

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

# Mikrowellenablation und Leberteilresektion als Kombinationstherapie bei malignen Leberläsionen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2022

von  
Florian Stéphane Pouëssel,  
geb. am 07.07.1996 in Bron (Frankreich)

# 1. Inhaltsverzeichnis

<b>1. Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Zusammenfassung</b> .....	<b>8</b>
<b>4. Abstract</b> .....	<b>10</b>
<b>5. Einleitung</b> .....	<b>12</b>
5.1 Fragestellung .....	12
5.2 Lebertumoren .....	12
5.2.1 Hepatozelluläres Karzinom.....	13
5.2.2 Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom.....	15
5.2.3 Lebermetastasen bei sonstigen Karzinomen .....	16
5.2.4 Cholangiozelluläres Karzinom .....	16
5.2.5 Benigne Lebertumore .....	17
5.3 Prätherapeutische Diagnostik bei Lebertumoren .....	17
5.3.1 Sonographie.....	17
5.3.2 Labordiagnostik .....	17
5.3.3 Computertomographie (CT).....	18
5.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	18
5.3.5 Szintigraphie .....	19
5.3.6 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) .....	19
5.3.7 Biopsie .....	19
5.4 Therapiemöglichkeiten bei Lebertumoren .....	20
5.4.1 Chirurgische Resektion .....	20
5.4.2 Mikrowellenablation (MWA).....	21
5.4.3 Simultane Mikrowellenablation und chirurgische Resektion.....	23
5.5 Weitere interventionelle und medikamentöse Therapien .....	24
5.5.1 Radiofrequenzablation (RFA).....	24
5.5.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE) .....	24
5.5.3 Irreversible Elektroporation (IRE).....	25

---

5.5.4 Kryotherapie.....	25
5.5.5 Perkutane Ethanolinjektion (PEI) .....	25
5.5.6 Selektive interne Radiotherapie (SIRT).....	26
5.5.7 Chemotherapie .....	26
5.5.8 Lebertransplantation .....	28
<b>6. Material und Methoden .....</b>	<b>30</b>
6.1 Patienten.....	30
6.2 Klinischer Ablauf.....	31
6.2.1 Vorbereitung der Patienten.....	31
6.2.2 Ablauf der Operation.....	32
6.2.3 Prinzip der Leberteilresektion .....	32
6.2.4 Technik der Mikrowellenablation .....	33
6.2.5 Postoperatives Procedere .....	35
6.3 Statistische Auswertung .....	37
<b>7. Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
7.1 Patientenkollektiv.....	38
7.1.1 Geschlecht, Alter und BMI.....	40
7.1.2 Klassifikation der Leberschädigung .....	41
7.1.3 Eigenschaften der Tumorherde.....	42
7.1.4 Chemotherapien .....	45
7.1.5 Vortherapien .....	46
7.2 Operation .....	47
7.2.1 Operationsverfahren .....	47
7.2.2 Chirurgische Leberteilresektion der Tumorherde.....	48
7.2.3 Mikrowellenablation der Tumorherde .....	49
7.2.4 Simultane Therapien.....	50
7.2.5 Pathologie Befunde .....	51
7.3 Postoperativer Verlauf.....	51
7.3.1 Postoperative Komplikationen .....	51

---

7.3.2 Risikofaktoren für postoperative Komplikationen .....	54
7.3.3 Krankenhausverweildauer .....	57
7.3.4 Einflussfaktoren auf die Krankenhausverweildauer .....	59
7.4 Prognose und Überleben .....	62
7.4.1 Rezidiv .....	62
7.4.2 Rezidivfreies Überleben .....	65
7.4.3 Einflussfaktoren auf die Rezidivrate .....	65
7.4.3.1 Leberzirrhose .....	65
7.4.3.2 Anzahl der Tumorherde .....	66
7.4.3.3 Resektionsgrad .....	67
7.4.3.4 Neoadjuvante Chemotherapie .....	68
7.4.3.5 Adjuvante Chemotherapie .....	70
7.4.4 Gesamtüberleben .....	71
7.4.5 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben .....	72
7.4.5.1 Geschlecht .....	72
7.4.5.2 Leberzirrhose .....	73
7.4.5.3 MELD-Score.....	74
7.4.5.4 Anzahl der Tumorherde .....	75
7.4.5.5 Ablation und Resektion .....	76
7.4.5.6 Operationsverfahren .....	77
7.4.5.7 Resektionsgrad .....	77
7.4.5.8 Neoadjuvante Chemotherapie .....	78
7.4.5.9 Adjuvante Chemotherapie .....	79
<b>8. Diskussion .....</b>	<b>81</b>
8.1 Patientenkollektiv.....	81
8.2 Postoperativer Verlauf.....	82
8.3 Rezidiv und Gesamtüberleben.....	82
8.3.1 Leberschädigung .....	83
8.3.2 Eigenschaften der Tumorherde.....	84

8.3.3 Operative Zugangswege .....	85
8.3.4 Resektionsgrad .....	86
8.3.5 Chemotherapien .....	87
8.4 Vergleich mit der Radiofrequenzablation .....	88
8.5 Schlussfolgerung .....	90
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>99</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>100</b>

## 2. Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CE-CT	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie
CE-MRT	Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CT	Computertomographie
FLR	Future liver remnant
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
IRE	Irreversible Elektroporation
KM	Kontrastmittel
KRK	Kolorektales Karzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
MÜ	Medianes Überleben
MWA	Mikrowellenablation
NET	Neuroendokrine Tumoren
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	Selektive interne Radiotherapie

TACE	Transarterielle Chemoembolisation
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate

### 3. Zusammenfassung

Zur Therapie von malignen Lebertumoren können zahlreiche Therapieverfahren angewendet werden. In den letzten Jahren hat der Einsatz von lokalablativen Verfahren an Bedeutung zugenommen. Vor allem die Mikrowellenablation spielt eine immer wichtigere Rolle bei der Behandlung von primären und sekundären Lebermalignomen. Dieses Verfahren kann ebenfalls in Kombination mit einer Leberteileresektion bei Patienten mit Lebertumoren eingesetzt werden. Diese Kombinationstherapie wurde in unserer Studie untersucht. Hauptziel der durchgeführten Studie war, den Therapieerfolg der kombinierten Mikrowellenablation und Leberteileresektion bei Patienten mit Lebertumoren im Langzeitverlauf zu untersuchen. Dabei wurden die Daten von 51 Patienten aufgearbeitet, bei denen zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.01.2018 in dem Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg eine simultane chirurgische Leberteileresektion und Mikrowellenablation durchgeführt wurde. Bei den behandelten Lebertumoren handelte es sich um hepatozelluläre Karzinome, cholangiozelluläre Karzinome, kolorektale Lebermetastasen sowie Lebermetastasen anderer Primärtumoren. Das mediane Follow-Up unseres Patientenkollektivs betrug 31 Monate. Die letzten Patientendaten wurden im September 2020 erhoben.

Unser Patientenkollektiv war trotz der geringen Fallzahl bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung mit anderen Studien vergleichbar. Die Patienten konnten, in Abhängigkeit von ihrer Grunderkrankung, in vier Gruppen eingeteilt werden. In den meisten Fällen wurden Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (35,3%) und mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen (29,4%) therapiert. Bei den weiteren Gruppen handelte es sich um Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen (15,7%) und sonstige Lebertumoren (19,6%). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 64 Jahren. Bei 18 Patienten (38,7%) des Gesamtkollektivs konnte eine Leberzirrhose festgestellt werden. Bei den meisten Patienten wurden 3 bis 4 Tumorherde nachgewiesen (n=28, 54,9%). Nur 3 Patienten (5,9%) wiesen mehr als 5 Tumorherde auf.

Postoperative Komplikationen konnten bei 20 Patienten (39,2%) beobachtet werden. Die Komplikation, die am häufigsten beobachtet wurde, war die postoperative Entstehung von Aszites (25%), gefolgt von der Galleleckage (20%) und der Wundheilungsstörung (20%). Schwergradige Komplikationen (Grad IIIb bis V nach Clavien-Dindo Klassifikation) wurden nur bei 5 Patienten nachgewiesen. Die Krankenhausverweildauer korrelierte weitestgehend mit dem Vorhandensein von postoperativen Komplikationen und vorbestehender Multimorbidität.

In der Zeit des Follow-Ups entwickelten 28 Patienten (54,9%) unseres Kollektivs ein intrahepatisches Rezidiv. Bei der Hälfte dieser Patienten konnte eine Läsion im Randbereich des Resektions- oder des Ablationsareals nachgewiesen werden. Der Grad der Resektion



zeigte einen wesentlichen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. 29 Patienten (56,9%) verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Die Patienten verstarben durchschnittlich 18,8 Monate nach der Operation. Die Grunderkrankung zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Im Gegensatz dazu waren der Zustand des Leberparenchyms sowie der MELD-Score wichtige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben.

Beim Vergleich des Kombinationsverfahrens der Mikrowellenablation und Leberteileresektion mit anderen Therapieverfahren bei malignen Lebertumoren erscheint dieses Verfahren als eine sichere Behandlungsmethode mit potentiell kurativem Ansatz. Diese Methode kann somit eine Therapiealternative bei Patienten mit initial inoperablen malignen Lebertumoren darstellen.

## 4. Abstract

Numerous therapeutic procedures can be used to treat malignant liver tumors. In recent years, the use of local ablative procedures has strongly increased. In particular, microwave ablation is playing an increasingly important role in the treatment of primary and secondary liver malignancies. This procedure can also be used in combination with partial liver resection for patients with liver tumors. This combination therapy was investigated in our study. The main objective of the performed study was to investigate the therapeutic success of combined microwave ablation and partial liver resection of patients with liver tumors in the long-term follow-up. Data from 51 patients who underwent simultaneous surgical partial liver resection and microwave ablation between 01.01.2013 and 01.01.2018 at Saarland University Hospital (UKS) in Homburg, Germany, were processed. The treated liver tumors were hepatocellular carcinomas, cholangiocellular carcinomas, colorectal liver metastases, and liver metastases from other primary tumors. The median follow-up of our patients was 31 months. The last patient data were collected in September 2020.

Despite the small number of cases, our patient collective was comparable to other studies in regard to age and sex distribution. Patients could be divided into four groups depending on their underlying disease. The most treated patients were patients with hepatocellular carcinoma (35.2%) and with synchronous colorectal liver metastases (29.4%). The other groups were composed of patients with metachronous colorectal liver metastases (15.7%) and other liver tumors (19.6%). The mean age at the time of surgery was 64. Liver cirrhosis was detected in 18 patients (38.7%) of the total collective. Most patients had 3 to 4 tumor foci detected (n=28, 54.9%). Only 3 patients (5.9%) had more than 5 tumor foci.

Postoperative complications were observed in 20 patients (39.2%). The most frequently observed complication was postoperative ascites (25%), followed by biliary leakage (20%) and wound healing disorder (20%). Severe complications (Clavien-Dindo classification grade IIIb to V) were detected in only 5 patients. Length of stay in hospital is highly correlated with postoperative complications and preexisting multimorbidity.

During the follow-up, 28 patients (54.9%) developed intrahepatic recurrence. In half of these patients, the tumor recurrence was detected in the resection or ablation site. The resection margin showed a significant impact on recurrence-free survival. 29 patients (56.9%) died during the observation period. The mean survival time after surgery was 18.8 months. The underlying disease did not show a significant impact on survival time. By contrast, liver cirrhosis and MELD score were important prognostic factors for overall survival.

When comparing the combined microwave ablation and partial liver resection with other therapeutic methods for malignant liver tumors, this procedure appears to be a safe treatment method with a potentially curative approach. Thus, this method may represent a therapeutic alternative for patients with initially inoperable malignant liver tumors.

## **5. Einleitung**

### **5.1 Fragestellung**

Zur Therapie von Lebertumoren können zahlreiche Verfahren angewendet werden. Seit mehreren Jahren spielen die lokalablativen Verfahren und insbesondere die Mikrowellenablation (MWA) bei der Therapie von Lebertumoren eine immer wichtigere Rolle. Auch Kombinationsverfahren bestehend aus MWA und chirurgischer Leberteilresektion zur Therapie von primär inoperablen Lebertumoren werden immer häufiger eingesetzt. Zahlreiche Studien untersuchten das Outcome der Patienten nach kombinierten Therapieverfahren. Dennoch wurde nur in wenigen Studien die Kombination der MWA und der Leberteilresektion erforscht.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Therapieerfolg der kombinierten MWA und Leberteilresektion bei Patienten mit primär inoperablen Lebertumoren im Langzeitverlauf zu untersuchen. Dafür wurden die Klinikdaten aller Patienten mit dieser Therapie zwischen 2013 und 2017 aufgearbeitet. Weiterhin sollte die Sicherheit (anhand der Komplikationsrate und Krankenhausverweildauer) des Kombinationsverfahren untersucht werden.

Auch die verschiedenen Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben dieser Patienten sollten erarbeitet und diskutiert werden. Insbesondere die Rolle der Leberzirrhose, der Anzahl der Tumorherde, des Resektionsgrades und des Operationsverfahrens wurden analysiert. Es wurde ebenfalls untersucht, ob die Tumorart einen entscheidenden Einfluss auf den Therapieerfolg hatte bzw. ob diese Kombinationstherapie für bestimmte Tumorarten besonders geeignet ist.

Abschließend wurde unser Kombinationsverfahren mit anderen Verfahren, wie z. B. die kombinierte Radiofrequenzablation und Leberteilresektion sowie die alleinige Leberteilresektion bezüglich rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben unter Sichtung entsprechender Literatur verglichen.

### **5.2 Lebertumoren**

Leberläsionen können in verschiedene Kategorien eingeteilt werden. Prinzipiell werden sie in maligne und benigne Läsionen unterschieden. Zu den wichtigsten benignen Tumoren gehören Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasien, Adenome und Zysten. Diese bleiben meistens asymptomatisch und werden oft im Rahmen von bildgebender Diagnostik als Zufallsbefund entdeckt (WÖRNS et al., 2016).

Die malignen Tumoren können in lebereigene Karzinome (primär) und Lebermetastasen (sekundär) eingeteilt werden. Die Leber ist ein hochpermissives Organ für Metastasen und ist somit das Organ des menschlichen Körpers, das am häufigsten von Metastasen befallen wird. Der Zeitpunkt, an dem die Metastasen festgestellt werden, ist essentiell zur Abschätzung der Prognose und des weiteren Verlaufes. Die Lebermetastasen können in synchrone und metachrone Metastasen eingeteilt werden. Bei synchronen Metastasen wird die Diagnose zeitgleich mit der Erstdiagnose des Malignoms gestellt. Metachrone Metastasen entstehen erst im weiteren Verlauf nach der Erstdiagnose des Malignoms. In ca. 40% der Fälle sind bei extrahepatischen Malignomen Lebermetastasen zu erwarten. Viele Malignome, wie z. B. das kolorektale Karzinom, das Mammakarzinom, das Bronchialkarzinom oder Neuroendokrine Tumoren, können in die Leber metastasieren. Lebermetastasen entstehen meist durch hämatogene Streuung. Bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes können Tumorzellen über die Pfortader die Leber infiltrieren. Krebszellen können zudem aus dem gesamten Körperkreislauf über die Arteria hepatica in die Leber wandern. Bei den Lebermetastasen handelt es sich um die häufigste Form der malignen Lebererkrankung. Lebermetastasen kommen somit häufiger vor als lebereigene Karzinome (CLARK et al., 2016; ISHAK et al., 2001). Die primären Lebertumoren spielen dennoch eine wichtige Rolle. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Weitere primäre Neoplasien der Leber wie das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), treten viel seltener auf, gehen aber mit einer sehr schlechten Prognose einher.

### 5.2.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC, ICD-10: C22.0) ist ein primärer Tumor der Leber und tritt meist solitär auf. Ungefähr 80% der hepatozellulären Karzinome entstehen auf dem Boden einer Leberzirrhose (LLOVET et al., 2003). Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Zirrhose und somit des HCC sind Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), dem Hepatitis-C-Virus (HCV) und ein langjähriger übermäßiger Alkoholkonsum. Weitere Ätiologien, die zu einem HCC führen können, sind das Rauchen und das metabolische Syndrom (GAO et al., 2012).

Das HCC gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen weltweit und unterliegt starken geographischen Variationen. Bis zu 80% der HCC-Fälle finden sich in süd-ostasiatischen und in afrikanischen Ländern, bedingt durch eine hohe Prävalenz der chronischen HBV-Infektionen. Im Jahr 2015 starben in Deutschland 4416 Menschen an den Folgen eines HCC (SCHÖNFELD, KRAYWINKEL, 2018). In den letzten 20 Jahren konnte eine Zunahme der Inzidenz des HCC in Deutschland beobachtet werden. Diese Zunahme korreliert am ehesten

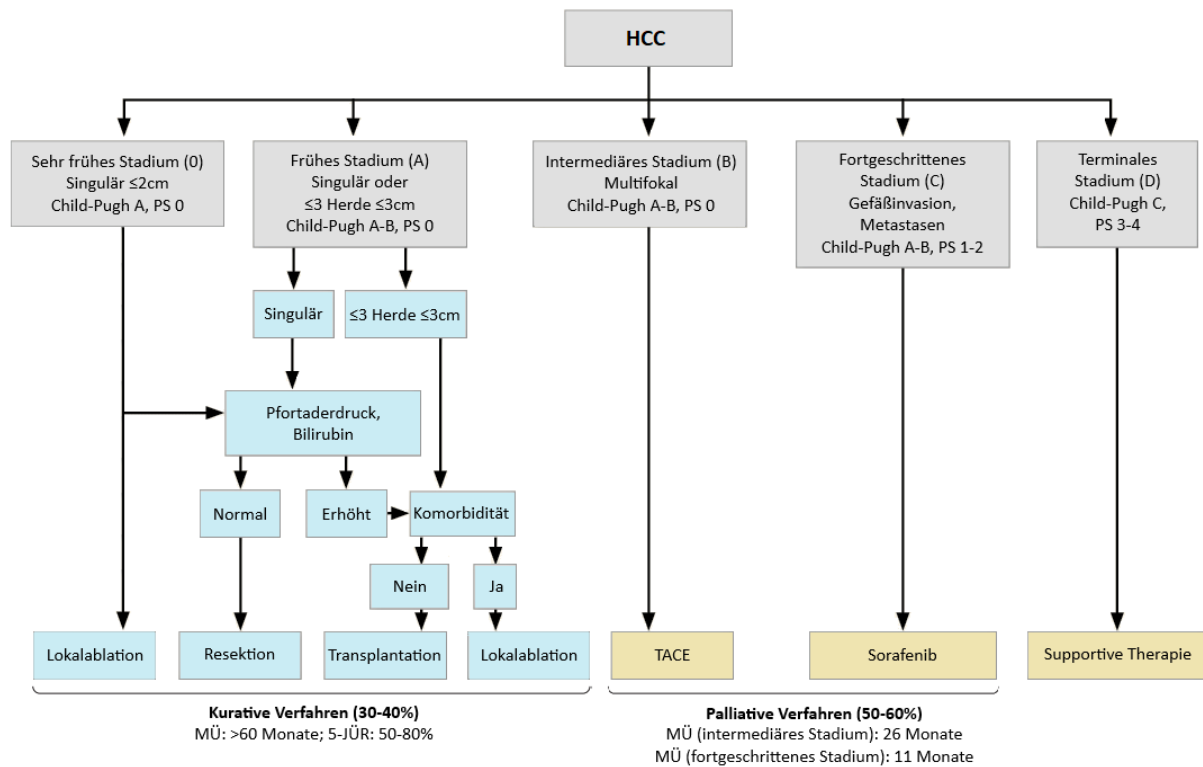
mit einem Anstieg der HCV-Infektionen in vielen Industrieländern in den 1960er bis 1980er Jahren.

Das hepatozelluläre Karzinom zeigt in frühen Stadien eine unspezifische klinische Symptomatik, was die Diagnose des Karzinoms erschwert. In fortgeschrittenen Stadien können Oberbauchbeschwerden vorhanden sein. Auch ikterische Symptome und Gewichtsverlust können Zeichen eines HCC sein (HEROLD, 2015).

Das HCC zeichnet sich durch verschiedene Wachstumsmuster aus. Es kann solitär, multizentrisch oder diffus infiltrativ wachsen. Leberzellkarzinome neigen zur Invasion von umliegenden Blutgefäßen. Zudem kann das HCC im späteren Verlauf metastasieren.

Eine entscheidende Rolle bei der Frühdiagnostik des HCC spielt die sonographische Bilddiagnostik. Die Früherkennung von HCC-Herden verbessert die Prognose und das Überleben der betroffenen Patienten (MALEK et al., 2014). Zur weiteren Diagnostik können die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel eingesetzt werden. Auch Tumormarker haben einen wichtigen Stellenwert beim HCC. Zu den relevantesten Tumormarkern gehört das AFP. Es wird vor allem zur Verlaufsbeurteilung der Erkrankung eingesetzt (ATTWA, EL-ETREBY, 2015).

Die Prognose des HCC hängt vom Stadium der Krebserkrankung ab (SCHERBER et al., 2018). Durch das aggressive Wachstum des Tumors sowie eine oft fortgeschrittene Leberzirrhose ist die Prognose in den meisten Fällen schlecht. Entscheidend für die Prognose ist die Einstufung des Karzinoms mittels Barcelona-Klassifikation (BCLC, „*Barcelona Clinic Liver Cancer*“, Abbildung 1) und die Radikalität der Tumorentfernung. Bei Tumoren in frühen Stadien (BCLC-Stadium A) liegt das relative 5-Jahres-Überleben zwischen 40% und 70%. Bei späten Stadien (BCLC-Stadium D) besteht ein medianes Überleben von ca. 3 Monaten (CZAUDERNA et al., 2017).



**Abbildung 1:** Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-Klassifikation, 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate, MÜ: medianes Überleben (LLOVET et al., 2016)

## 5.2.2 Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom

Das kolorektale Karzinom (KRK, ICD-10: C18.0 – C20.0) stellt etwa ein Achtel aller Krebserkrankungen in Deutschland dar. Es ist die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache (HEROLD, 2015). Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des KRK sind Tabakkonsum und Übergewicht. Auch ein regelmäßiger Alkoholkonsum sowie genetische Faktoren sind essentielle Elemente, die zur Entstehung der Erkrankung beitragen können.

Bei Verdacht auf Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom wird meist initial eine Abdomen-Sonographie durchgeführt. Zur Beurteilung des Ausmaßes einer Lebermetastasierung oder bei unklarem Befund in der Sonographie können CT- (insbesondere die Mehrzeilen-Spiral-CT) oder MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel eingesetzt werden. Studien konnten jedoch belegen, dass die kontrastmittelgestützte MRT für die Diagnose von Lebermetastasen der kontrastgestützten CT überlegen ist (BIPAT et al., 2005).

Es erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland ungefähr 32.000 Männer und 25.000 Frauen am kolorektalen Karzinom. Etwa zwei Drittel dieser Malignome wurden im Kolon entdeckt. Durch die Fortschritte im Bereich der chirurgischen Methoden und dem Einsatz von Radiotherapie

(beim Rektumkarzinom) konnte die Prognose des KRK in den letzten 10 Jahren stark verbessert werden (NEUMANN et al., 2019). Es konnte eine deutliche Abnahme der Sterberate beim kolorektalem Karzinom beobachtet werden. Im Jahr 2016 lag das relative 5-Jahres-Überleben in Deutschland bei ca. 62% (RKI, 2019).

