anlage eines zentralen Venenkatheters und parenterale Ernährung für eine gewisse Zeit. Desweiteren wurde eine intravenöse Antibiotika- Therapie mit Metronidazol für 12 Tage eingeleitet, die anschliessend auf eine orale Therapie umgestellt wurde. Insgesamt konnte jedoch keine vollständige Rekonvaleszenz beobachtet werden, da die Durchfälle weiterhin mit einer Frequenz von 2-4/ Tag persistierten, begleitet von einem intermittierend geblähten Abdomen.

Darüberhinaus kam es beim selben Patienten **16 Tage nach Unterlappenresektion** links zusätzlich noch zu einer **Pneumonie-Entwicklung** im Bereich des linken basalen Lungenanteils. Unter i.v.- Antibiose über insgesamt 10 Tage war die klinische Symptomatik jedoch rasch rückläufig und der Patient konnte bei subjektivem Wohlbefinden und Fieberfreiheit am 17. postoperativen Tag entlassen werden.

3.4 Follow- up

Wie von verschiedenen Autoren (Lee et al., 2004; Schaefer et al., 2003; Steinke et al., 2003) empfohlen, führten auch wir Follow- up- Untersuchungen, bestehend aus einem kontrastverstärkten Thorax- CT nach 3, 6 sowie 12 Monaten postinterventionell durch. Je nach Länge des Beobachtungszeitraums einzelner Patienten wurden bis zu 2 Jahre post- RFA weiterhin in regelmässigen Abständen (5 - 8 Monate) CT- Kontrollen durchgeführt.

Die deutsche Expertengruppe RFA empfiehlt in der Nachsorge eine Kontrolle nach 3, 6, 9 und 12 Monaten. Sofern sich danach kein Rezidiv findet, werden weitere Kontrollen alle 6 Monate als ausreichend angesehen.

Bei allen 10 Patienten war die Verlaufskontrolle mithilfe der Computertomographie des Thorax möglich. In 1/10 Fällen konnte die Follow- up- Untersuchung jedoch aufgrund des frühen Todes der Patientin (4 Monate postinterventionell) nur 1x nach 3 Monaten stattfinden.

Der einzelne Patient wurde im Mittel über 18 Monate (3 – 24 Monate) weiter beobachtet.

Während des Beobachtungszeitraums wurden bei 3 Patienten (30%) insgesamt 5 pulmonale Rezidive festgestellt, die bei einem der Patienten mit Rektum- Ca, dem Patienten mit Sigma- Ca sowie dem Patienten mit dem Nierenzell- Ca aufgetreten waren.

4/5 dieser pulmonalen Rezidive wurden wiederholt mit RF- Ablation angegangen, im letzten Fall entschloss man sich zum ausschliesslich rein operativen Vorgehen.

Demnach erhielten 2/3 Patienten mit rezidierten Lungentumoren eine erneute RF-Ablation im Verlauf, wobei nur in 1 Fall eine erneute Operation im Anschluss an die Intervention folgte. Der dritte Patient unterzog sich insgesamt drei Mal einer Radiofrequenzablation in unterschiedlichen Lungensegmenten, wurde jedoch nur einmalig im Anschluss an die erste Ablation onkologisch reseziert. Folglich spielte für unsere Studie lediglich der Tumor der ersten RFA- Sitzung eine Rolle, da die letzteren beiden Ablation der histologischen Beurteilbarkeit nicht zur Verfügung standen.

Die stationäre Aufenthaltsdauer für die alleinige Durchführung der pulmonalen RFA ohne anschließende Resektion betrug bei diesen Patienten im Mittel 4,3 Tage (4- 5 Tage).

3/10 Patienten (30%) verstarben während des Beobachtungszeitraums nach jeweils 3, 9 sowie 24 Monaten postinterventionell aufgrund generalisierter Metastasierung.

Das Gesamtüberleben beträgt 2.5 Jahre postinterventionell 70% (7/10), das rezidivfreie Überleben ist ebenfalls mit 70% (7/10) anzugeben.

(s. hierzu Übersichtstabelle 12 "Patientenverzeichnis" im Anhang).

3.5 Pathologie/ Histologie der Ablationszone

Makroskopisch wies das resezierte Lungengewebe eine rötlich- braune Ablationszone auf, in deren Zentrum sich leicht verfärbtes Tumorgewebe darstellte, welches von einem dunkelrot imponierendem, hämorrhagischem Randsaum umgeben war (Abb. 3a).

Nach anschließender Fixation erschien der Tumor inmitten der braunen Ablationszone gräulich und der ihn umgebende Hämorrhagie- Saum stellte sich dunkelbraun dar (Abb. 3b).



Abb. 4: Pathologisches Erscheinungsbild von normalem (a) und fixiertem (b) Lungengewebe jeweils nach RF- Ablation einer kolorektalen Metastase (Adeno- Ca).

Bei der histologischen Untersuchung wies das Gewebe in den äusseren Bereichen der Ablationszone hämorrhagische Anteile auf, in denen eine verstärkte Anhäufung von Erythrozyten beobachtet werden konnte. Der hämorrhagische Saum wurde sowohl von einem interstitiellen als auch von einem alveolärem Ödem umgeben. In allen Fällen hob sich der Tumor als scharf demarkierter Gewebsbereich von den übrigen Strukturen innerhalb der Ablationszone ab. Die Standard- HE- Färbung brachte eine verstärkte Eosinophilie sowie ein sich zunehmend homogen darstellendes Zytoplasma zum Vorschein. Desweiteren waren die jeweiligen Zellgrenzen nur noch unklar zu definieren, was auf Geweberegression hinwies.

Dennoch legten Tumor- und Lungengewebe innerhalb des hämorrhagischen Saums eine noch erhaltene Gewebearchitektur offen, die eine mikroskopische Detailbetrachtung auf zellulärer Ebene zuließ (Abb.4a).

Je nach Tumor- Typ hatten die Zellen plump- ovale oder spindelförmige Kerne, die auf eine gering ausgeprägte Kern- Pleomorphie hindeuteten. Typischerweise zeigte sich ein zu Klumpen geformtes Chromatin sowie eine gut darstellbare Kern- Membran. In den Fällen mit höhergradig eingestuftem Malignomen konnten wir mitotische Strukturen im Zentrum der Ablationszone erkennen (Abb. 4b, 4c).

(s. auch Tab. 12 "Patientenverzeichnis" im Anhang).

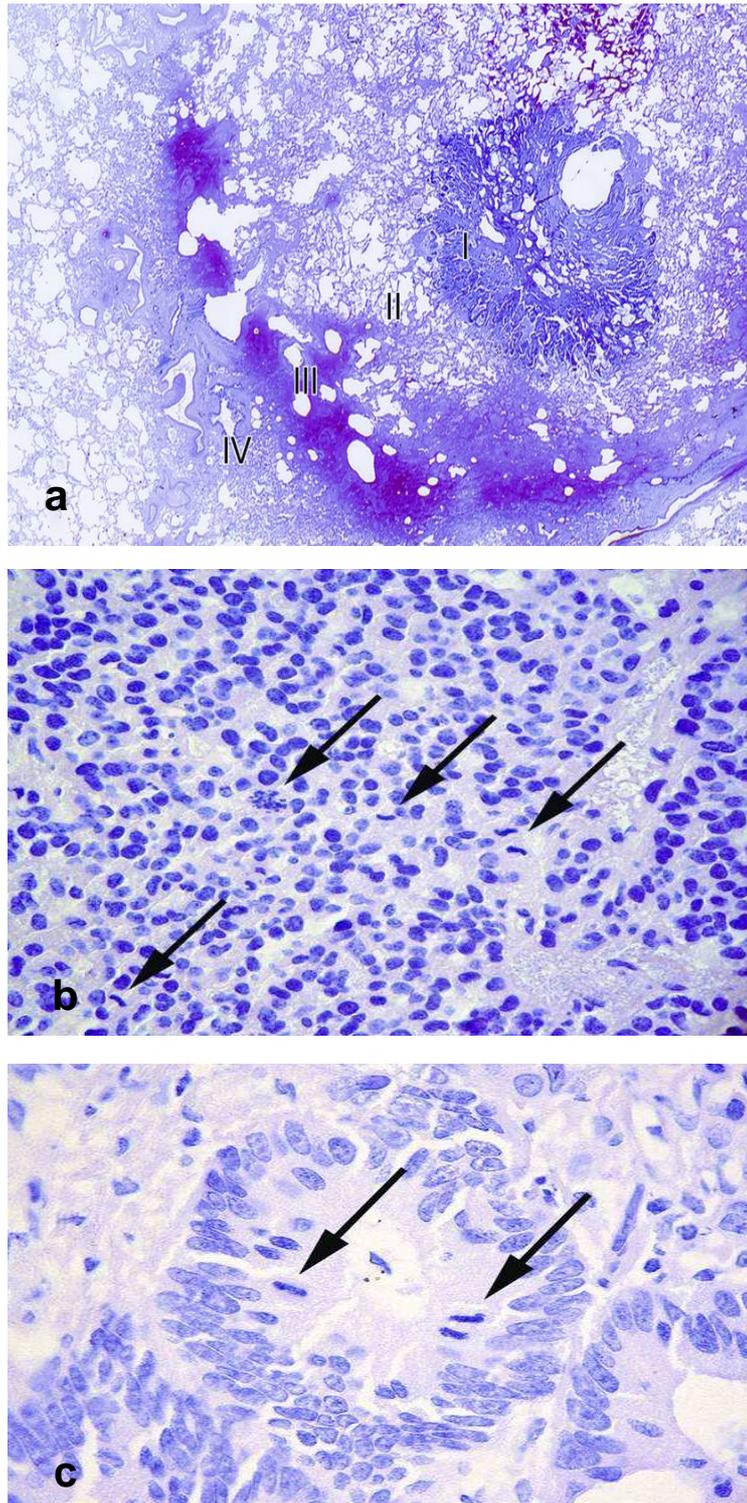


Abb. 5: Leichte Vergrößerung einer Ablationszone (a). Eine kolorektale Metastase eines Adeno- Ca's (I) wird von konzentrischen Zonen von abladertem, nicht- neoplastisch verändertem Lungengewebe (II), einem hämorrhagischen Ringsaum (III) sowie von Ödem (IV) umgeben. Eine höhergradige Vergrößerung zeigt die Histologie eines metastasierten Nebennieren- Ca's (b) sowie eines kolorektalen Adeno- Ca's (c) jeweils nach RF- Ablation. Trotz der erhaltenen Tumor- Architektur lässt sich eine Homogenisierung von Stroma, Zytoplasma und Chromatin sowie eine Eosinophilie beobachten. Wir verweisen insbesondere auf die sich bei beiden Fällen darstellenden mitotischen Strukturen (Pfeile).

Neutrophile Granulozyten infiltrierten lediglich die äussere Grenzfläche des abladierten Bereiches. Wir konnten feststellen, dass die Tumorzellen jeweils in Abhängigkeit vom Tumor- Typ entweder auf mesenchymale, epitheliale, neuroendokrine oder melanozytische Antigene reagierten. Gemäss dem histologisch eingeteilten Tumor- Grad färbte der Antikörper MiB1 (anti- Ki67) insgesamt 1- 25% der Tumor- Zellkerne an.

Da die Ablationszone ansatzweise jedoch noch immer verbliebene vitale Zellen wie auch proliferierendes Tumorgewebe in Standard- HE- Färbung aufwies, konnten somit die Kriterien für eine komplette Gewebsnekrose nicht erfüllt werden.

Auf ultrastruktureller Ebene stellte sich heraus, dass die Tumorzellen aller epithelialen Tumore eine geringfügige Anzahl von Organellen besaßen und eine Kondensation des Zytoplasmas darlegten. Darüberhinaus erschienen die Mitochondrien sowie die Kernmembran wie in Fragmente zerlegt, Autophagolysosomen konnten wir hierbei nicht beobachten.

Das Kernchromatin lag verklumpt vor und das Heterochromatin erschien zum grössten Teil kondensiert. Tono- oder Myofilamente konnten wir keine verzeichnen. Im Gegensatz zu den nicht mit RFA behandelten Tumorzellen wiesen die abladierten Tumorzellen auf ultrastruktureller Ebene sog. "apoptotic bodies" auf, die den Zelltod indizieren (Abb. 5a).

Die Charakterisierung des Tumorgewebes, sowie des sich im hämorrhagischen Randsaum befindlichen benachbarten Lungengewebes erfolgte anhand Doppel- Strang- Fragmentierung, wie im TUNEL festgelegt (Abb. 5b, 5c).

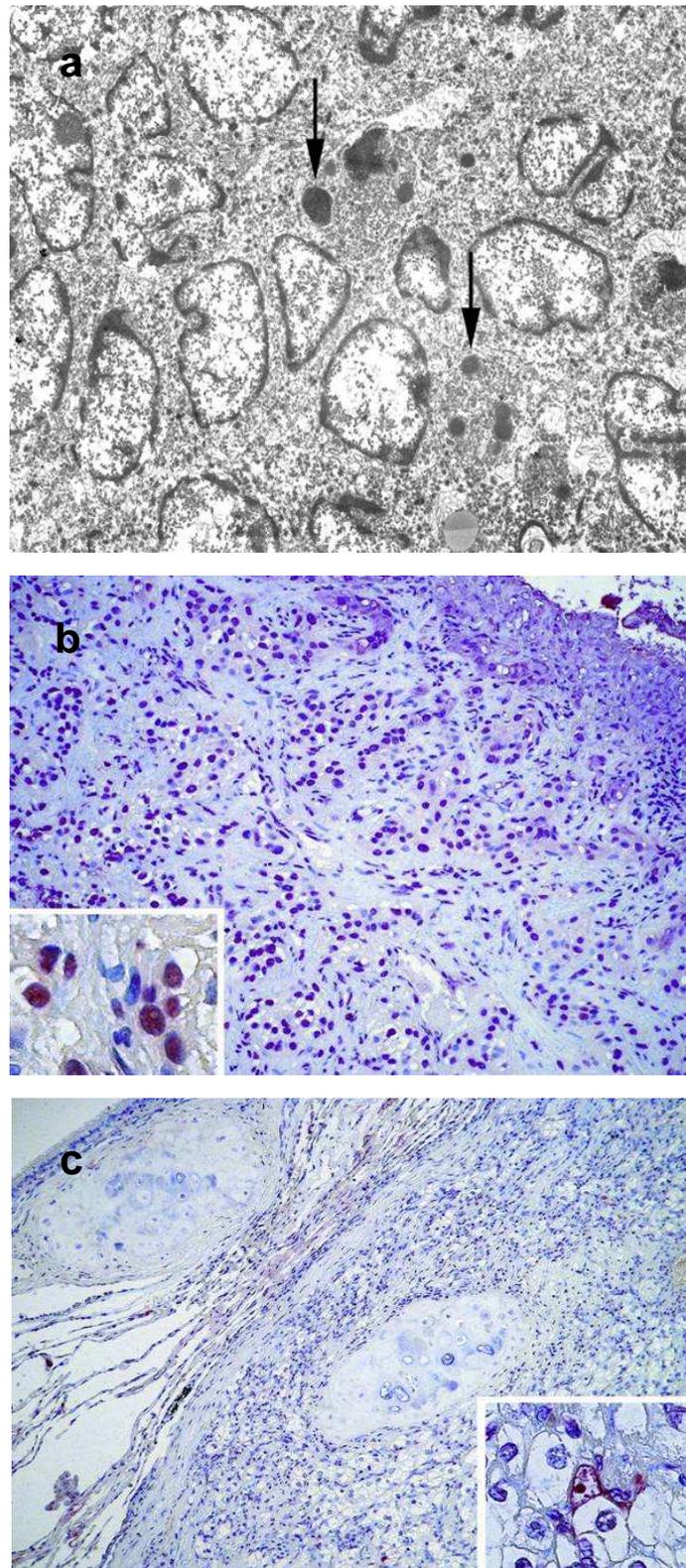


Abb. 6: Histologische Feinheiten auf subzellulärer Ebene von ablatiertem Tumorgewebe eines metastasierten kolorektalen Adeno- Ca's (a). In allen Zellen lässt sich sowohl eine Kondensation des Zytoplasmas als auch eine Fragmentierung der Kernmembran beobachten. Apoptotische Körperchen sind mit Pfeilen markiert. RF- ablatierte Tumorzellen eines metastasierten Nierenzell- Ca's weisen eine hohe Dichte an TUNEL- positiven Kernen auf (b), wohingegen im Fall einer nicht mit RF- Ablation angegangenen Metastase nur sehr wenige TUNEL- positive Kerne zu finden sind (c).

Gemäss pathologischen Untersuchungen war es möglich, die Ablationszone in 4 weitere konzentrische Zonen zu subklassifizieren. Hierbei beinhaltete die innere Zone (I) Tumorgewebe, welches eine DNA- Fragmentierung aufwies. Diese Zone (I) wurde von einer intermediären Zone (II) umgeben, die aus nicht-neoplastischem Lungengewebe bestand, jedoch ebenfalls eine Fragmentierung der DNA zeigte. Die so beschriebene Zone (II) lässt sich mit dem Sicherheitssaum bei der Ablation gleichsetzen. Der minimale Durchmesser der intermediären Zone betrug in Abhängigkeit von der unmittelbaren Nachbarschaft zu Gefässen 0 - 14 mm, wobei 0 mm für einen nicht vorhandenen Sicherheitsabstand sprachen. Bei 3/12 abladierten Tumoren konnten wir keinen adäquaten Sicherheitssaum feststellen (25 %).

Eine äussere Zone (III), die in etwa dem hämorrhagischen Ring entsprach (2 – 5 mm), enthielt sowohl entzündliche als auch nicht- neoplastisch veränderte epitheliale und mesenchymale Zellen, die sich durch eine Abnahme in der DNA-Fragmentierung auszeichneten. Die alles umgebende Zone (IV) entsprach ödematösen Gewebsveränderungen (1 – 2 mm), wobei eine Fragmentierung der DNA praktisch nicht mehr vorkam.

Sowohl die DNA- Fragmentierung, die durch TUNEL- Untersuchungen bestimmt wird, als auch die elektronenmikroskopisch darstellbaren sog. “apoptotic bodies” zeigen den in Gang befindlichen Prozess des Zelltods an.

Demzufolge gingen wir bei in Zone I und II gelegenen Zellen von einer kompletten Ablation aus, wohingegen in den Zonen III und IV aufgrund oben beschriebener Tatsachen eine vollständige Ablation nicht sicher angenommen werden konnte.

Basierend auf den Ergebnissen der TUNEL- sowie der elektronmikroskopischen Untersuchungen, konnten wir in 11/12 Fällen eine komplette Ablation des Tumorgewebes verzeichnen (91.6 %), obwohl bei einigen mit HE gefärbten Abschnitten ein Muster vital verbliebener Zellen zurückblieb.

Bei insgesamt 9/12 Tumoren konnten wir einen Sicherheitssaum ausmachen (75 %), der bei 3/12 Tumoren (25 %) fehlte.

Bei 1/12 Tumoren stellte sich die Ablation im Nachhinein als unvollständig heraus (8.3 %). Hierbei handelte es sich jedoch um eine kolorektale Metastase in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer pulmonalen Segmentarterie (Gefässdurchmesser 3 mm), die gezwungenermassen ohne Sicherheitsabstand ablatiert werden musste. Hinzu kam, dass ausserhalb des komplett ablatierten Bereiches bereits eine lymph- sowie Gefässinvasion von vitalem Tumorgewebe stattgefunden hatte (Abb. 6).

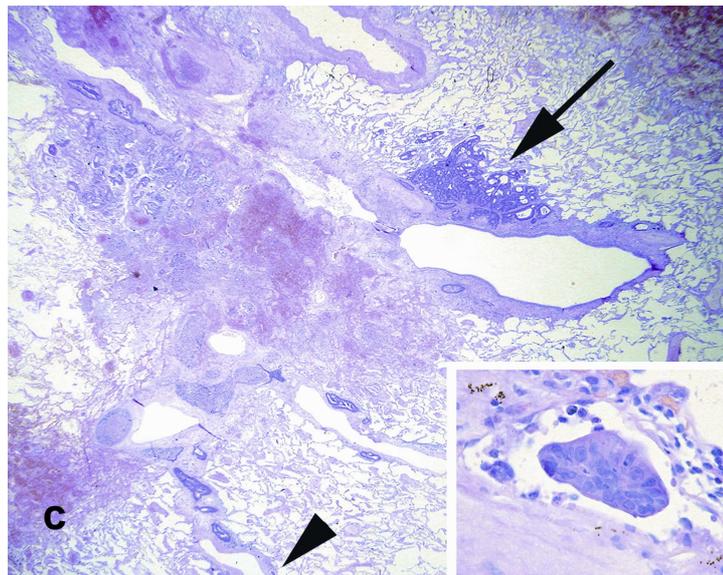
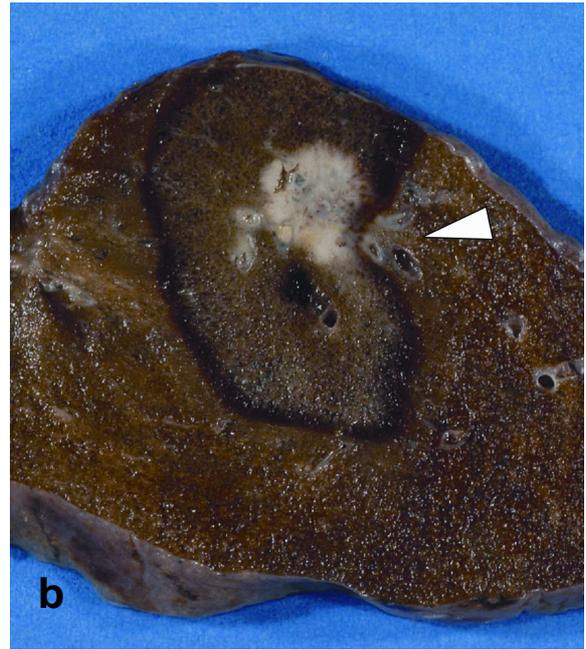


Abb. 7: Inkomplette RF)- Ablation einer kolorektalen Metastase eines Adenokarzinoms. Vor Beginn der Ablation zeigt die Abb. 6a in der CT- Bildgebung den unmittelbaren Kontakt der Metastase zu einer benachbarten pulmonalen Segmentarterie (a). Darstellung der den Tumor umgebenden Ablationszone in fixiertem Lungengewebe (b). In mit Hämatoxylin- Eosin gefärbten Abschnitten (c) dieser Lokalisation (unmittelbare Nähe des Tumors zu pulmonalen Gefässen), zeigt sich ausserhalb des konzentrischen, hämorrhagischen Teils der Ablationszone sowohl Tumorgewebe, das in benachbartes Lungengewebe einwächst (Pfeil), als auch eine angioinvasive Tumorpheriferation.

3.6 Effekt der RF- Ablation auf das Immunsystem

Da der Effekt der RFA auf das menschliche Immunsystem bei Tumorpatienten ein bislang weitgehend unerforschtes Gebiet darstellt, wurden bei 9/10 Patienten in regelmässigen Abständen vor und nach RF- Ablation Blutproben abgenommen und im Institut für Immunologie der Universität Tübingen untersucht. Die Analyse dieser Blutproben zielte hierbei auf die Beantwortung zweier Fragestellungen ab. Dies waren zum einen, ob eine CD8⁺ T- Zell Aktivierung gegen Patienten- relevante, Tumor- assoziierte Antigene nach RF- Ablation stattgefunden hat und zum anderen, ob es hierdurch zu einer Rekrutierung bzw. Induktion Tumorantigen- spezifischer Antikörper (B- Lymphozyten) gekommen ist.

Die Untersuchung hinsichtlich einer T- Zell Induktion konnte bei 3/9 Patienten (33%) nicht durchgeführt werden. Dies lässt sich darin begründen, dass in einem Fall die Patientin innerhalb kurzer Zeit nach der RFA verstarb und eine Detektion von induzierten T- Zellen erst in einem Zeitrahmen von 3-6 Monaten post- ablationem überhaupt möglich wird. Im zweiten Fall handelte es sich um pulmonale Metastasen eines fibromyxoiden Sarkoms, dessen Tumorantigene für die Durchführung eines T- Zell Assays nicht ausreichend bekannt waren, um die Tumor- spezifische Zellantwort analysieren zu können und im dritten Fall wurden die Blutentnahmen aufgrund eines organisatorischen Problems unvollständig entnommen.