Die Prognose des KRK kann dennoch durch Metastasierung stark verschlechtert werden. Nach Tumorausssaat sinkt das relative 5-Jahres-Überleben auf 11,7% (SIEGEL et al., 2012). Das KRK metastasiert bevorzugt in die Leber. Bei etwa einem Viertel aller betroffenen Patienten finden sich zum Diagnosezeitpunkt bereits Lebermetastasen (MAHER et al., 2017). Insgesamt entwickeln mehr als 50% der KRK-Patienten Lebermetastasen (HEROLD, 2015). Die Therapie der Wahl bei Lebermetastasen ist die Leberteilresektion (GÄBELEIN, GLANEMANN, 2019). Nach einer Resektion mit kurativem Ansatz können 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 25% und 50% erreicht werden (NEUMANN et al., 2010).

### **5.2.3 Lebermetastasen bei sonstigen Karzinomen**

Zahlreiche weitere maligne Tumore können Lebermetastasen bilden. Diese Lebermetastasen entstehen meist aufgrund hämatogener oder lymphogener Metastasierung. Zu den wichtigsten Tumoren, die ebenfalls Lebermetastasen bilden können, zählen das Pankreaskarzinom, das Ösophaguskarzinom und neuroendokrine Tumore. Lebermetastasen können aber auch im Rahmen von Bronchialkarzinomen, Mammakarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen, Leiomyosarkomen oder Hämangioperizytomen entstehen (DAVIES et al., 1999; HEROLD, 2015; HESS et al., 2006).

### **5.2.4 Cholangiozelluläres Karzinom**

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC, ICD-10: C21.1) ist ein von den Gallengangszellen ausgehender bösartiger Tumor. Die intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge können betroffen sein (GLANEMANN et al., 2017). Das intrahepatische CCC ist der zweithäufigste primäre Lebertumor. Es stellt 5-30% aller primären Lebertumoren dar (LEE, CHUN, 2018). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren. In den letzten Jahrzehnten konnte weltweit eine Zunahme der Inzidenz der Erkrankung beobachtet werden (SHAIB et al., 2004). Die chirurgische Resektion wird aktuell als einzige kurative Möglichkeit gesehen, geht jedoch mit einer hohen Rezidivrate einher. Die Prognose der Erkrankung ist meist schlecht. Zahlreiche Studien konnten eine 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Therapie von 15% bis 40% ermitteln (BRIDGEWATER et al., 2014).



### 5.2.5 Benigne Lebertumore

Raumforderungen im Bereich der Leber kommen häufig vor. Die meisten Läsionen stellen sich als benigne heraus. Meist werden diese gutartigen Lebertumore zufällig in der Bildgebung oder bei unspezifischen Oberbauchschmerzen entdeckt. Die Diagnose von gutartigen Lebertumoren erfolgt mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder kontrastgestütztem Ultraschall („*contrast-enhanced ultrasound*“, CEUS) (TAUTENHAHN et al., 2019).

Zu den benignen Lebertumoren gehören das Leberzelladenom, das Hämangiom und die fokale noduläre Hyperplasie (FNH). Eine Behandlung ist meist nicht notwendig. Bei großen symptomatischen Läsionen oder Komplikationen kann eine operative Therapie erwogen werden (TORO et al., 2014).

## 5.3 Prätherapeutische Diagnostik bei Lebertumoren

Meist handelt es sich bei Raumforderungen im Bereich der Leber um Zufallsbefunde im Rahmen einer abdominellen Bildgebung. Bei jeder diagnostizierten Läsion muss ermittelt werden, ob eine weitere Diagnostik notwendig ist oder nicht. Bei bildmorphologischem Nachweis einer benignen Läsion muss meist keine weitere Diagnostik eingeleitet werden. Im Gegensatz dazu, ist es wichtig bei unklarer Dignität und beim Vorliegen von Risikofaktoren für eine maligne Erkrankung, eine weiterführende Diagnostik einzuleiten. In diesen Fällen können unterschiedliche Bildgebungsmethoden sowie bioptische Probenentnahmen eingesetzt werden.

### 5.3.1 Sonographie

Zumeist steht die Abdomensonographie bei klinischem Verdacht auf einen Lebertumor am Anfang der klinischen Abklärung. Es handelt sich bei der Sonographie um eine einfache, kostengünstige und nicht-strahlenbelastende Methode, die für den primären Nachweis von Leberherden gut geeignet ist. Studien konnten zeigen, dass die Ultraschalluntersuchung eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 97% bei der Diagnostik von Lebertumoren aufwies (COLLI et al., 2006). Weiterhin kann der Einsatz von Kontrastmittel zu genaueren Ergebnissen führen. In der früharteriellen Phase können zusätzliche Läsionen nachgewiesen werden. Bei hypervaskularisierten Tumorentitäten kommt es zu einer Kontrastmittelansammlung im Bereich dieser Läsionen, die somit bildmorphologisch sichtbar werden.

### 5.3.2 Labordiagnostik

Mehrere Tumormarker spielen bei der Diagnostik und der Verlaufskontrolle von Lebertumoren eine wichtige Rolle. Zur Labordiagnostik beim HCC gehört die Bestimmung vom Tumormarker

Alpha-1-Fetoprotein (AFP). Studien konnten zeigen, dass präoperative AFP-Werte von mehr als 200 ng/ml mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für postoperative Rezidive korrelierten (SHARMA et al., 2018). Das AFP ist vor allem zur Verlaufskontrolle des HCC geeignet (MALEK et al., 2014). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die chronische Hepatitis und die Leberzirrhose gelegentlich auch zu AFP-Erhöhungen führen können (HEROLD, 2015).

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) ist ein Glykoprotein und gehört ebenfalls zur Gruppe der Tumormarker. Bei den meisten Adenokarzinomen sowie bei Rauchern können erhöhte CEA-Werte festgestellt werden. Dennoch spielt das CEA vor allem bei der Verlaufskontrolle beim kolorektalen Karzinom eine entscheidende Rolle. Primär erhöhte CEA-Werte beim kolorektalen Karzinom gehen mit einer stark erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeit einher (CAMPOS-DA-PAZ et al., 2018).

Beim cholangiozellulären Karzinom ist das Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) der Tumormarker der ersten Wahl zur Verlaufskontrolle. Wichtig ist jedoch zu beachten, dass das CA 19-9 bei anderen Krebserkrankungen wie z. B. beim Pankreaskarzinom oder beim Magenkarzinom erhöht sein kann. Aber auch benigne Gallengangsveränderungen und Cholangitiden können zu CA 19-9-Erhöhungen führen (NAVANEETHAN et al., 2015).

### **5.3.3 Computertomographie (CT)**

Bei Verdacht auf Leberläsionen in der Sonographie kann eine weiterführende Bilddiagnostik mittels Computertomographie durchgeführt werden. Mittels CT ist es meist möglich die Dignität und das Ausmaß von Lebertumoren zu beurteilen. Der Einsatz von Kontrastmittel ermöglicht, vor allem bei HCC-Verdacht, den genaueren Nachweis von Leberherden. Auch beim Screening auf Lebermetastasen zeigt die CT bessere Detektionsraten im Vergleich zur konventionellen Ultraschalluntersuchung (GLOVER et al., 2002).

### **5.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Eine häufig zur Differenzierung verwendete Untersuchung ist die Magnetresonanztomographie. Primär oder bei nicht eindeutigem Befund in der CT-Untersuchung kann eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden. Studien konnten zeigen, dass die Magnetresonanztomographie höhere Detektionsraten und bessere Differenzierungsmöglichkeiten im Vergleich zur CT aufweisen konnte (BUDJAN et al., 2017). Weiterhin kann der Einsatz von Kontrastmittel die Aussagekraft der MRT weiter erhöhen (MORELLI et al., 2013). Funktionelle MRT-Techniken wie die Diffusionsbildgebung stehen zur Verfügung und ermöglichen eine genauere Prognoseabschätzung sowie eine frühe Beurteilung des Therapieansprechens (PETITCLERC et al., 2017).

### 5.3.5 Szintigraphie

Nuklearmedizinische Funktionsuntersuchungen der Leber können in verschiedenen Bereichen eingesetzt werden. Eine wichtige Rolle spielt die hepatobiliäre Szintigraphie (HBS) mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Mebrofenin. Diese Untersuchung wird als quantitative Methode zur Beurteilung der Leberfunktion genutzt und ermöglicht vor einer Leberteilektomie die postoperative Leberrestfunktion (*future liver remnant function*) einzuschätzen. Dadurch kann ebenfalls das Risiko eines postoperativen Leberversagens besser vorhergesagt werden. Studien konnten zeigen, dass die hepatobiliäre Szintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Mebrofenin der CT-Volumetrie überlegen ist (BENNINK et al., 2004; DE GRAAF et al., 2010).

### 5.3.6 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die FDG ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose)-PET ist eine Schnittbilduntersuchung und erlaubt es, die Stoffwechselaktivität von Geweben bildmorphologisch darzustellen. Sie spielt eine sehr wichtige Rolle in der modernen onkologischen Bilddiagnostik. Eine häufige Indikation für die PET ist die Metastasensuche. Metastasen gehen meist mit einem erhöhten Glukosestoffwechsel einher und nehmen somit vermehrt FDG auf (KHANDANI, WAHL, 2005). Die FDG-PET weist eine Sensitivität von 90% bis 95% beim Nachweis von Lebermetastasen auf und übernimmt somit eine essentielle Funktion beim Staging von kolorektalen Karzinomen. Studien zeigten, dass die FDG-PET eine höhere Sensitivität im Vergleich zur CT mit Kontrastmittel beim Nachweis von Lebermetastasen aufwies (TAN et al., 2014). Die FDG-PET zeigte ebenfalls eine hohe Sensitivität beim Nachweis von Lebermetastasen von anderen Primärtumoren wie z. B. von Bronchialkarzinomen oder Mammakarzinomen (D'SOUZA M et al., 2009).

### 5.3.7 Biopsie

Die zur Verfügung stehende Bilddiagnostik ermöglicht meist eine akkurate, nichtinvasive Diagnostik ohne Notwendigkeit einer interventionellen Biopsie. Dennoch kann bei unklaren Befunden eine Biopsie notwendig werden (BIALECKI et al., 2006). Die Methode der Wahl ist in der Regel die ultraschallgesteuerte, perkutane Biopsie. Eine Biopsie sollte jedoch nur durchgeführt werden, wenn sich aus den Ergebnissen eine therapeutische Konsequenz ergeben kann (VERSLYPE et al., 2012). Die entnommenen Gewebeproben werden anschließend histologisch untersucht und ermöglichen somit eine präzisere Typisierung des Lebertumors.

## 5.4 Therapiemöglichkeiten bei Lebertumoren

Mehrere therapeutische Ansätze stehen bei der Behandlung von Lebertumoren zur Verfügung. Wesentliche Verfahren sind die chirurgische Resektion, die Lebertransplantation und lokalablative Verfahren. Meist werden multimodale Therapiekonzepte eingesetzt, was bedeutet, dass mehrere Therapieverfahren simultan oder zeitversetzt angewendet werden. Die Auswahl des therapeutischen Verfahrens hängt von dem Allgemeinzustand des Patienten, von dem Ausmaß des Tumorbefalls und von der Leberfunktion ab (WIRTH, MANN, 2020).

### 5.4.1 Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion stellt zurzeit den Goldstandard für die Therapie von Lebertumoren dar. Beim HCC sollte die Resektion gemäß BCLC-Klassifikation (Abbildung 1) bei guter Leberfunktion (Child-Pugh A) und frühen HCC-Stadien mit singulärem Herd (BCLC-Stadium 0 oder A) erfolgen (LLOVET et al., 2016). Auch bei Patienten im Stadium Child-Pugh B kann eine chirurgische Resektion erwogen werden (BENSON et al., 2017). Die Leberteilresektion bietet beim HCC die beste prognostische Aussicht, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion liegt bei 41% bis 74% (BALOGH et al., 2016).

Nach der aktuellen S3-Leitlinie hängt die chirurgische Resektion von HCC-Läsionen von folgenden Kriterien ab:

- Größe, Lage und Anzahl der Tumoren
- Leberrestfunktion (future liver remnant function)
- Patientenkomorbiditäten
- Allgemeinzustand des Patienten

Kontraindikationen für eine Leberteilresektion wären große Tumoren, Tumordinfiltration in den drei Lebervenen oder der Hauptpfortader, Leberinsuffizienz und Leberzirrhose (XU, ZHAO, 2015). Auch die portale Hypertension wird im Rahmen der europäischen Leitlinie (EASL-EORTC, *European Association for the Study of the Liver - European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) zu den Kontraindikationen für eine Leberresektion gezählt (EASL-EORTC, 2012). Bei Inoperabilität des Patienten sollte eine Lebertransplantation erwogen werden.

Eine Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2019 untersuchte die lokale Rezidivrate nach chirurgischer Resektion beim HCC. Die lokale Rezidivrate nach chirurgischer Leberteilresektion betrug mit kumulierter Wahrscheinlichkeit nach 1, 3, 5 und 7 Jahren jeweils 5,9%, 8,5%, 8,5% und 8,5% (KIM et al., 2019). Prädiktoren für ein frühes Rezidiv sind

präoperativ erhöhte AFP-Werte (>200 ng/ml), mikro-/makrovaskuläre Invasion, R1/2-Resektion, atypische Resektion und schlecht differenzierte Tumoren (IMAMURA et al., 2003).

Die Leberteilresektion ist aktuell das wichtigste therapeutische Verfahren zur Verbesserung des Langzeitüberlebens bei kolorektalen Lebermetastasen. Lebermetastasen werden häufig atypisch reseziert, jedoch sind nur 20% der Patienten mit kolorektalem Karzinom mögliche Kandidaten für eine Resektion. Bei den restlichen Patienten liegen Kontraindikationen vor, wie z. B. eine eingeschränkte Leberfunktion, eine diffuse Metastasierung oder nicht resektable extrahepatische Herde (TROPEA et al., 2014). Der Einsatz von präoperativer Pfortaderembolisation, zweizeitiger Leberteilresektion und neoadjuvanter Chemotherapie ermöglicht es bei einer höheren Anzahl an Patienten, eine kurative Therapie zu erzielen (WENG et al., 2012). Durch Verbesserung der Patientenselektion und der chirurgischen Techniken konnte die Prognose nach Metastasenresektion erheblich verbessert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen beträgt ungefähr 40% (NEUMANN et al., 2010). Abdalla et al. berichteten in ihrer Studie von einer lokalen Rezidivrate von Metastasen von ungefähr 2% (ABDALLA et al., 2004).

#### **5.4.2 Mikrowellenablation (MWA)**

Die Mikrowellenablation (MWA) ist eine Technik, die Anfang der 1980 Jahre entwickelt wurde und primär bei Leberteilresektionen zur Hämostase verwendet wurde (TABUSE et al., 1985). In den letzten Jahrzehnten kam es zu entscheidenden Entwicklungen des Verfahrens. Aktuell wird die MWA als thermoablatives Verfahren genutzt und spielt bei der Therapie von primären und sekundären Lebertumoren eine immer wichtigere Rolle.

Indikationen für eine MWA sind sehr frühe HCC-Stadien (BCLC-Stadium 0), Rezidive nach Leberteilresektion, nicht resektable Befunde oder multimorbide Patienten, bei denen eine Kontraindikation für eine chirurgische Therapie besteht. Eine Indikation zur MWA besteht im Normalfall bei maximal fünf Leberherden. Weiterhin sollten die Läsionen einen Durchmesser von 5 cm nicht überschreiten (VOGL et al., 2017). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie können thermoablativ Verfahren, wie die MWA, bei HCC-Herde  $\leq 3$  cm und bei Leberzirrhose als Methode der ersten Wahl angeboten werden (MAHNKEN, 2022).

Ein Mikrowellenablationssystem besteht aus drei Komponenten: einem Generator, einer Antenne und einem Verbindungselement, das die Energie vom Generator zur Antenne leitet. Meistens kommt es zusätzlich zum Einsatz von Kühlsystemen. Das Prinzip der MWA basiert auf der Einbringung von Mikrowellen ins Gewebe mit einer Frequenz von 915 MHz bis 2,45 GHz (VOGL et al., 2017). Eine schnelle Energieabgabe ermöglicht kurze Applikationsdauern von 5-10 min (FREEDMAN et al., 2015). Die Wellen werden über geeignete Antennen

appliziert und regen Wassermoleküle im Gewebe zur Schwingung an. Durch Friktion der Wassermolekülen entsteht Wärme und das Gewebe um die Sonde herum wird erhitzt. Die erzeugten Temperaturen können 60°C bis 100°C erreichen (IZZU, 2003). Durch diese lokale Hitzeerzeugung entstehen Koagulationsnekrosen.

Das Hauptziel der Mikrowellenablation ist es, das Tumorgewebe minimal invasiv abzutragen und somit das umliegende Gewebe zu schonen (EISELE et al., 2014). Die MWA kann sowohl bei offenen Operationen als auch perkutan oder laparoskopisch eingesetzt werden. Die Läsionen können mittels Sonographie, MRT oder CT-Steuerung lokalisiert werden. Im Anschluss erfolgt die Nadelpositionierung unter Bildkontrolle (VOGL et al., 2017). Verschiedene Sondenarten können bei der MWA eingesetzt werden. Diese richten sich nach der Größe des Tumors. Zur Therapie von kleinen Tumoren werden Einzelsonden eingesetzt. Bei größeren Tumoren können Multiple-Sonden angewendet werden. Diese applizieren simultan Mikrowellen und erzeugen somit größere Ablationszonen (BRACE et al., 2007).

Die MWA besitzt gegenüber anderen Verfahren mehrere theoretische Vorteile. Im Vergleich zur Radiofrequenzablation (RFA) kann die MWA in kürzerer Zeit größere Ablationsareale erzeugen und weist einen geringeren „heat-sink“-Effekt auf (GÖBEL et al., 2013). Beim „heat-sink“-Effekt handelt es sich um ein Phänomen, bei dem die Wirkung der Ablation in der Nähe (< 1 cm) zu großen Blutgefäßen abgeschwächt wird. Das fließende Blut hat einen kühlenden Effekt („cooling effect“) und bewirkt eine Abnahme des Ablationsvolumens (GOLDBERG et al., 1998). Durch den geringeren Einfluss des „heat-sink“-Effektes bei der Mikrowellenablation können Ablationen in der Nähe größerer Gefäße durchgeführt werden und es können gleichmäßigere Ablationszonen erzielt werden (VOGL et al., 2017). Aktuell gibt es jedoch zu wenige klinische Studien, um einen Vorteil der MWA gegenüber anderen Verfahren darzulegen.

Die klinischen Langzeitergebnisse nach MWA sind mit den Ergebnissen nach RFA vergleichbar. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach MWA beim HCC betragen jeweils 89-94%, 54-74% und 43-60% (VOGL et al., 2017). Groeschl et al. berichteten in ihrer Studie über eine Lokalrezidivrate nach MWA beim HCC von 10,6% (GROESCHL et al., 2014). Man muss jedoch beachten, dass inkomplette Ablationen und große Läsionen theoretisch zu einer erhöhten Lokalrezidivrate führen können. Auch der Einsatz der Mikrowellenablation bei kolorektalen Lebermetastasen wurde in Studien analysiert. Eine retrospektive Studie von Eng et al. im Jahr 2015 ergab eine 4-Jahres-Überlebensrate von 35,2% bei Patienten mit Lebermetastasen, die mittels MWA therapiert wurden. Die Lokalrezidivrate nach MWA-Therapie kolorektaler Lebermetastasen betrug 7-15% (ENG et al., 2015; SHIBATA et al., 2000). Auch bei Lebermetastasen muss beachtet werden, dass große Läsionen mit einer

hohen Lokalrezidivrate einhergehen. Livraghi et al. analysierten im Jahr 2011 die Komplikationsrate nach MWA. Bei 2,9% der Patienten kam es zu lebensbedrohlichen Komplikationen und bei 7,3% zu sonstigen, nicht lebensbedrohlichen Komplikationen. Die Komplikationen waren meist durch den Hitzeschaden bedingt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zur Komplikationsrate bei RFA beobachtet werden (LIVRAGHI et al., 2012).

### **5.4.3 Simultane Mikrowellenablation und chirurgische Resektion**

Die chirurgische Resektion und die Mikrowellenablation spielen bei der Therapie von primären und sekundären Lebertumoren eine entscheidende Rolle. Die Kombination beider Verfahren kann bei bestimmten Befundkonstellationen bei kolorektalen Lebermetastasen und beim HCC angewendet werden. Die Entwicklung in den letzten Jahren von multimodalen Therapiekonzepten führte dazu, dass der simultane Einsatz von MWA und chirurgische Resektion an Bedeutung zugenommen hat (PHILIPS et al., 2017).

Genauere Indikationen für kombinierte MWA und chirurgische Resektion sind zurzeit noch schlecht definiert. Mögliche Anwendungsbereiche für diese Kombinationstherapie sind primär nicht resektable Befunde, wie z. B. ein bilobärer Leberbefall (SINDRAM et al., 2010).

Philips et al. zeigten in ihrer retrospektiven Studie im Jahr 2017, dass der Einsatz der MWA in Kombination mit der chirurgischen Resektion bei regelrechter Patientenselektion nicht zu einer Erhöhung der Komplikationsrate oder zu schlechteren Langzeitergebnissen führte. Die Kombination von MWA mit Leberteilresektion bei Patienten mit bilobärem Leberbefall hat mehrere Vorteile. Durch die simultane Anwendung beider Verfahren ist meist nur ein Eingriff notwendig, die Tumorherde können besser dargestellt werden und Ablationskomplikationen können schnell behandelt werden (PHILIPS et al., 2017). Ryu et al. untersuchten 2016 die Langzeitergebnisse nach MWA und chirurgischer Resektion bei multifokalen HCC-Herden. Es konnten 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von jeweils 96%, 72% und 54% ermittelt werden. Lebensbedrohliche Komplikationen (Clavien-Dindo-Klassifikation IIIa-IVb) kamen bei 10% der Patienten vor. Lokalrezidive wurden bei 1,2% der Patienten im Resektionsbereich und bei 4,9% der Patienten im Ablationsbereich beobachtet (RYU et al., 2020). Auch die Langzeitergebnisse bei der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen wurden von Philips et al. untersucht. Das mediane Gesamtüberleben nach MWA und Leberteilresektion betrug 38,4 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung etwa 40%. In 31,7% der Fälle kam es zu Komplikationen (PHILIPS et al., 2016).

## 5.5 Weitere interventionelle und medikamentöse Therapien

### 5.5.1 Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist wie die MWA ein thermoablatives Verfahren und kann ebenfalls zur Therapie von primären und sekundären Lebertumoren eingesetzt werden. Aktuell kommt die RFA im Vergleich zu den anderen thermoablativen Verfahren am häufigsten zum klinischen Einsatz (WEIS et al., 2013). Sie kann perkutan, laparoskopisch oder offen erfolgen (HOMPES et al., 2011). Bei der RFA werden hochfrequente elektromagnetische Wellen erzeugt. Elektroden werden über einen Ablationskatheter in das Tumorgewebe eingebracht und führen zu einer gepulsten Abgabe von Hochfrequenzstrom. Durch die Hitzeerzeugung entstehen Gewebnekrose. Ein Sicherheitsabstand von 1 cm zur Restleber sollte eingehalten werden (ATTWA, EL-ETREBY, 2015).