Bei den verbliebenen 6/9 Patienten (67%) konnte ein T- Zell Assay durchgeführt werden (Interferon-gamma ELISPOT nach in vitro Kultur von PBMC mit synthetischen Peptiden, die beschriebene T-Zell Epitope darstellen), da die hierfür erforderliche HLA- Klasse I Kompatibilität (HLA- A1,- A2⁺, -A3, -B7 oder -B8) jeweils gegeben war. Jedoch konnte für keine der hiervon untersuchten Proben (0/ 6) eine CD8⁺ T- Zell Induktion nach RF- Ablation nachgewiesen werden.

Insgesamt betrachtet konnten wir somit für keinen der untersuchten Patienten ein positives Ergebnis hinsichtlich einer detektierbaren T- Zell Induktion, bzw.

einem Anstieg bereits vorhandener und gegen den Tumor gerichteter T- Zellen nach pulmonaler RF- Ablation verzeichnen.

Der Frage hinsichtlich einer stattgefundenen Induktion von Antikörpern konnte bei 4/9 Patienten (44%) nicht näher nachgegangen werden, aufgrund des baldigen Versterbens in dem einen Fall sowie infolge der Tumor-assoziierten unbekanntem Antigene des fibromyxoiden Sarkoms. Bei den letzten beiden Patienten war es wegen einer technischen Geräteproblematik nicht mehr möglich gewesen, eine adäquate Blutuntersuchung hinsichtlich induzierter Antikörper durchzuführen.

Demzufolge konnten nur 5/9 Patienten (56%) einer eingehenden Untersuchung unterzogen werden. Hiervon wiesen 4/5 Patienten (80%) bereits vor RF- Ablation Antikörper gegen getestete Tumorantigene auf. Allerdings konnten die Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Ablation bei 3/5 Patienten (60%) keine Induktion von neuen Antikörpern bzw. auch keinen Anstieg der bereits vorher existierenden Antikörper- Reaktivität nachweisen.

Lediglich bei 1/5 Patienten (20%) kam es in der Serumprobe nach 13 Monaten post- RFA zu einer Zunahme der Antikörper- Reaktivität gegen das Tumorantigen SSX2. Die Grunderkrankung dieses 60- jährigen Patienten war ein hepatisch sowie pulmonal metastasiertes Adeno- Ca des Sigmas (initiales Tumorstadium: pT3, pN0, pM1(Hepar), G3, R0).

In einem weiteren Fall (1/5 Patienten) zeigte sich nach ca. 14 Monaten post-ablationem ein Anstieg von bereits vor RFA vorhandenen Antikörpern gegen das Antigen HDAC5 (Histon Deacetylase-5). Eine Induktion neuer Antikörper wurde bei diesem Patienten allerdings nicht beobachtet. Bei diesem 75- jährigen Patienten handelte es sich um ein hochdifferenziertes, primäres Adeno- Ca der Lunge, mit Lokalisation im linken Unterlappen (Tumorstadium: pT1, pN2, M0, R0, G1).

Schlussfolgernd konnten wir keinerlei Aktivierung von immunologischen T- Effektor Zellen nach pulmonaler RF- Ablation unter den 6/9 analysierbaren Fällen (67%) ausmachen.

In Bezug auf eine Rekrutierung von Antikörpern wurde bei 1/5 untersuchten Patienten (20%) nach 13 Monaten post- RFA eine positive Antikörper- Antwort

gegen das Tumorantigen SSX2 festgestellt (Patient mit metastasiertem Sigma-Ca), für einen weiteren Patienten (1/5) konnte ein Anstieg bereits existierender Antikörper gegen das Antigen HDAC5 vermerkt werden (Patient mit primärem Adeno- Ca der Lunge).

Die Induktion von Tumorantigen- spezifischen Antikörpern deutet somit darauf hin, dass durch die RF- Ablation tatsächlich, zumindest bei einigen Patienten, eine Aktivierung des Immunsystems erreicht werden kann. Um diese Ergebnisse zu untermauern, bedarf es weiterführenden Untersuchungen.

Unsere **Definition** einer **R0- Ablation** im histologisch untersuchten Gewebe:
Durch RF- Energie erzielter Sicherheitssaum von $\geq 0.5\text{cm}$ zu allen Seiten des Tumors.

Patienten-Nr. / Lage der abladierten Herde	Tumogrösse im CT vor Ablation	max. Ablationszone (Groundglass) im CT sofort nach Ablation	tatsächliche Grösse der Ablationszone im Resektat (histologisch)	Anzahl der Applikationen pro RFA-Sitzung	benötigte Positionierungen innerhalb einer Applikation	maximale/ durchschnittliche Leistung (in Watt)	Applikationsdauer	Komplikationen
1/ RFA von 2 Herden in einer Sitzung/ rechter UL (S9 + S6)	1. Herd (S9): • 1.6 cm 2. Herd (S6): • 1.1 cm	1. Herd (S9): 3.6 x 2.5cm 2. Herd (S6): 4.1 x 2.9 cm.	max. Ausdehnung 1. Herd: 6.7 cm; 2. Herd: 3.8 cm.	2 Durchgänge (pro Herd je einen Durchgang)	1	1. Herd (S9): • 105/ 84 2. Herd (S6): • 95/ 65	1. Herd: • 23min 2. Herd: • 13min	nach RFA vom 2. Herd in S6 Auftreten kleinerer Hämorrhagien ; am nächsten Tag post-RFA Fieber
2/ linker UL (S6)	1.9 x 1.8 cm	6.2 x 4.1 cm.	max. Ausdehnung: 2.3 cm.	2 Durchgänge	1 pro Durchgang	1. Applikation: 104/ 101 2. Applikation: 101/ 100	1. Durchgang -14 min 2. Durchgang -9 min	am Abend nach RFA verspäteter Pneumothorax (drainagepflichtig)
3/ rechter UL	0.8 cm (Durchmesser)	4.7 x 2.1 cm.	max. Ausdehnung: 3.5 cm.	2 Durchgänge	1. Durchgang: -multiple, wegen Ausweichen des Herdes 2. Durchgang: - eine	1. Applikation: 105/ 82 2. Applikation: 134/ 125	1. Durchgang -5 min 2. Durchgang -10 min	hämorrhagischer Erguss (intraoperativ festgestellt)
4/ linker UL (S8)	1.1 x 0.8 cm	3.9 x 2.1 cm.	max. Ausdehnung: 3.5 cm.	1 Durchgang	4	100/ 68	13 min	unmittelbar danach kleiner Pneumothorax (8mm) , der von allein wieder verschwand; Zwerchfellhämatom (12mm) - selbstlimitierend
5/ linker UL (S6) 1. RFA	1.08 x 1.03cm	4.4 x 2.7 cm.	max. Ausdehnung: 3.3 cm.	1 Durchgang	multiple, wegen Ausweichen des Herdes vor der Nadel	125/ 113	20 min	unmittelbar danach minimale Hämorrhagie und Ödem nachweisbar → keine Intervention

Tabelle 8: RFA- Übersichtstabelle I

Patienten-Nr./ Lage der abladierten Herde	Tumorgröße im CT vor Ablation	max. Ablationszone (Groundglass) im CT sofort nach Ablation	tatsächliche Größe der Ablationszone im Resektat (histologisch)	Anzahl der Applikationen pro RFA-Sitzung	benötigte Positionierungen innerhalb einer Applikation	max./ durchschnittliche Leistung	Applikationsdauer	Komplikationen
5/ linker OL (S1) 2. RFA	0.7 x 0.7 cm (Durchmesser)	4.6 x 2.6 cm.	max. Ausdehnung: 3.3 cm.	1 Durchgang	multiple- da exaktes Platzieren wegen kleiner Herdgröße schwierig	100/ 89	12 min	keine
6/ rechter OL	4.7 x 4.2 x 4.5 cm	7.5 x 7.1 cm.	max. Ausdehnung: 7.3 cm.	7 Durchgänge	insgesamt 9 Repositionierungen bei 7 Applikationsdurchgängen	160/ 113	1.) 12 min 2.) 12 min 3.) 6 min 4.) 12 min 5.) 8 min 6.) 12 min 7.) 6 min	nach dem 5. Durchgang basale Atelektasen bds. erkennbar; kleiner Pleuraerguss post- RFA→ nicht interventionsbedürftig
7/ linker UL (S9)	0.5 cm (Durchmesser)	5.4 x 3.4 cm.	max. Ausdehnung: 3.5 cm.	1 Durchgang	3	155/ 94	15 min	basale Dystelektasen im CT nachweisbar; kurzfristig post- RFA-Fieber
8/ linker UL (S10)	3.2 x 3.5 cm	7 x 4.5 cm.	max. Ausdehnung: 7 cm.	5 Durchgänge	bei 5 Durchgängen insgesamt 3 Repositionierungen	160/ 97 (bei allen fünf Durchgängen)	1.) 20 min 2.) 12 min 3.) 17 min 4.) 8 min 5.) 18 min	diffuse Einblutung post-interventionell; Pleuraerguss → Ø Intervention
9/ linker OL (Lingula) 1. RFA	1.5 x 0.9 cm	4.9 x 3.7 cm.	max. Ausdehnung: 2.9 cm.	2 Durchgänge	1; insgesamt 2 verschiedene Positionierungen	max. 110 (pro Applikation)	1.) 11 min 2.) 11 min	keine
10/ rechter OL (S 1)	1.9 x 1.3 cm	3.5 x 2.4 cm	max. Ausdehnung: 3.7 cm.	4 Durchgänge	1; insgesamt 4 verschiedene Positionierungen	max. 50W (bei allen Durchgängen)	1.) 10 min (7+3 min) 2.) 5 min 3.) 3 min 4.) 3 min	Pneumothorax-entstehung unmittelbar post- RFA (1.3 cm)→ Entlastung mittels Thoraxdrainage (12 french) wurde erforderlich

Tabelle 9: RFA- Übersicht II

Patienten-Nr./ Alter/ Geschlecht	abladiert Tumor typ	Resektat	Resektionsstatus	Tumor-Durchmesser (im CT) prä- RFA	Durchmesser Tumorresiduum (im Resektat) post- RFA	Grösse der RFA-Zone (im Resektat)	Ablationsstatus	Tumoransprechen auf RFA (Apoptoseanalysen)
1/ 28/ w	2 Metastasen eines Nebennierenrinden- Ca's	rechter Unterlappen	Rx (Pleura über einer RFA und Tumor im Rahmen der Entnahme ingerissen)	1. Metastase (Seg.9): 1.6cm 2. Metastase: (Seg.6): 1.1cm	→ 1.2cm → 0.9cm	1. Läsion: 6.7cm 2. Läsion: 3.8cm	R0- Ablation; im Parenchym ausreichender RFA-Sicherheitsaum von 0.6 bis 1.2cm	TUNEL- Assay und EM: Tumorgewebe in Apoptose
2/ 48/ w	Metastase eines low grade fibro-myxoiden Sarkoms (Evans-Tumor)	linker Unterlappen	R0	2.1cm	1.8 cm	≤ 2.3cm	R0- Ablation; ausreichender RFA-Sicherheitsaum von 0.7 bis 2.3cm	TUNEL- Assay und EM: Tumorgewebe in Apoptose
3/ 58/ w	Metastase eines Adeno-Ca's des Kolons	Unterlappenteilresektat rechts	R0	0.8cm	→ 0.8cm	≤ 3.5cm	Rx- Ablation; kein ausreichender induzierter Sicherheitsaum	TUNEL- Assay und EM: Tumorgewebe unvollständig in Apoptose
4/ 60/ m	Metastase eines nodulären Melanoms	Ober- und Unterlappenteilresektat links	R0	1.1cm	→ 0.8cm	≤ 3.5cm	R0- Ablation; RFA- Randsaum min. 0.6cm breit	keine EM; TUNEL- Assay: Tumorgewebe in Apoptose
5/ 69/ m 1. RFA	Metastase eines Adeno-Ca's des Rektums	linker Unterlappen	R0	1.5cm	1.1cm	max. 3.3cm	R0- Ablation; RFA- Randsaum min. 0.5cm breit	TUNEL- Assay und EM: Tumorgewebe in Apoptose
2.RFA von Patient Nr.5	2. Metastase des kolorektalen Adeno-Ca's	linker Oberlappen	R0	0.7cm	0.5cm	3.3cm	R0- Ablation; RFA- Randsaum von 0.6 bis 1.5cm	TUNEL- Assay und EM: Tumorgewebe in Apoptose

Tabelle 10: Pathohistologische Effizienz der Lungen-RFA in der Studie (I)

Patienten-Nr./ Alter/ Geschlecht	abladiertes Tumortyp	Resektat	Resektionsstatus	Tumor-Durchmesser (im CT) prä- RFA	Durchmesser Tumorresiduum (im Resektat) post- RFA	Grösse der RFA-Zone (im Resektat)	Ablationsstatus	Tumoransprechen auf RFA (Apoptoseanalysen)
Patienten-Nr./ Alter/ Geschlecht	primäres bronchiolo-alveoläres Adeno- Ca rechte Lunge	rechter Ober- und Mittellappen	R0	4.7 x 4.2 x 4.5cm	4.2 cm	max. 7.3 cm im Durchmesser	Rx- Ablation; Tumorgewebe bis an den äussersten Rand der RFA- Zone reichend (Randsaum unzureichend)	TUNEL- Assay und EM aufgrund nekrobiotischer Gewebeveränderungen nicht hinsichtlich Apoptosen analysierbar
7/ 60/ m	Metastase eines Sigma- Ca's (Typ Adeno- Ca)	linker Unterlappen	R0	0.5cm	0.6cm	ca. 2cm	R0- Ablation; ausreichend induzierter Sicherheitsaum	keine Spezialmethoden durchgeführt
/ 75/ m	primäres Adeno- Ca linke Lunge (tubulo-papillärer Typ)	linker Unterlappen	R0	3.3cm	2.7cm	7cm	R0- Ablation; Tumor überschreitet jedoch kleinherdig die Hämorrhagiezone der RFA-Läsion	TUNEL- Assay: Tumorgewebe in Apoptose
9/ 72/ m	Metastase eines Nierenzell- Ca's	Unterlappen links und atypische Resektion Lingula	R0	1.1cm	1.0cm	max. 2.9cm	R0- Ablation (Tumorknoten hier bereits konventionell-histopathologisch devitalisiert); guter RFA- Saum	TUNEL- Assay: Tumorgewebe in Apoptose
10/ 74/ m	Metastase eines Adeno- Ca's des Rektums	atypische Resektion rechter Ober- und Mittellappen	R0 (min. Abstand zum Absetzungsrand 1.3cm)	1.9 x 1.3cm	1.5 x 1.3 x 1.2cm	3.7cm	R0- Ablation (betont zentral); ausreichend induzierter RFA- Randsaum	keine EM, kein TUNEL- Assay

Tabelle 11: Pathohistologische Effizienz der Lungen-RFA in der Studie (II)

4 Diskussion

4.1 *Bisheriger Stand der Wissenschaft hinsichtlich Radiofrequenzablation (RFA)*

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein minimal- invasives Verfahren zur lokalen Tumortherapie und hat sich während der letzten Jahre bei der Behandlung nicht operabler primärer und sekundärer Lebertumoren zunehmend etabliert (Buscarini et al., 2005; Iannitti et al., 2002; Gazelle et al., 2000; Wood et al. 2002; Furley et al., 2000; Lencioni et al., 1998; Mirza et al., 2001; Solbiati, 1998; Machi et al., 2001; Curley, 2003; Livraghi et al., 2003).

Desweiteren konnte die Einsatzmöglichkeit der RFA im Rahmen extrahepatischer Tumorentitäten bereits erfolgreich demonstriert werden (Livraghi et al., 2001; Solbiati et al., 2001; Callstrom et al., 2002; Dupuy et al., 2001; Gervais et al., 2003; Dupuy et al., 2000; Jeffrey et al., 1999; Siperstein und Gitomirski, 2000; Rosenthal et al., 1995; Wood, 2002; Anzai et al., 1995; Gandhi und Dupuy, 2005; Fernando et al., 2005; Gillams, 2005).

So konnte die Radiofrequenzablation vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des Tumoransprechens in der Behandlung von Hirn- (Anzai et al., 1995) und Knochenmetastasen (Goetz et al., 2004) aufzeigen, sowie sich bei der Therapie von renalen (Zlotta et al., 1997) und retroperitonealen Tumoren (Lewin et al., 1998) bewähren.

Dies konnte inzwischen auch für die Therapie primärer Mammakarzinome (Izzo et al., 2001) sowie differenzierter Schilddrüsen- Malignome (Dupuy et al., 2001) gezeigt werden.

Aufgrund der bisher vorliegenden Behandlungserfolge der Radiofrequenzablation, ist eine Erweiterung der Indikationsstellung auf weitere Organe erstrebenswert. Insbesondere der Lunge als zweithäufigstem Metastasierungsorgan nach der Leber (Nguyen et al., 2005; Dienemann et al., 2004) wird diesbezüglich grosses Interesse beigemessen. Nahezu alle malignen Tumore metastasieren mit einer Häufigkeit von 20 – 54% in die Lunge (Reitmeier et al., 1999).

Die ersten tierexperimentellen Studien zur pulmonalen RF- Ablation wurden von Goldberg et al. 1995 in normalem Lungenparenchym und 1996 in einem Tumormodell beschrieben (Goldberg et al., 1995; Goldberg et al., 1996), worin die technische Durchführbarkeit der RFA an der Lunge demonstriert werden konnte.

Experimentelle Studien an Hasen, die sich mit den pathologischen Veränderungen an der Lunge nach RFA beschäftigten, konnten zeigen, dass Lungentumore effektiv ablatiert werden können und dass das umgebende Lungenparenchym dabei kaum Schäden davonträgt (Putman et al., 2000; Goldberg et al., 1996).

Kishi et al, die in ihrem Tierexperiment gesunde Hasenlungen verwendeten, zeigten, dass sich 4 Stunden nach RFA in der histopathologischen Untersuchung eine akute Hämorrhagiephase sowie eine Gewebsnekrose bildet, die die gesamte Ablationszone einnimmt. 8 Wochen nach RFA konnten fibröse Veränderungen nachgewiesen werden, wobei bemerkenswerterweise sowohl das unmittelbar angrenzende Lungenparenchym wie auch entfernteres Gewebe von den Strukturveränderungen verschont blieb. In dieser Studie waren die durch RFA hervorgerufenen Koagulationsareale groß genug, um die Effizienz der Radiofrequenzablation zu beweisen. Durch die Intervention hervorgerufene Nebenwirkungen wie beispielsweise ein Pneumothorax, waren vernachlässigbar gering (Kishi et al., 2005).

Die erste Radiofrequenzablation von Lungentumoren am Menschen wurde von Dupuy et al. im Jahr 2000 beschrieben und lieferte hinsichtlich seiner drei, in die Studie integrierten Patienten, recht erfolgreiche Ergebnisse in Bezug auf den erzielten Ablationsgrad (Dupuy et al., 2000). Im Lauf der Zeit haben sich immer mehr Studien mit der Radiofrequenzablation pulmonaler Malignome befasst und äusserst vielversprechende Ansätze hinsichtlich der Ansprechrate von primären sowie sekundären Bronchialkarzinomen hervorgebracht (Herrera et al., 2003; Suh et al., 2003; Lee et al., 2004; Steinke et al., 2004; Akeboshi et al., 2004; Yasui et al., 2004; Fernando et al., 2005; Ambrogi et al., 2005; Gandhi et Dupuy, 2005). Es konnte gezeigt werden, dass gerade intrapulmonale Neoplasien der Thermoablation besonders gut zugänglich sind, da das umgebende luftgefüllte Lungenparenchym als guter Isolator einem

Temperaturabtransport entgegen wirkt (Steinke et al., 2003; Goldberg et al., 1996; Goldberg et al., 1995) und die applizierte Wärme sich im Tumoreal konzentrieren kann, um die im besten Fall entstehende Koagulationsnekrose zu erzeugen.

Somit ließ sich in zahlreichen Studien die technisch erfolgreiche Durchführbarkeit der pulmonalen RFA auch bei menschlichen Tumoren demonstrieren (Belfiore et al., 2004; van Sonnenberg et al., 2005; Yamamoto et al., 2004), was im Wesentlichen im physikalischen Effekt des Dichteunterschieds zwischen Tumorgewebe und menschlichem Lungengewebe begründet liegt.

Die Aussagekraft bisheriger Studien zur pulmonalen RF- Ablation beschränkt sich auf die Zielgrößen technische Durchführbarkeit, Komplikationen und technische Effektivität. Die technische Effektivität beschreibt, inwieweit eine lokale Tumorkontrolle erzielt werden kann (Hosten et al., 2003).

Aktuell bewegt sich die Evaluierung hinsichtlich der Sicherheit sowie Effektivität der pulmonalen RF- Ablation auf der Ebene von Phase II- Studien (Suh et al., 2003; Lee et al., 2004). In der überwiegenden Anzahl der Studien wurde die lokale Tumorkontrolle bisher allein anhand von CT- Verlaufskontrollen evaluiert (Suh et al., 2003; Jin et al., 2004).

Allerdings lassen sich bis zum heutigen Zeitpunkt nicht allzu viele Publikationen zu großen Effektivitätsstudien hinsichtlich der Lungenradiofrequenzablation finden (Jassem et al., 2000; Solbiati et al., 2001; Callstrom et al., 2002; Putnam et al., 2002; Dupuy et al., 2000; Herrera et al., 2003; Steinke et al., 2002; Sewell et al., 2000), was die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen ersichtlich werden lässt. Ein Hauptproblem stellt hierbei vor allem die Frage dar, wie das Tumorsprechen nach RFA adäquat untersucht und bewertet werden kann. Insbesondere histologische Beurteilungen der gesamten Ablationszone wurden bisher nur im Einzelfall vorgenommen (Schaefer et al., 2003; Nguyen et al., 2005).

Diese publizierten Einzelfallberichte, die die grundlegenden histopathologischen Gewebeveränderungen post- RFA untersuchen, reichen nicht aus, um die

Möglichkeiten und Grenzen des Verfahrens aus histologischer Sicht ausreichend aufzuzeigen.

Schlussfolgernd lassen die publizierten Daten nach pulmonaler RF- Ablation zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine onkologische Wertung zu, da die durchgeführten Studien durch kleine Patientenskollektive und ein limitiertes Follow- up charakterisiert sind. Eine lediglich begrenzte Anzahl von Studien stützen sich bislang auf ein Kontingent von über 10 Patienten (Akeboshi et al., 2004; Gadaleta et al., 2004; King et al., 2004; Lee et al., 2004; Yasui et al., 2004) sowie einen Beobachtungszeitraum von über einem Jahr (King et al., 2004; Lee et al., 2004).

Somit ist aufgrund der aktuell vorliegenden Daten keine ausreichend valide Bewertung von Langzeitergebnissen der RFA im Kontext intrapulmonaler Neoplasien möglich.

4.2 Thermische Limitationen der RFA und ihre Systemverbesserung im Lauf der Zeit (am Beispiel der etablierten RF- Ablation bei der Leber)

Bei den handelsüblichen monopolaren RF- Systemen fließt der Strom mit einer Frequenz von 375-480 kHz in einem geschlossenen Kreislauf, der sich aus dem Generator, grossen, auf der Körperoberfläche platzierten Neutralelektroden sowie dem Patienten zusammensetzt (Rhim et al., 2001; Pereira et al., 2004). Auf diese Art und Weise wird im Gewebe vom Patienten ein elektrisches Feld geschaffen (Rhim et al., 2001). Die relativ hohe Dichte des in der Umgebung der RF- Elektrode erzeugten elektrischen Felds löst eine Ionenbewegung im Zielgewebe aus, das in unmittelbarer Nähe des nicht- isolierten Nadelabschnitts liegt (Rhim et al., 2001). Somit wird sichergestellt, dass sich die generierte Wärme in der direkten Umgebung der RF- Elektrodenspitze fokussiert (Rhim et al., 2001).

Die elektrische Leitfähigkeit und damit der Stromfluss sind abhängig vom Widerstand des Gewebes. Werden nun zu hohe Temperaturen zu schnell

erreicht, steigt der Widerstand ebenfalls stark an und reduziert dadurch die Wärmekonduktion im Gewebe. Dies führt nachfolgend dazu, dass die Grösse der zu erzeugenden Nekrose limitiert wird, was einer erfolgreichen Ablation entgegenwirkt.

Übersteigt die vom RF-System induzierte Temperatur 90 °C, kommt es zur Verkochung, die eine Erhöhung der Impedanz im Gewebe nach sich zieht und somit zu einer Minderung der applizierten Energie führt. Bei Temperaturen von gar mehr als 105 °C stellt sich der Effekt der Gasbildung sowie Karbonisation ein, was letztendlich sowohl Durchführung als auch Beurteilung der RFA unmöglich werden lässt (Pereira et al., 2003).

Das Ziel einer erfolversprechenden RF- Ablation besteht demnach darin, in der Umgebung der innerhalb der Neoplasie platzierten Aktiv-Elektrode eine solch hohe Energie zu applizieren, dass es zu einer Gewebeerhitzung mit einem Temperaturoptimum zwischen 65 und 90 °C kommt, die den Zelltod mit Ausbildung einer fokalen Koagulationsnekrose zur Folge hat. Zusammenfassend gilt, den frühzeitigen Widerstandsanstieg im Gewebe bei der RFA zu vermeiden.

Diese Effekte waren beispielsweise dafür verantwortlich, dass in den 90er Jahren ein maximaler Nekrosedurchmesser von gerade mal 1.6 cm mit einfachen Elektroden erzielt werden konnte, wodurch die klinische Anwendung des RFA- Verfahrens eine deutliche Einschränkung erfuhr (Goldberg et al., 1995). Im Gegensatz dazu können heute dank der technischen Weiterentwicklung therapeutisch relevante Nekrosedurchmesser von bis zu 5 cm erreicht werden (Goldberg et al., 1998). Das liegt zum einen an einer Steigerung der Energieabgabe in das Gewebe durch eine Modifikation der Elektroden, zum anderen in der Methode der Energieabgabe.

Um eine Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit und damit der applizierbaren Energie zu erreichen, wurde anfänglich eine Injektion von Kochsalzlösung während der RFA von Lebermetastasen propagiert (Livraghi et al., 1997). Allerdings konnte anhand von ex vivo Untersuchungen gezeigt werden, dass bei offenen Perfusionssystemen, bedingt durch die nicht steuerbare Verteilung des instillierten Kochsalzes, weder die Form noch die Grösse der resultierenden Koagulationsnekrose vorhersehbar ist (Schmidt et al., 2003). Ein wesentlicher Schritt war die Entwicklung einer internen Kühlung der aktiven Elektrode durch

zirkulierende kalte Kochsalzlösung, wodurch einer Überhitzung des umliegenden Gewebes vorgebeugt wird und somit grössere Energiemengen applizierbar werden. Insgesamt konnte durch einen langsamen Anstieg der Energie, einer längeren Ablationsdauer und einer Oberflächenvergrößerung der aktiven Elektrode das Volumen der Koagulationsnekrosen auf bis zu 400 % im Lebergewebe gesteigert werden (Zervas et al., 1972; Goldberg et al., 1995). In Bezug auf die Oberflächenvergrößerung hatte die Verlängerung der aktiven Elektrode bei monopolaren Sonden einen linearen Einfluss auf den Längsdurchmesser der Nekrosen, jedoch nicht auf ihren Querdurchmesser (Goldberg et al.; 2001). Es konnte gezeigt werden, dass die optimale Länge der aktiven Elektrode bei 3 cm liegt. Vergrösserte man hingegen den Elektrodendurchmesser von 24 G auf 12 G, so hatte dies einen Einfluss auf den Nekrosenquerdurchmesser. Dieser konnte hierdurch von 0.7 cm auf 1.8 cm gesteigert werden (Pereira et al., 2003).

Um grösstmögliche Koagulationen zu erzielen, sind nach und nach weitere Wege beschritten worden (Pereira et al., 2003). Neben der internen Nadelkühlung und dem Einbringen von Flüssigkeit in das Gewebe, kamen nachfolgend bipolare Ablationssonden sowie ausfahrbare Schirm- und Hakenelektroden auf den Markt, die allesamt vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf den erzielbaren Koagulationsdurchmesser präsentieren können.

4.3 Alternative Therapieverfahren

Primäre und sekundäre pulmonale Malignome zeigen eine seit Jahren stetig zunehmende Inzidenz. Aufgrund der meist erst späten Diagnosestellung und der damit verbundenen Multimorbidität sind die Therapieoptionen eingeschränkt.

Alternative Behandlungsverfahren stellen zum einen andere thermische Ablationsverfahren dar, zu denen unter anderem Laser, Mikrowelle, fokussierter Ultraschall (FUS) und die Kryotherapie gezählt werden, sowie zum anderen das grosse Spektrum der konventionellen chirurgischen Therapie.

Allerdings gilt als unbestritten, dass die Therapie der Wahl bei NSCLC Stadium I bis IIIA sowie bei isolierten Lungenmetastasen weiterhin zweifellos die chirurgische Entfernung mit der anschliessenden Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie darstellt (Pastorino et al., 1997; Hoffmann et al., 2000). Im Fall von SCLC bleibt die chirurgische Resektion auserwählten Patientenkollektiven im Stadium I und II vorbehalten (Hoffmann et al., 2000). Alternative Strategien zur lokalen Tumorkontrolle früher Stadien eines NSCLC's, wie beispielsweise limitierte Resektionen oder hochdosierte Bestrahlung, erscheinen weniger effektiv (Nguyen et al., 2005). Keilresektionen bei primären Bronchialkarzinomen sind mit steigenden Lokalrezidivraten verbunden (Ginsberg und Rubinstein, 1995), wohingegen für parenchymsparende Resektionen, i.S. von sog. Manschettenresektionen, keine erhöhten Lokalrezidivraten angenommen werden. Auch beim Einsatz der RFA sollte man sich vor Augen halten, dass basierend auf Vergleichen zwischen Lobektomie und limitierter Resektion keine Gleichwertigkeit von Ablationsbehandlung und konventioneller Chirurgie erwartet werden darf (Ginsberg et Rubinstein, 1995).

Die Tatsache, dass jedoch viele Patienten bei Diagnosestellung aufgrund kardialer oder vaskulärer Risikofaktoren nicht mehr operabel sind und trotz verschiedener Chemo-/ Radiochemotherapien einen Progress ihrer Erkrankung zeigen, rechtfertigt den Einsatz anderer Methoden, zu denen auch die Radiofrequenzablation zählt.

Im Fall von sekundären Lungentumoren stellt die Metastasektomie eine potentiell kurative Therapieoption dar (Pastorino et al., 1997). In Abhängigkeit von der Grösse des Tumors, die bislang noch nicht festgelegt wurde, könnte die perkutane RF- Ablation eine lokale Tumordevitalisierung hervorrufen, die sich bezüglich ihrer Ausdehnung mit einer atypischen Resektion vergleichen lässt. Allerdings sollte bei der RF- induzierten Tumorabletion die Induktion eines ausreichenden Sicherheitsabstands möglich sein, bevor diese Therapieoption überhaupt mit der Ausdehnung einer atypischen Resektion verglichen werden kann.

Diesbezüglich stellt die Beweglichkeit der Lunge während der RF- Intervention ein nicht zu vernachlässigendes Problem dar, welches die Induktion des

Sicherheitssaums massgebend beeinflusst. Unter den insgesamt 11 operativen Eingriffen, die wir post- RFA durchgeführt haben (8x Lobektomien, 3x atypische Resektionen) hatten wir lediglich in 1 Fall (1/11) einen unzureichenden Sicherheitsabstand zu verzeichnen, da der Tumor im Rahmen der Entnahme einriss und die RFA Zone direkt unter der Pleurakuppel lokalisiert war. Hierbei handelte es sich nicht um eine atypische Lungenteilresektion, sondern um eine Lobektomie des rechten Unterlappens.

Demgegenüber stellte sich bei Anwendung der RF- Ablation in 3/12 Fällen (25%) im Nachhinein kein ausreichend induzierter Sicherheitssaum heraus, da in der histopathologischen Untersuchung Tumorgewebe bis an den äussersten Rand der RFA- Hämorrhagiezone nachzuweisen war. Voraussetzung für eine kurativ angesetzte Metastasektomie stellen jedoch die vollständige Eradikation des Primärtumors sowie die Abwesenheit extrapulmonaler Metastasen dar, mit Ausnahme der Metastasen, die sich einer verfügbaren Therapie als zugänglich erweisen (Pastorino et al., 1997). Neben der Histologie des Primärtumors, stellt die vollständige Metastaseneradikation den wichtigsten prognostischen Faktor dar (Pastorino et al., 1997). Sollte folglich bei pulmonalen Metastasen der Einsatz der RF- Ablation in Erwägung gezogen werden, so sind hierzu dieselben Kriterien wie bei einer chirurgischen Metastasektomie zugrundezulegen.

Allerdings gelang es bislang nicht, diese Gleichwertigkeit hinsichtlich des erzielten Ergebnisses zwischen atypischer Resektion und pulmonaler RFA zu beweisen. Bei 1/3 (30%) atypischen Lungenteilresektaten war der induzierte Sicherheitssaum unzureichend und das Tumorgewebe laut TUNEL- Assay und Elektronmikroskopie nur unvollständig in Apoptose.

Die anderen beiden atypischen Resektate lieferten jeweils einen ausreichend konzentrisch erzielten Sicherheitssaum von $\geq 0.5\text{cm}$ sowie sich in Apoptose befindliches Tumorgewebe.

In allen drei atypischen Lungenresektaten konnte allein mittels Ablation eine RFA- Zone von $\leq 3.7\text{ cm}$ induziert werden, was sich wiederum annähernd mit dem Ausmass einer atypischen Teilresektion vergleichen liesse.

Schlussfolgernd kommen wir zu dem Ergebnis, dass sich mittels perkutaner RF- Ablation zwar keine absolute Gleichwertigkeit bezogen auf das Ergebnis

einer operativen Resektion erzielen lässt, sie jedoch ebenfalls in der Lage ist, eine lokale Tumordevitalisierung hervorzurufen, die sich bezüglich ihrer Ausdehnung, besonders bei gegebener Inoperabilität, annähernd mit einer atypischen Resektion vergleichen lässt.

Unter den thermischen Ablationsverfahren konnte die Lasertherapie bereits in der Behandlung kolorektaler Metastasen ermutigende Ergebnisse in Bezug auf die Überlebenszeit der Patienten liefern. Hier liegen die Überlebensraten mittlerweile bei bis zu 4 Jahren (Vogl et al., 2001). Die Mikrowellentherapie, deren grösstes Erfahrungsspektrum in Japan liegt, bringt den entscheidenden Nachteil mit sich, dass mittels dieses Ablationsverfahrens nur kleine und ellipsoide Läsionen erzeugbar sind (Shibata et al., 2002).

Für den Einsatz des fokussierten Ultraschalls spricht zwar der nicht invasive Aspekt dieses Ablationsverfahrens, allerdings liessen sich hiermit ebenfalls nur kleine Läsionen ("Reiskorngrösse") erzielen (Cline et al., 1995).

Im Gegensatz dazu hat die Kryoablation, die bereits seit mehreren Jahren in der Chirurgie eingesetzt wird, den Nachteil der hauptsächlich intraoperativen Anwendung. Allerdings gelang es Tacke et al., auch die perkutane Durchführbarkeit der Kryoablation am Patienten zu demonstrieren. Im Vergleich zur Radiofrequenzablation ist die perkutane Kryoablation jedoch deutlich aufwendiger und kostenintensiver (Silverman et al., 2000).

Dieser Vorteil des RFA- Verfahrens hinsichtlich des geringeren technischen Aufwands gegenüber der Kryotherapie oder Lasertechnologie, liess sich speziell bei der Behandlung von Leberneoplasien hervorheben (Rossi et al., 1998; Curley et al., 1999; Solbiati et al., 2001). Von all den beschriebenen thermischen Ablationsverfahren wird die RF- Ablation heutzutage weltweit am häufigsten klinisch eingesetzt (Pereira et al., 2003). Hierbei konnte sich die Effizienz dieses Verfahrens hinsichtlich der Zerstörung von Tumorzellen, verbunden mit einer niedrigen Komplikationsrate, gegenüber den anderen Methoden durchsetzen.

Daher gewinnt dieses Verfahren zunehmend bei der Behandlung sowohl primärer als auch sekundärer Lungentumoren an Interesse- insbesondere bei Patienten, die primär für eine Thorakotomie und Lungenresektion wegen unzureichender Lungenreserve oder schwerer Nebendiagnosen nicht in Frage kommen.

4.4 Nutzen- Risiko Abwägung der Studienteilnahme für die Patienten

Die Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, waren ohnehin unter funktionellen und onkologischen Gesichtspunkten für die chirurgische Resektion vorgesehen. Demnach blieb die Durchführung der chirurgischen Resektion von der Entscheidung über eine Studienteilnahme unbeeinflusst. Trotz des minimal invasiven Vorgehens stellt die RFA dennoch eine zusätzliche Intervention für den Patienten dar, die mit positiven Effekten aber auch mit eventuellen Komplikationen vergesellschaftet ist. Wie bereits weiter oben tabellarisch aufgelistet, bekamen 40% unserer Patienten (4/10) postinterventionell einen z.T. hämorrhagischen sowie z.T. serösen Erguss, der im Rahmen der sich anschließenden Resektion intraoperativ abgesaugt wurde. Insgesamt 30% (3/10 Patienten) entwickelten einen Pneumothorax, der bei 2 Patienten unmittelbar im Anschluss an die RF- Intervention auftrat, aber nur in 1 Fall die Anlage einer Thoraxdrainage erforderte. Bei einer Patientin trat der Pneumothorax verspätet 2 Tage post- RFA auf, woraufhin auch hier bis zur Operation auf die Anlage einer Drainage zurückgegriffen werden musste. Diese konnte im weiteren postoperativen Verlauf bei radiologisch fehlendem Pneunachweis wieder gezogen werden (am 4. postoperativen Tag).

Dieser Sachverhalt einer verspäteten, und damit für den Patienten potentiell lebensgefährlichen Pneumothorax- Entstehung, spricht somit gegen eine ambulante Durchführung der Radiofrequenzablation.

Ein weiterer Patient (10%) wies unmittelbar im Anschluss an die Intervention im linken Unterlappen (Segment 8) im Kontroll- CT ein 12 mm messendes Zwerchfellhämatom auf, welches selbstlimitierend war und sich im Verlauf spontan zurückbildete. Ferner kam es, wie intraoperativ festgestellt werden konnte, in 2/10 Fällen (20%) zu einer nach RFA minimal- diffusen Einblutung in das behandelte Lungengewebe, die jedoch ebenfalls keine weiteren therapeutischen Massnahmen nach sich zogen.

Ein möglicher Benefit für die Patienten ergibt sich aus der Entstehung einer Koagulationsnekrose im Bereich der Neoplasie, die bei atypischer Resektion

einer Lungenmetastase zu einer Reduktion des Blutungsrisikos führt. Zusätzlich wird durch die vorangehende Ablation auch noch das Risiko für eine intraoperative Tumorzellverschleppung reduziert (Mulier et al., 2002; Yamakado et al., 2005).

Die Schmerzen, die hierbei für den Patienten entstehen, lassen sich mit denen einer diagnostischen Biopsie vergleichen zuzüglich einer Wärmeentwicklung während der Ablationsbehandlung. Durch Lokalanästhesie in Kombination mit einer intravenösen Analogsedierung oder gar durch Vollnarkose lässt sich die Stresssituation für den Patienten allerdings weitgehend minimieren.

Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass die durch RFA erzielte lokale Tumorkontrolle bzw. postinterventionelle Komplikationsrate von der Wahl des Anästhesieverfahrens unbeeinflusst bleibt (Hoffmann et al., 2006). Auch wir hatten hinsichtlich der technischen Durchführbarkeit bzw. lokalen Tumorkontrolle keine signifikanten Unterschiede zwischen Analogsedierung und Vollnarkose zu verzeichnen. Demnach plädieren wir, ausser bei ängstlichen oder stark agitierten Patienten, für die Durchführung der pulmonalen RFA in Lokalanästhesie unter Analogsedierung.

4.5 Vorteile und Indikationsstellung der pulmonalen Radiofrequenzablation bei primären und sekundären Lungentumoren

4.5.1 Indikation bei primären Lungentumoren

Die radikale chirurgische Resektion mittels Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie gilt als unbestrittener Goldstandard in der Therapie von primären Lungentumoren, wobei zusätzlich noch eine radikale mediastinale Lymphknotenausräumung durchgeführt wird. Eine Radikalität solchen Ausmasses ist mittels perkutaner Thermoablation nicht zu erreichen.

Lediglich im Fall von fehlender lymphogener Metastasierung (N0) und lokal begrenzter Tumorausdehnung T1 und T2, wäre eine vollständige Tumorthherapie mittels RF- Ablation denkbar.

Allerdings ist eine Gleichwertigkeit der pulmonalen RF- Ablation gegenüber der radikalen Resektion basierend auf Vergleichen zwischen radikaler Resektion und atypischer Resektion, nicht zu erwarten (Ginsberg et Rubinstein, 1995). Letztendlich konnte jedoch bei einem Patientenkollektiv über 71 Jahre kein signifikanter Vorteil der Lobektomie gegenüber einer atypischen Resektion nachgewiesen werden (Mery et al., 2005). Möglicherweise stellt somit bei diesem Patientenkollektiv die RF- Ablation eine Alternative dar.

Eine gleichwertige Effektivität der RF- Ablation zur chirurgischen Resektion ist für primäre Lungentumore demnach nicht nachgewiesen. Aus diesem Grund kommt die RF- Ablation von primären pulmonalen Malignomen in kurativer Intention lediglich bei folgendem Patientenkollektiv in Betracht:

Patienten, die von diesem Verfahren profitieren, sind diejenigen,

- die ein zu hohes perioperatives Risiko aufgrund von Begleiterkrankungen aufweisen,
- die über eine unzureichende Lungenfunktion aufgrund ausgeprägter COPD (chronisch- obstruktive Lungenerkrankung) oder über eine zu geringe respiratorische Reserve nach vorangegangener Lungenresektion verfügen und
- die einen operativen Eingriff ablehnen

(Jungraihtmayr et al., 2005).

Der minimalinvasive Charakter der perkutanen RF- Ablation, verbunden mit einer geringen therapieassoziierten Morbidität bei gleichzeitig hoher lokaler Effizienz im Bereich der Leber (Tacke, 2003; Livraghi et al., 1999), haben die Hoffnung geweckt, diese Vorteile auf mögliche neue Indikationen zu übertragen.

Das wesentliche Argument für die Radiofrequenzablation stellt die bereits erwähnte minimale Invasivität dar, die durch die Möglichkeit des RF- Einsatzes in Lokalanästhesie statt in Allgemeinanästhesie bedingt ist, woraus eine geringere Belastung für den Patienten resultiert (Jungraihtmayr et al., 2005; Steinke et al., 2004).

Ein weiterer wesentlicher Vorteil der RF- Ablation ist neben der reduzierten Morbidität auch die Tatsache, dass sie wiederholt einsetzbar ist (Pereira et al., 2004) und somit auch in der Behandlung von Rezidiven zum Einsatz kommt, wo die konventionelle chirurgische Therapie an ihre Grenzen stößt.

Ferner spricht für die RF- Ablation als alternatives Therapieverfahren die Vermeidung hoher Operationskosten sowie eines damit verbundenen längeren stationären Aufenthaltes; z. T. können die Patienten auch auf ambulanter Basis behandelt werden (Herrera et al. 2003; Steinke et al., 2004).

Diesbezüglich sollte auch berücksichtigt werden, dass bislang angewandte Therapieformen bei nicht mehr operablen Patienten, wie beispielsweise eine speziell gegen den Tumor gerichtete Antikörper- Therapie, einen beträchtlichen Kostenaufwand darstellen, der auf Dauer im Missverhältnis zur Überlebenszeit und Lebensqualität des Patienten steht.

4.5.2 Indikation bei Lungenmetastasen

Im Gegensatz zu primären Lungentumoren wird die atypische Resektion bei Lungenmetastasen als potenziell kurativer Therapieansatz gewertet (Pastorino et al., 1997).

Hierbei werden die Metastasen im Allgemeinen parenchymsparend reseziert (Dienemann et al., 2004; Reitmeier et al., 1999), so dass mittels perkutaner RF- Ablation eine vergleichbare Radikalität möglich wäre. Da neben der Histologie des Primärtumors die Vollständigkeit der Resektion einen entscheidenden Prognosefaktor darstellt (Pastorino et al, 1997), muss demnach die vollständige RF- Ablation aller Metastasen als Voraussetzung für eine kurativ intendierte Therapie angesehen werden.

Zwar konnte für die Mehrzahl der Patienten mit Ausnahme weniger Tumorentitäten im Fall von chirurgischer Metastasektomie ein klarer Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Pastorino et al., 1997; Jassem et al., 2000), jedoch ist dies wiederum mit einem belastenden operativen Eingriff in Vollnarkose verbunden.

Im Fall einer möglichen, chirurgischen Therapierbarkeit pulmonaler Metastasen wird in der Literatur eine 5-Jahresüberlebensrate von 24 bis 62% angegeben

(McCormack et al., 1992; Okumura et al., 1996; Pfannschmidt et al., 2003; Inoue et al., 2004).

Selbst wenn ein Patient unter Berücksichtigung aller Kontraindikationen im besten Fall als operabel eingestuft wird, steht dieser Tatsache jedoch bei unvollständig erfolgter Metastasektomie aufgrund der Tumorausdehnung eine 5- Jahresüberlebensrate von nur noch etwa 10% gegenüber (Pastorino et al., 1997).

Ein weiterer möglicher OP-Nachteil ergibt sich daraus, dass bei einer chirurgischen Metastasektomie die Anzahl und Lokalisation der Herde oft einen beträchtlichen Parenchymverlust erfordert, was dem häufig palliativ ausgelegten Therapieziel widerspricht (Ambrogi et al., 2006). Versucht man hingegen, durch eine parenchymsparende Resektion einem zu großen Gewebeverlust entgegenzuwirken, ist dies wiederum mit einer erhöhten Lokalrezidivrate verbunden (Ginsberg und Rubinstein, 1995).

Ferner lassen Untersuchungen den Schluss zu, dass die perkutane RF-Ablation gegenüber der chirurgischen Metastasektomie im Fall von vorangegangenen Operationen im Bereich der Lunge einen Vorteil mit sich bringt. Während Verwachsungen der Pleurablätter eine thorakoskopische Operation erschweren (Dienemann und Hoffmann, 2003), konnte bei perkutanen Biopsien ein protektiver Effekt stattgefundener Voroperationen hinsichtlich der Entstehung eines Pneumothorax nachgewiesen werden (Covey et al., 2004). In dieser Konstellation wäre somit im Rahmen einer perkutanen RF- Ablation das Risiko eines Pneumothorax reduziert.

Nichtsdestotrotz darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass im Rahmen einer perkutanen Intervention die Möglichkeit zur palpatorischen Durchmusterung des Lungenparenchyms sowie zur mediastinalen Lymphknotendissektion nicht gegeben ist. Inwieweit die perkutane Thermoablation von Lungenmetastasen somit eine Alternative zur Metastasektomie darstellt, bedarf weiteren Evaluierungen.

Zusammenfassend halten wir fest, dass die RF- Ablation sowohl von primären als auch von sekundären Lungentumoren zum gegenwärtigen Zeitpunkt in erster Linie den Patienten vorbehalten bleiben sollte, die aus oben genannten

Gründen keiner chirurgischen Therapie zugeführt werden können. Jedoch sollte man bei der Indikationsstellung zur perkutanen RF- Ablation beachten, dass diese in der Nähe von grossen Gefässen, Bronchien oder Nerven nur bedingt einsetzbar ist (Yokouchi et al., 2008).