Die RFA kann sowohl als alleinige Therapie als auch zum *Bridging* oder zum *Downsizing* bis zur Lebertransplantation oder in Kombination mit einer chirurgischen Resektion angewendet werden (GÖBEL et al., 2013). Die wichtigsten Nachteile der RFA sind eine langsame Energieabgabe an das Gewebe und der „*heat-sink*“ Effekt (FREEDMAN et al., 2015). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei der Therapie von HCC-Herden unter 5 cm beträgt etwa 68% (LIVRAGHI et al., 2008). In der Literatur finden sich Lokalrezidivraten von 2% bis 36% (LAM et al., 2008; LIU et al., 2013). Beim Einsatz der RFA bei kolorektalen Metastasen konnten 5-Jahres-Überlebensrate von 20 bis 48,5% ermittelt werden. Es zeigten sich Lokalrezidivrate nach RFA von 9% bis 40% (MINAMI, KUDO, 2013).

### 5.5.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) dar. Die TACE beruht auf dem Prinzip, dass Lebertumoren zu 90% bis 95% arteriell versorgt werden. Im Gegensatz dazu wird gesundes Lebergewebe zu ca. 75% portalvenös und nur zu ca. 25% arteriell versorgt. Bei der TACE werden transarteriell Chemotherapeutika (z. B. Mitomycin oder Doxorubicin) und okkludierende Substanzen (Lipiodol und Gelatinepartikel) lokal appliziert. Dies führt zu einer Ischämie im Bereich des Tumors (JANG et al., 2015).

Die TACE ist eine mittlerweile etablierte Therapie und findet beim HCC Anwendung. Die EASL-Leitlinien empfehlen den Einsatz der TACE bei Patienten mit nicht resektablen Leberläsionen im Stadium BCLC B (Abbildung 2) (2012). Sie dient vor allem dem Bridging bzw. dem Downsizing für Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste. Somit kann das Tumorwachstum kontrolliert werden und eine Entwicklung des Tumors über die Milan-Kriterien hinaus verhindert werden (TITANO et al., 2017). Auch die Kombination der TACE mit anderen



lokalen Therapieverfahren, wie z. B. die RFA, kann bei bestimmten Befundkonstellationen angewendet werden (JANG et al., 2015). Bei kolorektalen Lebermetastasen spielt vor allem die die DEB-TACE (*Drug-eluting-beads-transarterielle-Chemoembolisation*) eine wichtige Rolle. Bei der DEB-TACE wird typischerweise Irinotecan an Polyvinylalkohol (PVA) gebunden und transarteriell verabreicht. Die DEB-TACE kann bei kolorektalen Lebermetastasen beim Versagen einer systemischen Chemotherapie oder neoadjuvant vor einer chirurgischen Resektion eingesetzt werden (HOFFMANN, 2017).

### **5.5.3 Irreversible Elektroporation (IRE)**

Die irreversible Elektroporation (IRE) hat in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Die IRE ist eine alternative Therapiemöglichkeit bei primär inoperablen Patienten. Sie kann bei primären und sekundären Lebermetastasen eingesetzt werden. Bei der IRE handelt es sich um ein minimalinvasives Verfahren. Im Gegensatz zu den thermoablativen Verfahren, basiert diese therapeutische Methode nicht auf Hitzeerzeugung, sondern auf die Erzeugung von Elektroimpulsen (NIESSEN et al., 2017). Unter computertomographischer oder sonographischer Kontrolle werden Elektroden im Bereich des Tumorgewebes platziert. Die Elektroden setzen kurze elektrische Impulse von 3000 bis 5000 Volt und erzeugen somit elektromagnetische Felder. Diese verursachen Risse in der Membran der Tumorzellen, die zur Apoptose und somit zum Zelltod führen. Erste Studien beobachteten höhere Lokalrezidivraten bei der IRE im Vergleich zur RFA. Die IRE kann dennoch bei Lebertumoren eingesetzt werden, bei denen andere ablative Verfahren kontraindiziert sind (FREEDMAN et al., 2015).

### **5.5.4 Kryotherapie**

Die Kryotherapie zählt zu den ältesten lokalablativen Verfahren. Sie kann perkutan, laparoskopisch oder offen eingesetzt werden. Bei der Kryoablation wird unter Bildkontrolle Argongas oder Stickstoff über eine Sonde ins Tumorgewebe appliziert. Die Applikation dauert meist bis zu 30 min. Durch die Kälteerzeugung können Temperaturen von bis zu  $-160^{\circ}\text{C}$  erreicht werden. Dies führt zu extra- und intrazellulären Schäden im Bereich des Tumorherdes und letztendlich zu einer Nekrose (BALA et al., 2019). Die Kryoablation wird häufig in Kombination mit einer chirurgischen Leberteilresektion angewendet. Sie ist aktuell eine Therapieoption sowohl bei primären Lebertumoren als auch bei Metastasen oder in palliativer Situation (MAHNKEN et al., 2018).

### **5.5.5 Perkutane Ethanolinjektion (PEI)**

Die perkutane Ethanolinjektion (PEI) ist ebenfalls ein minimalinvasives Verfahren zur Therapie von Lebertumoren. Aktuell wird die Therapie jedoch nicht mehr von der BCLC-Klassifikation

empfohlen (FREEDMAN et al., 2015). Bei der PEI wird der Tumorherd unter sonographischer oder computertomographischer Kontrolle mit einer Sonde punktiert. Alkohol wird über diese Sonde injiziert und bewirkt eine Dehydrierung der Tumorzellen sowie eine Eiweißdenaturierung. Es entsteht somit eine Koagulationsnekrose im Bereich des Tumorgewebes (ANSARI, ANDERSSON, 2012). Die Nekrosezonen können mittels CT oder MRT kontrolliert werden. Falls noch vitale Areale erkennbar sind, kann die PEI wiederholt werden. Der Einsatz der PEI bleibt auf kleine Läsionen (< 2 cm) limitiert. Studien konnten zeigen, dass die Anwendung der PEI bei größeren Läsionen mit schlechteren Ergebnissen einherging (SALA et al., 2004). Die PEI sollte nicht eingesetzt werden, wenn der Patient auch für eine RFA oder eine Resektion in Frage kommt.

### **5.5.6 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)**

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist eine Therapieoption bei primären und sekundären Lebertumoren, hat sich aber bisher nicht als Therapiestandard durchgesetzt. Beim Versagen von anderen Therapieverfahren oder bei nicht resektablen Lebertumoren kann eine SIRT erwogen werden. Voraussetzungen für den Einsatz der SIRT sind eine ausreichende Leberfunktion (Bilirubin < 2mg/dl; Child-Pugh-Score < 8 Punkte), das Fehlen von gastrointestinalen Shunts und der Ausschluss von extrahepatischen Metastasen (KENNEDY et al., 2007). Bei der SIRT werden Radionuklide (Yttrium-90) an Mikrosphären gebunden. Über einen in die Arteria hepatica eingebrachten Katheter werden die Mikrosphären freigesetzt. Es kommt einerseits zu einer mechanische Embolisation und andererseits zu einer lokalen Hochdosisstrahlentherapie im Bereich des Lebertumors. Dies führt zur lokalen Zerstörung des Tumorgewebes (VAN DE WIELE et al., 2012). Ein Vorteil der SIRT ist, dass meist nur eine Sitzung zur Therapie der Leberläsionen erforderlich ist (GÖBEL et al., 2013).

### **5.5.7 Chemotherapie**

Ein essentieller Bestandteil der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen ist die medikamentöse Chemotherapie. Der Einsatz von prä- und postoperativer systemischer Chemotherapie spielt bei der chirurgischen Therapie von Lebermetastasen eine entscheidende Rolle. Verschiedene Therapiekonzepte können bei intrahepatischen Metastasen angewendet werden. Dazu gehören die neoadjuvante Chemotherapie und die adjuvante Chemotherapie. Meist werden Kombinationschemotherapien mit 5-Fluoruracil (5-FU), Oxaliplatin oder Irinotecan eingesetzt (ALBERTSMEIER et al., 2015).

Bei primär nicht resektablen Metastasen sollte eine neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden. Das Ziel dieses Therapiekonzeptes ist, eine Reduktion der Tumorlast zu erreichen („downsizing“) und somit eine chirurgische Resektion zu ermöglichen. Mehrere Studien

konnten eine Effektivität dieser Therapie belegen (D'ANGELICA et al., 2015; LAM et al., 2012). Nuzzo et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine neoadjuvante Chemotherapie mit dem FOLFIRI-Regime (Folinsäure, Fluoruracil und Irinotecan) eine chirurgische Resektion bei 35,7% der Patienten mit primär nicht resektablen Lebermetastasen ermöglichte. Jedoch konnte eine höhere Rezidivrate bei diesem Patientenkollektiv beobachtet werden (NUZZO et al., 2007).

Der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie bei resektablen Lebermetasen ist ein umstrittenes Therapiekonzept. Auch hier ist das Ziel eine Reduktion der Metastasengröße. Weiterhin sollen mögliche Mikrometastasen therapiert werden, um die Rezidivrate zu senken (CHOW, CHOK, 2019). Studien konnten bislang Vorteile dieses Therapiekonzeptes bezüglich des Gesamtüberlebens noch nicht belegen (ZHU et al., 2014).

Die adjuvante Chemotherapie spielt eine wesentliche Rolle bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms. Das Ziel dieser Therapie ist das Gesamtüberleben zu verlängern und die Rezidivrate zu reduzieren. Dieses Therapiekonzept ist bei Patienten im UICC-Stadium II zu erwägen und bei Patienten im UICC-Stadium III indiziert. Voraussetzung für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie ist eine R0-Resektion des Primärtumors. Bei Patienten mit kurativ reseziertem Karzinom im UICC-Stadium I ist keine adjuvante Chemotherapie indiziert (SCHMIEGEL et al., 2017). Auch nach einer Resektion von kolorektalen Lebermetastasen kann eine Chemotherapie erwogen werden. Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen bezüglich des Gesamtüberlebens konnte jedoch noch nicht belegt werden (HASEGAWA et al., 2016).

Das Zytostatikum der ersten Wahl bei der systemischen Therapie des HCC ist aktuell Sorafenib. Sorafenib ist ein Multityrosinkinaseinhibitor und führt zu einer B-RAF- und VEGF-Inhibition. Dadurch kommt es zu einer antiproliferativen und anti-angiogenetischen Wirkung (HSU et al., 2014). Der Einsatz von Sorafenib bei lokoregionär nicht therapierbaren HCC-Herden oder bei Fernmetastasen (BCLC-Stadium C) empfohlen. Die Leberfunktion sollte allerdings noch erhalten sein (Child-Pugh-Stadium A) (Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom, 2022). Der Nutzen bei Vorliegen einer dekompensierten Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B/C konnte nicht nachgewiesen werden (WÖRNS et al., 2013). Die Wirkung von Sorafenib konnte in der SHARP-Studie bewiesen werden. Diese Studie untersuchte die Wirkung von Sorafenib im Vergleich zu einem Placebo. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei der Sorafenib-Gruppe 10,7 Monate und bei der Placebo-Gruppe 7,9 Monate. Somit zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um fast 3 Monate (26,2%,  $p < 0,001$ ) bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC (LLOVET et al., 2008). Im Jahr 2017 wurde Regorafenib als Zweitlinientherapie beim HCC zugelassen. Auch Regorafenib gehört zur Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren. Eine Therapie mit Regorafenib kann bei Patienten, die eine

Intoleranz oder einen Tumorprogress unter Sorafenib-Therapie entwickeln, erwogen werden (BRUIX et al., 2017). Seit 2018 ist Lenvatinib bei der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem HCC indiziert. Es stellt somit eine Alternativ zu Sorafenib dar. Auch Lenvatinib ist ein oraler Multityrosinkinaseinhibitor (AL-SALAMA et al., 2019). Weitere mögliche Therapieansätze bei der systemischen Therapie des HCC werden aktuell erforscht (PINTER, PECK-RADOSAVLJEVIC, 2018).

### 5.5.8 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation stellt eine weitere Option zur Therapie von Lebertumoren dar. Diese spielt vor allem beim HCC eine entscheidende Rolle, da Tumor und Leberzirrhose gleichzeitig beseitigt werden (SCHERBER et al., 2018).

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die Transplantation als Therapie der Wahl bei Patienten mit HCC und Leberzirrhose innerhalb der Milan-Kriterien. Somit kann eine Transplantation bei Patienten mit 3 Herden < 3 cm oder einem Tumor < 5 cm und in Abwesenheit von makrovaskulärer Invasion (Milan-Kriterien) erwogen werden (GÖBEL et al., 2013). Es muss jedoch beachtet werden, dass auch zahlreiche Kontraindikationen für eine Lebertransplantation bestehen. Gemäß der AASLD-Leitlinie (*American Association for the Study of Liver Disease*) gelten folgende absolute Ausschlusskriterien (BRUIX, SHERMAN, 2011):

- Leberübergreifende Tumorausdehnung
- Fortgeschrittene Tumorerkrankung
- Fernmetastasierung
- Makrovaskuläre Infiltration

Durch diese genaue Patientenselektion kann eine 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation von über 70% erreicht werden. Die Lokalrezidivrate liegt bei ungefähr 15% (Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom, 2022). Auch der MELD-Score (*Model for End-stage Liver Disease*) ist für Patienten auf der Transplantationsliste wichtig. Anhand dieser Klassifikation kann die Schwere von Lebererkrankungen eingestuft werden. Bei der Lebertransplantation dient dies der Priorisierung bei der Organzuteilung. Der MELD-Score kann jedoch in zahlreichen anderen Fällen eingesetzt werden. Eine Studie im Jahr 2020 zeigte, dass der MELD-Score auch eingesetzt werden kann, um das postoperative Sterberisiko nach Leberchirurgie (bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose) einzuschätzen (ZAYDFUDIM et al., 2020). Mit der Einführung des MELD-Scores im Jahr 2002 konnte, durch eine bessere Einschätzung der Dinglichkeit der Transplantation, die Patientenselektion optimiert werden

und die Mortalität der Patienten auf der Transplantationsliste um etwa 15% gesenkt werden (BROWN, LAKE, 2005).

## 6. Material und Methoden

### 6.1 Patienten

In unsere Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.01.2018 in dem Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg eine simultane chirurgische Leberteilektomie und Mikrowellenablation durchgeführt wurde. Dieses Therapiekonzept wurde bei Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren angewendet. Bei den behandelten Lebertumoren handelte es sich um hepatozelluläre Karzinome, cholangiozelluläre Karzinome, Leberhämangiome, kolorektale Lebermetastasen sowie Lebermetastasen anderer Primärtumoren. Das Follow-Up der Patienten wurde bis zum 01.07.2020 durchgeführt. Zur Datenerhebung wurde die elektronische Datenbank des Universitätsklinikums des Saarlandes genutzt. Die Patienten, die eine simultane MWA und chirurgische Leberteilektomie erhalten haben, wurden mittels SAP-System herausgefiltert. Anschließend wurde eine Datentabelle mittels Microsoft Excel 2013 erstellt. Folgende Daten wurden erhoben:

<b>Patientenstammdaten</b>	Geschlecht, Größe und Gewicht, BMI
<b>Präoperative Daten</b>	Alter bei Operation, Vortherapien (Primariusresektion oder Voroperationen der Leber), Tumordiagnose (ICD-10 Diagnose), Präoperative Labordiagnostik, Child-Pugh-Klassifikation, MELD-Score, Zeitabstand zwischen der Primariusresektion und der simultanen MWA und chirurgischen Resektion
<b>Daten über die Operation</b>	Chirurgische Leberteilektomie: Größe und Anzahl der resezierten Herde, Resektionstyp (Resektion von $\geq 3$ Tumorherden; Resektion von $\leq 2$ Tumorherden), MWA: Größe und Anzahl der ablatierten Herde, Operationsdauer, Histologie, R-Klassifikation
<b>Postoperative Daten</b>	Verweildauer auf der Intensivstation, Verweildauer im Krankenhaus, Postoperative Labordiagnostik, Komplikationen (Clavien-Dindo-Klassifikation und FABIB-Klassifikation)
<b>Chemotherapie</b>	Neoadjuvante Chemotherapie, Adjuvante Chemotherapie
<b>Follow-Up</b>	Postoperative Überlebenszeit, Sterbedatum, Rezidiv / Lokalrezidiv, Zeitabstand zwischen OP und Rezidiv

**Tabelle 1:** im Rahmen der Studie erhobene Daten

## 6.2 Klinischer Ablauf

### 6.2.1 Vorbereitung der Patienten

Verschiedene Aspekte spielten bei der Auswahl der Patienten zur simultanen Mikrowellenablation und chirurgischen Resektion eine wichtige Rolle. Eine multifaktorielle Bewertung des Tumors und des Zustandes des Patienten waren essentielle Aspekte der Patientenselektion. Dabei wurde die Größe, die Lage und der Tumortyp der Leberläsionen beachtet. Auch die Komorbiditäten und der Allgemeinzustand des Patienten wurden einbezogen. Im weiteren Verlauf wurden die Fälle in einem multi-disziplinären Tumorboard besprochen und das geeignete Verfahren zur Therapie der primären oder sekundären Lebertumoren ausgewählt. Wenn die Indikation für eine simultane MWA und chirurgische Resektion gestellt wurde, wurde der Patient bezüglich Risiken, Therapiemethode und alternativen Therapieoptionen aufgeklärt. Eine präoperative Bildgebung mittels MRT oder CT wurde zur genauen Therapieplanung eingesetzt. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde zur genauen Einstufung des Grades der Zirrhose die Child-Pugh-Klassifikation eingesetzt. Alle Patienten unserer Studie erhielten präoperativ eine Blutentnahme. Anhand der verschiedenen Laborwerte konnte der Child-Pugh-Score ermittelt werden. Dazu wurden die Serumwerte für Albumin und Bilirubin sowie der Quick-Wert bestimmt. Der sonographische Aszitesnachweis und der Grad der hepatischen Enzephalopathie wurden ebenfalls berücksichtigt. Je nach Punktezahl erfolgte die Einteilung in Child A, B oder C. Die Patienten mit 5-6 Punkten wurden in Child A, mit 7-9 Punkten in Child B und mit 10-15 Punkten in Child C eingeteilt, wobei Patienten im Child-Pugh Stadium C mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 35% die schlechteste Prognose aufweisen (HEROLD, 2015).

Der MELD-Score (*Model for End-stage Liver Disease*) wurde ebenfalls präoperativ bei unseren Patienten ermittelt. Diese Klassifikation wurde eingesetzt, um das postoperative Sterberisiko nach Leberchirurgie einzuschätzen (ZAYDFUDIM et al., 2020). Zum Berechnen des Scores wurde der Kreatinin-, der Bilirubin-Wert sowie der INR-Wert laborchemisch bestimmt.

Anhand dieser Werte konnte mit folgender Formel der MELD-Score berechnet werden (KAMATH, KIM, 2007):

$$\text{MELD-Score} = 10 \times (0,957 * \ln(\text{Kreatinin mg/dl}) + 0,378 * \ln(\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,12 * \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

Der MELD-Score wurde abgerundet. Die Werte betragen minimal 6 und maximal 40 Punkte. Niedrige Werte gehen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einher, die nächsten 3 Monate zu überleben. Bei hohen Werten ist die Mortalität innerhalb der nächsten 3 Monate erhöht.

### 6.2.2 Ablauf der Operation

Nach dem Abschließen der präoperativen Vorbereitung und Einwilligung der Patienten konnte die Operation durchgeführt werden. Während der Operation wurde primär eine intraoperative Sonographie durchgeführt. Anhand des Befundes konnte das endgültige Prozedere festgelegt werden. Dann wurde einerseits die chirurgische Leberteilresektion (atypische oder anatomische Resektion) und andererseits die Mikrowellenablation durchgeführt. Zur Leberteilresektion wurde in unserer Studie der Ultraschallaspirator (CUSA®) genutzt. Zur Durchführung der MWA wurde die AveCure™ Antenne unter sonographischer Kontrolle im Bereich des Herdbefundes eingebracht. Mittels multiplanarer Bildgebung konnte die zentrale Lage der Mikrowellenablationsantenne überprüft werden. Anschließend wurde die Ablation nach Herstellerprotokoll durchgeführt. Eine perioperative prophylaktische Antibiose mit Ceftriaxon und Metronidazol wurde verabreicht. Das Resektat wurde anschließend von unserem Institut für allgemeine und spezielle Pathologie histopathologisch untersucht.

### 6.2.3 Prinzip der Leberteilresektion

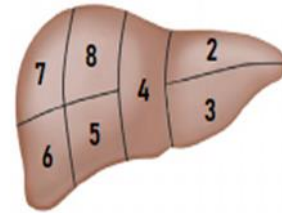
Verschiedene Operationstechniken können im Rahmen der Leberteilresektion verwendet werden. In unserer Studie wurde als Resektionsverfahren der Ultraschallaspirator (CUSA®) genutzt. Das Prinzip des Ultraschallaspirators beruht auf der Umwandlung elektrischer Energie in mechanische Energie durch Ultraschall. Die Anwendung des CUSA® (*Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator*) basiert auf der Kombination von Ultraschall-Fragmentation mit Irrigation und Aspiration. Es handelt sich dabei um ein selektives Dissektionsverfahren. Aufgrund des hohen Wasseranteils des Leberparenchyms kann die vom Ultraschall erzeugte Energie eine Fragmentation des Gewebes erzeugen. Wegen der unterschiedlichen Zusammensetzung des Gewebes kann eine selektive Fragmentation erreicht werden. Somit wird vorerst Gewebe mit einem hohen Wasseranteil (Leberparenchym) fragmentiert. Gewebe mit einem niedrigeren Wasseranteil (Gallengänge, Gefäße) wird langsamer fragmentiert. Mittels Irrigation kann das fragmentierte Gewebe in Suspension gebracht werden und anschließend mittels Aspiration entfernt werden. Die Flüssigkeit kann nachfolgend histopathologisch untersucht werden. Durch die simultane Aspiration kann ebenfalls das Risiko einer intraoperativen Tumordissemination reduziert werden (RAU et al., 2001).

In unserer Studie wurden verschiedene Resektionsarten verwendet. Zu diesen Resektionsarten zählen die anatomische Leberteilresektion sowie die atypische bzw. nicht anatomische Leberteilresektion. Definitionsgemäß werden bei der anatomischen Teilresektion einzelne oder multiple Lebersegmente reseziert. Auch die Lobektomie (Resektion eines Leberlappens) wird zur anatomischen Leberteilresektion gezählt. Bei der atypischen Leberteilresektion werden die anatomischen Segmentgrenzen nicht berücksichtigt. Ein



Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm zur Restleber muss eingehalten werden. Vorteil dieser Methode ist der geringe Parenchymverlust. Zur Einteilung der hepatischen Resektion wurde in unserer Studie die universelle Brisbane-Klassifikation (Abbildung 2, „The Brisbane 2000 system of nomenclature of hepatic anatomy and resections“) genutzt.

Nomenklatur für chirurgische Resektion	Beschreibung
Segmentektomie	1 Lebersegment
Bigsegmentektomie	2 benachbarte Lebersegmente
Links-laterale Resektion	Lebersegment 2 und 3
Links-mediale Resektion	Lebersegment 4
Rechts-anteriore Resektion	Lebersegment 5 und 8
Rechts-posteriore Resektion	Lebersegment 6 und 7
Rechte Hemihepatektomie	Lebersegment 5 bis 8
Linke Hemihepatektomie	Lebersegment 2 bis 4
Rechte Trisektorektomie	Lebersegment 4 bis 8
Linke Trisektorektomie	Lebersegment 2 bis 5 und 8



**Abbildung 2:** Nomenklatur für hepatische Resektionen „The Brisbane 2000 system of nomenclature of hepatic anatomy and resections“ (STRASBERG, 2005)

Die Anzahl der resezierten Herde spielte in unserer Studie ebenfalls eine wichtige Rolle. Die Leberteileresektion konnte als Major- oder Minor-Resektion klassifiziert werden. Bei der Major-Resektion wurden 3 oder mehr Lebersegmente anatomisch reseziert. Wenn 2 oder weniger Lebersegmente reseziert wurden, handelte es sich um eine Minor-Resektion (DAHIYA et al., 2010).

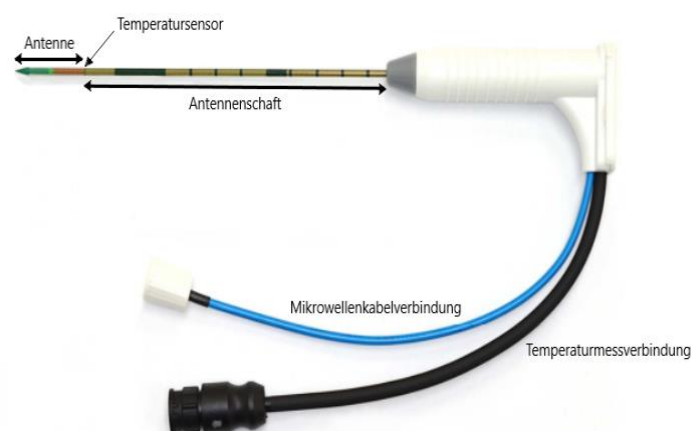
### 6.2.4 Technik der Mikrowellenablation

Das verwendete Mikrowellenablationssystem besteht aus einem Generator, einer Ablationsantenne sowie Verbindungselementen. Für die Mikrowellenablation wurde der AveCure™ Microwave Generator (MWG 881) vom Hersteller MedWaves (San Diego, USA; Abbildung 3) eingesetzt. Der AveCure™ Microwave Generator besitzt ein Feedbacksystem, das eine Echtzeitkontrolle der Ablationsbedingungen und eine Modulation der applizierten Temperatur (°C), der Leistung (Watt) und der Frequenz (MHz) ermöglicht. Der Frequenzbereich bei diesem Generator liegt zwischen 902 und 928 MHz und die maximale Ablationszeit beträgt 15 min. Zwei verschiedene Modi können eingestellt werden. Der Temperatur-Modus ermöglicht es die Temperatur auf +/- 3°C konstant zu halten und der Power-Modus wird eingesetzt, um die Leistung konstant zu halten. Es können auch mehrere Generatoren gleichzeitig eingesetzt werden, um multiple Läsionen zu therapieren.



**Abbildung 3:** AveCure™ Microwave Generator (MWG 881) von MedWaves

Zur Mikrowellenablation wird eine Antenne unter Bildkontrolle in das Tumorgewebe eingebracht. Verschiedene Ablationsantennen können mit dem MedWaves-System verwendet werden. Diese unterscheiden sich in ihrer Größe und in der Form des Antennenendes (rund oder spitz). Die Antenne besteht standardmäßig aus einer aktiven Spitze, einem Temperatursensor und einem Antennenschaft (Abbildung 4). In unserer Studie wurden die Ablationen mit der AveCure™ 14-Gauge Large Antenne (14-20-LH-20) und der AveCure™ 16-Gauge Large Antenne (16-50-07-35) von MedWaves durchgeführt. Beide Nadeln besitzen einen Durchmesser von 2mm und die aktive Spitze der Antennen beträgt 4 cm. Beide Nadeln unterscheiden sich in ihrer Gesamtlänge. Die AveCure™ 14-Gauge Large Nadel ist insgesamt 20 cm lang und die AveCure™ 16-Gauge Large Nadel ist insgesamt 50 cm lang. Die Größe des Ablationsareales hängt von der Antennengröße und von den Einstellungen des Generators ab. Weitere Systemkomponenten verbinden Generator und Antenne. Das Koaxialkabel (*Microwave extension cable*, MECO; MedWaves) ermöglicht die Leitung der erzeugten elektromagnetischen Energie vom Generator bis zur Antenne. Das Signalkabel (*Signal extension cable*, SECO; MedWaves) dient der Temperaturmessung.



**Abbildung 4:** Mikrowellenablationsantenne mit Temperatursensor; Mikrowellenkabelverbindung und Temperaturmessverbindung sind mit dem Mikrowellengenerator verbunden

### 6.2.5 Postoperatives Procedere

Postoperativ wurden die Patienten zur Überwachung auf unserer interdisziplinären operativen Intensivstation aufgenommen. Bei komplikationslosem Verlauf konnten die Patienten nach einem Tag auf Normalstation verlegt werden. Beim Auftreten von postoperativen Komplikationen wurden diese mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation und der FABIB-Klassifikation eingeteilt.

Die Clavien-Dindo-Klassifikation teilt die Komplikationen in 5 Schweregrade (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, und V) ein (DINDO et al., 2004):

- Grad I: Patienten mit Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf. Dennoch ist keine medikamentöse, operative oder interventionelle Therapie erforderlich. Analgetika, Elektrolyte, Antipyretika und Physiotherapie zählen zu den Ausnahmen.
- Grad II: Patienten mit Komplikationen, die mittels medikamentöser Therapie behandelt werden. Bluttransfusionen oder parenterale Ernährung werden ebenfalls zum Grad II gezählt.
- Grad III: Patienten mit Komplikationen, die eine chirurgische oder interventionelle Therapie bedingen.
  - Grad IIIa: die Therapie wird ohne oder in Lokalanästhesie durchgeführt.
  - Grad IIIb: die Therapie wird in Vollnarkose durchgeführt.
- Grad IV: Patienten mit lebensbedrohlichen Komplikationen, die eine Intensivtherapie notwendig machen.
  - Grad IVa: Patienten mit Organversagen (*Single-organ dysfunction*)
  - Grad IVb: Patienten mit Multiorganversagen
- Grad V: Tod des Patienten

Clavien-Dindo Grad I bis IIIa wurden als leichte Komplikationen definiert und Clavien-Dindo Grad IIIb bis V als schwere Komplikationen.

Auch die FABIB-Klassifikation wurde zur Komplikationseinteilung eingesetzt. Die fünf häufigsten Komplikationen nach Leberoperationen werden bei dieser Einteilung berücksichtigt. Die FABIB -Klassifikation beinhaltet postoperatives Leberversagen („Failure“), Aszites („Ascites“), Galleleckage („Bile leak“), posthepatektomie Infektionen („Infection“) und Blutungen („Bleeding“). Die Komplikationen werden jeweils in 3 Schweregrade eingeteilt (LI et al., 2020).

- Postoperatives Leberversagen (**Failure**) wurde definiert als eine abnormale Veränderung der Leberparameter (erhöhter INR und Hyperbilirubinämie) nach dem 5. postoperativen Tag. Die Schweregradeinteilung lautet wie folgt:

- Grad I: keine Therapie wird benötigt.
- Grad II: Notwendigkeit einer konservativen Therapie. Eine invasive Therapie ist nicht indiziert.
- Grad III: Indikation für eine invasive Therapie.
- Postoperativer Aszites (**A**scites) wurde definiert als der Nachweis von mehr als 500 ml Aszites nach dem 3. postoperativen Tag. Die Schweregradeinteilung lautet wie folgt:
  - Grad I: keine Therapie wird benötigt.
  - Grad II: Notwendigkeit einer diuretischen Therapie.
  - Grad III: persistierender Aszites unter diuretischer Therapie (Nachweis von mehr als 1000 ml Aszites nach dem 7. postoperativen Tag) oder Indikation für eine invasive Therapie.
- Galleleckage (**B**ile leak) wurde definiert als eine erhöhte Bilirubinkonzentration im Drainagesekret. Die Schweregradeinteilung lautet wie folgt:
  - Grad I: keine Therapie wird benötigt.
  - Grad II: Notwendigkeit einer invasiven Therapie. Eine Reoperation ist nicht indiziert.
  - Grad III: eine Reoperation zur Therapie der Galleleckage ist notwendig.
- Posthepatektomie Infektionen (Infection) wurden definiert als postoperative Katheter-assoziierte Infektionen, pulmonale Infektionen, intraabdominelle Infektionen, Harnwegsinfekte oder Wundinfektionen. Die Schweregradeinteilung lautet wie folgt:
  - Grad I: Therapie der Infektion mit Antibiotika
  - Grad II: Indikation für eine chirurgische oder interventionelle Therapie ohne Vollnarkose.
  - Grad III: Notwendigkeit einer Therapie unter Vollnarkose. Die Entwicklung einer Sepsis mit Notwendigkeit einer Intensivtherapie wird ebenfalls zum Grad III gezählt.
- Blutungen (**B**leeding) wurde definiert als eine postoperative Abnahme des Hämoglobinwertes um mehr als 3 g/dl. Auch ein erneuter operativer Eingriff zur Blutstillung und die postoperative Bluttransfusion werden zu den Blutungen gezählt. Die Schweregradeinteilung lautet wie folgt:
  - Grad I: postoperative Abnahme des Hämoglobinwertes um mehr als 3 g/dl oder Bluttransfusion ( $\leq 2$  Erythrozytenkonzentrate)
  - Grad II: Bluttransfusion von mehr als 2 Erythrozytenkonzentrate.
  - Grad III: Notwendigkeit einer chirurgischen oder interventionellen Therapie.

Nach dem Abschließen der therapeutischen Maßnahmen konnten die Patienten in die weitere ambulante Versorgung entlassen werden. Durch die histopathologischen Begutachtung

konnte die Diagnose im Normalfall gesichert werden. Bei Bedarf wurde anschließend eine adjuvante Therapie eingeleitet. Die Wahl der adjuvanten Therapie richtete sich nach der Tumorart. Zur weiteren Nachsorge der Patienten gehörte die Durchführung eines MRT drei Monate nach der Operation. Anschließend wurden die Patienten zur Kontrolle der Ergebnisse in die allgemeinchirurgische Ambulanz einbestellt und das weitere Procedere festgelegt. Das weitere Follow-Up wurde an die erhobenen Befunde adaptiert. In den meisten Fällen wurde eine mindestens halbjährige bildgebende Kontrolle durchgeführt. Beim Nachweis eines Rezidivs wurde eine weitere Umfelddiagnostik durchgeführt. Ein Lokalrezidiv lag vor, wenn Läsionen im Bereich des Resektions- oder Ablationsareals nachweisbar waren. Anhand der Befunde und des Allgemeinzustandes des Patienten wurde das weitere therapeutische Procedere festgelegt.

### **6.3 Statistische Auswertung**

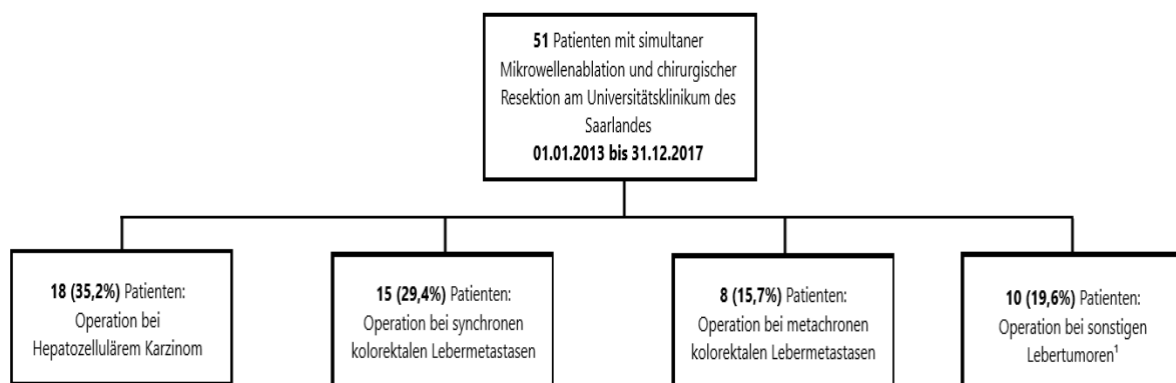
Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics für Microsoft Windows (Version 26.0). Häufigkeitstabellen, Diagramme und Kaplan-Meier-Kurven wurden ebenfalls mit diesem Programm erstellt.

Zur Darstellung der deskriptiven Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten sowie Mittelwert, Median, Standardabweichung, maximale und minimale Ausprägungen berechnet. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit der möglichen Einflussfaktoren auf die Entstehung von Komplikationen und Rezidiven ermittelt und mittels exaktem Test nach Fisher auf Unabhängigkeit geprüft. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich von metrischen Variablen eingesetzt. Das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Log-Rank Test wurde zum Vergleich der verschiedenen Gruppen verwendet. Ein Test wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag ( $p < 0,05$ ).

## 7. Ergebnisse

### 7.1 Patientenkollektiv

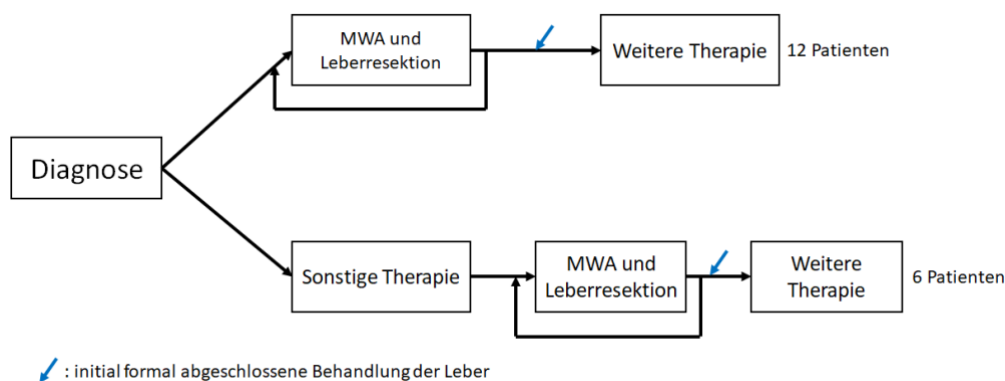
Insgesamt wurde bei 51 Patienten eine simultane Mikrowellenablation und chirurgische Leberteileresektion durchgeführt. Die operierten Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte nach Ätiologie des Lebertumors. Diese Gruppen bestehen aus: 18 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, 15 Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen, 8 Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen und 10 Patienten mit sonstigen Lebertumoren (Abbildung 5).



<sup>1</sup>: Zu den sonstigen Lebertumoren zählen primäre und sekundäre Lebertumoren; dazu zählen: 3 Patienten mit CCC, 3 Patienten mit Lebermetastasen eines Hämangioperizyom, 1 Patient mit Lebermetastasen eines Leiomyosarkoms, 1 Patient mit Lebermetastasen eines Bronchialkarzinoms, 1 Patient mit Lebermetastasen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, 1 Patient mit Leberhämangiomen

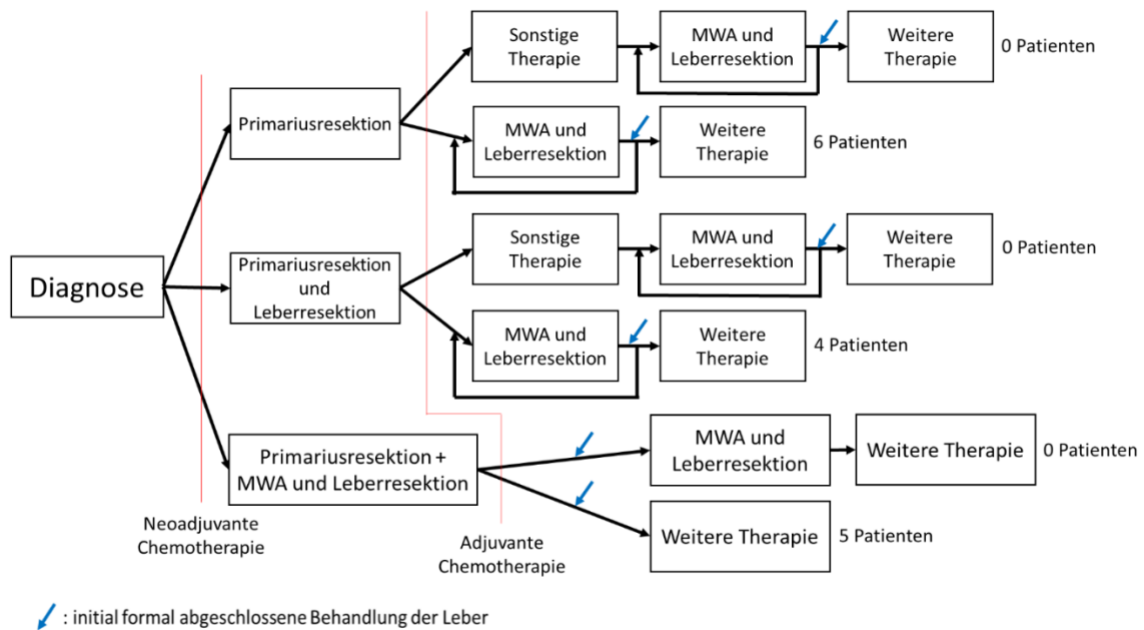
**Abbildung 5:** Simultane MWA und chirurgische Resektion am Universitätsklinikum des Saarlandes vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2017; Patienteneinteilung nach Ätiologie des Lebertumors.

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit HCC wurden 12 Patienten initial mit simultaner MWA und Leberteileresektion behandelt. Bei 6 weiteren Patienten mit HCC wurde primär eine andere Therapie (z.B. alleinige Leberteileresektion) durchgeführt (Abbildung 6).



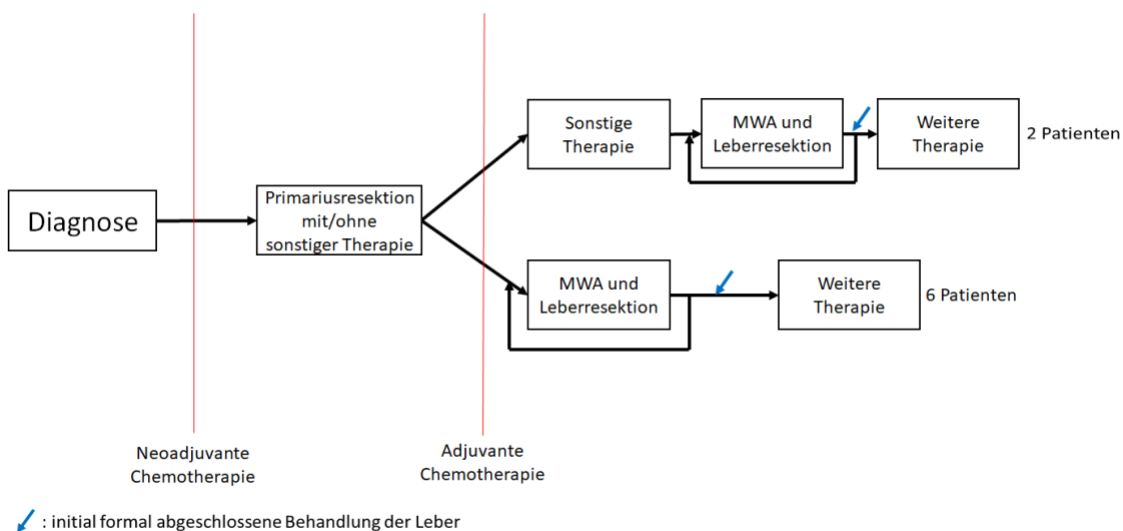
**Abbildung 6:** Therapiekonzepte bei Patienten mit HCC

Bei den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen gab es primär drei operative Behandlungswege: eine alleinige Primariusresektion (n=6), eine Primarius- und eine Leberteilresektion (n=4) oder eine Primariusresektion kombiniert mit einer MWA und einer Leberteilresektion (n=5). Bei den beiden ersten Behandlungswegen wurde eine simultane MWA und Leberteilresektion im weiteren Verlauf durchgeführt (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Therapiekonzepte bei Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen

Bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen wurde primär eine Primariusresektion mit oder ohne weitere Therapie durchgeführt. Im Verlauf wurde dann eine simultane MWA und Leberteilresektion durchgeführt (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Therapiekonzepte bei Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen

Die Gruppe der Patienten mit sonstigen Lebertumoren besteht aus drei Patienten mit CCC, drei mit Lebermetastasen eines Hämangioperizytoms, ein Patient mit Lebermetastasen eines Leiomyosarkoms, ein Patient mit Lebermetastasen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, ein Patient mit Lebermetastasen eines Bronchialkarzinoms und ein Patient mit symptomatischen Leberhämangiomen. Auch bei diesen Patienten wurden die Leberläsionen im Verlauf mittels simultaner MWA und Leberteilresektion behandelt.

### 7.1.1 Geschlecht, Alter und BMI

Essentielle Patientenmerkmale des gesamten Patientenkollektivs konnten in der folgenden Tabelle (Tabelle 2) dargestellt werden.

		Anzahl	Anzahl in %
Geschlecht	Männlich	32	62,7%
	Weiblich	19	37,3%
Alter	≤ 65 Jahre	28	54,9%
	> 65 Jahre	23	45,1%
BMI	Normalgewicht (<25 kg/m <sup>2</sup> )	14	27,5%
	Übergewicht (25-30 kg/m <sup>2</sup> )	27	52,9%
	Adipositas (>30 kg/m <sup>2</sup> )	10	19,6%

**Tabelle 2:** Geschlecht, Alter und BMI des gesamten Patientenkollektivs

Die Anzahl der Männer (n=32, 62,7%) im Gesamtkollektiv war deutlich höher als die Anzahl der Frauen (n=19, 37,3%). Die Gruppe von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom bestand fast ausschließlich aus Männern (n=15, 83,3%). In den anderen Gruppen zeigte sich ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten (Tabelle 3).

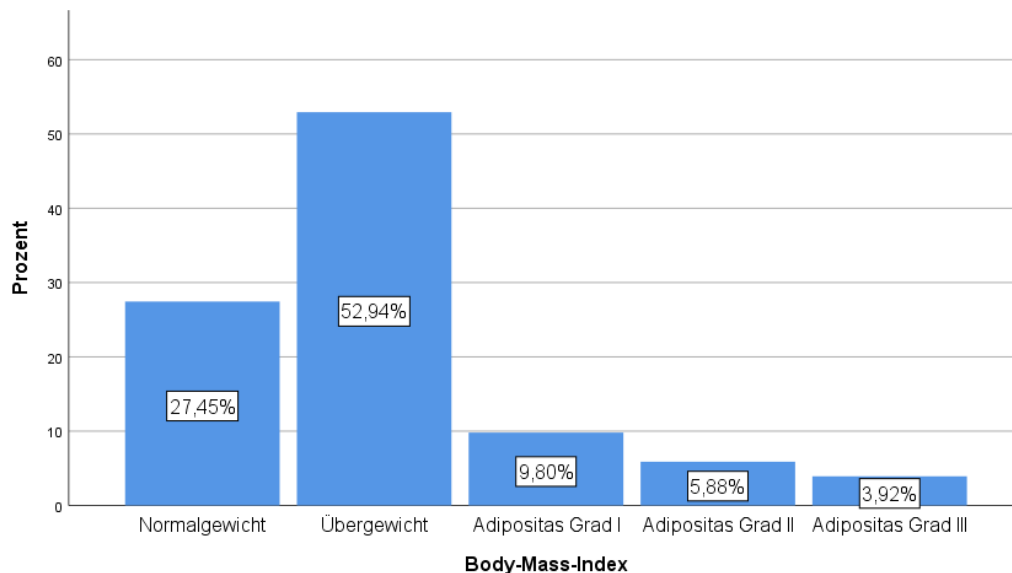
	Männlich		Weiblich	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	15	83,3%	3	16,7%
Lebermetastasen bei KRK (synchron)	9	60,0%	6	40,0%
Lebermetastasen bei KRK (metachron)	4	50,0%	4	50,0%
Sonstige Lebertumoren	4	40,0%	6	60,0%

**Tabelle 3:** Geschlechtsverteilung in den einzelnen Gruppen



Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei 64 Jahren (Minimum: 42 Jahre; Maximum: 83 Jahren). Die Mehrheit der Patienten befand sich zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr (n=44, 86,3%). 5 Patienten waren jünger als 50 Jahre (9,8%) und 2 Patienten waren älter als 80 Jahre (3,9%). Die Patienten mit HCC wiesen das höchste Lebensalter auf (Mittelwert: 66,8 Jahre). Wohingegen die Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen das niedrigste Lebensalter aufwiesen (Mittelwert: 59,1 Jahre).