Den vorteilhaften Effekt der pulmonalen RFA hinsichtlich einer durch RF- Ablation induzierten Immunantwort konnten wir nur bedingt untermauern.

Dennoch deutet die von uns festgestellte positive Antikörper- Antwort gegen Tumorantigen bei einem Patienten mit metastasiertem Sigma- Ca, sowie der post- RFA Anstieg bereits zuvor existierender Antikörper bei einem Patient mit einem primären Adeno- Ca auf eine Aktivierung des Immunsystems, sowohl bei primären als auch bei sekundären Lungentumoren, hin.

4.5.3 Palliative Indikation bei primären und sekundären Lungentumoren

Auch im Rahmen eines palliativ intendierten Therapieansatzes von symptomatischen primären und sekundären Lungentumoren, lieferte die RF- Ablation bereits erste vielversprechende Ergebnisse (Lee et al., 2004; van Sonnenberg et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass durch RF- Ablation eine Therapie von tumorassoziierten Schmerzen im Bereich der Lunge und Thoraxwand möglich ist (van Sonnenberg et al., 2005; Schaefer et al., 2003).

In einer Studie von Belfiore et al. zeigten die durchschnittlichen Patientenbewertungen 6 Monate nach RF- Ablation hinsichtlich Schmerzen, Husten und Dyspnoe eine Verbesserung (Belfiore et al., 2004).

Hinzu kommt, speziell bei palliativ ausgelegtem Therapieziel die Tatsache, dass die RFA aufgrund ihres minimalinvasiven Charakters in Lokalanästhesie und Analogsedierung angewendet werden kann, und damit eine geringere Patientenbelastung gegenüber chirurgischen Eingriffen verspricht.

Es gilt jedoch zu erwähnen, dass die Durchführung einer RF- Ablation mit palliativem Ziel einen jeweils individuell abzuwägenden Therapieversuch bedeutet, deren Einsatz gegenüber den bewährten alternativen Optionen wie Radio- und Chemotherapie sowie Chirurgie genau überlegt sein sollte.

4.6 Bisherige Studienansätze zur Evaluierung des Ablationserfolges

Ein herausforderndes Problem nach RF- Ablation stellt bislang noch die Frage dar, anhand welcher Kriterien bzw. mit welchem Therapiemonitoring sich die Effektivität der Ablation am besten beurteilen lässt. In den meisten der bisher durchgeführten Lungen- RFA- Studien wurde im Gegensatz zu unserem Vorgehen der Therapieerfolg allein anhand radiologischer und nicht zusätzlich mittels histopathologischer Endpunkte gemessen (DePuy et al., 2000; Herrera et al., 2003). Hierbei wurde in der überwiegenden Anzahl der Studien die lokale Tumorkontrolle mit CT- Verlaufsuntersuchungen evaluiert, anhand derer man auf den Ablationserfolg schloss (Suh et al., 2003; Lee et al., 2003; Jin et al., 2004). Berber et al. kamen schliesslich zu dem Schluss, dass die alleinige Beurteilung der Tumorgösse mittels Bildgebung für den Ablationserfolg keine zuverlässige Messgrösse darstellt (Berber et al., 2000).

In einigen Studien ist die Ablationseffektivität zusätzlich mit MRT (Vogl et al., 2004; van Sonnenberg et al., 2005; Gadaleta et al., 2004), PET (Kang et al., 2004; Akeboshi et al., 2004) oder Biopsien (Belfiore et al., 2004; Yasui et al., 2004) beurteilt worden.

Die in der onkologischen Radiologie bewährten Kriterien, dass eine Grössenzunahme der behandelten Raumforderung als Hinweis für ein Rezidiv gewertet wird, während ein "status idem" oder eine Schrumpfung des Areal als Therapieerfolg gilt, sind allerdings bei der RFA von Lungentumoren als problematisch zu werten. Es konnte nämlich festgestellt werden, dass der Herd nach Ablation zunächst an Grösse zunimmt und dass diese Grössenzunahme zwischen drei und zwölf Monaten fortbestehen kann (Lee et al., 2004; Schaefer et al., 2003; Steinke et al., 2003). Diese Grössenzunahme ist zunächst nicht von einem Tumorprogress zu unterscheiden. Im weiteren Follow- up kommt es nach dieser deutlichen Vergrösserung des abladierten Areal dann zu einer zunehmenden narbigen Schrumpfung.

Die Kriterien zur Evaluation des Ablationserfolges sind gegenwärtig nicht einheitlich definiert. Die von Goldberg et al. vorgeschlagene Terminologie empfiehlt eine Beurteilung der technischen Effektivität nach Thermoablation in

vollständige oder unvollständige Koagulation (Goldberg et al., 2005). Jedoch erlaubt eine Beurteilung des Grössenverlaufs der Ablationszone allenfalls im längerfristigen Verlauf eine Aussage hinsichtlich einer vollständigen oder unvollständigen Koagulation. Eine frühzeitige Detektion von Resttumorgewebe ist entscheidend für die Prognose einer ggf. notwendigen erneuten RF-Ablation. Aus diesem Grund ist eine Optimierung der Evaluation des Ablationserfolges anzustreben.

Neben der Dignitätsabschätzung von Lungenrundherden mittels CT (Swensen et al., 2000) stellt die Charakterisierung der Kontrastmittelaufnahme im Bereich der Ablationszone einen vergleichbaren Ansatz dar (Suh et al., 2003). Während der Intervention bleibt die Form und Grösse eines Lungenrundherdes weitgehend unverändert (Highland et al., 2002). Eine Beurteilung der induzierten Koagulation ist durch den Nachweis einer fehlenden Kontrastmittelaufnahme im Vergleich zur präinterventionellen Bildgebung möglich (Gillams, 2005). Dies erfordert jedoch wiederholte Kontrastmittelapplikationen. Typischerweise nimmt der Tumor bereits 24 h nach der RF-Therapie kein Kontrastmittel mehr auf. Eine partielle Kontrastmittelaufnahme spricht für eine inkomplette Ablation. Jedoch ist auch die Kontrastmittelaufnahme im behandelten Areal nur von eingeschränktem Wert, um die Vitalität eines behandelten Tumors zu bestimmen, da es oft zu einer randständigen, reaktiven Kontrastmittelaufnahme kommt, die nicht von Tumorgewebe zu unterscheiden ist (Hoffmann et al., 2004).

Die MRT stellt eine aussagekräftige Alternative dar, indem sie eine gute Korrelation mit unterschiedlichen histologischen Zonen im Bereich der Ablation bietet (Miao et al., 2001; Gadaleta et al., 2004). Mittels PET oder PET/CT ist möglicherweise in der Frühphase nach RF-Ablation eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Beurteilung des Ablationserfolges zu erzielen als in der CT (Kang et al., 2004; Akeboshi et al., 2004).

Dieser Sachverhalt lässt die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen auf diesem Gebiet ersichtlich werden.

4.7 Vergleich zwischen CT- morphologisch dargestelltem Koagulationsareal und tatsächlich erzielter Grössenausdehnung im Resektat

Eine weitere Möglichkeit den Koagulationsprozess mittels Bildgebung abzuschätzen, stellt die Evaluation der sich um einen Lungenrundherd entwickelnden milchglasartigen Veränderungen dar (sog. "ground- glass- opacities"). Bei jedem unserer Patienten (10/10) waren derartige Verdichtungen um das abladierte Areal entweder direkt im Anschluss an die Intervention oder einen Tag später im Röntgen- Thorax zu sehen, die sich auf die entstehende Hitze zurückführen lassen. Sollte der Tumor von diesen milchglasartigen Veränderungen (= hämorrhagischer Randsaum) vollständig umschlossen und um mindestens 0.5 cm überragt werden, konnte dies als indirekter Hinweis für eine vollständige Tumor- Ablation inklusive eines ausreichend induzierten Sicherheitssaums gewertet werden.

In tierexperimentellen Studien wurde der Frage nachgegangen, ob sich eine Grössenkorrelation zwischen diesen sog. "ground- glass- opacities" in der Bildgebung und der anschliessend histologisch untersuchten Koagulationszone nachweisen lässt (Tominaga et al., 2005). Hierbei stellte sich heraus, dass die Ausdehnung des tatsächlich erzielten Koagulationsareals im Resektat deutlich kleiner war, als in der CT- Bildgebung dargestellt (Yamamoto et al., 2005).

Um diesen Aspekt weiter zu erörtern und insbesondere bei der RF- Anwendung am Menschen analysieren zu können, haben auch wir einen Vergleich zwischen den im CT postinterventionell auftretenden Verdichtungen um den Tumor und der im Resektat in Wirklichkeit erzielten Koagulationsgrösse angestellt. Die Ergebnisse waren hierbei nahezu deckungsgleich mit denen der tierexperimentellen Studie von Yamamoto et al. Dementsprechend konnten wir bei 8/12 abladierten Tumoren (67%) eine im Resektat tatsächlich kleinere Koagulationsgrösse ausmachen, als mittels CT- Bildgebung zuvor dargestellt. Bei 3/12 Tumoren (25%) zeigte die untersuchte Koagulationszone eine annähernd gleiche Ausdehnung im Resektat wie CT- morphologisch erkennbar und lediglich in 1 Fall (8%) erwies sich das RF-induzierte Koagulationsareal grösser als im Vergleich zur Darstellung im CT. Hierzu sei zu erwähnen, dass

keinerlei Abweichung von den übrigen RF- Ablationen hinsichtlich des eingesetzten Nadeltyps oder gar wiederholten Applikationen an derselben Stelle stattgefunden hat. Allerdings sollte bei Vergleichen dieser Art die CT-Bilddarstellung im 3D- bzw. 2D- Format berücksichtigt werden, um eine der Realität entsprechende Korrelation bezüglich der Grössenausdehnung ziehen zu können. In unserer Studie haben wir uns auf die Darstellung der CT- Bilder im 2D- Format beschränkt.

Insgesamt betrachtet lässt sich ein derartiger Grössenvergleich bezogen auf unseren Studienablauf allerdings nur begrenzt anstellen, da wir die CT- Untersuchungen direkt am Anschluss an die RF- Intervention durchführten und die Ablationszone wie bereits erwähnt, im Verlauf weiteren Veränderungen sowohl in bildmorphologischer als auch in histopathologischer Hinsicht unterliegt (Steinke et al., 2003).

4.8 Pathomorphologische Analyse der Ablationszone

Wie bereits erwähnt, existieren Studien an Tumorpatienten, die sich speziell mit der histopathologischen und nicht nur der rein radiologischen Beurteilung der Ablationszone befassen, bisher nur im Einzelfall (Schaefer et al., 2003; Nguyen et al., 2005). Aus diesem Grund behandelten wir die Patienten in unserer Studie drei Tage vor der geplanten Lungenteilresektion mit RF- Ablation, um die pathomorphologische Reaktion des Gewebes in der Akutphase nach RFA ausreichend zu erfassen und um die lokale Effektivität der CT- gesteuerten Ablation in der Lunge besser bewerten zu können. Dass die Applikation von RF- Energie eine Koagulationsnekrose erzeugt, konnte bereits beim nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinom 15 Tage nach RFA demonstriert werden (Ambrogi et al., 2006). Im Falle einer von aussen induzierten Gewebsschädigung, stellt die Koagulationsnekrose das histologische Korrelat des eingetretenen Zelltods dar, der sich in erster Linie durch die Denaturierung intrazellulärer Proteine auszeichnet und sich zweitens infolge der enzymatischen Andauung in der Zellmorphologie widerspiegelt.

In unserer Studie zeigte das abladierte Gewebe drei Tage nach Radiofrequenzablation Kennzeichen von vitalem und proliferierendem

Tumorgewebe. Allerdings scheint sich die Reaktion des Lungengewebes nach RFA hinsichtlich des Pathomechanismus vom klassischen Ablauf einer Nekrose zu unterscheiden. Durch RF- Energie induzierte Hitzeschäden manifestieren sich in Form von irreversiblen Beeinträchtigungen mitochondrialer sowie cytosolischer Enzyme (Rhim et al., 2001; Goldberg et al., 2000). Fehlende mitochondriale Enzymaktivität wird als Kriterium für einen nicht mehr lebensfähigen Organismus angesehen (Goldberg et al., 2000; Morimoto et al., 2002). Eine Nekrose wiederum zeichnet sich durch Zellschwellung sowie einer frühzeitigen Ruptur der Plasmazellmembran aus, die mit einem Verlust bzw. einer Änderung der Zellstruktur einhergeht (Fairbairn et al., 1995). Sollte es hierbei überhaupt zu einem Zerfall der DNA kommen, so tritt dieser erst in einem späten Stadium aufgrund lysosomaler Enzymzerstörung auf (Fairbairn et al., 1995). In unserer Studie ging die Fragmentierung der DNA mit einer erhaltenen Gewebsarchitektur sowie sich mikroskopisch darstellenden Einheiten auf zellulärer Ebene einher, was sich mit dem Begriff der Apoptose in Einklang bringen lässt. Im Fall einer Apoptose wird die Integrität der Zellmembran nämlich für lange Zeit noch morphologisch aufrechterhalten, selbst nachdem sich bereits einige biochemische Veränderungen, wie beispielsweise die DNA- Fragmentierung, manifestiert haben (Fairbairn et al., 1995). Auf der einen Seite zeigen die sog. "apoptotic bodies" in der Ablationszone zwar einen apoptotischen Prozess an, jedoch stellte sich heraus, dass für einen regelhaften Ablauf der Apoptose die Zellen metabolisch aktiv sein müssen (Fairbairn et al., 1995). Aus diesem Zusammenhang schlussfolgern wir, dass die mitotischen Strukturen, die wir im komplett von DNA- Fragmentierung durchsetzten Tumorgewebe ausmachen konnten, nicht für vitales und proliferierendes Gewebe gehalten werden dürfen. Eher scheint es sich hierbei um eine Momentaufnahme des abladierten Gewebes zu handeln, bei dem die zelluläre Aktivität erlöscht, etwa im Sinne einer sog. "heissen Mumifizierung" bzw. "Einfrierung". Ferner gelten auch die ansteigenden Temperaturen während einer Ablation als Stimulus für den schnelleren Eintritt der Apoptose (Fairbairn et al., 1995). Man könnte annehmen, dass diese apoptotischen Prozesse für ein gewisses Zeitfenster den Metabolismus der Zelle weiter aufrechterhalten, bevor die Gewebetemperatur die zellulären Ressourcen überschreitet. Alternativ könnte die in der

Ablationszone weit verbreitete Fragmentierung der DNA auch während der Applikation von RF- Energie entstanden sein. Aber auch hierbei ist davon auszugehen, dass sich die durch RF- Energie induzierte physikalische Zerstörung teilweise mit apoptotischen Stoffwechselwegen überlagert, die z. B. durch DNA- Schäden ausgelöst wurden (Norbury et Hickson, 2001).

Aufgrund dieser gewonnenen Erkenntnisse kommen wir zu dem Schluss, dass die Art des Zelltods nach RF- Applikation an menschlichem Lungengewebe sich nicht streng in eine der beiden klassischen Kategorien von Apoptose oder Nekrose einordnen lässt, da sich Elemente beider Mechanismen miteinander vermischen. Diese Fakten lassen einen klaren Unterschied zu den bislang auf experimenteller Basis begründeten Ergebnisse erkennen, in denen der eingetretene Zelltod in der Lunge als von überwiegend apoptotischer Natur beschrieben wurde.

Betrachten wir unsere Ergebnisse hinsichtlich der Pathomorphologie, so können wir bei 11/12 abladierten Tumoren (91.6%) von einer komplett erfolgten RF- Ablation ausgehen. Somit stellt die CT- gesteuerte pulmonale RF- Ablation für uns eine effektive lokale Therapieoption in der Behandlung auserwählter primärer und sekundärer Lungenmalignome dar.

In einer von Nguyen et al. durchgeführten Studie wurde die RF- Ablation an 8 Patienten mit primärem NSCLC während einer offenen Thorakotomie vollzogen, woraufhin die Resektate mit der Koagulationszone sofort histologisch untersucht wurde (Nguyen et al., 2005). Hierbei konnte nur für 3/8 behandelten primären NSCLC (37.5%) eine vollständige Tumorablation nachgewiesen werden. Diese wesentliche Effektivitätsabweichung in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle könnte in dem Einsatz unterschiedlicher Interventionstechniken ohne sich anschliessende komplexe Nachuntersuchungen wie wir sie im weiteren Verlauf durchführten, begründet liegen. Darüberhinaus verzichteten Nguyen et al. auf die Zuhilfenahme der CT- Bildgebung beim Platzieren der Ablationsnadel. Diese Methode macht jedoch eine exakte Platzierung der einzelnen Applikationssonden möglich und stellt im Einzelfall eine gute Orientierungshilfe dar, falls überlappende Ablationen erforderlich werden sollten.

Somit verspricht diese von uns angewandte Vorgehensweise eine viel grössere Präzision beim Platzieren der Ablationssonde als bei der alleinigen Palpation mit der Hand (Nguyen et al., 2005).

Ferner kamen Nguyen et al. zu dem Schluss, dass die sofortige histologische Aufarbeitung und Untersuchung der Gewebeproben nach Lungen- RFA nicht sinnvoll erscheint, da zu diesem Zeitpunkt die gesamte Ausdehnung der Koagulationszone noch nicht ausreichend erfasst werden kann. Dies stellt einen Gegensatz zur RFA in der Leber dar, wo sich die sofortige histopathologische Analyse im Anschluss an die Intervention als zuverlässig erwiesen hat (Iannitti et al., 2002; Wong et al., 2001; Barnett und Curley, 2001). Diese Erkenntnis lässt sich anhand der Kinetik von Gewebsnekrosen erklären. RFA-Tierversuche konnten belegen, dass der Zelluntergang nach RF- Ablation erst in 24- 72 h nach der Behandlung seinen vollen Ausprägungsgrad erreicht (Goldberg et al., 1996; Patterson et al., 1998). Demzufolge kann die sofortige Gewebeanalyse nach Lungen- Radiofrequenzablation dazu führen, dass das tatsächliche Ausmass der erreichten Tumornekrose unterschätzt wird. In unserer Studie betrug der Zeitraum zwischen RFA und histologischer Untersuchung 72 h oder mehr und wir konnten bei 11/12 abladierten Tumoren (91.6%) einen kompletten Zelluntergang verzeichnen.

Bei dem einen Fall (8.3%), in dem sich die Ablation im Nachhinein als inkomplett herausstellte, handelte es sich um eine kolorektale Metastase, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer Pulmonalarterie (Durchmesser 3 mm) gelegen war. Diesbezüglich konnte bereits durch Goldberg et al. demonstriert werden, dass infolge der Nähe zu Gefässen die entstehende Wärme im Gewebe mit dem Blutfluss abtransportiert wird (sog. "Konvektionseffekt"), was die Persistenz vitaler Tumorzellen drastisch erhöht (Goldberg et al., 2005). Auch wir betrachten in unserem Fall diesen Wärmeverlust als Ursache für die inkomplett erfolgte Ablation.

4.9 Die Rolle des Sicherheitssaums (RFA vs. Resektion)

Der laut unseren Ergebnissen erzielte Sicherheitssaum bewegte sich unter den vollständig abladierten Tumoren zwischen 0 und 35 mm. In 2/12 Fällen (16.6%) konnten wir zwar keinen Sicherheitssaum um den Tumor ausmachen, stufte jedoch beide Tumore als komplett abladiert ein, da im Verlauf kein vitales Tumorgewebe mehr nachgewiesen wurde. Trotzdem sollte in Fällen ohne ausreichend erzielten Sicherheitsabstand der Begriff einer kompletten Ablation nur mit äusserster Zurückhaltung verwendet werden, da hierbei keine ausreichende Ablationseffektivität gegeben ist. Daher sind wir der Meinung, dass während der Ablation immer die Induktion eines ausreichenden Sicherheitssaums um den Tumor angestrebt werden sollte. Allerdings ist bislang noch nicht genau definiert, welche Saumbreite die RFA hierbei idealerweise erzielen soll.

Insgesamt sollte jedoch stets bedacht werden, dass sich der mittels RF-Ablation induzierte Sicherheitsabstand mit der konventionellen Chirurgie nicht messen kann, bei der zusätzlich noch anatomisch reseziert wird sowie auch eine Entfernung der Lymphknoten stattfindet. Die Notwendigkeit der Lymphadenektomie i. S. einer anatomischen Resektion konnte anhand des positiven Gesamtüberlebens bereits in vielen Studien unterstrichen werden (McAfee et al., 1992; Saito et al., 2002; Kanemitsu et al., 2004).

Bezüglich des zu erzielenden Sicherheitssaumes konnte in einer Studie von Yedibela et al. eine weitaus höhere Überlebensrate bei denjenigen Patienten verzeichnet werden, die in der histologischen Untersuchung nach pulmonaler Metastasektomie einen Resektionssaum >10mm aufwiesen. Bei den Patienten mit einem chirurgisch erzielten Resektionssaum von <10mm war die Überlebensrate im selben Beobachtungszeitraum deutlich geringer (Yedibela et al., 2006).

Wie bereits weiter oben definiert, haben wir für das Ziel einer R0- Ablation die Induktion eines Sicherheitssaums von mindestens 5mm zu allen Seiten des Tumors festgelegt. In 2/12 Fällen hatten wir einen unzureichenden Sicherheitsabstand von < 5mm zu verzeichnen, wofür die anschliessenden Apoptose- Analysen tatsächlich eine unvollständig erfolgte Tumorkoagulation ergaben. Somit unterstreichen wir, analog zur chirurgischen Resektion, die

Notwendigkeit eines ausreichend induzierten Sicherheitsraums, dessen Ausmass für die pulmonale RF- Ablation in zukünftigen Studien noch genau definiert werden muss. Allerdings sei wiederholt darauf hingewiesen, dass das Ausmass einer RF- Ablation nicht dem Ausmass einer chirurgischen Resektion gleichkommen wird.

Insgesamt betrachtet, ist nach erfolgter RF- Ablation demnach von einem höheren Rezidivrisiko auszugehen, als nach einer operativen Resektion (Higaki et al., 2008).

In den beiden Fällen von unzureichend induziertem Sicherheitsabstand wurde bei der Patientin mit dem grössten Tumor (4.6 cm) sowie in einem weiteren Kasus (3.3 cm) residuales Tumorgewebe bis an den äussersten Rand der RFA-Zone, bzw. fokal auch ausserhalb, nachgewiesen. Bei beiden Patienten wurde eine Cluster- Elektrode (15/ 2.5 cm) eingesetzt und in mehreren Durchgängen, teilweise bis zu 20 min pro Applikation ablatiert. Eine technische Erklärung für die nicht vollständig stattgefundene Ablation mit dem fehlenden Sicherheitsabstand könnte zum Einen an der inadäquaten Wahl der Elektrodengrösse liegen oder die Tatsache sein, dass der Durchmesser der Elektrode nicht ausreichend dafür war, den Tumor vollständig zu umfassen. Uns erscheint die beträchtliche Tumorgrösse für die inkomplette Ablation am wahrscheinlichsten. Eine denkbare Erklärung hierfür könnte ein sog. "Isolationseffekt" zentral verbliebener vitaler Tumorzellen durch in der Zellperipherie bereits koaguliertem Gewebes darstellen.

Um diese Hypothese zu kräftigen, bedarf es allerdings weiterführenden Untersuchungen.

4.10 Einfluss der verschiedenen Elektrodenarten auf die Grösse der Ablationszone

Desweiteren wird den unterschiedlichen Elektrodenarten im Hinblick auf die erzielbare Grösse der Koagulationszone eine tragende Rolle zugesprochen. Der Einsatz verschiedener RF- Systeme im Bereich der Lunge ist möglich. Bei der RF- Anwendung an der Leber kamen bisher sowohl konventionelle

monopolare Elektroden als auch expandierbare Ablationssonden (Schirm- und Hakenelektroden) bis hin zu perfundierten Sonden oder Sonden mit gepulster RF- Energieabgabe zum Einsatz (Pereira et al., 2003). Im Rahmen der bislang publizierten Lungen- RFA- Studien werden in vergleichbaren Anteilen drei, ebenfalls in der hepatischen RF- Ablation verwendete, monopolare RF- Systeme eingesetzt. Hierzu zählen die expandierbaren Schirmelektroden von RITA (Suh et al., 2003) bzw. Boston Scientific, USA (Kang et al., 2004) sowie die intern gekühlten Single- oder Clusterelektroden von Valleylab, USA (Lee et al., 2004; Yasui et al., 2004). Weniger verbreitet ist gegenwärtig der Einsatz monopolarer, offen perfundierter Elektroden wie von Berchthold, Tuttlingen (Kim et al., 2006) oder bipolarer Applikatoren von Celon, Deutschland (Vogl et al., 2004).

Wir verwendeten insgesamt 3 verschiedene Elektrodenarten. Hiervon waren bei 8/12 Ablationen die Einzelelektroden intern perfundiert (CC Cool Tip Single-Elektrode/ mit jeweils 10cm und 15cm Länge), in 2 Fällen wurde eine ebenfalls perfundierte Cluster- Elektrode eingesetzt und 2 Schirmelektroden (Schirmdiameter 3cm) stammten von der Firma LeVeen. Ein klarer Vorteil der expandierbaren Elektrode liegt in der Erzeugung räumlich grösserer Nekrosen als es mit einer konventionellen und nicht perfundierten Einzelelektrode der Fall ist. Dies konnte bereits von Goldberg et al. in ex- vivo- Experimenten demonstriert werden (Goldberg et al., 1995). LeVeen et al. konnten an der Leber mit einer Schirmelektrode (bestehend aus zwölf ausfahrbaren Einzelelektroden) bei anfangs 50 W und einer Ablationsdauer von 5 Minuten im Tierversuch sphärische Nekrosen mit einem Querdurchmesser bis 3.5 cm erzielen, wobei die Leistung in Stufen bis 80 W gesteigert wurde. Die Gesamtablationsdauer betrug hier 12 Minuten (LeVeen, 1997). In unserem Fall wurde unter Einsatz der Schirmelektrode an der Lunge (Schirmdiameter 3 cm) bei einer max. Leistung von 50 W insgesamt über 18 Minuten abladiert. Die anschliessende histopathologische Untersuchung lieferte eine RFA-Koagulationszone mit einem max. Querdurchmesser von 3.7 cm. Damit erhielten wir ein nahezu deckungsgleiches Ergebnis bei Einsatz der Schirmelektrode in in- vivo Lunge (Ablation über 18min erzielte ein max. Koagulationsareal von 3.7cm) wie LeVeen et al. in ex- vivo Leber (Ablation über 12min erzielte ein max. Koagulationsareal von 3.5cm).

Im direkten Vergleich zur expandierbaren Schirmelektrode liess sich anhand der perfundierten Einzelelektrode (Radionics Single Cool Tip, 10/ 3 cm) bei identischer Ablationsdauer (18 min) ein max. Koagulationsdurchmesser von 3.3 cm erzielen. Dieser Querdurchmesser liegt zwar nur minimal unter dem mittels der Schirmelektrode erzielten Wert, jedoch wurden durch den Einsatz der intern gekühlten Sonden auch deutlich höhere Energieabgaben an das Gewebe nötig (bis zu max. 125W; bei der Schirmelektrode lediglich bis 50W). Dieser Effekt einer vielfach höheren Energieabgabe perfundierter Ablationssonden im Vergleich zu konventionellen, nicht gekühlten Elektroden, konnte bereits mehrfach demonstriert werden (Trübenbach et al., 1997; Goldberg et al., 1996; Lorentzen, 1996).

Dies lässt sich darin begründen, dass durch die interne Kühlung selbst bei hohen Energieabgaben einer frühzeitigen Karbonisation im Gewebe erfolgreich vorgebeugt werden kann.

Darüber hinaus hat schon bei der Leber die Kombination von perfundierten Einzelelektroden mit gepulster RF- Energieabgabe gezeigt, dass damit signifikant grössere Nekrosen mit einem Querdurchmesser von bis zu 4.5 cm ex- vivo erzeugt werden können (Goldberg et al., 1999). Diese Elektrodenart, kombiniert mit der gepulsten RF- Energieabgabe, kam bei uns am häufigsten (bei 8/10 Patienten) zum Einsatz, wobei lediglich die Gesamtlänge der Elektrode variierte (in 3 Fällen 15 cm und in 5 Fällen 10 cm). Die Länge der aktiven Elektrode betrug bei allen Einsätzen 3 cm. Die interne Kühlung ermöglichte uns, deutlich höhere Energiewerte an das Gewebe abzugeben (95-155 Watt), die somit deutlich die mittels Schirmelektrode applizierten Maximalwerte von 50 Watt übertrafen. Mithilfe dieser perfundierten Sonden gelang es uns, Koagulationsquerdurchmesser von min. 2 cm (Ablation über 15 min) bis max. 6.7 cm (Ablation über 23 min) zu erzeugen. Im Vergleich dazu lieferte der Einsatz der expandierbaren, jedoch nicht perfundierten Schirmelektrode bei einer gleichen Ablationsdauer von 23 min einen max. Koagulationsdurchmesser von lediglich 2.9 cm (Grössenreduktion des koagulierten Areals um 57%). Dies lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den oben beschriebenen Effekt einer vorzeitigen Gewebserhitzung und der damit verbundenen geringeren Energieabgabe zurückführen.

Weiterhin war es uns möglich, mittels einer perfundierten Einzelsonde in Kombination mit gepulster RF- Energieabgabe (Radionics CC Cool Tip Single-Elektrode) bei in- vivo- Lunge einen grösseren Maximalkoagulationsdurchmesser (6.7 cm) zu erzielen, als es bei ex- vivo- Leber mit demselben System der Fall war (max. 4.5 cm) (Goldberg et al., 1999).

Bei 7/8 mit diesen Sonden durchgeführten Interventionen (87.5%) konnten wir im Nachhinein die Ablation als komplett erfolgt bezeichnen.

Somit stellt diese Elektrodenart für uns einen vielversprechenden Ansatz in der klinischen Lungen- RFA- Anwendung dar, sowohl was die erzeugbaren Koagulationsquerdurchmesser als auch die Ablationseffektivität betrifft.

Die beiden in unserer Studie maximal erreichten RFA- Koagulationszonen hatten einen Querdurchmesser von 7.3 cm sowie 7 cm und wurden mit einer perfundierten Cluster- Elektrode (CTC 15/ 2.5), ebenfalls in Kombination mit der gepulsten RF- Energieabgabe erzielt (Ablation über insgesamt 30 und 48 min). Hierbei handelte es sich gleichzeitig um die präinterventionell am grössten von uns behandelten Tumoren mit 4.6 cm und 3.3 cm Durchmesser. Im Fall der Leber wiederum, konnte der Einsatz der Cluster- Elektrode in Kombination mit der gepulsten Energieabgabe zeigen, dass In- vivo- Nekrosequerdurchmesser von 4.0 cm bei 2 A erzeugbar sind (Goldberg et al., 1999). Uns gelang es im ersten Fall, den Koagulationsdurchmesser von 7.3 cm bei einer Stromstärke von 1.86 A zu erzielen. Bei dem erzeugten 7 cm Koagulationsdurchmesser lag die Stromstärke bei max. 1.7 A. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich annähernd die Vermutung aufstellen, dass gepulste RF- Cluster- Elektroden in einem Bereich von 2 A in der Lage sind, in In- vivo- Lunge grössere Koagulationsdurchmesser als in In- vivo- Leber zu erzeugen. In der histopathologischen Untersuchung konnte jedoch bei beiden Patienten Tumorgewebe fokal auch ausserhalb der RFA- Hämorrhagiezone nachgewiesen werden, womit sich die Schlussfolgerung einer zwar noch immer komplett erfolgten Ablation (laut Apoptoseanalysen), allerdings ohne adäquaten Sicherheitssaum ergab. Dies ist unserer Meinung nach auf die beachtliche Tumorgrosse zurückzuführen (≥ 3.3 cm). Daraus lässt sich schliessen, dass Cluster- Elektroden zwar durchaus für den klinischen Einsatz bei der RFA

grösserer Lungentumore (> 3 cm) in Frage kommen, jedoch keine ausreichende Zuverlässigkeit im Hinblick auf die Sicherheit der Ablation bieten können.

Mit den perfundierten Einzelelektroden erreichten wir im Vergleich dazu für Ablationsdauern von ca. 15, 20 und 30 Minuten Koagulationsdurchmesser von 2 – 3.8 cm, 3.3 – 6.7 cm und ≤ 2.3 cm (bei der längsten Applikation!). Ähnliche Ergebnisse mit perfundierten Einzelelektroden wurden auch durch Goldberg et al. sowie Solbiati et al. bei ihren in- vivo- Ablationen an der Leber erreicht (2.3 cm und 2.8 x 3.4 cm für kolorektale Lebermetastasen), (Goldberg et al., 1996; Solbiati et al., 1997).

Zusammenfassend lassen sich somit mit perfundierten Einzelelektroden vergleichbare Koagulationsdurchmesser bei Leber und Lunge erzeugen.

Allerdings ist bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine abschliessende Wertung hinsichtlich einer Präferenz von RF- Systemen im Bereich der Lunge noch nicht möglich und lässt die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen ersichtlich werden.

4.11 Koagulation des Stichkanals

Desweiteren ist im Rahmen der RF- Ablation von Lebertumoren die Koagulation des Stichkanals eine etablierte Technik zur Reduktion des Blutungsrisikos und zur Vermeidung einer Tumorzellverschleppung (Mulier et al., 2002). Die Koagulation des Stichkanals während der pulmonalen RF- Ablation wird bislang uneinheitlich durchgeführt (Suh et al., 2003; Lee et al., 2004). Bei fehlender Koagulation besteht die Gefahr einer Tumorzellverschleppung (Yamakado et al., 2005).

Auch wir nahmen bei allen 10 Patienten (insgesamt 11 in die Studie einbezogene Ablationen) eine Koagulation des Stichkanals mit Temperaturen zwischen 55 und 95°C vor. Eine Tumorzellverschleppung wurde hierbei nicht festgestellt. Bislang sind lediglich 2 Fälle einer Tumorzellverschleppung nach RF- Ablation im Bereich der Lunge beschrieben worden (Oshima et al., 2004; Steinke et al., 2004).

Die Optimierung der pulmonalen RF- Ablation und die Vereinheitlichung der Algorithmen bedarf einer weiteren Evaluation dieser Technik.

4.12 Gewebsunterschiede bei pulmonaler und hepatischer RF- Ablation

Die im Bereich der Leber entwickelten Algorithmen der Energieapplikation sind aufgrund einer veränderten elektrischen und thermischen Leitfähigkeit nur eingeschränkt auf die pulmonale RF- Ablation übertragbar. Aufgrund der geringen elektrischen Leitfähigkeit von lufthaltigem Gewebe sowie der verminderten lokalen Wärmeentwicklung aufgrund des oben beschriebenen "Konvektionseffekts" durch dazwischen gelegene Gefäße, ist die Impedanz während einer RF- Ablation im Bereich der Lunge höher als in Lebergewebe (Goldberg et al., 1995; Ahmed et al., 2004). Von Highland et al. werden Impedanzwerte während RF- Ablation in Lungengewebe von 270 bis 320 Ohm und 65 bis 80 Ohm in Lebergewebe angegeben (Highland et al., 2002). Bei unseren 10 Patienten bewegten sich die Impedanzwerte insgesamt zwischen 47 Ohm (Cluster- Elektrode) und max. 255 Ohm (perfundierte Single-Elektrode). Dies steht in Einklang mit den von Highland et al. gelieferten Ergebnissen.

Die unterschiedlichen Charakteristika von Lungen- und Lebergewebe erfordern eine Anpassung und Optimierung der für den Bereich der Leber entwickelten Algorithmen. Die Optimierung der RF- Technik im Bereich der Lunge ist zurzeit Gegenstand der Forschung und noch nicht abgeschlossen (Clasen und Pereira, 2006).

4.13 Vorteile der RFA bei Einsatz in Lungengewebe

Ein bedeutender Vorteil der RF- Ablation in Lungengewebe gegenüber dem Einsatz in anderen Organen begründet sich daraus, dass gerade die intrapulmonalen Neoplasien besonders gute Voraussetzungen für die Thermoablation besitzen, da das umgebende luftgefüllte Lungenparenchym als guter Isolator einem Temperaturabtransport in die Peripherie entgegen wirkt (sog. "Insulating Effects"), (Vogl et al., 2004; Goldberg et al., 1995; Steinke et al., 2003). Prinzipiell sollte die RFA eine vollständige Ablation intrapulmonaler

Tumoren ermöglichen, so dass mit der Thoraxchirurgie annähernd vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können, und dies mit niedrigerer Mortalität, Morbidität und deutlich besserer Lebensqualität für den Patienten. Allerdings muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die RF-Ablation als lokal minimal- invasive Methode niemals mit dem Ausmass einer chirurgisch radikalen Resektion, die auch eine Lymphadenektomie beinhaltet, in Korrelation gebracht werden kann.

Ein weiterer Vorteil ergibt sich daraus, dass die Behandlung innerhalb eines stationären Aufenthalts von 24h oder in einigen Fällen sogar ambulant durchgeführt werden kann (Hoffmann et al., 2004; Vogl et al., 2004; Dupuy et al., 2000). Dieser Aussage müssen wir jedoch unsere Verlaufsergebnisse i. S. einer sekundären Pneumothoraxentwicklung einige Stunden post- RFA gegenüberstellen, die eine ambulante Intervention unmöglich gemacht hätten. Diesbezüglich hatten wir 2 Fälle eines unmittelbar post- RFA aufgetretenen Pneumothorax zu verzeichnen (20%), wovon in 1 Fall eine Thoraxdrainage gelegt werden musste, sowie 1 sekundären Pneumothorax (10%), der erst 2 Tage nach der RF- Intervention auftrat und ebenfalls eine Drainagenanlage notwendig machte. Weiterhin entwickelten 40% der Patienten einen Pleuraerguss von ca. 400-700ml Flüssigkeit sowie in 1 Fall ein drainagepflichtiges Pleuraempyem (10%) 6 Tage post- RFA.

Laufende und zukünftige Studien müssen noch die Fragen des Langzeitergebnisses, der optimalen Therapiekontrolle, der optimalen Indikationsstellung und die Wertigkeit der Therapie zusammen mit anderen Therapieformen wie Strahlentherapie und Chemotherapie klären.

4.14 Postinterventionelle Komplikationen

4.14.1 Pneumothorax- Entstehung

Die Radiofrequenzablation als minimalinvasive Methode zur lokalen Tumorkontrolle hat sich bisher bei der Behandlung von Lebertumoren als ein gering belastender Eingriff mit einer niedrigen Behandlungsmorbidität von lediglich 7 % etabliert (Curley et al., 2004).

Demgegenüber wird bei der RFA von Lungentumoren eine wesentlich höhere Morbiditätsrate angegeben (Lee et al., 2004; Steinke et al., 2004). Im Lauf der Zeit wurden nach ersten klinischen Fallberichten zunehmend klinische Serien publiziert, die die Morbidität und Langzeitprognose nach RFA in grösserem Umfang analysierten (Herrera et al., 2003; Hoffmann et al., 2004; King et al., 2004; Steinke et al., 2004; Suh et al., 2003). Versuche im Tiermodell konnten belegen, dass in der Lunge eine effektive Tumornekrose in 70- 100 % der Fälle erreicht werden kann, wobei Komplikationen in bis zu 60 % beobachtet wurden (Ahrar et al., 2003; Lee et al., 2004).

Das Auftreten eines Pneumothorax als Hauptkomplikation einer Lungenpunktion wird in vielen Studien mit einer Wahrscheinlichkeit von 20- 40 % angegeben, wobei es jedoch in weniger als der Hälfte aller Fälle einer therapeutischen Intervention im Sinne einer Thoraxdrainagenanlage bedarf (Dupuy et al., 2006; Lee et al., 2004; Steinke et al., 2003; Suh et al., 2003). In anderen vergleichbaren Studien zur Evaluierung der RFA von Lungentumoren betrug die Pneumothoraxinzidenz 50- 100 % (King et al., 2004; Suh et al., 2003). Allerdings waren in allen bislang publizierten Berichten weniger als 50 % der Pneumothoraces drainagepflichtig (Jungraithmayr et al., 2005), genauer gesagt wird nur in ca. 5 – 10 % der Fälle eine Thoraxdrainagenanlage erforderlich (Suh et al., 2003; Jin et al., 2004; Yasui et al., 2004).

In unserer Studie entwickelten 2/10 Patienten unmittelbar postinterventionell einen Pneumothorax (20 %), ein weiterer (10%) trat zwei Tage verspätet auf und 1/10 Patienten entwickelte einen leichtgradigen Hämatothorax (10 %). Hierbei bedurften 2/3 Pneumothoraces der Anlage einer Drainage (66.7 %).

Eine Therapie des Pneumothorax ist bereits während der Intervention, z. B. mittels Aspiration, möglich (Kang et al., 2004; van Sonnenberg et al., 2005). Auch wir versuchten in einem der beiden drainagenpflichtigen Fälle zunächst, den direkt post- RFA entstandenen Pneumothorax mittels Aspiration in den Griff zu bekommen, was uns nur kurzfristig gelang. Schlussendlich mussten wir doch auf die Anlage einer Thoraxdrainage zurückgreifen, da der Pneumothorax spontan wieder auftrat. Bei einer Patientin (1/10) beobachteten wir einen verspätet aufgetretenen (1 Tag post- RFA) Pneumothorax, wohingegen in der Literatur diese verzögerte Pneumothoraxentwicklung nach pulmonaler RF-Ablation bisher nur in wenigen Fällen beschrieben wurde (Dupuy et al., 2000; Suh et al., 2003; van Sonnenberg et al., 2005; Schaefer et al., 2003).

Wie bereits von verschiedenen Autoren empfohlen (Dupuy et al., 2000; Suh et al., 2003; Gadaleta et al., 2004), führten auch wir zwischen 1 und 4 Stunden nach RF- Ablation zum Ausschluss eines Pneumothorax eine Röntgenthoraxuntersuchung durch. Diese Angabe ist vergleichbar zu Empfehlungen, die auf Studien zur Pneumothoraxentwicklung nach Lungenbiopsien basieren (Perlmutter et al., 1986). Dies lässt den Schluss zu, dass eine Korrelation hinsichtlich der Häufigkeit einer Pneumothoraxentstehung nach Lungen- RFA und Lungenbiopsie besteht. Selbst im Rahmen einer diagnostischen Feinnadelaspiration (FNA) konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von 18 G Nadeln bei der RFA keine höheren Komplikationsraten gegenüber der FNA zu beobachten waren (Bates et al., 2002).

In dieser Studie betrug die Inzidenz eines Pneumothorax im Anschluss an eine Biopsie mit einer 18 G Nadel 19 %, wobei in 2.4 % der Fälle auf die Anlage einer Thoraxdrainage zurückgegriffen werden musste (Connor et al., 2000). Andere Untersuchungen lieferten mit einer Inzidenz eines Pneumothorax von 19.9 % sowie der Notwendigkeit einer Thoraxdrainageneinlage von 2.0 % vergleichbare Komplikationsraten (Laurent et al., 1999).

Die Möglichkeit, einen Pneumothorax schon während der CT- gesteuerten Punktion diagnostizieren zu können, erlaubt auch die sofortige Einleitung therapeutischer Massnahmen wie Sauerstoffgabe sowie Thoraxdrainagenanlage. Hinzu kommt, dass sich im Fall von in den Pleuraraum gelangter Luft die Möglichkeit einer Aspiration über den Stichkanal bietet, die unmittelbar im Anschluss an die RFA durchgeführt werden kann.

Steinke et al. führten eine Umfrage an Zentren durch, an denen insgesamt 493 RF- Ablationen im Bereich der Lunge stattgefunden hatten (Steinke et al., 2004). Zusammenfassend betrug die Häufigkeit eines Pneumothorax ca. 30 %, wobei die Notwendigkeit einer Thoraxdrainagenanlage bei weniger als 10 % lag (Steinke et al., 2004).

Im Vergleich dazu betrug in einer Meta- Analyse von perkutanen Nadelbiopsien durch Lacasse et al. die zusammengefasste Häufigkeit eines Pneumothorax 24.5 % (Lacasse et al., 1999). Die Notwendigkeit einer Drainagenanlage wurde hier mit 6.8 % angegeben (Lacasse et al., 1999). Somit scheint die Häufigkeit einer Pneumothoraxentstehung nach vorangegangener RF- Ablation gegenüber perkutanen Lungenbiopsien geringfügig erhöht zu sein. Dies lässt sich am ehesten auf den etwas grösseren Durchmesser der RF- Elektroden (1.6 – 2.3 mm) sowie auf die längere Interventionsdauer zurückführen (Clasen und Pereira, 2006).

Jungraithmayr et al. folgerten, dass die pulmonale RFA hinsichtlich der Pneumothoraxentstehung insbesondere bei demjenigen Patientenkollektiv von Vorteil ist, das auf der behandelten Seite bereits voroperiert oder bestrahlt wurde, da hierbei in der Regel die Lunge mit der Thoraxwand verwachsen ist und somit das Auftreten eines Pneumothorax verhindert werden kann (Jungraithmayr et al., 2005).

Im Rahmen des 2- tägigen interdisziplinären Symposiums "perkutane Ablation von Lungenmetastasen" im Januar 2004 in Greifswald berichteten praktisch alle Arbeitsgruppen von der guten Verträglichkeit und der geringen Komplikationsrate perkutaner Tumorablationen in der Lunge (Diederich und Hosten, 2004). Hierbei wurde die Ablationsbehandlung von den meisten Patienten gut toleriert und die postinterventionellen Beschwerden waren bis auf einen pleuritischen Schmerz, der auf nichtsteroidale Analgetika gut ansprach, äusserst gering. In der Bildgebung fand sich häufig ein Pleuraerguss, der aber in der Regel keiner Therapie bedurfte und selbstlimitierend war.

Die einzige relativ häufige Komplikation stellte die Pneumothoraxentstehung dar, dessen Auftreten jedoch nicht zwangsläufig den Abbruch der Ablation bedeutete, sondern durch therapeutische Massnahmen wie Aspiration oder

Drainage gut in den Griff zu bekommen war. Die Akzeptanz der perkutanen Ablation durch die Patienten wurde allgemein als sehr gut mitgeteilt.

4.14.2 Pleuraerguss/ Pneumonie

Als weitere potentielle Komplikation nach pulmonaler RF- Ablation wird, insbesondere in pleuranahen Lokalisationen, die Entstehung von Pleuraergüssen genannt (Jin et al., 2004; Lee et al., 2004; Gadaleta et al., 2004). Auch wir hatten insgesamt bei 3/10 Patienten postinterventionell auftretende Pleuraergüsse zu verzeichnen (30%). In Übereinstimmung mit der Literatur hinsichtlich der erhöhten Inzidenz bei pleuranaher Lokalisation, hatte hierbei in allen Fällen der abladierte Tumor tatsächlich unmittelbaren Kontakt zur Pleura. Da wir in unserer Studie jedoch 3 Tage im Anschluss an die Ablation die operative Resektion mit Beseitigung der Ursache vornahmen, kann somit weder den post- RFA auftretenden Pleuraergüssen, noch den entstandenen Pneumothoraces, eine klinische Relevanz beigemessen werden. Wie aber auch von zahlreichen Autoren beschrieben, treten postinterventionelle Pleuraergüsse oder Hämorrhagien generell viel seltener auf und stellen sich zudem überwiegend als selbst limitierend dar.

(Jin et al., 2004; Gadaleta et al., 2004; Gillams, 2005; Dupuy et al., 2001).

Bei Jungraihtmayr et al. kam es zum Auftreten einer Pneumonie mit protrahiertem Verlauf in 1/10 Fällen trotz konsequenter antibiotischer Abdeckung während und nach RFA (Jungraihtmayr et al., 2005). Die stationäre Wiedereinweisung wegen Pneumonie als Spätkomplikation wird u. a. auch von Herrera berichtet, insbesondere bei Tumoren, welche grösser als 3 cm sind (Akeboshi et al., 2004; Herrera et al., 2003).