Der mittlere Body-Mass-Index zum Zeitpunkt der Operation lag bei 28,28 kg/m<sup>2</sup>. Kein Patient unseres Kollektivs war untergewichtig (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>, WHO-Definition). Der niedrigste BMI lag bei 22,6 kg/m<sup>2</sup> und der höchste BMI bei 49,7 kg/m<sup>2</sup>. Die Mehrheit der Patienten wies einen BMI von 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> auf und befand sich somit im Bereich des Übergewichts (n=27, 52,9%; Abbildung 9). Nur 27,5% der Patienten des Gesamtkollektivs waren normgewichtig (n=14).



**Abbildung 9:** BMI-Verteilung des gesamten Patientenkollektivs

### 7.1.2 Klassifikation der Leberschädigung

Eine Leberzirrhose konnte bei 18 Patienten (38,7%) des gesamten Patientenkollektivs histologisch nachgewiesen werden (Tabelle 4). Die meisten Patienten mit einer Leberzirrhose waren Patienten mit einem hepatozellulärem Karzinom (n=16, 88,9%). Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und HCC. Auch bei zwei Patienten mit sonstigen Lebertumoren wurde eine Leberzirrhose nachgewiesen.

Am häufigsten wurde eine Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium A gefunden (n=17, 94,4%). Eine Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B wurde nur bei einem Patienten (5,6%) beobachtet. Dieser Patient gehörte zur Gruppe der Patienten mit sonstigen Lebertumoren.

	Leberzirrhose		keine Leberzirrhose	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	16	88,9%	2	11,1%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	0	0,0%	15	100,0%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	0	0,0%	8	100,0%
Sonstige Lebertumoren	2	20,0%	8	80,0%
Gesamt	18	35,3%	33	64,7%

**Tabelle 4:** Verteilung der Leberzirrhose

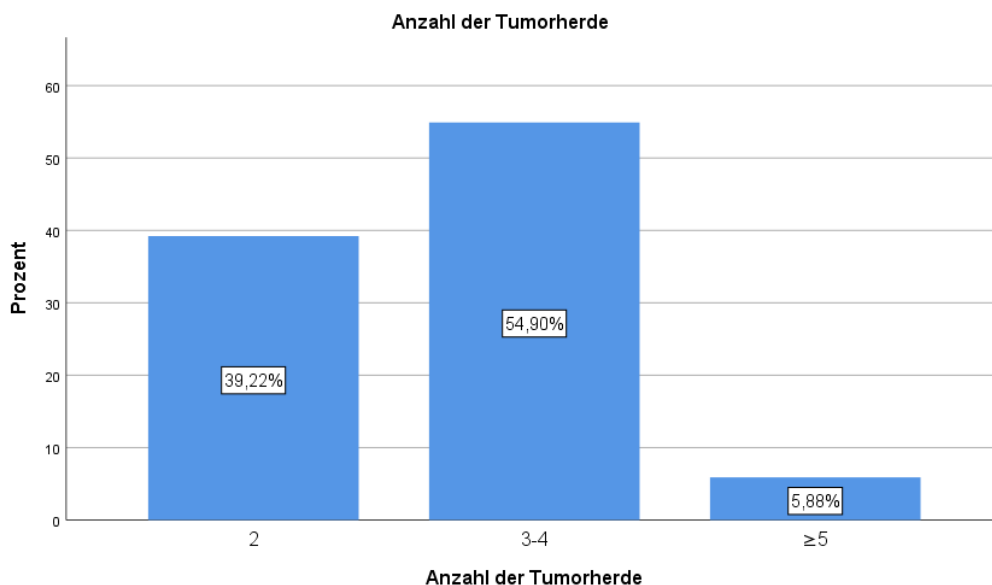
Zur Klassifikation der Schwere der Lebererkrankung kann auch der MELD-Score verwendet werden. Die Patienten unseres Gesamtkollektivs wiesen zum größten Teil (n=45, 88,2%) einen MELD-Score von weniger oder gleich 9 Punkte auf. Nur bei 11,8% der Patienten wurde ein MELD-Score von mehr als 10 Punkten berechnet. Der höchste MELD-Score lag bei 20 Punkten und wurde bei einem einzigen Patienten nachgewiesen (Tabelle 5).

	MELD-Score					
	≤ 9		10-19		≥ 20	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	15	83,3%	3	16,7%	0	0,0%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	15	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	8	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Sonstige Lebertumoren	7	70,0%	2	20,0%	1	10,0%
Gesamt	45	88,2%	5	9,8%	1	2,0%

**Tabelle 5:** MELD-Score-Verteilung

### 7.1.3 Eigenschaften der Tumorherde

In unserer Studie waren bei allen Patienten mindestens 2 Tumorherde im Bereich der Leber nachweisbar. Es konnten bei den Patienten unseres Kollektivs maximal 7 Tumorherde beobachtet werden. Bei den meisten Patienten konnten 3 bis 4 Tumorherde nachgewiesen werden (n=28, 54,9%). Nur 3 Patienten (5,9%) hatten mehr als 5 Tumorherde (Abbildung 10).

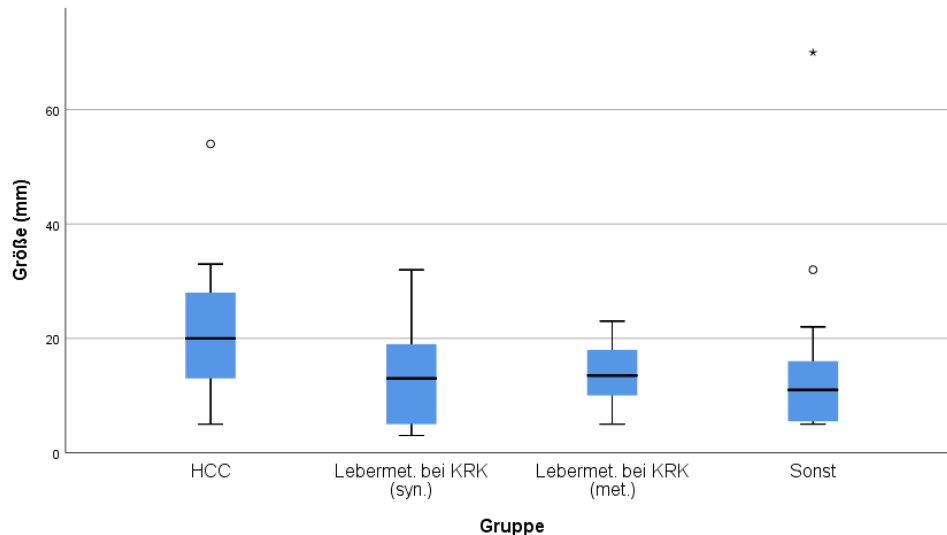


**Abbildung 10:** Prozentuale Verteilung der Anzahl der Tumorherde des gesamten Patientenkollektivs. Bei den Patienten mit HCC und den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen wiesen keine Patienten mehr als 4 Tumorherde auf. In der Gruppe der Patienten mit HCC hatten 9 Patienten (50%) 2 Tumorherde und 9 andere Patienten (50%) 3 bis 4 Tumorherde. Bei der Mehrheit der Patienten in den anderen Gruppen konnten 3 bis 4 Tumorherde nachgewiesen werden (Tabelle 6).

	2 Tumorherde		3-4 Tumorherde		≥5 Tumorherde	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	9	50,0%	9	50,0%	0	0,0%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	4	26,7%	9	60,0%	2	13,3%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	3	37,5%	5	62,5%	0	0,0%
Sonstige Lebertumoren	4	40,0%	5	50,0%	1	10,0%

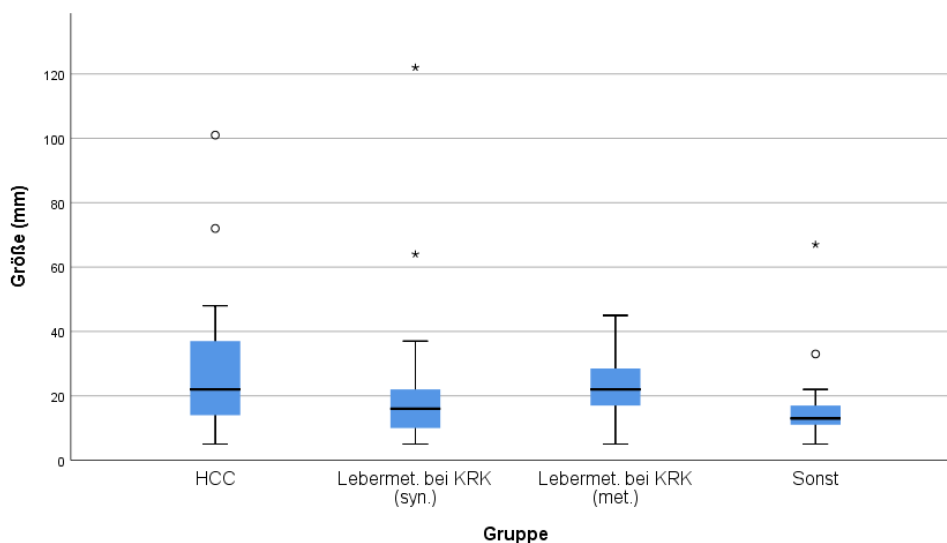
**Tabelle 6:** Anzahl der Tumorherde in den einzelnen Gruppen

Die Tumorherde wurden in unserer Studie mit MWA und chirurgischer Resektion therapiert. Die abladierten Tumorherde wiesen einen Durchmesser von 3 bis 70 mm auf, die durchschnittliche Tumorgöße betrug 16,5 mm. Mit einer mittleren Tumorgöße von 20,6 mm wiesen die Patienten mit HCC die größten Tumorherde auf (Abbildung 11). Die MWA wurde bevorzugt bei Tumorherden, die kleiner als 3 cm waren, durchgeführt. Wenn keine alternative Therapieoption möglich war, wurden auch größere Herde abladiert. Nur 6 abladierte Tumorherde (9,1%) waren größer als 3 cm.



**Abbildung 11:** Boxplot der Tumorgröße (mm) der abladierten Herde in den einzelnen Gruppen

Die chirurgisch resezierten Herde hatten einen durchschnittlichen Durchmesser von 22,3 mm. Die größten resezierten Herde waren 122 mm groß und die kleinsten waren 5 mm groß (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Boxplot der Tumorgröße (mm) der resezierten Herde in den einzelnen Gruppen

Die Lebertumoren können sich im rechten Leberlappen, im linken Leberlappen oder in beiden Leberlappen (bilobär) befinden. In unserer Studie wurden bei 64,7% der Patienten (n=33) bilobäre Lebertumore gefunden. Bei 14 Patienten (27,5%) befanden sich die Lebertumore nur im rechten Leberlappen und bei 4 Patienten (7,8%) nur im linken Leberlappen. Bei den Patienten mit HCC waren die meisten Lebertumore im Bereich des rechten Leberlappens (n=8, 44,4%) oder bilobär (n=7, 38,9%) zu finden. In allen anderen Gruppen konnten bei der Mehrheit der Patienten bilobäre Lebertumore nachgewiesen werden (Tabelle 7).

	Lokalisation der Lebertumoren					
	Bilobär		Rechts		Links	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	7	38,9%	8	44,4%	3	16,7%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	11	73,3%	3	20,0%	1	6,7%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	7	87,5%	1	12,5%	0	0,0%
Sonstige Lebertumoren	8	80,0%	2	20,0%	0	0,0%
Gesamt	33	64,7%	14	27,5%	4	7,8%

**Tabelle 7:** Lokalisation der Lebertumoren in den einzelnen Gruppen

### 7.1.4 Chemotherapien

Bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen kann eine neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden. In unserer Studie erhielten 10 Patienten (43,5%) mit kolorektalen Lebermetastasen eine neoadjuvante Chemotherapie. Bei den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen erhielten nur 5 Patienten (33,3%) eine neoadjuvante Chemotherapie. Weiterhin wurden 62,5% der Patienten (n=5) mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt (Tabelle 8).

	Neoadjuvante Chemotherapie		Keine neoadjuvante Chemotherapie	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	5	33,3%	10	66,7%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	5	62,5%	3	37,5%
Gesamt	10	43,5%	13	56,5%

**Tabelle 8:** Neoadjuvante Chemotherapien bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

Eine adjuvante Chemotherapie kann auch bei Patienten mit Lebermetastasen eines KRK nach einer Operation erwogen werden. 8 Patienten (53,3%) der Gruppe mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen erhielten eine solche adjuvante Chemotherapie. Bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen wurde die Mehrheit der Patienten (n=5, 62,5%) mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Somit erhielten insgesamt 13 Patienten (56,5%) eine adjuvante Chemotherapie (Tabelle 9).

	Adjuvante Chemotherapie		Keine adjuvante Chemotherapie	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	8	53,3%	7	46,7%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	5	62,5%	3	37,5%
Gesamt	13	56,5%	10	43,5%

**Tabelle 9:** Adjuvante Chemotherapien bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

### 7.1.5 Vortherapien

In der Gruppe der Patienten mit HCC wurden 6 Patienten vor der simultanen MWA und Leberteileresektion vortherapiert (Abbildung 6). Bei 3 Patienten (16,7%) erfolgte primär eine Tumorresektion. Diese entwickelten dann einen erneuten Tumorherd im Bereich der Leber, welcher mit der simultanen MWA und chirurgischen Resektion behandelt wurde. Die simultane MWA und Leberteileresektion wurde durchschnittlich 459 Tagen nach der primären Resektion durchgeführt. 3 weitere Patienten wurden mittels TACE vortherapiert.

Insgesamt wurde bei 24 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen und sonstigen Lebertumoren eine Primariusresektion vor der von uns untersuchten simultanen Mikrowellenablation und Leberteileresektion, durchgeführt.

Bei den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen waren zwei Therapiekonzepte möglich: die initiale Resektion des Primarius (Kolon oder Rektum) und die anschließende Versorgung der Lebermetastasen oder die simultane Primariusresektion und Therapie der Lebermetastasen. Bei 10 Patienten (66,7%) mit synchronen Lebermetastasen eines KRK wurde initial der Primarius reseziert. Der Abstand zwischen Primariusresektion und MWA und Leberteileresektion betrug im Schnitt 182 Tagen (Tabelle 10). Bei allen Patienten (n=8) mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen wurde der Primärtumor vor den Lebermetastasen entfernt.

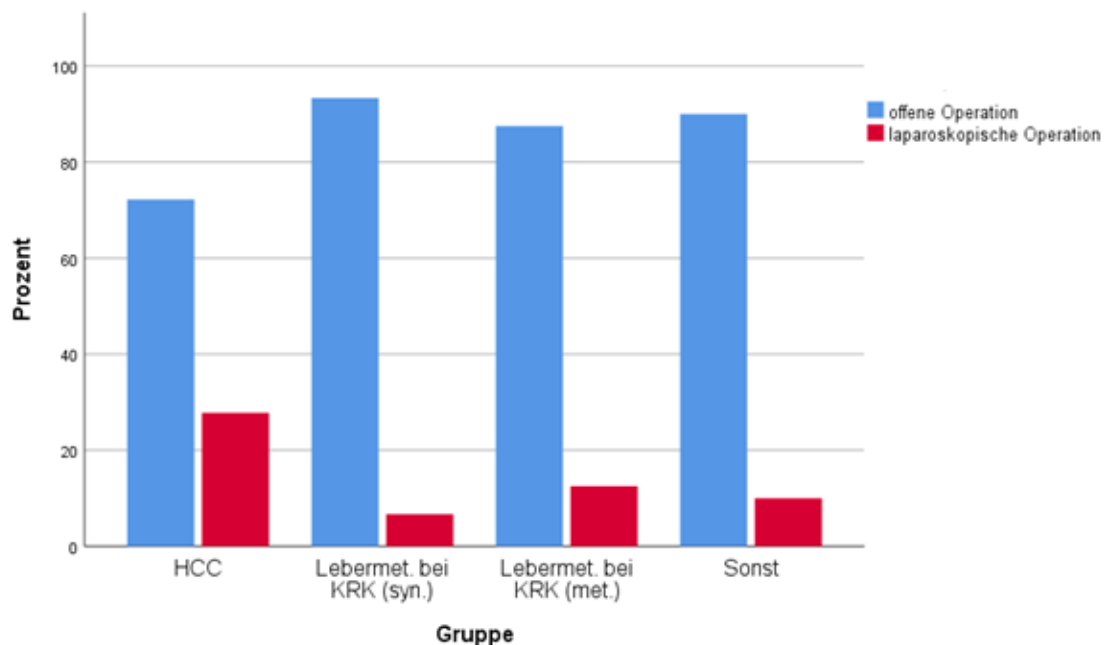
Gruppe	Mittelwert	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum	N
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	181,70	158,531	39	523	10
Lebermetastasen bei KRK (met.)	875,75	861,495	170	2534	8
Sonstige Lebertumoren	2166,17	2172,973	82	5065	6

**Tabelle 10:** Abstand in Tagen zwischen der Primäusresektion und der simultanen MWA und Leberteileresektion

## 7.2 Operation

### 7.2.1 Operationsverfahren

Die simultane MWA und chirurgische Leberteileresektion kann offen oder laparoskopisch erfolgen. In unserer Studie wurde die Mehrheit der Patienten (n=43, 84,3%) des Gesamtkollektivs offen operiert. Nur bei 8 Patienten (15,7%) wurde eine laparoskopische Operation durchgeführt. Die meisten laparoskopischen Eingriffe wurden bei Patienten mit HCC vorgenommen. Bei 27,8% der Operationen bei Patienten mit HCC (n=5) wurde ein laparoskopisches Verfahren ausgewählt. In allen anderen Gruppen kam fast ausschließlich das offene Verfahren zur Anwendung (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Prozentuale Verteilung des gewählten Operationsverfahren in den einzelnen Gruppen

Die Tabelle 11 zeigt welches operative Verfahren bezüglich Alter, BMI und Zustand des Leberparenchyms ausgewählt wurde.

		offene Operation		laparoskopische Operation	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Alter	≤65 Jahre	25	89,3%	3	10,7%
	>65 Jahre	18	78,3%	5	21,7%
Body-Mass-Index	Normalgewicht (<25 kg/m <sup>2</sup> )	13	92,9%	1	7,1%
	Übergewicht (25-30 kg/m <sup>2</sup> )	24	88,9%	3	11,1%
	Adipositas (>30 kg/m <sup>2</sup> )	6	60,0%	4	40,0%
Leberzirrhose	Zirrhose	14	77,8%	4	22,2%
	Keine Zirrhose	29	87,9%	4	12,1%

**Tabelle 11:** Wahl des Operationsverfahrens bei den Patienten des Gesamtkollektivs

Auch die Operationsdauer wurde beim gesamten Kollektiv bestimmt. Bei den Patienten mit offenen Operationen lag die mediane Operationsdauer bei 3 Stunden und 7 Minuten. Die Patienten, bei denen das laparoskopische Verfahren ausgewählt wurde, zeigten eine kürzere mediane Operationsdauern. Diese betrug 2 Stunden und 16 Minuten (Tabelle 12).

OP-Verfahren	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Std.-Abweichung	N
offene Operation	3:25:40	3:07:00	1:35:00	6:34:00	1:10:14	43
laparoskopische Operation	2:34:59	2:16:00	1:29:48	4:32:00	1:02:45	8
Insgesamt	3:17:43	3:03:00	1:29:48	6:34:00	1:11:00	51

**Tabelle 12:** Operationsdauer in Abhängigkeit des ausgewählten Operationsverfahrens (hh:mm:ss)

## 7.2.2 Chirurgische Leberteilresektion der Tumorherde

84 Tumorherde wurden mittels chirurgischer Leberteilresektion entfernt. Die meisten Tumorherde wurden atypisch reseziert (n=63, 75%). Bei 4 Operationen (7,8%) wurde eine Major-Resektion (≥3 Lebersegmente) durchgeführt. Nur bei zwei Patienten kam es zu einer Hemihepatektomie.

Bei allen Patienten wurde mindestens 1 Tumorherd reseziert. Maximal wurden 5 Tumorherde reseziert. Wir teilten die Leberteilresektionen in zwei Gruppen ein: Resektionen von 2 oder weniger Tumorherden und Resektionen von 3 oder mehr Tumorherden. In unserer Studie kam es bei 46 Operationen (90,2%) zu einer Resektion von 2 oder weniger Tumorherden. Bei nur 5 Operationen (9,8%) handelte es sich um eine Resektion von 3 oder mehr Tumorherden. Alle Resektionen von 3 oder mehr Tumorherden erfolgten bei Patienten mit bilobären



Lebertumoren. Die meisten dieser Resektionen wurden bei Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen durchgeführt. Bei diesen Patienten waren 20% der Operationen (n=3) Resektionen von 3 oder mehr Tumorherden (Tabelle 13).

	≤2 Tumorherde		≥3 Tumorherde	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	17	94,4%	1	5,6%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	12	80,0%	3	20,0%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	8	100,0%	0	0,0%
Sonstige Lebertumoren	9	90,0%	1	10,0%
Gesamt	46	90,2%	5	9,8%

**Tabelle 13:** Anzahl der resezierten Tumorherden

Nur bei einem Patienten (5,6%) mit Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium A) wurden 3 oder mehr Tumorherde reseziert. Bei den restlichen Patienten mit Zirrhose (n=17, 94,4%) wurde eine Resektion von 2 oder weniger Tumorherden bevorzugt (Tabelle 14).

	≤2 Tumorherde		≥3 Tumorherde	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Leberzirrhose	17	94,4%	1	5,6%
Keine Leberzirrhose	29	87,9%	4	12,1%

**Tabelle 14:** Anzahl der resezierten Tumorherde in Abhängigkeit des Zustands des Leberparenchyms

### 7.2.3 Mikrowellenablation der Tumorherde

Insgesamt wurden 66 Tumorherde mittels Mikrowellenablation abladiert. Es wurde immer mindestens 1 Tumorherd abladiert. Maximal wurden 3 Tumorherde abladiert. Wir teilten die abladierten Tumorherde in zwei Gruppen ein: Ablation von einem Tumorherd und Ablationen von 2 oder mehr Tumorherden. 80,4% der Operationen (n=41) waren Ablationen von einem einzigen Tumorherd. Bei den restlichen Patienten wurden 2 oder mehr Tumorherde abladiert (n=10, 19,6%; Tabelle 15).

	1 Tumorherd		≥2 Tumorherde	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	15	83,3%	3	16,7%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	11	73,3%	4	26,7%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	7	87,5%	1	12,5%
Sonstige Lebertumoren	7	70,0%	3	30,0%
Gesamt	40	78,4%	11	21,6%

**Tabelle 15:** Anzahl der abladierten Tumorherde

### 7.2.4 Simultane Therapien

Bei 5 Patienten (33,3%) mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen wurde in Kombination mit der simultanen MWA und Leberteilresektion eine Kolon- oder Rektumresektion durchgeführt. Von diesen 5 Patienten kam es bei 3 zu einer Rektumresektion, bei einem Patienten zu einer Rektum- und Sigmaresektion und bei einem Patienten zu einer Hemikolektomie rechts.

Weiterhin wurde bei 25 Patienten (49%) des gesamten Patientenkollektivs eine Cholezystektomie durchgeführt (Tabelle 16). Bei weniger als 40% der Patienten mit HCC (n=7, 38,9%) und der Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen (n=3, 37,5%) erfolgte eine Cholezystektomie. Im Gegensatz dazu wurde die Gallenblase bei 70% der Patienten (n=7) mit sonstigen Lebertumoren entfernt.

	Cholezystektomie		Keine Cholezystektomie	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	7	38,9%	11	61,1%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	8	53,3%	7	46,7%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	3	37,5%	5	62,5%
Sonstige Lebertumoren	7	70,0%	3	30,0%
Gesamt	25	49,0%	26	51,0%

**Tabelle 16:** Simultane Cholezystektomien in den einzelnen Gruppen

## 7.2.5 Pathologie Befunde

Die resezierten Leberanteile wurde histopathologisch untersucht. Bei 34 Patienten (66,7%) kam es zu einer R0-Resektion (Entfernung im Gesunden). Mikroskopische Tumoranteile konnten bei 6 Patienten (11,8%) nachgewiesen werden (R1-Resektion). Eine R2-Resektion wurde nicht beobachtet. Bei 11 Patienten (21,6%) konnte der Resektionsgrad histopathologisch nicht bestimmt werden und wurde in der Tabelle 17 als „RX“ definiert. Die höchste Rate an histopathologisch nachgewiesenen R0-Resektionen wurde in der Gruppe der Patienten mit HCC erreicht (n=13, 72,2%).

	Resektionsgrad					
	R0		R1		RX	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	13	72,2%	1	5,6%	4	22,2%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	10	66,7%	2	13,3%	3	20,0%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	5	62,5%	2	25,0%	1	12,5%
Sonstige Lebertumoren	6	60,0%	1	10,0%	3	30,0%
Gesamt	34	66,7%	6	11,8%	11	21,6%

Tabelle 17: Resektionsgrad der einzelnen Gruppen

## 7.3 Postoperativer Verlauf

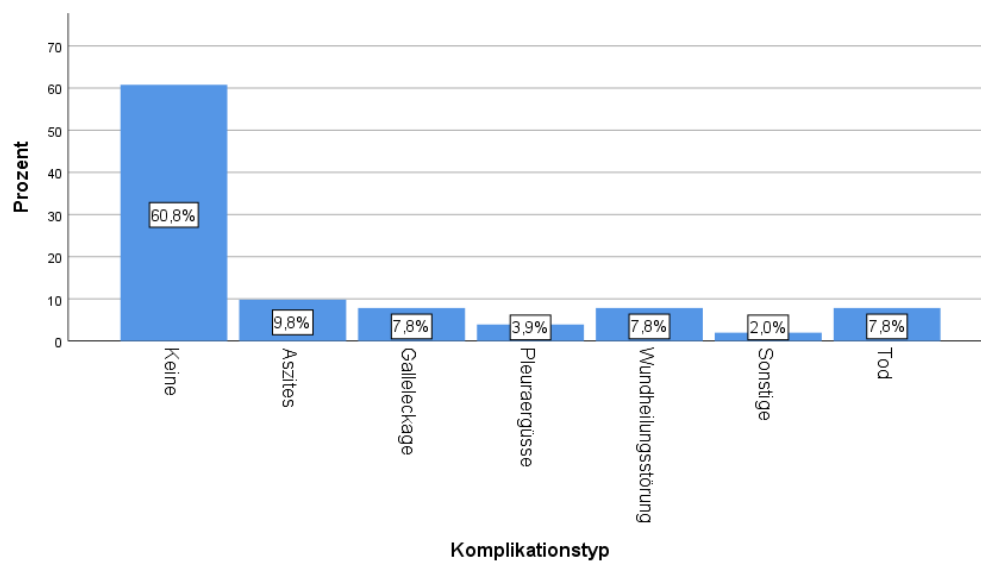
### 7.3.1 Postoperative Komplikationen

In unserer Studie kam es bei 20 Patienten (39,2%) zu postoperativen Komplikationen. Die meist betroffenen Gruppen waren die Patienten mit HCC (n=9) und die Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen (n=8). Bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen wurden keine Komplikationen nachgewiesen.

Die häufigste beobachtete Komplikation in unserem Patientenkollektiv war die postoperative Entstehung von Aszites (n=5), gefolgt von der Galleleckage (n=4) und der Wundheilungsstörung (n=4; Abbildung 14). Bei einem Patienten aus der Gruppe der Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen kam es zu einer Anastomoseninsuffizienz nach

Rektumresektion (kombiniert mit der simultanen MWA und chirurgischer Leberteilektomie). Diese Komplikation wurde zu den sonstigen Komplikationen gezählt, da sie nicht direkt durch den Eingriff im Bereich der Leber entstand.

Die meisten Patienten, die postoperativ verstarben, waren Patienten mit HCC (n=3). Auch ein Patient aus der Gruppe der Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen verstarb nach der Operation. In den anderen Gruppen wurden keine postoperativen Todesfälle beobachtet.



**Abbildung 14:** Prozentuale Verteilung der Komplikationen des gesamten Patientenkollektivs

Zur weiteren Einteilung dieser Komplikationen wurden die Clavien-Dindo-Klassifikation eingesetzt (Tabelle 18):

Clavien-Dindo Grad	Häufigkeit	Prozent (%)	Kumulierte Prozenze
0: keine Komplikationen	31	60,8%	60,8%
I: geringgradige konservative Therapie	11	21,6%	82,4%
II: höhergradige konservative Therapie	0	0,0%	82,4%
IIIa: chirurgische Therapie ohne Narkose	4	7,8%	90,2%
IIIb: chirurgische Therapie mit Narkose	1	2,0%	92,2%
IVa: Single Organ Dysfunktion	0	0,0%	92,2%
IVb: Multiorganversagen	0	0,0%	92,2%
V: Tod	4	7,8%	100,0%
Gesamt	51	100,0%	

**Tabelle 18:** Clavien-Dindo-Klassifikation des gesamten Patientenkollektivs

Bei den meisten Patienten mit Komplikationen (n=15) handelte es sich um geringgradige Komplikationen (Clavien-Dindo Grad I-IIIa). Nur bei 5 Patienten kam es zu schwerwiegenden Komplikationen (Clavien-Dindo Grad IIIb-V). Bei 4 dieser Patienten führten die Komplikationen zum Tod:

- Eine Patientin (74 Jahre) mit 2 HCC-Herden im Bereich des rechten Leberlappens bei bekannter chronischer Hepatitis C und Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium A). Zur Therapie der Tumoren wurde eine Mikrowellenablation (Segment VIII) und eine atypische Leberresektion (Segment VI) durchgeführt. Die Operation erfolgte offen. Die Patientin entwickeltet nach der OP ein akutes Nierenversagen. Im Verlauf verstarb die Patientin aufgrund eines septischen Schocks mit Multiorganversagen.
- Ein Patient (56 Jahre) mit 2 HCC-Herden im Bereich des rechten Leberlappens bei ebenfalls bekannter chronischer Hepatitis C und Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium A. Zur Therapie der Tumoren wurde eine MWA (Segment VIII) und eine atypische Leberresektion (Segment VII) durchgeführt. Die Operation erfolgte laparoskopisch. Im stationären Verlauf entwickelte der Patient eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) und wurde reanimiert. Auf Intensivstation kam es zu einer Pneumonie mit Sepsis. Letztendlich verstarb der Patient aufgrund eines Multiorganversagens.
- Ein Patient (57 Jahre) mit 3 HCC-Herden im Bereich des rechten Leberlappens mit Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium A). Die Tumorherde wurden mittels MWA (Herd im rechten Leberlappen) und anatomischer Segmentresektion (Segment V und VII) behandelt. Die Operation erfolgte offen. Postoperativ entwickelte der Patient ein hepatorenales Syndrom. Trotz intensivmedizinischer Therapie kam es im Verlauf zu einem Leberversagen. Eine Multiorganversagen führte zum Tod des Patienten.
- Eine Patientin (53 Jahre) mit Rektumkarzinom und synchronen bilobären Lebermetastasen. Zur Therapie des Rektumkarzinoms wurde eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt. Weiterhin wurde eine MWA (Segment VIII), eine Hemihepatektomie links und eine atypische Leberresektion (Segment VI) zur Behandlung der Lebermetastasen durchgeführt. Die Operation erfolgte offen. Bei der Narkoseeinleitung kam es zu einer Aspiration. Im postoperativen Verlauf entwickelte die Patientin ein schweres Lungenversagen durch Aspirationspneumonie. Die Patientin verstarb an einem septischen Schock.

Auch die FABIB-Klassifikation, die die typischen Komplikationen nach Leberoperationen beinhaltet, wurde zur Einteilung der Komplikationen eingesetzt. 17 Komplikationen konnten in der FABIB-Klassifikation eingeteilt werden. Die häufigsten Komplikationen waren Infektionen (n=6, 35,3%), Aszites (n=5, 29,4%) und Galleleckage (n=4, 23,5%). Blutungen und Leberversagen kamen nur bei jeweils einem Patienten vor (Tabelle 19).

FABIB-Klassifikation		Häufigkeit	Prozent (%)
Leberversagen	Grad A	0	0,0%
	Grad B	0	0,0%
	Grad C	1	5,9%
Aszites	Grad A	3	17,6%
	Grad B	1	5,9%
	Grad C	1	5,9%
Galleleckage	Grad A	0	0,0%
	Grad B	4	23,5%
	Grad C	0	0,0%
Infektion	Grad A	4	23,5%
	Grad B	0	0,0%
	Grad C	2	11,8%
Blutung	Grad A	0	0,0%
	Grad B	1	5,9%
	Grad C	0	0,0%
Gesamt		17	100,0%

**Tabelle 19:** FABIB-Klassifikation des gesamten Patientenkollektivs

### 7.3.2 Risikofaktoren für postoperative Komplikationen

Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von schweren Komplikationen (Clavien-Dindo Grad IIIb-V) wurden untersucht. Primär wurde der Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Schwere der Komplikation analysiert. Mit dem exakten Test nach Fisher wurde ein p-Wert von 0,555 berechnet. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Schwere der Komplikationen konnte nicht etabliert werden (Tabelle 20).

	Keine / leichte Komplikationen (Grad 0-IIIa)		Schwere Komplikationen (Grad IIIb-V)	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	15	83,3%	3	16,7%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	13	86,7%	2	13,3%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	8	100,0%	0	0,0%
Sonstige Lebertumoren	10	100,0%	0	0,0%
Gesamt	46	90,2%	5	9,8%

**Tabelle 20:** Clavien-Dindo-Klassifikation und Grunderkrankungen

Auch das Alter der Patienten zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung dieser Komplikationen ( $p$ -Wert= 0,595). 10,7% der Patienten unter 65 Jahren (65-jährige Patienten eingeschlossen) und 8,7% der Patienten über 65 Jahren zeigten schwerwiegende Komplikationen. Die Auswirkung der Leberzirrhose auf die Schwere der Komplikationen wurde ebenfalls analysiert. Auch hier wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Leberzirrhose bezüglich der Schwere der Komplikation nachgewiesen ( $p$ -Wert= 0,230).

Alle schwerwiegenden Komplikationen wurden bei Patienten mit einem BMI von mehr als 25 kg/m<sup>2</sup> (Übergewichtig nach WHO-Definition) beobachtet. Bei den normalgewichtigen Patienten wurden keine Komplikationen nachgewiesen (Tabelle 21).

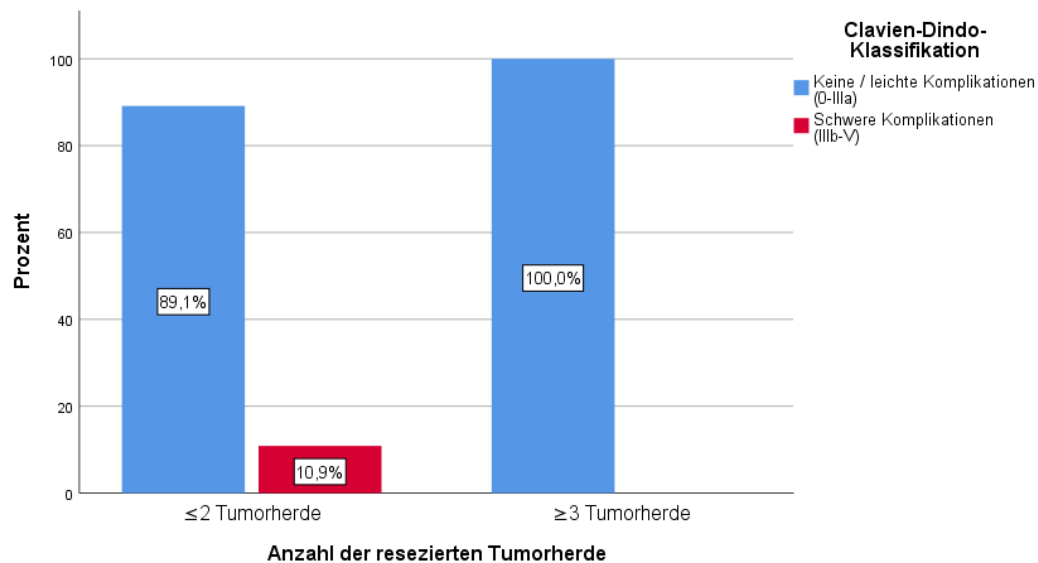
	Keine / leichte Komplikationen (Grad 0-IIIa)		Schwere Komplikationen (Grad IIIb-V)	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Normalgewicht	14	100,0%	0	0,0%
Übergewicht	23	85,2%	4	14,8%
Adipositas Grad I	5	100,0%	0	0,0%
Adipositas Grad II	3	100,0%	0	0,0%
Adipositas Grad III	1	50,0%	1	50,0%

**Tabelle 21:** Clavien-Dindo-Klassifikation und Body-Mass-Index (nach WHO-Definition)

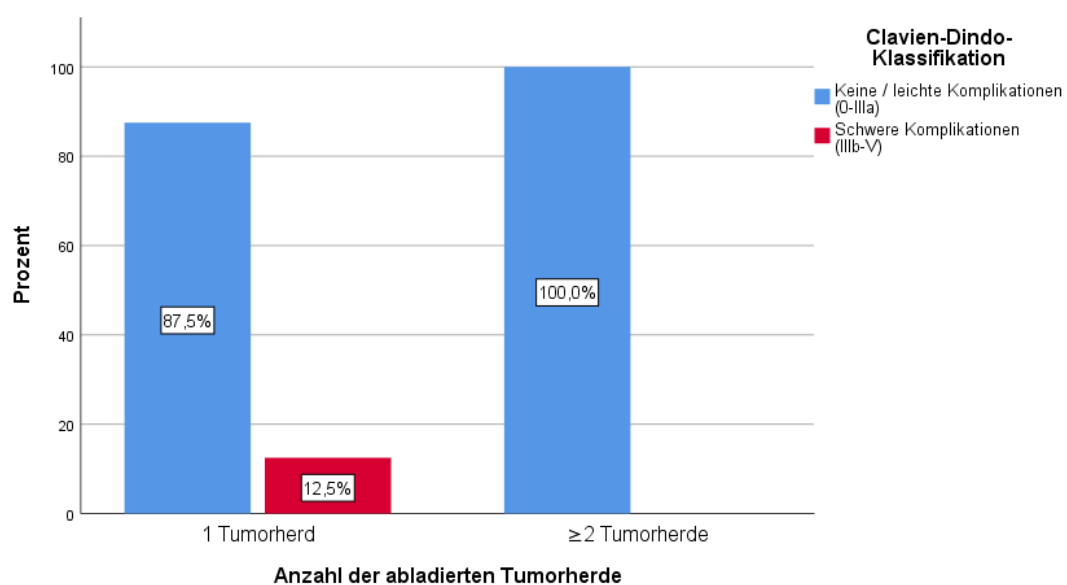
Auch der Zusammenhang zwischen Anzahl der resezierten Tumorherde und der Schwere der Komplikationen wurde untersucht. Bei den 5 Patienten, bei denen 3 oder mehr Tumorherde reseziert wurden, kam es bei keinem Patienten zu schweren Komplikationen. Bei 5 Patienten (10,9%) aus der Gruppe der Patienten mit 2 oder weniger resezierten Tumorherde wurden schwere Komplikationen beobachtet (Abbildung 15). Die Anzahl der resezierten

Tumorherde zeigte somit keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von schweren Komplikationen ( $p$ -Wert= 0,584).

Auch die Auswirkung der Anzahl der ablatierten Tumorherde wurde analysiert. Kein Patient, bei dem eine Ablation von 2 oder mehr Tumorherden durchgeführt wurde, wies schwere Komplikationen auf. Im Gegensatz dazu wurde bei 5 Patienten (12,5%), bei denen nur ein Tumorherd ablatiert wurde, eine schwere Komplikation nachgewiesen (Abbildung 16). Auch die Anzahl der ablatierten Tumorherde zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von schwerwiegenden Komplikationen ( $p$ -Wert= 0,280).



**Abbildung 15:** Anzahl der chirurgisch resezierten Tumorherde und Clavien-Dindo-Klassifikation



**Abbildung 16:** Anzahl der ablatierten Tumorherde und Clavin-Dindo-Klassifikation



Letztendlich zeigten die verschiedenen Operationsverfahren ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Vorhandenseins von schwerwiegenden Komplikationen ( $p$ -Wert= 0,590). Bei den offenen Operationen zeigten 4 Patienten schwere Komplikationen. Nur bei einem Patienten, der laparoskopisch operiert wurde, kam es zu schwerwiegenden Komplikationen.

### 7.3.3 Krankenhausverweildauer

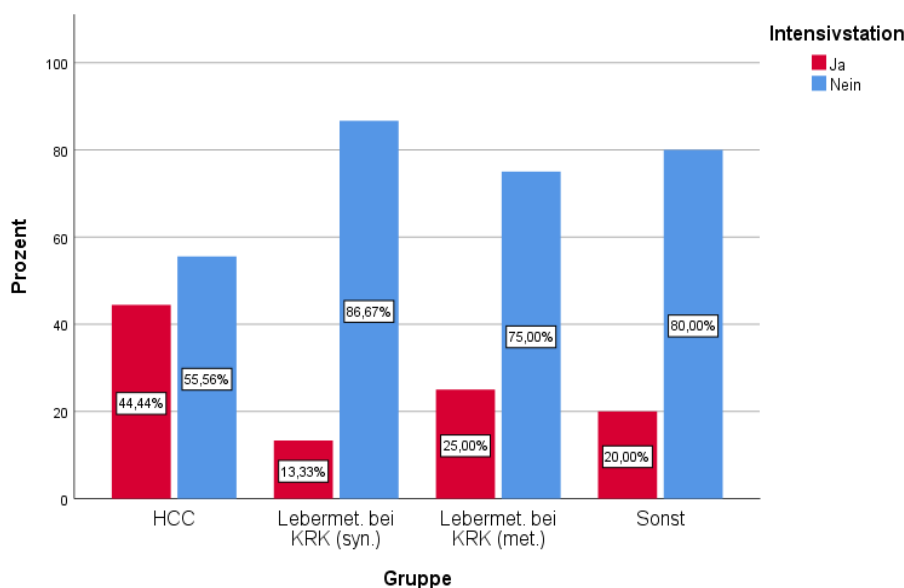
Eine mediane Krankenhausverweildauer von 12 Tagen konnte bei den Patienten des gesamten Patientenkollektivs beobachtet werden. Die Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen verblieben durchschnittlich weniger Zeit im Krankenhaus als Patienten mit HCC (Tabelle 22). Die kürzeste Verweildauer im Krankenhaus betrug 3 Tage und konnte bei einem Patienten mit HCC beobachtet werden. Bei diesem Patienten wurde die simultane MWA und eine Leberteileresektion laparoskopisch durchgeführt. Die maximale Verweildauer lag bei 160 Tagen. Es handelte sich dabei um einen Patienten aus der Gruppe der Patienten mit sonstigen Lebertumoren:

- Patientin (51 Jahre) mit Lebermetastasen eines Bronchialkarzinoms. Zwei Tumorherde konnten bei dieser Patientin nachgewiesen werden. Das Bronchialkarzinom wurde 4 Monate vor der Leberoperation mittels Oberlappenresektion und atypischer Unterlappenresektion links entfernt. Bei der Patientin waren ebenfalls ein Zervixkarzinom und eine akute myeloische Leukämie (AML) bekannt. Ein Tumorherd im Segment VIII wurde mittels MWA abladiert. In Kombination mit der MWA wurde zur Behandlung des zweiten Tumorherdes eine atypische Leberteileresektion (Segment IVa) durchgeführt. Die Operation erfolgte offen. Die Patientin wurde postoperativ 3 Tage auf der Intensivstation behandelt. Im stationären Verlauf kam es zu leichten Komplikationen (Aszites) im Zusammenhang mit der Operation. Im weiteren Verlauf entwickelte die Patienten primär intermittierendes Fieber und anschließend einen Seropneumothorax mit Hämoptysen. Letztendlich konnte die Patienten nach 160 Tagen entlassen werden.

Gruppe	Mittelwert	Median	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum)	N
HCC	17,00	14,50	14,192	3	52	18
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	13,80	11,00	5,735	7	27	15
Lebermetastasen bei KRK (met.)	10,63	10,50	2,387	7	14	8
Sonstige Lebertumoren	32,30	13,50	46,392	7	160	10
Insgesamt	18,06	12,00	22,828	3	160	51

**Tabelle 22:** Krankenhausverweildauer (in Tagen) der einzelnen Gruppen

Postoperativ wurden die Patienten im Regelfall über einen kurzen Zeitraum auf der Intensivstation überwacht. Aufgrund von Komplikationen oder schlechtem Allgemeinzustand kam es bei 14 Patienten (27,5%) zu einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation (>1 Tag). Patienten mit HCC waren am häufigsten länger intensivpflichtig. 44,4% der Patienten mit HCC (n=8) waren länger als einen Tag auf der Intensivstation. In allen anderen Gruppen überschreitet die Zahl der intensivpflichtigen Patienten nicht 25% (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Prozentuale Verteilung der Patienten mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation als 1 Tag in den einzelnen Gruppen

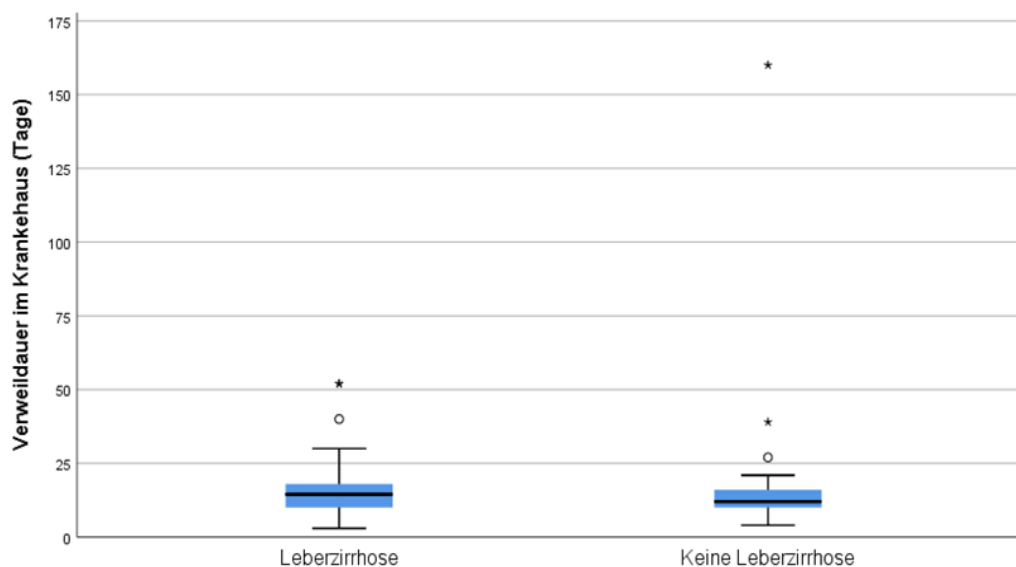
Bei den 14 Patienten mit längerem Intensivaufenthalt (>1 Tag) lag die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation bei 7,4 Tagen (Tabelle 23). Die kürzeste Verweildauer auf der Intensivstation betrug 2 Tage und die längste Verweildauer 23 Tage. 5 Patienten verstarben auf der Intensivstation. 4 von diesen 5 Patienten verstarben an postoperativen Komplikationen.