Wir hatten in unserem Patientenkollektiv keinen Fall von Pneumonie zu verzeichnen, was wir u. a. hauptsächlich auf den Einfluss der Operation, i. S. einer radikalen Sanierung und damit einer Infektquellenbeseitigung, zurückführen.

4.14.3 Perikarditits

Jungraithmayr et al. beobachteten ferner bei einem Patienten die Entwicklung einer Perikarditis wegen eines Tumors, welcher hilusnah in der Lingula gelegen war (Jungraithmayr et al., 2005). Auch wir behandelten 2/10 Patienten mit einer derartigen Tumorlokalisation (20%), wobei der eine Tumor in der linken Lingula sowie der andere ca. 10mm dorsolateral des Perikardbeutels gelegen war. Zur Sicherheit führten wir postinterventionell eine Herzechokardiographie durch, die in beiden Fällen einen blanden Befund ergab. Somit brachte uns diese Tumorage keinerlei zusätzliche Komplikationen verglichen zu den übrigen Lokalisationen ein.

4.14.4 weitere Komplikationen

Ein von der Kryo- und auch der Thermoablation der Leber bekanntes Phänomen ist das postinterventionelle Nierenversagen, vermutlich ausgelöst durch eine Myoglobulinurie (Seifert et al., 1998). Wir haben von einem derartigen Ereignis nichts zu berichten.

Das Komplikationsspektrum nach pulmonaler RFA umfasst weiterhin Hämoptysen (Belfiore et al., 2004; Kim et al., 2006), desweiteren Hämatothorax (Kang et al., 2004; Vaughn et al., 2002), Pneumomediastinum (Jin et al., 2004), broncho- pleurale Fistel (Steinke et al., 2004) und subkutanes Emphysem (Jin et al., 2004; Lee et al., 2004).

Von all den beschriebenen Komplikationsmöglichkeiten trat bei uns lediglich ein nicht interventionsbedürftiger, kleiner Hämatothorax in 1 Fall (10%) auf. Bei einem weiteren Patienten konnten wir postinterventionell ein Zwerchfellhämatom diagnostizieren (10%), welches sich jedoch als selbstlimitierend herausstellte.

Von denjenigen, in der Literatur im Einzelfall beschriebenen Komplikationen wie transientes Nierenversagen (Herrera et al., 2003), Hautverbrennung (van Sonnenberg et al., 2005), ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom) (Lee et al., 2004), Vorhofflimmern (van Sonnenberg et al., 2005), zerebraler Infarkt (Jin et al., 2004), Rekurrensparese (van Sonnenberg et al., 2005) und Perikarditis

(Jungraithmayr et al., 2005), haben wir in unserer Studie von keinerlei Vorkommnissen zu berichten. Auch diesbezüglich sehen wir den Einfluss der Operation, in welcher durch RF- Ablation zerfallendes Tumorgewebe vollständig entfernt wird, als Hauptargument für die niedrigere Morbiditätsrate an.

4.14.5 Problematik der zentralen Tumorumlage in der Lunge

Zwei zur pulmonalen RF- Ablation assoziierte Todesfälle sind gegenwärtig publiziert (Herrera et al., 2003; Vaughn et al., 2002). In einer Studie von Herrera et al. verstarb ein Patient 21 Tage nach minithorakoskopischer RF- Ablation infolge starker Hämoptysen (Herrera et al., 2003). Aufgrund der zentralen Lage des behandelten Tumors im Bereich des Lungenhilus, haben die Autoren fortan keine weiteren Ablationen in diesen Lokalisationen mehr vorgenommen und raten generell von RF- Ablationen in zentraler Lage ab (Herrera et al., 2003; Fernando et al., 2005). Dies wird zusätzlich durch die signifikant erhöhte Komplikationsrate zentraler Ablationen im Tierexperiment unterstrichen (Lee et al., 2003).

Wir behandelten 1 Fall zentraler Tumorumlage (Lingula links) und hatten in Übereinstimmung mit der Studie von Gadaleta et al. keine relevanten Komplikationen nach RF- Ablation im Bereich des Lungenhilus zu vermerken (Gadaleta et al., 2004).

Dupuy et al. erwarten bei Thermoablation in zentraler Lokalisation aufgrund einer protektiven Kühlung durch den Blutfluss kein erhöhtes Blutungs- oder Thromboserisiko im Bereich grösserer Gefässe, bei jedoch erhöhtem Risiko für unvollständige Koagulationen (Dupuy et al., 2000). Basierend auf unserem histopathologischen Ergebnis, das in einem Fall eine unvollständig erfolgte Ablation eines zentral gelegenen Tumors lieferte, erscheint uns die Aussage plausibel. Somit teilen wir die Meinung, dass diese unvollständig stattgefundene Koagulation am ehesten auf den Abtransport der erzeugten Wärme durch den Blutfluss zurückzuführen ist.

Insgesamt existieren momentan noch divergierende Einschätzungen, inwieweit eine zentrale Lokalisation ein erhöhtes Risiko oder gar eine Kontraindikation darstellt. Steinke et al. gehen davon aus, dass das Risiko einer Blutung im

Bereich zentraler Gefäße durch eine mögliche Verletzung während der Punktion erhöht ist; zudem weisen Blutgefäße über 3mm eine geringere Vulnerabilität gegenüber einer thermischen Schädigung auf (Steinke et al., 2005).

Dennoch wird von anderen Autoren eine zentrale Lokalisation per se nicht als absolute Kontraindikation angesehen (Clasen und Pereira, 2006). Basierend auf nur einem Fall ist es uns leider nicht möglich, eine vergleichsweise repräsentative Aussage diesbezüglich zu machen. Daher unterstreichen wir die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen, die hinsichtlich der Tumorlokalisationsproblematik mehr Klarheit verschaffen.

4.15 Effekt der RF- Ablation auf das Immunsystem (bisheriger Stand der Wissenschaft)

Wie von Goldberg et al. bereits demonstriert, ruft die RFA eine irreversible Nekrotisierung des Tumorgewebes hervor, die sich im Lauf der nächsten Tage immer mehr auf die angrenzenden Zellen ausdehnt, bis sie nach maximal zwei Wochen post- ablationem ihre maximale Ausdehnung erreicht hat (Goldberg et al., 2001). Es konnte gezeigt werden, dass durch den Kontakt mit nekrotischem Zellgut eine Reifung dendritischer Zellen (DC's) zu kompetenten Antigen-präsentierenden Zellen (APC's) induziert wird (Sauter et al., 2000).

Um die von nekrotischen an dendritische Zellen gesendeten Signale analysieren zu können, wurden intensive Untersuchungen auf diesem Gebiet vorgenommen. Unlängst gelang es,

hierbei zwei wesentliche Komponenten zu identifizieren- die Hitze- Schock-Proteine (HSP's) HSP70 oder HSP90 (Basu et al., 2000), die ebenfalls infolge zellulärem Stress entstehen, sowie die Harnsäure (Shi et al., 2003). Das Vorhandenein dieser beiden Komponenten signalisiert eine Art Gefahr, da sie in der Lage sind das Immunsystem zu alarmieren, indem sie APC's aktivieren und spezifische T- Lymphozyten- Antworten auf Antigene induzieren.

Tatsächlich konnte in diversen Maus- Modellen gezeigt werden, dass HSP's und Harnsäure eine anti- tumorale CD8⁺ T- Zell Antwort stimulieren

(Shi et al., 2003; Hu et al., 2004; Srivastava, 2002). All diese Beobachtungen lassen die Hypothese zu, dass die nahe der Ablationszone gefundenen DC's durch die nekrotischen Zellkomponenten infolge RFA aktiviert werden und anschliessend vom Tumor abgeleitete Antigene den T- Zellen präsentieren. Diese T- Zellen könnten daraufhin die Tumorzellen auf direktem Weg angreifen und/ oder die Rekrutierung weiterer immunologisch aktiver Komponenten, wie beispielsweise der B- Lymphozyten aufrechterhalten, die ebenfalls eine Rolle in der Tumorerstörung spielen. Die bislang publizierten Ergebnisse unterstützen solch ein Szenario. Zuerst beobachtete man einige Stunden nach RF- Ablation von menschlichen Kolon- oder Lebertumoren eine gesteigerte zelluläre sowie membranöse Expression von HSP70 und HSP90 (Schueller et al., 2004; Yang et al., 2004). Ein zweiter Annäherungsversuch, um die Beziehung zwischen RF- Ablation und Immunologie besser verstehen zu können besteht darin, herauszufinden, ob nach Ablation eine T- Zell Aktivierung gegen den Tumor stattgefunden hat. Dieser Aspekt wurde in zwei Tierversuchen untersucht und tatsächlich liess sich eine Infiltration von T- Zellen im verbliebenen Tumorgewebe beobachten, begleitend von aktivierten und gegen den Tumor gerichteten T- Effektor- Zellen (Wissniowski et al., 2003; den Brok et al., 2004). Allerdings wurden bislang weder der immunologische Effekt der RFA an Patienten, noch der Beitrag der CD8⁺- und CD4⁺- Untergruppen sowie die Rolle der natürlichen Killerzellen hierbei, ausreichend untersucht.

Diesbezüglich wäre es von grossem Nutzen, wenn man das Repertoire an zytotoxischen CD8⁺ T- Zellen (CTL) genauer untersuchen würde, die für auserwählte Tumor- assoziierte Antigene (TAA's) spezifisch sind. Dies sollte möglichst vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach RF- Ablation an Tumorpatienten geschehen, um diesen Aspekt weiter zu vertiefen.

Schlussfolgernd wird durch die RF- Ablation eine lokale Situation geschaffen, die eine ideale Voraussetzung sowohl für die Rekrutierung als auch Aktivierung diverser immunologischer Effektor- Zellen darstellt. Zusätzlich zu der erzielten Zerstörung neoplastischen Gewebes, könnte die RFA auch noch eine Aktivierung des Immunsystems hervorrufen, die sich gegen den Tumor richtet. Dieser unvorhergesehene Effekt würde einen zusätzlichen Vorteil für diese minimal invasive Therapie bedeuten und bedarf daher weiterführender Forschung auf diesem Gebiet.

5 Zusammenfassung

Die seit Jahren stetig zunehmende Inzidenz von primären und sekundären Lungentumoren mit nur eingeschränkten Therapieoptionen bei nicht operablen Patienten war Anlass zu vorliegender Studie. So behandelten wir in einem Zeitraum von 30 Monaten bei 10 Patienten mit chirurgisch- resezierbaren Lungentumoren insgesamt 12 pulmonale Läsionen mit Radiofrequenzablation.

Da die gegenwärtige Studienlage die lokale Effektivität der pulmonalen RFA hauptsächlich anhand bildmorphologischer Kriterien evaluiert, haben wir 3 Tage im Anschluss an die CT- gesteuerte perkutane Ablation eine Thorakotomie mit onkologischer Lungenresektion durchgeführt, gefolgt von umfangreichen histologischen, immunhistochemischen sowie feingeweblichen Analysen der Ablationszone. So konnte gezeigt werden, dass abladierte Tumorzellen auf ultrastruktureller Ebene im Gegensatz zu den nicht mit RFA behandelten Tumorzellen sog. "apoptotic bodies" aufweisen, die den Zelltod indizieren.

Ferner lässt sich die Ablationszone in 4 weitere konzentrische Zonen (I-IV) mit jeweils unterschiedlicher Zellzusammensetzung subklassifizieren.

TUNEL- Untersuchungen am Gewebe haben für die Tumorzellen der beiden inneren Zonen I und II eine Fragmentierung der DNA und damit eine komplett erfolgte Ablation nachgewiesen, bei abnehmender DNA- Fragmentierung in der Peripherie (Zonen III-IV) mit hierfür nur noch fraglicher Ablationseffektivität.

Basierend auf dem Nachweis von Doppelstrangbrüchen in der TUNEL Darstellung, konnten wir in 11/12 Fällen eine komplette Ablation des Tumorgewebes verzeichnen (91.6%), obwohl bei einigen mit Standard- HE gefärbten Abschnitten ein Muster vital verbliebener Zellen zurückblieb.

Bei der im Nachhinein als unvollständig herausgestellten Ablation (1/12) handelte es sich um eine kolorektale Metastase in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer pulmonalen Segmentarterie, die gezwungenermassen ohne Sicherheitsabstand abladiert werden musste. Demnach unterstreichen wir die in der Literatur gebotene Vorsicht hinsichtlich der Nähe zu Blutgefässen, da infolge des Wärmeabtransportes der Sicherheitssaum in seiner Grösse reduziert wird bzw. sich die Ablation im Nachhinein als inkomplett herausstellen kann. Allerdings gilt zu beachten, dass in der potenziell kurativen Therapie von primären Lungentumoren eine zur chirurgischen Resektion vergleichbare

Radikalität mittels RF- Ablation nicht erzielbar ist. In der Behandlung von Lungenmetastasen kann die perkutane RF- Ablation als mögliche Alternative zur potenziell kurativen Metastasektomie angesehen werden, vorausgesetzt, der Primärtumor wurde vollständig eradiziert und es existieren keine extrapulmonalen Metastasen. Zusätzlich muss eine vollständige RF- Ablation aller Metastasen technisch möglich sein. Aufgrund der gegenwärtig noch nicht einheitlich definierten Indikationen, sollte eine Anwendung der RF- Ablation von primären und sekundären Lungentumoren den Patienten vorbehalten sein, die einer radikalen Resektion nicht zugeführt werden können.

Die CT- morphologisch dargestellten "ground- glass" Veränderungen post- RFA korrelieren ferner mit der pathomorphologischen Koagulationszone, führen jedoch zu einer Überschätzung des Ablationserfolges bei rein bildmorphologischer Evaluation.

Hinsichtlich einer durch RF- Ablation induzierten Immunantwort konnten wir keinerlei Aktivierung von immunologischen T- Effektor Zellen unter den 6/9 analysierbaren Fällen (67%) ausmachen. In Bezug auf eine Rekrutierung von Antikörpern wurde bei 1/5 untersuchten Patienten (20%) 13 Monate post- RFA eine positive Antikörper- Antwort gegen das Tumorantigen SSX2 festgestellt, für einen weiteren Patienten (1/5) konnte ein Anstieg bereits existierender Antikörper gegen das Antigen HDAC5 vermerkt werden. Dies deutet auf eine mögliche Aktivierung des Immunsystems nach pulmonaler RFA hin und muss noch weiter untersucht werden.

Wir kommen zu dem Schluss, dass die perkutane RF- Ablation von primären und sekundären Lungentumoren eine lokal wirkungsvolle Therapiealternative bei nicht operablen Patienten darstellt, die zur irreversiblen Fragmentierung der DNA führt und somit die lokale Tumordestruktion bei geringer Komplikationsrate ermöglicht.

Zukünftige Studien müssen noch die Fragen des Langzeitergebnisses, der optimalen Evaluation des Ablationserfolges und die Wertigkeit der Therapie zusammen mit anderen Therapieformen wie Strahlentherapie und Chemotherapie klären.

6 Anhang

6.1 *Abkürzungsverzeichnis*

A	Ampère
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
APUD	„Amino precursor uptake and decarboxylation“
ARDS	“Acute respiratory distress syndrome“
CD	“Cluster of differentiation“
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CK	Cytokeratin
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
EKG	Elektrokardiogramm
HLA	„Human leukocyte antigen“
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	„Non small cell lung cancer“
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
PET	Positronenemissionstomographie
PTH	Parathormon
RFA	Radiofrequenzablation
SCLC	„Small cell lung cancer“
STH	Somatotropin
US	Ultraschall
W	Watt

6.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Häufigkeit der Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2003 aus:
Becker und Wahrendorf, 2000, Internet-Update 2004,..... 6
- Abb. 2: Links: Sterbefälle je 100 000 Einwohner (altersstandardisiert)
*Deutschland 2007, alle Altersgruppen, beider Geschlechter,
 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (ICD-10: C34)
 Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt. Rechts:
 Mortalitätsrate Lungenkrebs im europäischen Vergleich, WHO HFA
 Januar 2006 7*
- Abb. 3: CT- Darstellung einer pulmonalen Metastase eines Nebennieren-
 Karzinoms vor Radiofrequenzablation (a). Überprüfung der korrekten
 Positionierung derr Applikator- Elektrode mittels Rekonstruktion auf
 schräg axialer (b) sowie schräg sagitaler Ebene (c).
 Postinterventionelle CT- Bildgebung zeigt das sog. Milchglas- Areal
 um die Metastase (d)..... 22
- Abb. 4: Pathologisches Erscheinungsbild von normalem (a) und fixiertem (b)
 Lungengewebe jeweils nach RF- Ablation einer kolorektalen
 Metastase (Adeno- Ca). 51
- Abb. 5: Leichte Vergrößerung einer Ablationszone (a). Eine kolorektale
 Metastase eines Adeno- Ca's (I) wird von konzentrischen Zonen von
 abladertem, nicht- neoplastisch verändertem Lungengewebe (II),
 einem hämorrhagischen Ringsaum (III) sowie von Ödem (IV)
 umgeben. Eine höhergradige Vergrößerung zeigt die Histologie
 eines metastasierten Nebennieren- Ca's (b) sowie eines kolorektalen
 Adeno- Ca's (c) jeweils nach RF- Ablation. Trotz der erhaltenen
 Tumor- Architektur lässt sich eine Homogenisierung von Stroma,
 Zytoplasma und Chromatin sowie eine Eosinophilie beobachten. Wir
 verweisen insbesondere auf die sich bei beiden Fällen darstellenden
 mitotischen Strukturen (Pfeile). 53

Abb. 6: Histologische Feinheiten auf subzellulärer Ebene von abladiertem Tumorgewebe eines metastasierten kolorektalen Adeno- Ca's (a). In allen Zellen lässt sich sowohl eine Kondensation des Zytoplasmas als auch eine Fragmentierung der Kernmembran beobachten. Apoptotische Körperchen sind mit Pfeilen markiert. RF- abladierte Tumorzellen eines metastasierten Nierenzell- Ca's weisen eine hohe Dichte an TUNEL- positiven Kernen auf (b), wohingegen im Fall einer nicht mit RF- Ablation angegangenen Metastase nur sehr wenige TUNEL- positive Kerne zu finden sind (c). 55

Abb. 7: Inkomplette RF)- Ablation einer kolorektalen Metastase eines Adenokarzinoms. Vor Beginn der Ablation zeigt die Abb. 6a in der CT- Bildgebung den unmittelbaren Kontakt der Metastase zu einer benachbarten pulmonalen Segmentarterie (a). Darstellung der den Tumor umgebenden Ablationszone in fixiertem Lungengewebe (b). In mit Hämatoxylin- Eosin gefärbten Abschnitten (c) dieser Lokalisation (unmittelbare Nähe des Tumors zu pulmonalen Gefäßen), zeigt sich ausserhalb des konzentrischen, hämorrhagischen Teils der Ablationszone sowohl Tumorgewebe, das in benachbartes Lungengewebe einwächst (Pfeil), als auch eine angioinvasive Tumorpheriferation. 58

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risiko des Zigarettenkonsum verglichen mit Nichtrauchern	8
Tabelle 2: Histologische WHO-Einteilung der Bronchial-Karzinome	13
Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Bronchialkarzinome	14
Tabelle 4: Stadieneinteilung des nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinoms, nach UICC.....	15
Tabelle 5: Häufigkeit und Art der eingesetzten RF- Elektroden.....	34
Tabelle 6: Studienablaufsmuster	36
Tabelle 7: Komplikationsrate nach Radiofrequenzablation.....	45
Tabelle 8: RFA- Übersichtstabelle I.....	62
Tabelle 9: RFA- Übersicht II	63
Tabelle 10: Pathohistologische Effizienz der Lungen-RFA in der Studie (I)	64
Tabelle 11: Pathohistologische Effizienz der Lungen-RFA in der Studie (II)	65
Tabelle 12: Patientenverzeichnis.....	127

6.4 Literaturverzeichnis:

Aebert, H., Eckert, R., Friedel, G., Geißler, M., Golf, A., Hartmann, J., T., Hehr, T., Hetzel, J., Ohmenhäuser, A., Schäfer, J., Simon, H., Sökler, M., Steger, V., Vogel, F., Wehrmann, M., Weinmann, M., Wickert, M. Schriftenreihe "Therapieempfehlungen" des Südwestdeutschen Tumorzentrums-Comprehensive Cancer Center Tübingen: Bronchialkarzinom. 3. überarbeitete Auflage, September 2008: S. 1-2.

Ahmed, M., Liu, Z., Afzal, K. S., Weeks, D., Lobo, S. M., Kruskal, J. B., Lenkinski, R. E., Goldberg, S. N. Radiofrequency ablation: effect of surrounding tissue composition on coagulation necrosis in a canine tumor model. *Radiology* 2004; 230(3): 761-767.

Ahrar, K., Price, R. E., Wallace, M. J., et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors in a large animal model. *J. Vasc. Intervent. Radiol* 2003; 14: 1037-1043.

Akeboshi, M., Yamakado, K., Nakatsuka, A., Hataji, O., Taguchi, O., Takao, M., Takeda, K. Percutaneous radiofrequency ablation of lung neoplasms: initial therapeutic response. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004; 15: 463-470.

Ambrogi, M. C., Lencioni, R., Fontanini, G., Lucchi, M., Fanucchi, O., Melfi, F., Dini, P., Mussi, A. Percutaneous radiofrequency ablation of primary NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 49 (Suppl. 2): S. 3.

Ambrogi, M. C., Fontanini, G., Cioni, R., Faviana, P., Fanucchi, O., Mussi, A. Biologic effects of radiofrequency thermal ablation on non- small cell lung cancer: results of a pilot study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 1002-1006.

Ambrogi, M. C., Lucchi, M., Dini, P., Melfi, F., Fontanini, G., Faviana, P., Fanucchi, O., Mussi, A. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: results in the mid- term. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30: 177-183.

American Cancer Society. Cancer facts and figures 2005. Atlanta, GA. 2005.

Anzai, Y., Lufkin, R., DeSalles, A., Hamilton, D. R., Farahani, K., Black, K. L. Preliminary experience with a MR- guided thermal ablation of brain tumor. *Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16: 39-48.

Bach, P. B., Cramer, L. D., Warren, J. L., Begg, C. B. Racial differences in the treatment of early stage non- small cell lung cancer. *New Engl. J. Med.* 1999; 341: 1198-2205.

Barnett, C. C. Jr, Curley, S. A. Ablative techniques for hepatocellular carcinoma. *Semin. Oncol.* 2001; 28: 487-496.

Bates, T., Davidson, T., Mansel, R. E. Litigation for pneumothorax as a complication of fine-needle aspiration of the breast. *Br. J. Surg.* 2002; 89: 134-137.

Becker, N., Wahrendorf, J. (2000). *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland*. Springer-Verlag, Berlin.

Belfiore, G., Moggio, G., Tedeschi, E., Greco, M., Cioffi, R., Cincotti, F., Rossi, R. CT-guided radiofrequency ablation: a potential complementary therapy for patients with unresectable primary lung cancer--a preliminary report of 33 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (4): 1003-1011.

Berber, E., Foroutani, A., Garland, A. M., Rogers, S. J., Engle, K. L., Ryan, T. L., Siperstein, A. E. Use of CT Hounsfield unit density to identify ablated tumor after laparoscopic radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Surg. Endosc.* 2000; 14: 799-804.

Brossart, P., Heinrich, K.S., Stuhler, G., Behnke, L., Reichardt, V.L., Stevanovic, S., Muhm, A., Rammensee, H.G., Kanz, L., Brugger, W. Identification of HLA-A2-restricted T-cell epitopes derived from the MUC1 tumor antigen for broadly applicable vaccine therapies. *Blood* 1999; 93: 4309-4317.

Buccheri, G., Ferrigno, D. Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1247-55.

Buscarini, L., Buscarini, E., Di Stasi, M., Valliva, D., Quaretti, P., Rocca, A. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours in a large animal model. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003; 14: 1037-1043.