Gruppe	Mittelwert	Median	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum	N
HCC	6,63	4,00	6,116	2	19	8
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	9,00	9,00	8,485	3	15	2
Lebermetastasen bei KRK (met.)	3,50	3,50	0,707	3	4	2
Sonstige Lebertumoren	13,00	13,00	14,142	3	23	2
Insgesamt	7,43	4,00	7,002	2	23	14

**Tabelle 23:** Verweildauer auf der Intensivstation (in Tagen) in den einzelnen Gruppen

### 7.3.4 Einflussfaktoren auf die Krankenhausverweildauer

Patienten mit einer Leberzirrhose (n=18) hatten eine mediane Verweildauer im Krankenhaus von 14,5 Tagen. Eine kürzere mediane Krankenhausverweildauer konnte bei den Patienten ohne Leberzirrhose beobachtet werden. Bei diesen Patienten betrug die mittlere Krankenhausverweildauer 12 Tage (Abbildung 18). Ein signifikanter Unterschied konnte dennoch nicht nachgewiesen werden (p-Wert= 0,418). Bezüglich des Aufenthalts auf der Intensivstation zeigten die Patienten mit Leberzirrhose (n=8) keinen längeren Aufenthalt als die Patienten ohne Leberzirrhose (n=6). Patienten mit Leberzirrhose verbrachten im Schnitt 6,6 Tage auf der Intensivstation. Die Verweildauer auf der Intensivstation bei Patienten ohne Leberzirrhose betrug durchschnittlich 8,5 Tage.



**Abbildung 18:** Boxplot der Krankenhausverweildauer (in Tagen) in Abhängigkeit des Zustandes des Leberparenchyms

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen der Krankenhausverweildauer und der Anzahl der resezierten oder abladierten Tumorherde untersucht. Die mediane Verweildauer im Krankenhaus bei den Patienten, bei denen 3 oder mehr Tumorherde resezierte wurden ( $n=5$ ), lag bei 12 Tagen. Bei den Patienten mit einer Resektion von 2 oder weniger Tumorherden ( $n=46$ ) wurde keine kürzere Verweildauer beobachtet. Der Median lag bei dieser Gruppe bei 13 Tagen (Tabelle 24). Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der resezierten Tumorherde und der Krankenhausverweildauer beobachtet ( $p$ -Wert= 0,634).

Anzahl der resezierten Tumorherde	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum	N
≤2 Tumorherde	18,72	13,00	23,946	3	160	46
≥3 Tumorherde	12,00	12,00	3,536	9	18	5

**Tabelle 24:** Verweildauer im Krankenhaus (in Tagen) in Abhängigkeit der Anzahl der chirurgisch resezierten Tumorherde

Bei der Ablation eines Tumorherdes ( $n=40$ ) betrug die mediane Krankenhausverweildauer 13 Tage. Auch hier zeigten die Patienten, bei denen mehr als ein Tumorherd abladiert wurde, keine längere Verweildauer im Krankenhaus. Bei den Patienten mit 2 oder mehr abladierten Tumorherden ( $n=11$ ) lag der Median bei 11 Tagen (Tabelle 25). Hier wurde ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf die Verweildauer nachgewiesen ( $p$ -Wert= 0,705).

Anzahl der abladierten Tumorherde	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum	N
1 Tumorherd	19,12	13,00	25,367	3	160	40
≥2 Tumorherde	14,18	11,00	8,658	8	39	11

**Tabelle 25:** Verweildauer im Krankenhaus (in Tagen) in Abhängigkeit der Anzahl der abladierten Tumorherde

Alle Patienten, die mehr als 1 Tag auf der Intensivstation ( $n=14$ ) verbrachten, waren Patienten mit einer Resektion von 2 oder weniger Tumorherden. Keine Patienten, bei denen eine Resektion von 3 oder mehr Tumorherden erfolgte, wurden länger als einen Tag auf der Intensivstation behandelt.

12 von 14 Patienten, die länger auf der Intensivstation behandelt wurden waren Patienten, bei denen eine Ablation von einem einzigen Tumorherd erfolgte. Eine mittlere Verweildauer auf der Intensivstation von 7,4 Tagen wurde bei diesen 12 Patienten beobachtet. Bei 2 Patienten mit einer Ablation von 2 oder mehr Tumorherden kam es zu einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation. Diese Patienten wiesen eine durchschnittliche Verweildauer von 15,5 Tagen auf. Bei der kleinen Stichprobe wurde jedoch kein signifikanter Unterschied beobachtet ( $p$ -Wert= 0,132).

Weiterhin hatte die Auswahl des Operationsverfahren einen Einfluss auf die Verweildauer im Krankenhaus. Patienten mit einer offenen Operation (n=43) zeigten eine mediane Krankenhausverweildauer von 13 Tagen. Bei den Patienten, bei denen eine laparoskopische simultanen MWA und chirurgische Leberteilresektion erfolgte (n=8), lag die mediane Verweildauer bei 7,5 Tagen (Tabelle 26). Somit verblieben die Patienten mit einer laparoskopischen Operation signifikant kürzer im Krankenhaus im Vergleich zu den Patienten, die eine offene Operation erhielten (p-Wert= 0,007).

OP-Verfahren	Mittelwert	Median	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum	N
offene Operation	19,79	13,00	24,434	5	160	43
laparoskopische Operation	8,75	7,50	4,773	3	17	8

**Tabelle 26:** Verweildauer im Krankenhaus (in Tagen) in Abhängigkeit des Operationsverfahrens

12 Patienten mit einer offenen Operation verblieben länger als 1 Tag auf der Intensivstation. Bei nur 2 Patienten mit einer laparoskopischen Operation kam es zu einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation. Die maximale Verweildauer lag bei diesen Patienten bei 12 Tagen. Die mediane Verweildauer bei den Patienten mit offenem Verfahren lag bei 4 Tagen und bei den Patienten mit laparoskopischem Verfahren bei 7 Tagen (Tabelle 27).

OP-Verfahren	Mittelwert	Median	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum	N
offene Operation	7,50	4,00	7,305	2	23	12
laparoskopische Operation	7,00	7,00	7,071	2	12	2

**Tabelle 27:** Verweildauer auf der Intensivstation (in Tagen) in Abhängigkeit des Operationsverfahrens

Die 43 Patienten ohne (Clavien-Dindo Grad 0) oder mit leichten Komplikationen (Clavien-Dindo Grad I-IIIa) zeigten eine mediane Verweildauer im Krankenhaus von 12 Tagen. Bei den Patienten mit schweren Komplikationen (Clavien-Dindo Grad IIIb-V, n=5) lag die mediane Krankenhausverweildauer bei 17 Tagen (Tabelle 28). Die Patienten ohne oder mit leichten Komplikationen wurden somit etwa 5 Tage vor den Patienten mit schweren Komplikationen entlassen. Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte jedoch kein signifikanter Einfluss der Schwere der Komplikationen auf die Verweildauer im Krankenhaus festgestellt werden (p-Wert= 0,204).

Clavien-Dindo-Klassifikation	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum	N
Keine / leichte Komplikationen	18,07	12,00	23,913	3	160	46
Schwere Komplikationen	18,00	17,00	9,000	5	30	5

**Tabelle 28:** Krankenhausverweildauer (in Tagen) und Clavien-Dindo-Klassifikation

Bei den Patienten mit schweren Komplikationen konnte eine signifikant längere Verweildauer auf der Intensivstation beobachtet werden (p-Wert= 0,045). Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation lag bei diesen Patienten (n=4) bei 12,5 Tagen. Patienten ohne oder mit leichten postoperativen Komplikationen wurden durchschnittlich 5,4 Tage auf der Intensivstation behandelt. Patienten mit schweren Komplikationen verblieben somit etwa 7 Tage länger auf der Intensivstation als Patienten ohne oder mit leichten Komplikationen (Tabelle 29).

Clavien-Dindo-Klassifikation	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum	N
Keine / leichte Komplikationen	5,40	3,00	6,433	2	23	10
Schwere Komplikationen	12,50	13,50	6,351	4	19	4

**Tabelle 29:** Verweildauer auf der Intensivstation (in Tagen) und Clavien-Dindo-Klassifikation

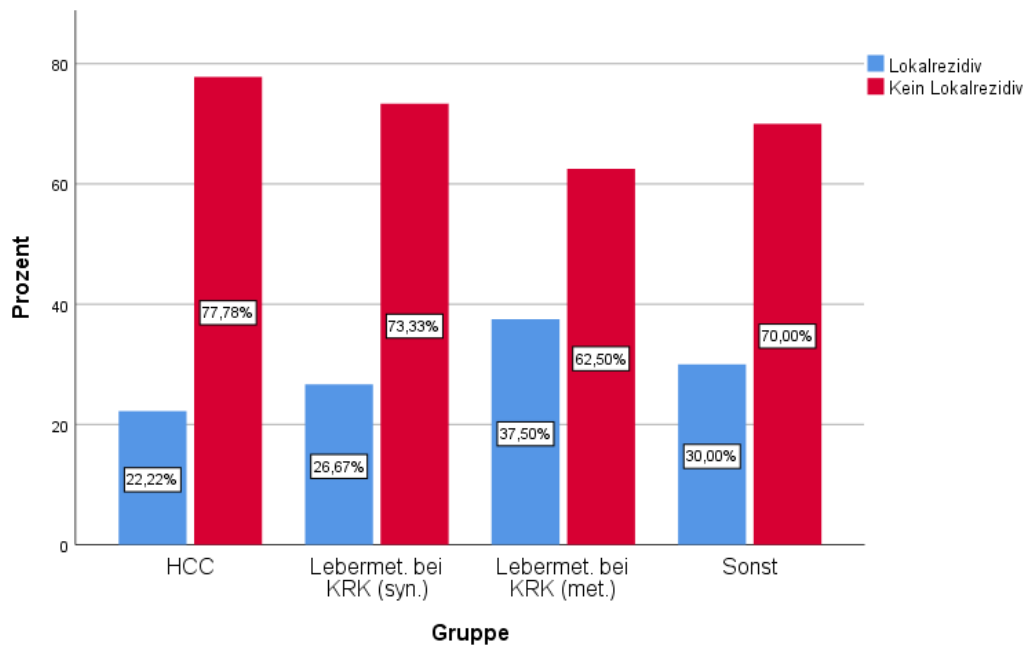
## 7.4 Prognose und Überleben

### 7.4.1 Rezidiv

In allen unseren Patienten beschränkte sich das Primärrezidiv zum Zeitpunkt der Diagnose auf die Leber. Es werden in der Aufarbeitung Lokalrezidive von den sonstigen intrahepatischen Rezidive unterschieden. Letztere entstanden außerhalb der behandelten Regionen. Die Lokalrezidive werden weiterhin differenziert in Rezidive im Ablationsbereich und Rezidive im Randbereich der Resektion.

In unserem Patientenkollektiv entwickelten insgesamt 28 Patienten (54,9%) ein Rezidiv. Bei den restlichen Patienten (n=23, 45,1%) wurde in der Zeit des Follow-Ups kein Rezidiv beobachtet. Die höchsten Rezidivraten wiesen die Gruppe der HCC-Patienten mit 61,1% (n=11) und die Gruppe der Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen mit 62,5% (n=5) auf. Bei 14 der insgesamt 28 betroffenen Patienten handelte es sich um ein Lokalrezidiv. Patienten mit metachronen Lebermetastasen zeigten die höchste

Lokalrezidivrate (n=3, 37,5%). Im Gegensatz dazu wurde die niedrigste Lokalrezidivrate bei den Patienten mit HCC (n=4, 22,2%) beobachtet (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Prozentuale Verteilung der Lokalrezidive in den einzelnen Gruppen.

Das Lokalrezidiv befand sich in 6 Fällen im Randbereich der Ablationszone. Bei den restlichen Lokalrezidiven handelte es sich um Rezidive im Bereich des Resektionsrandes (n=8; Tabelle 30).

Lokalrezidiv	Anzahl	Anzahl in %
Ablationsrand	6	42,9%
Resektionsrand	8	57,1%

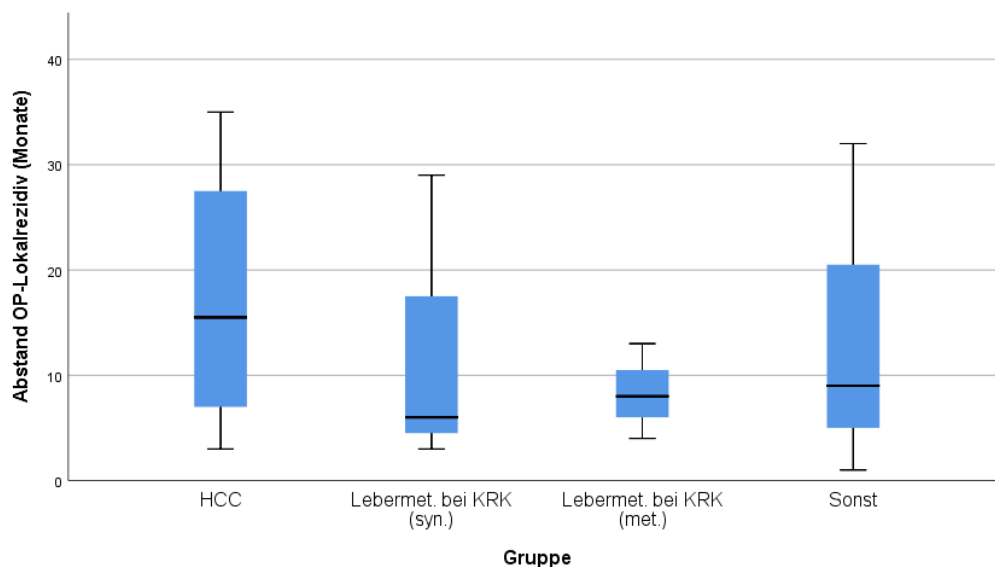
**Tabelle 30:** Bereich des Lokalrezidivs

Bei 19 Patienten konnte der genaue zeitliche Abstand zwischen der Operation und dem Rezidiv ermittelt werden. Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 11 Monate. Bei den Patienten mit HCC kam es im Schnitt nach 13,8 Monaten zu einem Rezidiv. In den zwei Gruppen von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen wurde ein kürzerer Abstand zwischen Operation und Rezidiv beobachtet. Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen entwickelten durchschnittlich nach 8,6 Monaten ein Rezidiv. Bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen kam es im Schnitt nach 8,3 Monaten zu einem Rezidiv (Tabelle 31).

Gruppe	Mittelwert	Median	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum	N
HCC	13,83	10,50	12,024	3	35	6
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	8,57	6,00	9,144	3	29	7
Lebermetastasen bei KRK (met.)	8,33	8,00	4,509	4	13	3
Sonstige Lebertumoren	14,00	9,00	16,093	1	32	3
Insgesamt	11,05	7,00	10,331	1	35	19

**Tabelle 31:** Abstand (in Monaten) zwischen der Operation und dem Rezidiv

Bei den Fällen, bei denen es sich um Lokalrezidive handelte (n=14), wurde eine mittlere Dauer zwischen Operation und Rezidiv von 12,9 Monaten ermittelt. Das früheste Lokalrezidiv wurde nach einem Monat nachgewiesen. Dabei handelte es sich um eine Patientin aus der Gruppe der Patienten mit sonstigen Lebertumoren. Bei dieser Patientin wurden Lebermetastasen eines Bronchialkarzinoms mittels MWA und Leberteilresektion behandelt. Im Randbereich der Ablationszone wurde anschließend ein Rezidiv nachgewiesen. Die durchschnittliche Dauer bis zu einem Rezidiv bei Patienten mit HCC betrug 17,3 Monate. Die Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen entwickelten im Schnitt frühere Lokalrezidive als die Patienten mit HCC (Abbildung 20). Die durchschnittliche Dauer bis zum Nachweis von einem Lokalrezidiv betrug bei den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen 11 Monate und bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen 8,3 Monate.

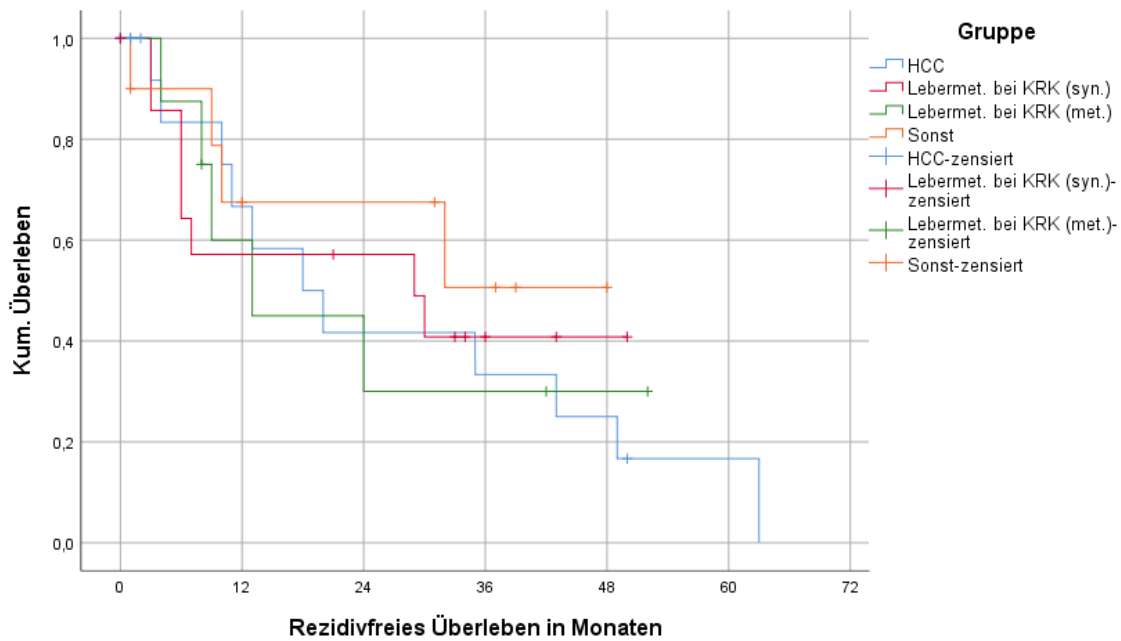


**Abbildung 20:** Boxplot des zeitlichen Abstands zwischen Operation und Rezidiv in den einzelnen Gruppen



## 7.4.2 Rezidivfreies Überleben

Die Patienten unseres Kollektivs blieben durchschnittlich 11 Monate nach der Operation rezidivfrei. In der Abbildung 21 wurde die rezidivfreie Überlebensfunktion der einzelnen Gruppen dargestellt.



**Abbildung 21:** Rezidivfreie Überlebensfunktion der einzelnen Gruppen

Bei den Patienten mit HCC betrug die rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren jeweils 66,7%, 41,7% und 33,3%. Bei den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen konnten rezidivfreie Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren von 57,1%, 57,1% und 40,9% beobachtet werden. Die Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen zeigten nach 3 Jahren die häufigsten Rezidive. Nach 1, 2 und 3 Jahren kam es zu einem rezidivfreien Überleben von 60%, 30% und 30%. Letztendlich wies die Gruppe der Patienten mit sonstigen Lebertumoren die niedrigsten Rezidivrate nach 3 Jahren auf. Die rezidivfreie Überlebensrate bei diesen Patienten betrug 67,5%, 67,5% und 50,6% nach 1, 2 und 3 Jahren (Abbildung 23). Mit dem Log-Rank Test konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und rezidivfreiem Überleben nachgewiesen werden ( $p$ -Wert= 0,829).

## 7.4.3 Einflussfaktoren auf die Rezidivrate

### 7.4.3.1 Leberzirrhose

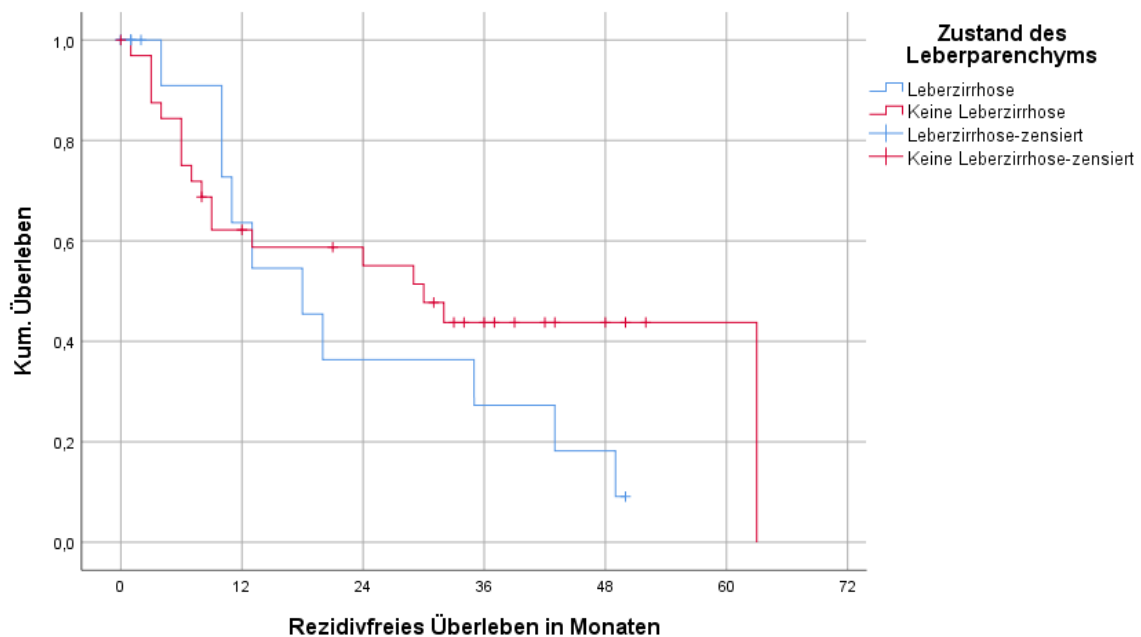
55,6% der Patienten mit einer Leberzirrhose ( $n=10$ ) wiesen ein intrahepatisches Rezidiv auf. Es konnte kein wesentlicher Unterschied zu den Patienten ohne Leberzirrhose beobachtet

werden. Bei den Patienten ohne Leberzirrhose kam es zu einer Rezidivrate von 54,5% (n=18; Tabelle 32).