Callstrom, M.R., Charboneau, J.W., Goetz, M.P., Rubin, J., Wong, G. Y., Sloan, J. A., Novotny, P. J., Lewis, B. D., Welch, T. J., Farrell, M. A., Maus, T. P., Lee, R. A., Reading, C. C., Petersen, I. A., Pickett, D. D. Painful metastases involving bone: feasibility of percutaneous CT- and US-guided radio-frequency ablation. *Radiology* 2002; 224: 87-97.

Carney, D. N. Lung cancer: time to move on from chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 126-127.

Clasen, S., Pereira, P. L. Radiofrequenzablation von Lungentumoren. *Fortschr. Röntgenstr.* 2006; 178: 1-10.

Cline, H. E., Hynynen, K., Watkins, R. D., Adams, W. J., Schenck, J. F., Ettinger, R. H., Vetro, J. P., Jolesz, F. A. Focussed US system for MR imaging-guided tumor ablation. *Radiology* 1995; 194: 731-737.

Connor, S., Dyer, J., Guest, P. Image-guided automated needle biopsy of 106 thoracic lesions: a retrospective review of diagnostic accuracy and complication rates. *Eur. Radiol.* 2000;10: 490-494.

Covey, A. M., Gandhi, R., Brody, L. A., Getrajdman, G., Thaler, H. T., Brown, K. T. Factors associated with pneumothorax and pneumothorax requiring treatment after percutaneous lung biopsy in 443 consecutive patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004; 15: 479-483.

Curley, S. A., Izzo, F., Delrio, P., Ellis, C. M., Grandi, J., Vallone, P., Fiore, F., Pignata, S., Daniele, B., Cremona, F. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: Results in 123 patients. *Ann. Surg.* 1999; 230: 1-8.

Curley, S.A. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 4: 338-347.

Curley, S. A., Marra, P., Beaty, K., Ellis, L. M., Vauthey, J. N., Abdalla, E. K., Scaife, C., Raut, C., Wolff, R., Choi, H., Loyer, E., Vallone, P., Fiore, F., Scordino, F., De Rosa, V., Orlando, R., Pignata, S., Daniele, B., Izzo, F. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann. Surg.* 2004; 239: 450-458.

D' Arsonval, M. A. Action physiologique des courants alternatifs. *CR. Soc. Biol.* 1891; 43: 283-286.

Den Brok, M. H., Suttmuller, R. P., van der Voort, R., Bennink, E. J., Figdor, C. G., Ruers, T. J., Adema, G. J. In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. *Cancer Res.* 2004; 64: 4024-4029.

Diederich, S., Hosten, N. Perkutane Ablation von Lungentumoren: Standortbestimmung 2004. *Radiologe* 2004; 44: 658-662.

Dienemann, H., Hoffmann, H. Chancen der endoskopischen Thoraxchirurgie und ihre Grenzen. *Chirurg* 2003; 74(4): 324-332.

Dupuy, D.E., Zagoria, R.J., Akerley, W., Mayo-Smith, W.W., Kavanagh, P.V., Safran, H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 57-59.

Dupuy, D. E., Zagoria, R. J., Akerley, W., Mayo- Smith, W. W., Kavanagh, P. V., Safran, H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 174: 57-59.

Dupuy, D.E., Monchik, J.M., Decrea, C., Pisharodi, L. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery* 2001; 130: 971-977.

Dupuy, D. E., Goldberg, S. N. Image- guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities- Part II. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2001; 12: 1135-1148.

El- Sherif, A., Luketich, J. D., Landreneau, R. J., Fernando, H. C. New therapeutic approaches for early stage non- small cell lung cancer. *Surg. Oncol.* 2005; 14: 27-32.

Fairbairn, J. J., Khan, M. W., Ward, K. J., Loveridge, B. W., Fairbairn, D. W., O'Neill, K. L. Induction of apoptotic cell DNA fragmentation in human cells after treatment with hyperthermia. *Cancer Lett.* 1995; 89: 183-188.

Fernando, H. C., De Hoyos, A., Landreneau, R. J., Gilbert, S., Gooding, W. E., Buenaventura, P. O., Christie, N. A., Belani, C., Luketich, J. D. Radiofrequency ablation for the treatment of non- small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129: 639-644.

Furley, S.A., Izzo, F., Ellis, L.M., Vauthey, J.N., Vallone, P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann. Surg.* 2000; 232: 381-391.

Gadaleta, C., Mattioli, V., Colucci, G., Cramarossa, A., Lorusso, V., Canniello, E., Timurian, A., Ranieri, G., Fiorentini, G., De Lena, M., Catino, A. Radiofrequency ablation of 40 lung neoplasms: preliminary results. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183(2): 361-368.

Gandhi, N. S., Dupuy, D. E. Image- guided radiofrequency ablation as a new treatment option for patients with lung cancer. *Semin. Roentgenol.* 2005; 40: 171-181.

Gazelle, G.S., Goldberg, S.N., Solbiati, N., Livraghi, T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000; 217: 633-646.

Gervais, D.A., McGovern, F.J., Arellano, R.S., McDougal, W.S., Mueller, P.R. Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. *Radiology* 2003; 226: 417-424.

Gillams, A. R. The use of radiofrequency in cancer. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 1825-1829.

Ginsberg, R. J., Rubinstein, L. V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non- small cell lung cancer: Lung Cancer Study Group. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60: 615-622.

Goetz, M. P., Callstrom, M. R., Charboneau, J. W., Farrell, M. A., Maus, T. P., Welch, T. J., Wong, G. Y., Sloan, J. A., Novotny, P. J., Petersen, I. A., Beres, R. A., Regge, D., Capanna, R., Saker, M. B., Gronemeyer, D. H., Gevargez, A., Ahrar, K., Choti, M. A., de Baere, T. J., Rubin, J. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 300-306.

Goldberg, S.N., Gazelle, G.S., Compton, C.C., McLoud, T.C. Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung: efficacy and complications. *Acad. Radiol.* 1995; 2: 776-784.

Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Dawson, S. L., Rittmann, W. J., Mueller, P. R., Rosenthal, D. I. Tissue ablation with radiofrequency: Effect of probe size, gauge, duration and temperature on lesion volume. *Acad. Radiol.* 1995; 2: 399-404.

Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Dawson, S. L., Mueller, P. R., Rittmann, W. J., Rosenthal, D. I. Radiofrequency tissue ablation using multiprobe arrays: Greater tissue destruction than multiple probes operating alone. *Acad. Radiol.* 1995; 2: 670-674.

Goldberg, S.N., Gazelle, G.S., Compton, C.C., Mueller, P.R., McLoud, T.C. Radio- frequency tissue ablation of VX2 tumor nodules in the rabbit lung. *Acad. Radiol.* 1996; 3: 929-935.

Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Solbiati, L., Rittmann, W. J., Mueller, P. R. Radiofrequency tissue ablation: Increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad. Radiol.* 1996; 3: 636-644.

Goldberg, S. N., Solbiati, L., Hahn, P. F., Cosman, E., Conrad, J. E., Fogle, R., Gazelle, G. S. Large- volume tissue ablation with radiofrequency by using a clustered, internally- cooled electrode technique: Laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* 1998; 209: 371-379.

Goldberg, S. N., Stein, M., Gazelle, G. S., Sheiman, R. G., Kruskal, J. B., Clouse, M. E. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: Optimization of pulsed- RF technique to increase coagulation necrosis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1999; 10: 907-916.

Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Compton, C. C., Mueller, P. R., Tanabe, K. K. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000; 88: 2452-2463.

Goldberg, S. N., Gazelle, G. S. Radiofrequency tissue ablation: Physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatogastroenterol.* 2001; 48: 359-367.

Goldberg, S. N., Dupuy, D. E. Image- guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities- part I. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001; 12: 1021-1032.

Goldberg, S. N., Grassi, C. J., Cardella, J. F., Charboneau, J. W., Dodd, G. D. 3rd., Dupuy, D. E., Gervais, D., Gillams, A. R., Kane, R. A., Lee, F. T. Jr., Livraghi, T., McGahan, J., Phillips, D. A., Rhim, H., Silverman, S. G.; Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005; 16: 765-778.

Hataji, O., Yamakado, K., Nakatsuka, A., Murashima, S., Fujimoto, H., Nishii, Y., Nakahara, H., Kobayashi, H., Gabazza, E. C., Taguchi, O. Radiological and pathological correlation of lung malignant tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation. *Intern. Med.* 2005; 44: 865-869.

Herrera, L. J., Fernando, H. C., Perry, Y., Gooding, W. E., Buenaventura, P., Christie, N. A., Luketich, J. D. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in non surgical candidates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 929-937.

Higaki, F., Okumura, Y., Sato, S., Hiraki, T., Gobara, H., Mimura, H., Akaki, S., Tsuda, T., Kanazawa, S. Preliminary retrospective investigation of FDG-PET/CT timing in follow-up of ablated lung tumor. *Ann. Nucl. Med.* 2008; 22(3): 157-63.

Highland, A. M., Mack, P., Breen, D. J. Radiofrequency thermal ablation of a metastatic lung nodule. *Eur. Radiol.* 2002; 12 Suppl 3: 166-170.

Hill, R. P., Hunt, J. W. Hyperthermia. In: Tannock, I. F., Hill, R. P. *The basic science of oncology.* New York: Pergamon, 1987: 337-357.

Hoffmann, P. C., Mauer, A. M., Vokes, E. E. Lung cancer. *The Lancet* 2000; 355: 479-485.

Hoffmann, R. T., Jakobs, T. F., Reiser, M. F., Helmberger, T. K. Radiofrequency ablation of tumors or metastases of the lung. *Radiologe* 2004; 44: 364-369.

Hoffmann, R. T., Jakobs, T. F., Lubienski, A., Schrader, A., Trumm, C., Reiser, M. F., Helmberger, T. K. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary tumors- is there a difference between treatment under general anaesthesia and under conscious sedation? *Eur. J. Radiol.* 2006; 59(2): 168-74.

Hosten, N., Stier, A., Weigel, C., Kirsch, M., Puls, R., Nerger, U., Jahn, D., Stroszczynski, C., Heidecke, C. D., Speck, U. Laser- induzierte Thermo-therapie (LITT) von Lungenmetastasen: Beschreibung eines miniaturisierten Applikators, Optimierung und erste Patientenbehandlungen. *Fortschr. Röntgenstr.* 2003; 175: 393-400.

Ianitti, D.A., Dupuy, D.E., Mayo-Smith, W.W., Murphy, B. Hepatic radiofrequency ablation. *Arch. Surg.* 2002; 137: 422-426.

Itoh, T., Orba, Y., Takei, H., Ishida, Y., Saitoh, M., Nakamura, H., Meguro, T., Horita, S., Fujita, M., Nagashima, K. Immunohistochemical detection of hepatocellular carcinoma in the setting of ongoing necrosis after radiofrequency ablation. *Mod. Pathol.* 2002; 15: 110-105.

Izzo, F., Thomas, R., Delrio, P., Rinaldo, M., Vallone, P., DeChiara, A., Botti, G., D' Aiuto, G., Cortino, P., Curley, S. A. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients. *Cancer* 2001; 92: 2036-2044.

Jeffrey, S., Birdwell, R., Ikeda, D. Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology. *Arch Surg* 1999; 134:1064-1068.

Jemal, A., Thomas, A., Murray, T., Thun, M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2002; 52: 23-47.

Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Thun, M. J. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J. Clin.* 2007; 57: 43-66.

Jungraithmayr, W., Schäfer, O., Stoelben, E., Hasse, J., Passlick, B. Radiofrequenzablation maligner Lungentumore: eine sinnvolle Methode? *Chirurg* 2005; 76: 887-893.

Kanemitsu, Y., Kato, T., Hirai, T., Yasui, K. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 2004; 91: 112-20.

Kang, S., Luo, R., Liao, W., Wu, H., Zhang, X., Meng, Y. Single group study to evaluate the feasibility and complications of radiofrequency ablation and usefulness of post treatment position emission tomography in lung tumours. *World. J. Surg. Oncol.* 2004; 2(1): 30.

Kettenbach, J., Peer, K., Grgurin, M., Berger, J., Hupfl, M., Lammer, J. MRI-guided percutaneous radiofrequency ablation of neoplasms using a MR-compatible RF- System: first technical and clinical experiences. *Radiology* (abstr.) 2001; 221: 626.

Kim, T. S., Lim, H. K., Kim, H. Excessive hyperthermic necrosis of a pulmonary lobe after hypertonic saline-enhanced monopolar radiofrequency ablation. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2006; 29(1):160-163.

King, J., Glenn, D., Clark, W., et al. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 2004; 91: 217-223.

Kishi, K., Nakamura, H., Kobayashi, K., Hashimoto, T., Hatao, H., Oh-ishi, S., Matsuoka, T. Percutaneous CT- guided radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors: preliminary report. *Intern. Med.* 2006; 45: 65-72.

Kupelian, P. A., Komaki, R., Allen, P. Prognostic factors in the treatment of node- negative non- small cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 36: 607-613.

Kuromatsu R., Tanaka M., Shimauchi Y. Light and electron microscopic analyses of immediate and late tissue damage caused by radiofrequency ablation in porcine liver. *Int. J. Mol. Med.* 2003; 11: 199-204.

Lacasse, Y., Wong, E., Guyatt, G. H., Cook, D. J. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 884-893.

Larson, T. R., Bostwick, D. G., Corcia, A. Temperature- correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996; 47: 463-469.

Laurent, F., Michel, P., Latrabe, V., Tunon de Lara, M., Marthan, R. Pneumothoraces and chest tube placement after CT-guided transthoracic lung biopsy using a coaxial technique: incidence and risk factors. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 172: 1049-53.

Lee, J. M., Jin, G. Y., Goldberg, S. N., Lee, Y. C., Chung, G. H., Han, Y. M., Lee, S. Y., Kim, C. S. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary results. *Radiology* 2004; 230: 125-134.

Lencioni, R., Goletti, O., Armilotta, N., Paolicchi, A., Moretti, M., Cioni, D., Donati, F., Cicorelli, A., Ricci, S., Carrai, M., Conte, P.F., Cavina, E., Bartolozzi, C. Radiofrequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 1205-1211

LeVeen, R. F. Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions. *Semin. Int. Radiology* 1997; 14: 313-324.

Lewin, J. S., Connell, C. F., Duerk, J. L., Chung, Y. C., Clampitt, M. E., Spisak, J., Gazelle, G. S., Haaga, J. R. Interactive MRI-guided radiofrequency interstitial thermal ablation of abdominal tumors: clinical trial for evaluation of safety and feasibility. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1998; 8: 40-47.

Leyendecker, J. R., Dodd, G. D., Halff, G. A., McCoy, V. A., Napier, D. H., Hubbard, L. G., Chintapalli, K. N., Chopra, S., Washburn, W. K., Esterl, R. M., Cigarroa, F. G., Kohlmeier, R. E., Sharkey, F. E. Sonographically observed echogenic response during intraoperative radiofrequency ablation of cirrhotic livers: pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 178: 1147-1151.

Livraghi, T., Goldberg, S. N., Monti, F., Bizzini A., Lazzaroni, S., Meloni, F., Pellicano, S., Solbiati, L., Gazelle, G. S. Saline- enhanced radiofrequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997; 202: 205-210.

Livraghi, T., Goldberg, S. N., Lazzaroni, S., Meloni, F., Solbiati, L., Gazelle, G. S. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-661.

Livraghi, T., Goldberg, S.N., Solbiati, L., Meloni, F., Ierace, T., Gazelle, G.S. Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 2001; 220: 145-149.

Livraghi, T., Solbiati, L., Meloni, M.F., Gazelle, G.S., Halpern, E.F., Goldberg, S.N. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology.* 2003; 226: 441-451.

Lorentzen, T. A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: Thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. *Acad. Radiol.* 1996; 3: 556-563.

Macha, H. N. Bronchialkarzinom. *Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. Internist* 2003; 44: 28-34.

Machi, J., Uchida, S., Sumida, K., Limm, W. M., Hundahl, S. A., Oishi, A. J., Furumoto, N. L., Oishi, R. H. Ultrasound- guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. *J. Gastrointest. Surg.* 2001; 5: 477-489.

Matsuzaki, Y., Shimizu, T., Edagawa, M., Hara, M., Tomita, M., Ayabe, T., Onitsuka, T. "The Law of 3": prognostic parameters for resected metastatic pulmonary tumors. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 9: 290-294.

McAfee, M. K., Allen, M. S., Trastek, V. F., Ilstrup, D. M., Deschamps, C., Pairolero, P. C. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 53: 780-6.

McCormack, P. M., Burt, M. E., Bains, M. S., Martini, N., Rusch, V. W., Ginsberg, R. J. Lung resection for colorectal metastases. 10- year results. *Arch. Surg.* 1992; 127: 1403-6.

McGarry, R. C., Song, G., des Rosiers, P., Timmerman, R. Observation- only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2002; 121: 1155-1158.

Miao, Y., Ni, Y., Bosmans, H., Yu, J., Vaninbroukx, J., Dymarkowski, S., Zhang, H., Marchal, G. Radiofrequency ablation for eradication of pulmonary tumor in rabbits. *J. Surg. Res.* 2001; 99(2): 265-271.

Min Lee, J., Yong Jin, G., Ai Li, C., Ho Chung, G., Yong Lee, S., Min Han, Y., Ja Chung M., Soo Kim, C. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of lung VX2 tumors in a rabbit model using a cooled tip-electrode: feasibility, safety, and effectiveness. *Invest Radiol* 2003; 38: 129-139.

Mirza, A.N., Fornage, B.D., Sneige, N. Radiofrequency of solid tumors. *Cancer J.* 2001; 7: 95-102.

Morimoto, M., Sugimori, K., Shirato, K., Kokawa, A., Tanita, N., Saito, T., Tanaka, N., Nozawa, A., Hara, M., Sekihara, H., Shimada, H., Imada, T., Tanaka, K. Treatment of hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation: radiologic- histologic correlation during follow- up periods. *Hepatology* 2002; 35: 1467-1475.

Morita, K., Fuwa, N., Suzuki, Y., Nishio, M., Sakai, K., Tamaki, Y., Niibe, H., Chujo, M., Wada, S., Sugawara, T., Kita, M. Radical radiotherapy for medically inoperable non- small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother. Oncol.* 1997; 42: 31-36.

Mountain, C. F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.

Mulier, S., Mulier, P., Ni, Y., Miao, Y., Dupas, B., Marchal, G., De Wever, I., Michel, L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br. J. Surg.* 2002; 89(10): 1206-1222.

Nguyen, C. L., Scott, W. J., Young, N. A., Rader, T., Giles, L. R., Goldberg, M. Radiofrequency ablation of primary lung cancer: results from an ablate and resect pilot study. *Chest* 2005; 128: 3507-3511.

Norbury, C. J., Hickson, I. D.: Cellular responses to DNA damage. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 367-401.

Okada, M., Nishio, W., Sakamoto, T., Uchino, K., Yuki, T., Nakagawa, A., Tsubota, N. Effect of tumor size on prognosis in patients with non- small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129: 87-93.

Okumura, S., Kondo, H., Tsuboi, M. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112: 867-74.

Organ, L. W. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl. Neurophysiol.* 1976; 39: 69-76.

Oshima, F., Yamakado, K., Akeboshi, M., Takaki, H., Nakatsuka, A., Makita, M., Takeda, K. Lung radiofrequency ablation with and without bronchial occlusion: experimental study in porcine lungs. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004; 15: 1451-1456.

Pastorino, U., Buyse, M., Friedel, G., Ginsberg, R. J., Girard, P., Goldstraw, P., Johnston, M., McCormack, P., Pass, H., Putnam, J. B., Toomes, H. JB for the International Registry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy. Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37-49.

Patterson, E. J., Scudamore, C. H., Owen, D. A., Nagy, A. G., Buczkowski, A. K. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann. Surg.* 1998; 227: 559-565.

Pennes, H. H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J. Appl. Physiol.* 1948; 1: 93-122.

Pereira, P. L., Trübenbach, J., Schmidt, D. RF: Grundlagen, Technik und Herausforderung. *Fortschr. Röntgenstr.* 2003; 175: 20-27.

Pereira, P. L., Clasen, S., Boss, A., Schmidt, D., Gouttefangeas, C., Burkart, C., Wiskirchen, J., Tepe, G., Claussen, C. D. Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. *Radiologe* 2004; 44: 347-357.

Perlmutter, L. M., Braun, S. D., Newman, G. E., Oke, E. J., Dunnick, N. R. Timing of chest film follow-up after transthoracic needle aspiration. *Am. J. Roentgenol.* 1986; 146: 1049-1050.

Pfannschmidt, J., Muley, T., Hoffmann, H., Dienemann, H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experience in 167 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;126: 732-9.

Putnam, J.B., Thomsen, S.L., Siegenthaler, M. Therapeutic implications of heat-induced lung injury. In: Ryan T (ed) *Matching the energy source to the clinical need. Critical review of optional science and Technology : cr75.* SPIE Publications 2002; pp 139-160.

Rammensee, H., Bachmann, J., Emmerich, N.P., Bacher, O.A., Stevanovic, S. Syfpeithi: Database for MHC ligands and peptide motifs. *Immunogenetics* 1999; 50: 213-219.

Rhim, H., Goldberg, S. N., Dodd, G. D. 3rd, Solbiati, L., Lim, H. K., Tonolini, M., Cho, O. K. Essential techniques for successful radio- frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics* 2001; 21: 17-39.

Rosenthal, D. I., Springfield, D. S., Gebhardt, M. C., Rosenberg, A. E., Mankin, H. J. Osteoid osteoma: percutaneous radio- frequency ablation. *Radiology* 1995; 197: 451-4.

Rossi, S., Buscarini, E., Garbagnati, F., DiStasi, M., Quaretti, P., Rago, M., Zangrandi, A., Andreola, S., Silverman, D., Buscarini, L. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 170: 1015-1022.

Rowell, N. P., Williams, C. J. Radical radiotherapy for stage I/ II non- small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 628-638.

Rusch, V. W. Pulmonary metastasectomy: current indications. *Chest* 1995; 107: 322-331.

Rusch, V.W. Surgical treatment of patients with N2 disease. *Semin Radiol Oncol* 1996; 76-85.

Saito, Y., Omiya, H., Kohno, K. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124: 1007-13.

Sauter, B., Albert, M.L., Francisco, L., Larsson, M., Somersan, S., Bhardwaj, N. Consequences of cell death: exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cells or apoptotic cells, induces the maturation of immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med* 2000; 191: 423-434.

Scanlan, M.J., Gordan, J.D., Williamson, B., Stockert, E., Bander, N.H., Jongeneel, V., Gure, A.O., Jager, D., Jager, E., Knuth, A., Chen, Y.T., Old, L.J. Antigens recognized by autologous antibody in patients with renal- cell carcinoma. *Int J Cancer* 1999; 83: 456-464.

Schaefer, O., Lohrmann, C., Ghanem, N., Langer, M. CT- guided radiofrequency heat ablation of malignant lung tumors. *Med. Sci. Monit.* 2003 a; 11: 127-131.

Schaefer, O., Lohrmann, C., Langer, M. CT- guided radiofrequency ablation of a bronchogenic carcinoma. *Br. J. Radiol.* 2003 b; 904: 268-270.

Schmidt, D., Trübenbach, J., König, C. W., Putzhammer, H., Duda, S. H., Claussen, C. D., Pereira, P. L. Automated saline- enhanced radiofrequency thermal ablation: Initial results in ex- vivo liver. *Am. J. Roentgenol.* 2003; in press.

Schmidt, D., Brieger, M., Schenk, M., et al. Automated saline- enhanced radiofrequency ablation: initial results in ex- vivo bovine livers. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 163-165.

Schueller, G., Kettenbach, J., Sedivy, R., Stift, A., Friedl, J., Gnant, M., Lammer, J. Heat shock protein expression induced by percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in vivo. *Int. J. Oncol.* 2004; 24: 609-613.

Seegenschmidt, M. H., Brady, L. W., Sauer, L. Interstitial thermoradiotherapy: review on technical and clinical aspects. *Am. J. Clin. Oncol.* 1990; 13: 352-363.

Seifert, J. K., Junginger, T., Morris, D. L. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 1998; 43: 141-154.

Sewell, P. E., Vance, R. B., Wang, Y. D. Assessing radiofrequency ablation of non- small cell lung cancer with positron emission tomography (PET) (Abstract). *Radiology* 217 (Suppl.): 334, 2000.

Shibata, T., Limuro, Y., Yamamoto, Y., Maetoni, Y., Ametani, F., Itoh, K., Konishi, J. Small hepatocellular carcinoma: Comparison of radio- frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002; 223 (2): 331-337.

Sibley, G. S., Jamieson, T. A., Marks, L. B., Anscher, M. S., Prosnitz, L. R. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non- small- cell lung cancer: the Duke experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 149-154.

Silverman, S. G., Tuncali, K., Adams, D. F., van Sonnenberg, E., Zou, K. H., Kacher, D. F., Morrison, P. R., Jolesz, F. A. MR imaging- guided percutaneous cryotherapy of liver tumors: Initial experience. *Radiology* 2000; 217 (3): 657-664.

Singh- Jasuja, H., Hilf, N., Arnold-Schild, D., Schild, H., Rammensee, H. G. The role of heat shock proteins and their receptors in the activation of the immune system. *Biol Chem* 2001; 382: 629-636.

Siperstein, A., Gitomirski, A. History and technological aspects of radiofrequency thermoablation. *Cancer* 2000; 6: 293-303.

Smith, R. A., Glynn, T. J. Epidemiology of lung cancer. *Radiol. Clin. North. Am.* 2000; 38: 453-470.

Solbiati, L., Goldberg, S. N., Ierace, T., Livraghi, T., Meloni, F., Dellanoce, M., Sironi, S., Gazelle, G. S. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205: 367-373.

Solbiati, L. New applications of ultrasonography: interventional ultrasound. *Eur. J. Radiol.* 1998; 27: 200-206.

Solbiati, L., Livraghi, T., Goldberg, S.N., Ierace, T., Meloni, F., Dellanoce, M., Cova, L., Halpern, E., Gazelle, G. S. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-166.

Souquet, P.J., Chauvin, F., Boissel, J.P., Cellerino, R., Cormier, Y., Ganz, P. A., Kaasa, S., Pater, J. L., Quoix, E., Rapp, E. Polychemotherapy in advanced small cell lung cancer . Meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.

Srivastava, P.K., Amato, R.J. Heat shock proteins: the 'Swiss Army Knife' vaccines against cancers and infectious agents. *Vaccine* 2001; 19: 2590-2597.

Steinke, K., Habicht, J. M., Thomsen, S., Soler, M., Jacob, A. L. CT- guided radiofrequency ablation of a pulmonary metastasis followed by surgical resection. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 25: 543-546, 2002.

Steinke, K., King, J., Glenn, D., Morris, D. L. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: difficulty withdrawing the hooks resulting in a split needle. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2003; 26: 583-585.

Steinke, K., King, J., Glenn, D., Morris, D. L. Radiologic appearance and complications of percutaneous computed tomography- guided radiofrequency-ablated pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2003; 5: 750-757.

Steinke, K., King, J., Glenn, D. W., Morris, D. L. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors with expandable needle electrodes: tips from preliminary experience. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 605-611.

Steinke, K., Glenn, D., King, J., Clark, W., Zhao, J., Clingan, P., Morris, D. L. Percutaneous imaging- guided radiofrequency ablation in patients with colorectal pulmonary metastases: 1- year follow- up. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11: 207-212.

Steinke, K., Sewell, P. E., Dupuy, D., Lencioni, R., Helmberger, T., Kee, S. T., Jacob, A. L., Glenn, D. W., King, J., Morris, D. L. Pulmonary radiofrequency ablation- an international study survey. *Anticancer Res.* 2004; 24: 339-343.

Stockert, D.E., Gure, A.O., Scanlan, M.J., Karbach, J., Jager, E., Knuth, A., Old, L.J., Chen, Y.T. Identification of a tissue- specific putative transcription factor in breast tissue by serological screening of a breast cancer library. *Cancer Res* 2001; 61: 2055-2061.

Suh, R. D., Wallace, A. B., Sheehan, R. E., Heinze, S. B., Goldin, J. G. Unresectable pulmonary malignancies: CT- guided percutaneous radiofrequency ablation- preliminary results. *Radiology* 2003; 229: 821-829.

Swensen, S. J., Viggiano, R. W., Midthun, D. E., Muller, N. L., Sherrick, A., Yamashita, K., Naidich, D. P., Patz, E. F., Hartman, T. E., Muhm, J. R., Weaver, A. L. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214: 73-80.

Tacke, J. Perkutane Radiofrequenzablation – klinische Indikationen und Ergebnisse. *Fortschr. Röntgenstr.* 2003; 175: 156-168.

Thomsen, S. Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser- tissue interactions. *Photochem. Photobiol.* 1991; 53: 825-835.

Tominaga, J., Miyachi, H., Takase, K., Matsushashi, T., Yamada, T., Sato, A., Saito, H., Ishibashi, T., Endoh, M., Higano, S., Takahashi, S. Time-related changes in computed tomographic appearance and pathologic findings after radiofrequency ablation of the rabbit lung: preliminary experimental study. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005; 16(12): 1719-1726.

Trübenbach, J., Huppert, P. E., Pereira, P. L., Ruck, P., Claussen, C. D. Radiofrequenzablation der Leber in vitro: Effektivitätserhöhung mittels perfundierter Sonden. *Fortschr. Röntgenstr.* 1997; 167: 633-637.

Trübenbach, J., Pereira, P. L., Schick, F., Claussen, C. D., Huppert, P. E. MRI-guided radiofrequency ablation of liver tumors: A valuable and minimally-invasive therapeutic option. *Min. Invas. Ther.* 1998; 6: 533-539.

Van Rens, M., de la Riviere, A. B., Elbers, H. R., van Den Bosch, J. M. Prognostic assessment of 2.361 patients who underwent pulmonary resection for non- small cell lung cancer, stage I, II, and III A. *Chest* 2000; 117: 374-379.

Van Schil, P. E. Surgery for non- small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34 (Suppl. 2): S. 127-132.

VanSonnenberg, E., Shankar, S., Morrison, P. R., Nair, R. T., Silverman, S. G., Jaklitsch, M. T., Liu, F., Cheung, L., Tuncali, K., Skarin, A. T., Sugarbaker, D. J. Radiofrequency ablation of thoracic lesions: part 2, initial clinical experience- technical and multidisciplinary considerations in 30 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 184 (2): 381-390.

Vaughn, C., Mychaskiw, G. 2nd, Sewell, P. Massive hemorrhage during radiofrequency ablation of a pulmonary neoplasm. *Anesth Analg.* 2002; 94: 1149-1151.

Vogl, T., Mack, M., Straub, R., Zangos, S., Woitaschek, Eichler, K., Engelmann, K. Thermische Ablation von Lebermetastasen. *Der Radiologe* 2001; 41: 49-55.

Vogl, T.J., Straub, R., Lehnert, T., Eichler, K., Luder-Luhr, T., Peters, J., Zangos, S., Sollner, O., Mack, M. Percutaneous thermoablation of pulmonary metastases. Experience with the application of laser-induced thermotherapy (LITT) and radiofrequency ablation (RFA), and a literature review. *Röfo*. 2004;176 (11): 1658-1666. German.

Wissniowski, T. T., Hansler, J., Neureiter, D., Frieser, M., Schaber, S., Esslinger, B., Voll, R., Strobel, D., Hahn, E. G., Schuppan, D. Activation of tumor-specific T lymphocytes by radiofrequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res.* 2003; 63: 6496-6500.

Wong, S. L., Edwards, M. J., Chao, C., Simpson, D., McMasters, K. M. Radiofrequency ablation for unresectable hepatic tumors. *Am. J. Surg.* 2001; 182: 552-557.

Wood, B. J. Feasibility of thermal ablation of lytic vertebral metastases with radiofrequency current. *Cancer J.* 2002; 8: 26-9.

Wood, B.J., Ramkaransingh, J.R., Fojo, T., Walther, M.C., Libutti, S.K. Percutaneous tumor ablation with radio frequency. *Cancer* 2002; 94: 443-451.

Yamakado, K., Akeboshi, M., Nakatsuka, A., Takaki, H., Takao, M., Kobayashi, H., Taguchi, O., Takeda, K. Tumor seeding following lung radiofrequency ablation: a case report. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2005; 28: 530-532.

Yamamoto, A., Matsuoka, T., Toyoshima, M., Okuma, T., Oyama, Y., Hamuro, M., Nakayama, K., Inoue, K., Nakamura, K., Inoue, Y. Assessment of cerebral microembolism during percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors using diffusion-weighted imaging. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 1785-1789.

Yamamoto, A., Nakamura, K., Matsuoka, T., Toyoshima, M., Okuma, T., Oyama, Y., Ikura, Y., Ueda, M., Inoue, Y. Radiofrequency ablation in a porcine lung model: correlation between CT and histopathologic findings. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 185(5): 1299-1306.

Yang, W. L., Nair, D. G., Makizumi, R., Gallos, G., Ye, X., Sharma, R. R., Ravikumar, T. S. Heat shock protein 70 is induced in mouse human colon tumor xenografts after sublethal radiofrequency ablation. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11: 399-406.

Yasui, K., Kanazawa, S., Sano, Y., Fujiwara, T., Kagawa, S., Mimura, H., Dendo, S., Mukai, T., Fujiwara, H., Iguchi, T., Hyodo, T., Shimizu, N., Tanaka, N., Hiraki, Y. Thoracic tumors treated with CT-guided radiofrequency ablation: initial experience. *Radiology* 2004; 231: 850-857.

Yedibela, S., Klein, P., Feuchter, K., Hoffmann, M., Meyer, T., Papadopoulos, T., Göhl, J., Hohenberger, W. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1538-1544.

Yu, L. S., Deheinzelin, D., Younes, R. N., Chojniak, R. Computed tomography-guided cutting needle biopsy of pulmonary lesions. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo* 2002; 57: 15-18.

Yokouchi, H., Yasumoto, T., Murata, K., Tomimaru, Y., Ide, Y., Matsunaga, H., Okada, K., Ota, H., Maruyama, K., Kinuta, T. Radiofrequency ablation of malignant lung tumors- preliminary report of 12 cases. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35(12): 2204-6. Japanese.

Zervas, N. T., Kuwayama, A. Pathological characteristics of experimental thermal lesions: Comparison of inducing heating and radiofrequency electrocoagulation. *J. Neurosurg.* 1972; 37: 418-422.

Zimmermann, F. B., Bamberg, M., Molls, M., Jeremic, B. Radiation therapy alone in early stage non- small cell lung cancer (review). *Semin. Surg. Oncol.* 2003; 21: 91-97.

Zlotta, A. R., Wildschutz, T., Raviv, G., Peny, M. O., van Gansbeke, D., Noel, J. C., Schulman, C. C. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J. Endourol.* 1997; 11: 251-258.

6.5 Patientenverzeichnis

Geschlecht	Patientin Nr. 1	Patientin Nr. 2	Patientin Nr. 3	Patient Nr. 4	Patient Nr. 5
Alter	28 Jahre	48 Jahre	58 Jahre	60 Jahre	69 Jahre
Primärtumor	Nebennierenrinden- Ca	fibromyxoides Sarkom (Evans-Tumor) pT2, bNx, M1	Kolon- Ca (Adeno- Ca) pT3, N1, M1	noduläres Melanom (Stadium IV)	Rektum- Ca (Adeno- Ca) pT2, N1, M0
Metastasierung	-pulmonal (multiple Herde bds.) -abdominell (Z. n. lap. Resektion) -hepatisch (solitäre Metastase).	solitäre pulmonale Metastase	-hepatisch (aktuell 4 Herde; Z. n. Segmentresektion) -pulmonal (solitäre Metastase)	-jejunal (solitäre Metastase) -pulmonal bds. (Z. n. Metastasenresektion rechte Lunge)	-hepatisch (fokale Läsion S2) -pulmonal (2 Herde linke Lunge)
Lokalisation der mit RFA behandelten pulmonalen Herde	RFA von 2 Herden im rechten UL in einer Sitzung : 1. Herd: Seg. 9 re 2. Herd: Seg. 6 re	1 Herd im linken Unterlappen , Segment 6	1 Herd im rechten Unterlappen (subpleural gelegen)	1 Herd im linken Unterlappen , Segment 8	insgesamt 2x RFA im Verlauf . 1. Herd: linker Unterlappen , Seg. 6; 2. Herd: linker Oberlappen , Seg.1/2
CT-Tumorgrösse vor RFA	1. Herd: 1.6 cm 2. Herd: 1.1 cm	2.1 cm	0.8 cm	1.1 x 0.8 cm	1. Herd: 1.08 x 1.03 cm 2. Herd: 0.7 cm
OP	UL- Ektomie rechts (6 Metastasen): 2x atypische Resektion OL; 1x ML (keine Metastase)	simultan mit Orthopädie: atyp. Resektion 1x linker UL und 2x linker OL (keine Metastasen); Nachresektion Unterschenkel.	atypische Resektion rechter UL	atypische Resektion linker OL; 1x linker UL.	insgesamt 2x OP im Verlauf . 1. OP: atyp. Resektion UL links 2. OP: atyp. Resektion OL links
Komplikationen post- RFA	keine post- RFA ; im Verlauf Peritoneal- Ca sowie Lebermetastasen	Pneumothoraxentstehung 1 Tag post- RFA → TD- Anlage ; vermehrte pleurale Sekretion	post- RFA-Erguss (blutig) von 400 ml (intraoperatives Absaugen)	direkt nach RFA: kleiner Pneumothorax (8 mm) → nicht drainagepflichtig sowie Zwerchfellhämatom 2 mm ; später: geringer Erguss und kleines Hämatom; Anstieg von CRP und Leukos nach RFA	nach 1. RFA: minimale Hämorrhagie und Ödementwicklung ; Ø Pneumothorax nach 2. RFA: keine
Ablations-effektivität	R0- Ablation entsprechender Metastasen; ausreichender Sicherheitsabstand (abladiertes Parenchymsaum); typ. tumordestruierende Ablationseffekte	R0- Ablation ausreichender Sicherheitsabstand (abladiertes Parenchymsaum); wenig Ablationseffekte, da Tumorstadium mit histolog. minimaler Dynamik	Rx- Ablation kein ausreichender Sicherheitsabstand induzierbar wg. Nähe zu Gefässen; nicht vollständig erfolgte tumordestruierende Ablationseffekte (evtl. auf Abtransport der Wärme durch Blutfluss zurückzuführen)	R0- Ablation ausreichender Sicherheitsabstand (abladiertes Parenchymsaum); keine Beurteilbarkeit mittels Elektronenmikroskopie	2x R0- Ablation sowohl nach 1. als auch nach 2. RFA; ausreichender Sicherheitsabstand (abladiertes Parenchymsaum); typ. tumordestruierende Ablationseffekte
Überleben	Exitus letalis 3 Monate postinterventionell (systemisches Tumorleiden)	28 Monate rezidivfreies Überleben	Exitus letalis ca. 2 Jahre postinterventionell (systemisches Tumorleiden)	Exitus letalis 9 Monate postinterventionell (systemisches Tumorleiden)	Lungenrezidiv nach ca. 3 Monaten postinterventionell → 2. RFA ; 1 Monat später neu aufgetretene Lebermetastase (ebenfalls mit RFA behandelt → hier Lokalrezidiv wg. unvollständiger Ablation)

Geschlecht	Patientin Nr. 6	Patient Nr. 7	Patient Nr. 8	Patient Nr. 9	Patient Nr. 10
Alter	78 Jahre	60 Jahre	75 Jahre	72 Jahre	74 Jahre
Primärtumor	Bronchial- Ca (bronchiolo-alveoläres Adeno- Ca) ypT2, pN0, pM0	Sigma- Ca (Adeno- Ca) pT3, pN0, pM1	Bronchial- Ca (Adeno- Ca) ypT1, pN2, M0, G1	Nierenzell- Ca	Rektum- Ca (Adeno- Ca) pT3, pN2, M1
Metastasierung	-keine	-hepatisch (Z. n. Hemihepat- ektomie); -pulmonal (je 1 Herd bds.)	-keine	-pulmonal (multiple Herde bds.)	-hepatisch (Z. n. Hemihepat- ektomie) -pulmonal (solitäre Metastase)
Lokalisation der mit RFA behandelten pulmonalen Herde	1 Herd im rechten Oberlappen	insgesamt 2x RFA im Verlauf. 1. Herd: linker Unterlappen , Seg. 9; 2. Herd: linker Unterlappen , parakardial	1 Herd im linken Unterlappen , Segment 10	insgesamt 3x RFA im Verlauf. 1. Herd: linker Unterlappen , Lingula; 2. Herd: rechter Unterlappen (Seg. 9); 3. Herd: rechter Unterlappen (Seg. 6)	1 Herd im rechten Oberlappen , (Seg. 1/ 2), subpleural
CT-Tumorgrösse vor RFA	4.7 x 4.2 x 4.5 cm	1. Herd: 0.5cm 2. Herd: 1.3cm	3.3 cm	1. Herd: 1.5cm 2. Herd: 2.2cm 3. Herd: 1.2cm	1.9 x 1.3 cm
OP	obere Bilob- ektomie rechts	insgesamt 2x OP im Verlauf. 1. OP: atyp. UL- Resektion links 2. OP: atyp. Keilresektion OL und UL rechts	atypische Keilresektion aus linkem OL; Lobektomie linker UL	UL- Resektion links und atypische Resektion Lingula	atypische Resektion OL- und ML rechts
Komplikationen post- RFA	basale Dystelektasen bds; ca. 700 ml seröser Pleuraerguss post- RFA (intraoperatives Absaugen)	nach 1. RFA: basale Dystelektase; kurzfristiges post- RFA-Fieber (mit Anstieg von CRP und Leukozyten); Ø Pneu nach 2. RFA: keine	ca. 400 ml seröser Pleura-erguss post- RFA (intraoperatives Absaugen); Broncho-pneumonie im Verlauf; diffuse Einblutung im abladierten Lappen; Ø Pneu	nach 1. RFA: -keine nach 2. RFA: -geringer Hämatothorax (→Einblutung während Punktion) nach 3. RFA: kleiner Pneu (3 mm); Pleuraempyem 6 Tage post-RFA	Pneumothorax-entstehung direkt nach RFA→ TD- Anlage (12 french)
Ablations-effektivität	R0- Ablation jedoch kein ausreichender Sicherheitsabstand zum Parenchym; ansonsten typ. tumor- destruierende Ablationseffekte mit beginnender Nekrose	R0- Ablation ausreichender Sicherheitsabstand (abladiertes Parenchym- saum); keine Beurteilbarkeit mit Spezial- methoden	R0- Ablation metastatisches Tumorgewebe reicht bis an den äussersten Rand der RFA-Zone (nicht ausreichender Sicherheitssaum) jedoch typ. tumor- destruierende Ablationseffekte nachweisbar	R0- Ablation entsprechender Metastasen; ausreichender Sicherheitsabstand (abladiertes Parenchym- saum); typ. tumor- destruierende Ablationseffekte	R0- Ablation metastatisches Tumorgewebe reicht bis knapp an den äusseren Rand der RFA- Zone (gerade noch ausreichender Sicherheitsabstand mit = 0.5cm), typ. tumor- destruierende Ablationseffekte
Überleben	22 Monate rezidivfreies Überleben	Rezidiv- Lungenmetastase 8 Monate post- RFA→ 2. RFA	14 Monate rezidivfreies Überleben	multiple Lungen- herde von Beginn an nachweisbar → 3x RFA; 9 Monate rezidivfreies Überleben	4 Monate rezidivfreies Überleben

Tabelle 12: Patientenverzeichnis

6.6 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hermann Aebert, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefässchirurgie Tübingen, für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung der Studie bedanken.

Ich danke ihm für die zahlreichen Hilfestellungen in allen meinen Fragen sowie für die Unterstützung und Ratschläge bei der Erstellung der Dissertationsschrift.

Herrn Dr. med. Stefan M. Kröber möchte ich ebenso für die unersetzbare Hilfe bei der histo- und zytopathologischen Aufarbeitung sowie Auswertung der Präparate danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Stephan Clasen, Abteilung Radiologische Diagnostik, der mir stets in allen möglichen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand und keine Mühe gescheut hat, mich mit entsprechendem Material zu versorgen. Vielen Dank für die kameradschaftliche Zusammenarbeit, die ich stets in guter Erinnerung behalten werde!

Herrn Prof. Dr. med. Philippe Pereira und seinen radiologischen Teamkollegen/-innen danke ich für die immer hilfsbereite und kollegiale Atmosphäre während der CT- gesteuerten Interventionen.

Frau Dr. rer. nat. Cecile Gouttefangeas, Institut für Zellbiologie der Universität Tübingen, danke ich für die zahlreichen immunologischen Analysen sowie Auswertungen.

Bei Herrn Dr. med. Bora Kosan möchte ich mich ebenfalls für die gute Betreuung bedanken.

Ferner möchte ich mich auch bei den Sekretärinnen von Herrn Prof. Dr. Aebert, vor allem bei Frau Greiner, für ihre grossen Bemühungen jeglicher Art sowie für die stets netten Gespräche am Rande, bedanken.

Schliesslich gilt ganz besonders grosse Dankbarkeit meinen Eltern, Heide und Dipl. Ing. Stefan Bömches, die mir durch ihre unsagbare Unterstützung in jeglicher Hinsicht diesen Lebensweg überhaupt ermöglicht haben. Sie sind mir stets uneingeschränkt zur Seite gestanden und haben mich bei all meinen Vorhaben tatkräftig unterstützt. Ihnen verdanke ich sehr viel.

Ebenfalls überaus grosse Dankbarkeit gilt meinem Freund, Dr. med. Moritz Dustmann, der mich bei der Fertigstellung der Dissertation seelisch unterstützt hat und mir ein unverzichtbarer Halt in allen Lebenslagen geworden ist.

6.7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Andrea-Alexandra Bömches
 Geburtsdatum: 06.10.1980
 Geburtsort: Heilbronn
 Familienstand: ledig

Ausbildung

08/1987- 07/1991 Elly-Heuss-Knapp Grundschule in Heilbronn
 09/1991- 07/2000 Elly-Heuss-Knapp Gymnasium Heilbronn, Abschluss: Abitur
 11/2000- 01/2001 Krankenpflegepraktikum im Klinikum“ Gesundbrunnen“ in Heilbronn
 02/2001- 04/2001 Aushilfskraft in der Kardiologie und Dermatologie des Klinikums Heilbronn
 04/2001 Beginn des Medizinstudiums in Tübingen
 02/2003- 03/2003 Abschluss des vorklinischen Abschnitts durch das Physikum
 08/2003- 09/2003 Famulatur in der Allgemeinchirurgie des Klinikums Heilbronn
 03/2004 Beginn der Doktorarbeit in der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen
 Thema: Radiofrequenzablation von Lungentumoren
 09/2004- 10/2004 Famulatur in der Inneren Medizin des St. Mary`s Hospital, Isle Of Wight, England
 03/2005- 04/2005 Famulatur in der Gefäß- und Thoraxchirurgie des Kantonsspitals St. Gallen, Schweiz
 09/2005 Famulatur in der Dermatologie des Donauspitals in Wien
 03/2006-06/2006 Praktisches Jahr – Tertianer Chirurgie im Kantonsspital Olten, Schweiz

06/2006-10/2006	Praktisches Jahr – Tertial Gynäkologie im Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
10/2006-12/2006	Praktisches Jahr – Tertial Innere Medizin im Somerset Hospital, Kapstadt, Südafrika
12/2006-01/2007	Praktisches Jahr – Tertial Innere Medizin im Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
30.11.2007	Ärztliche Prüfung
12/2007	Erlangung der Approbation zur Ausübung des ärztlichen Berufes
seit 03/08	Assistenzärztin in der Allgemein- und Visceralchirurgie am Katharinenhospital Stuttgart bei Chefarzt Prof. Dr. J. Königer