	Rezidiv		Kein Rezidiv	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Leberzirrhose	10	55,6%	8	44,4%
Keine Leberzirrhose	18	54,5%	15	45,5%

**Tabelle 32:** Rezidivrate und Zustand des Leberparenchyms

Die rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren bei Patienten mit einer Leberzirrhose betrug 63,6%, 36,6% und 27,3%. Patienten, bei denen keine Leberzirrhose bekannt war, zeigten eine rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von jeweils 62,2%, 55,1% und 43,8% (Abbildung 22). Ein signifikanter Einfluss der Leberzirrhose auf das rezidivfreie Überleben wurde nicht beobachtet (p-Wert= 0,324).



**Abbildung 22:** Einfluss der Leberzirrhose auf das rezidivfreie Überleben

#### 7.4.3.2 Anzahl der Tumorherde

Der Einfluss der Anzahl der Tumorherde auf die Rezidivwahrscheinlichkeit wurde ebenfalls analysiert. Die höchste Rezidivrate mit 60% wurde bei den Patienten mit 2 Tumorherden (n=12) beobachtet. Eine Steigerung der Rezidivrate mit der Anzahl der Tumorherde wurde in unserem Patientenkollektiv nicht beobachtet. Bei den Patienten, bei denen 3 bis 4 Tumorherde behandelt wurden betrug die Rezidivrate 53,6% (n=15). Nur bei einem Patienten mit mehr als 5 Tumorherden (33,3%) kam es zu einem intrahepatischen Rezidiv (Tabelle 33). Die Anzahl der Tumorherde zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate (p-Wert= 0,664).

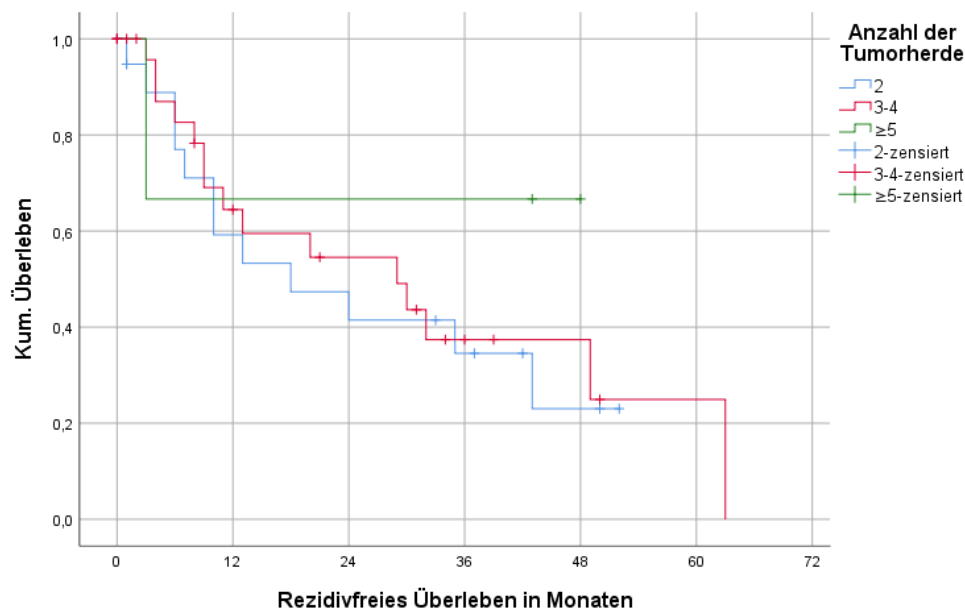
	Rezidiv		Kein Rezidiv	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
2 Tumorherde	12	60,0%	8	40,0%
3-4 Tumorherde	15	53,6%	13	46,4%
≥5 Tumorherde	1	33,3%	2	66,7%

**Tabelle 33:** Rezidivrate und Anzahl der Tumorherde

Bei 4 von 12 Rezidiven bei den Patienten mit 2 Tumorherden handelt es sich um Lokalrezidive. Insgesamt entwickelten nur 20% der Patienten mit 2 Tumorherden ein Lokalrezidiv. Mit der Anzahl der Tumorherde konnte auch eine Steigerung der Lokalrezidivrate beobachtet werden. Bei 35,7% der Patienten mit 3 bis 4 Tumorherden (n=10) wurde ein Lokalrezidiv nachgewiesen.

Folgende rezidivfreie Überlebensraten konnten nach 1, 2 und 3 Jahren in Abhängigkeit der Anzahl der Tumorherde beobachtet werden (Abbildung 23):

- 2 Tumorherde: 59,2%, 41,4% und 34,5%
- 3 bis 4 Tumorherde: 64,5%, 54,5% und 37,4%
- mehr als 5 Tumorherde: 66,7%, 66,7% und 66,7%



**Abbildung 23:** Einfluss der Anzahl der Tumorherde auf das rezidivfreie Überleben

### 7.4.3.3 Resektionsgrad

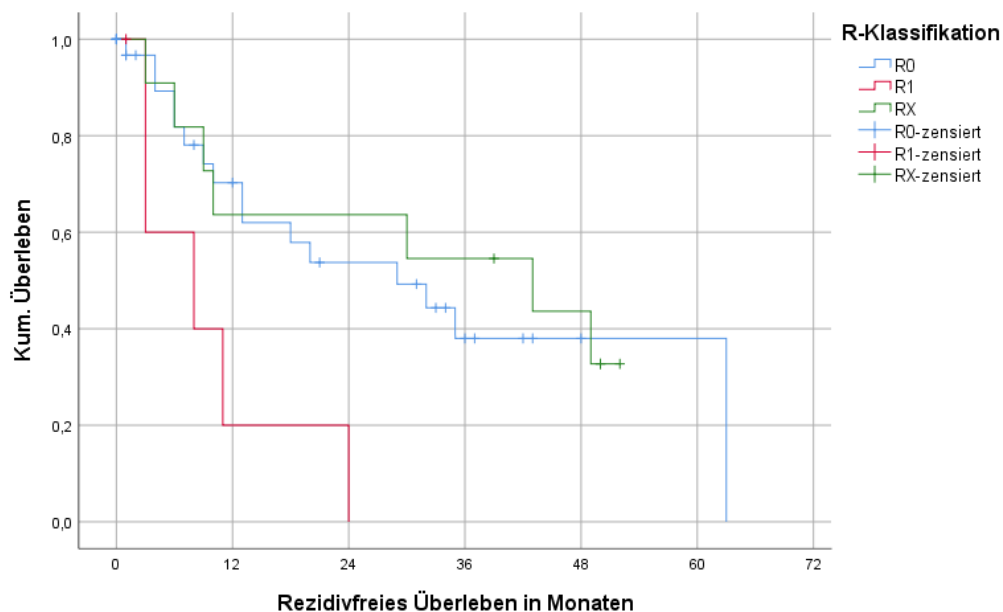
Die Auswirkung des Resektionsgrades auf die Rezidivrate wurde ebenfalls untersucht. Bei 47,1% der Patienten (n=16), bei denen eine R0-Resektion erreicht wurde, kam es zu einem Rezidiv. Eine deutliche höhere Rezidivrate konnte bei Patienten mit R1-Resektion beobachtet

werden. 83,3% dieser Patienten (n=5) entwickelten ein intrahepatisches Rezidiv. Bei den Patienten ohne mögliche histopathologische Klassifikation (RX) wurden bei 63,6% der Patienten (n=7) ein Rezidiv nachgewiesen (Tabelle 34).

		Rezidiv		Kein Rezidiv	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Resektionsgrad	R0	16	47,1%	18	52,9%
	R1	5	83,3%	1	16,7%
	RX	7	63,6%	4	36,4%

**Tabelle 34:** Rezidivrate und Resektionsgrad

Bei den Patienten mit R0-Resektion konnte eine rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von jeweils 70,3%, 53,7% und 38% beobachtet werden. Die rezidivfreie Überlebensfunktion zeigte bei den Patienten mit einem nicht klassifizierbarem Resektionsgrad (RX) einen ähnlichen Verlauf. Die rezidivfreie Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betragen 63,6%, 63,6% und 54,5%. Bei den Patienten mit R1-Resektion kam es frühzeitig zu einem Rezidiv. Nach 1 Jahr lag die rezidivfreie Überlebensrate nur noch bei 20% (Abbildung 24). Mittels Log-Rank Test wurde das rezidivfreie Überleben bei R0- und R1-Resektion verglichen. Mit einem p-Wert von 0,009 wurde ein signifikanter Unterschied hierbei nachgewiesen.



**Abbildung 24:** Einfluss des Resektionsgrades auf das rezidivfreie Überleben

#### 7.4.3.4 Neoadjuvante Chemotherapie

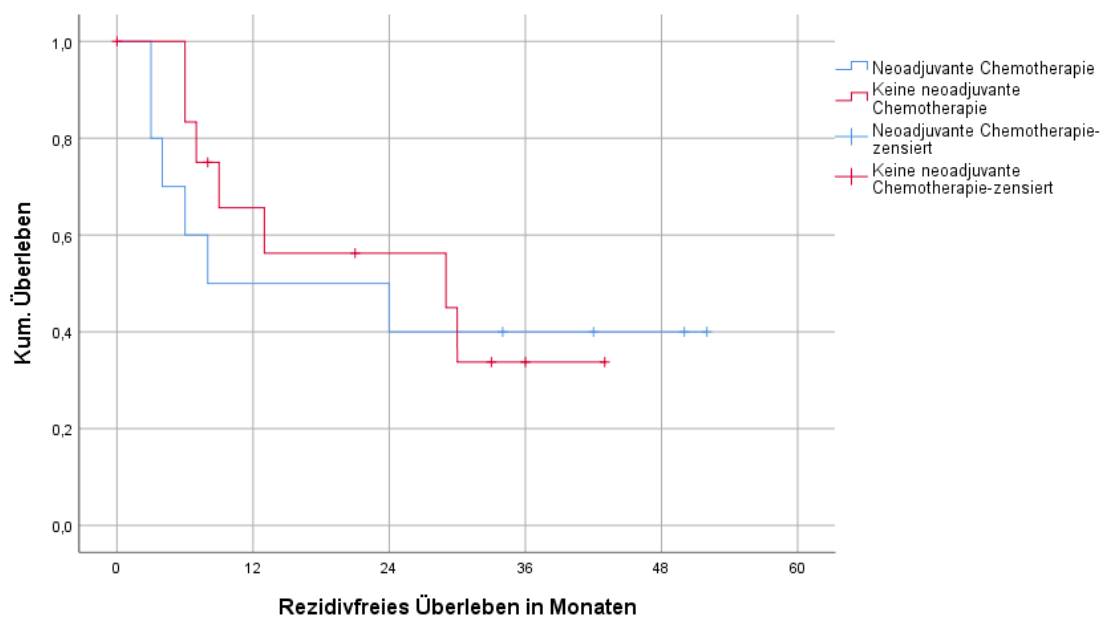
Bei 10 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. 6 dieser Patienten (60%) entwickelten in der Zeit des Follow-Ups ein Rezidiv.

Die 4 restlichen Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten (40%), blieben rezidivfrei. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Rezidivrate zwischen den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen und metachronen kolorektalen Lebermetastasen (60% vs. 60%; Tabelle 35). 13 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen erhielten keine neoadjuvante Chemotherapie. Bei 7 dieser Patienten (53,8%) wurde ein Rezidiv beobachtet. 6 Patienten (46,2%) blieben rezidivfrei. Beim Vergleich der Patienten mit synchronen und metachronen kolorektalen Lebermetastasen zeigten die Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen eine höhere Rezidivrate (66,7% vs. 50%).

Nach neoadjuvanter Chemotherapie	Rezidiv		Kein Rezidiv	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	3	60,0%	2	40,0%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	3	60,0%	2	40,0%
Gesamt	6	60,0%	4	40,0%

**Tabelle 35:** Rezidive bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie

Die rezidivfreie Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren bei den Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, lag bei jeweils 50%, 40% und 40%. Der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ( $p$ -Wert= 0,746). Bei den Patienten, bei denen keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden war, wurde eine rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von 65,6%, 56,3% und 33,8% beobachtet (Abbildung 25).



**Abbildung 25:** Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

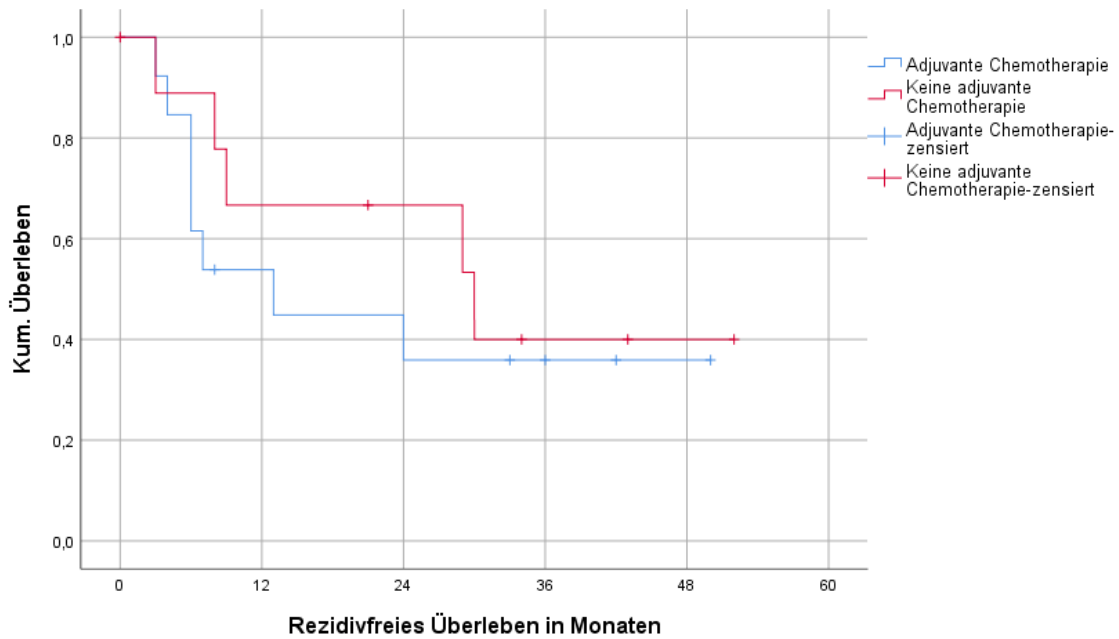
### 7.4.3.5 Adjuvante Chemotherapie

13 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen erhielten nach der simultanen MWA und chirurgischen Leberteilresektion eine adjuvante Chemotherapie. 5 dieser Patienten blieben während des Follow-Ups rezidivfrei. Bei den 8 weiteren Patienten (61,5%) kam es zu einem intrahepatischen Rezidiv. Es konnte kein Unterschied zwischen den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen und den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen bezüglich des Rezidivs beobachtet werden (62,5% vs. 60%; Tabelle 36). Bei den Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten (n=10), kam es bei 5 Patienten (50%) zu einem Rezidiv. Die 5 weiteren Patienten (50%) blieben rezidivfrei. Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen entwickelten zu 42,9% ein Rezidiv. Die Rezidivrate war bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen höher. Bei diesen Patienten wurde eine Rezidivrate von 66,7% beobachtet.

Nach adjuvanter Chemotherapie	Rezidiv		Kein Rezidiv	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	5	62,5%	3	37,5%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	3	60,0%	2	40,0%
Gesamt	8	61,5%	5	38,5%

**Tabelle 36:** Rezidive bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach adjuvanter Chemotherapie

Bei den Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, lag die rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren bei jeweils 63,6%, 36,4% und 27,3%. Patienten, bei denen keine adjuvante Chemotherapie nach der simultanen MWA und chirurgischen Leberteilresektion durchgeführt wurde, wiesen eine rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von 62,2%, 55,1% und 43,8% auf (Abbildung 26). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten ohne adjuvante und mit adjuvanter Chemotherapie konnte nicht beobachtet werden (p-Wert= 0,529).



**Abbildung 26:** Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

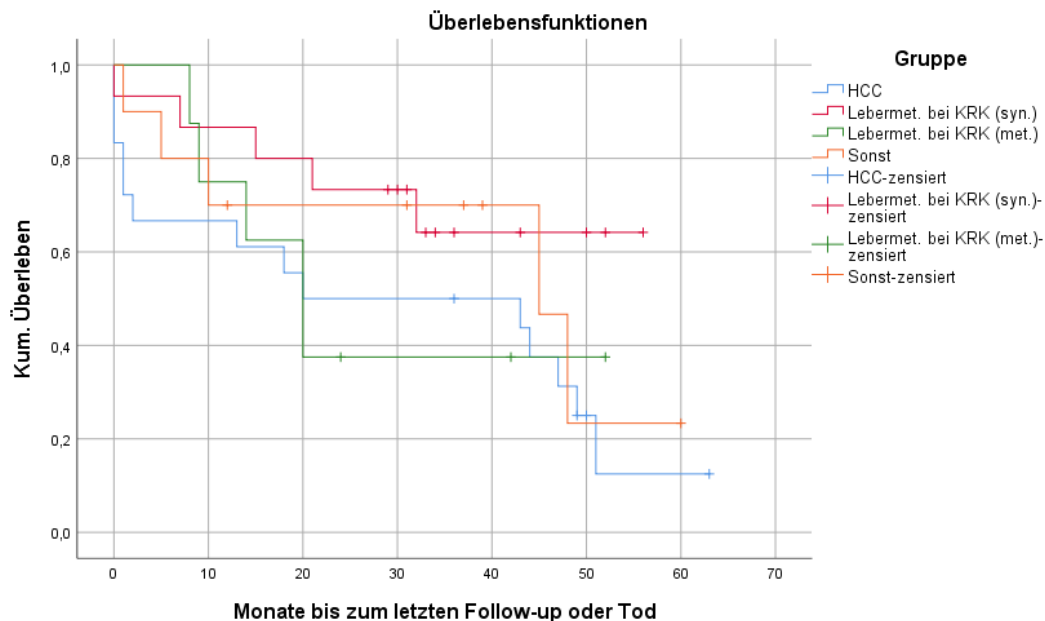
#### 7.4.4 Gesamtüberleben

Das mediane Follow-Up unseres gesamten Patientenkollektivs betrug 31 Monate (n=51). In unserer Studie sind über den gesamten Zeitraum des Follow-Ups 29 Patienten (56,9%) gestorben. Die Patienten verstarben durchschnittlich nach 18,8 Monaten. Die höchste Sterberate wurde bei den Patienten mit HCC beobachtet. 77,8% der Patienten mit HCC verstarben im Zeitraum des Follow-Ups. Nur bei den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen wurde eine Sterberate unter 50% beobachtet (n=5, 33,3%; Tabelle 37).

	Lebend		Verstorben	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
HCC	4	22,2%	14	77,8%
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	10	66,7%	5	33,3%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	3	37,5%	5	62,5%
Sonstige Lebertumoren	5	50,0%	5	50,0%
<b>Gesamt</b>	<b>22</b>	<b>43,1%</b>	<b>29</b>	<b>56,9%</b>

**Tabelle 37:** Todesfälle in den einzelnen Gruppen

In der Abbildung 27 werden die Überlebensfunktionen der einzelnen Gruppen dargestellt. Die Überlebenszeit wird in Monaten dargestellt.



**Abbildung 27:** Überlebensfunktionen der einzelnen Gruppen

Die Patienten in den verschiedenen Gruppen zeigten verschiedene Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren. Es wurde jedoch mittels Log-Rank Test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen ( $p$ -Wert= 0,308). Bei den Patienten mit HCC betrug das 1, 2 und 3 Jahres Überleben jeweils 66,7%, 50% und 50%. Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen wiesen eine Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von 86,7%, 80% und 64,2% auf. Die Überlebensrate bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen lag nach 1, 2 und 3 Jahren bei 75%, 37,5% und 37,5%. Diese Patienten wiesen die niedrigste Überlebensrate nach 3 Jahren auf. Bei den Patienten mit sonstigen Lebertumoren wurden Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren von jeweils 70%, 70% und 70% beobachtet.

## 7.4.5 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

### 7.4.5.1 Geschlecht

In unserer Studie sind 53,1% der Männer ( $n=17$ ) in der Zeit des Follow-Ups gestorben. Bei den Frauen wurde eine Mortalität von 63,2% beobachtet ( $n=12$ ; Tabelle 38). Eine Sterberate von nur 11,1% wurde bei den Männern aus der Gruppe der Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen nachgewiesen ( $n=1$ ). Im Gegensatz dazu wiesen die Frauen in dieser Gruppe eine Sterberate von 66,7% auf ( $n=4$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männer bezüglich der Sterberate konnten bei den Patienten mit synchronen

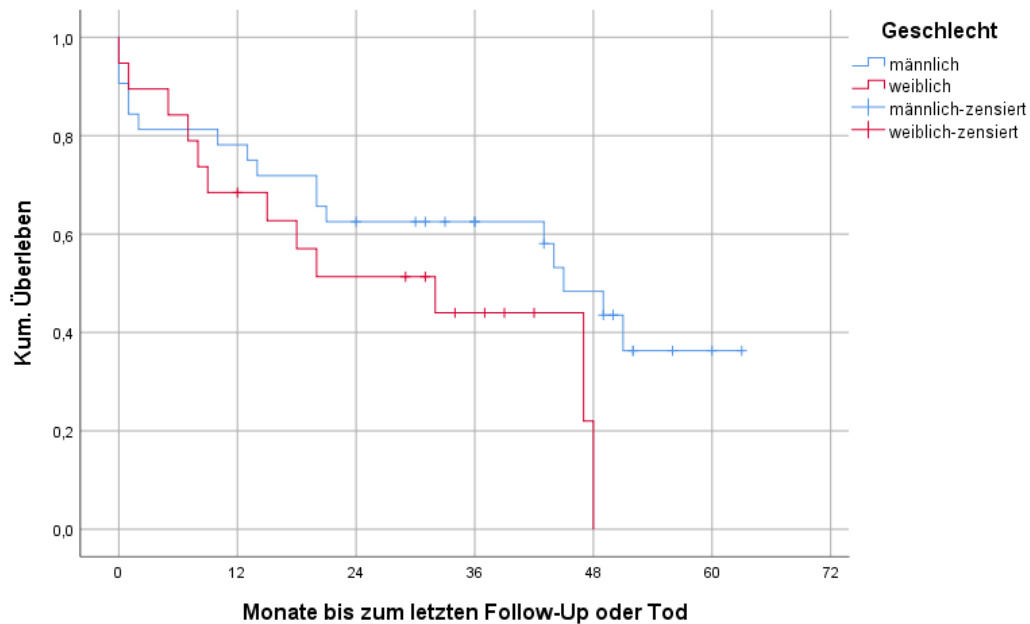


kolorektalen Lebermetastasen beobachtet werden ( $p$ -Wert= 0,047). In den anderen Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern nachgewiesen.

	Lebend		Verstorben	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Männlich	15	46,9%	17	53,1%
Weiblich	7	36,8%	12	63,2%

**Tabelle 38:** Mortalität und Geschlecht

Die 1, 2 und 3 Jahres Überlebensrate bei den männlichen Patienten unseres Kollektivs betrug jeweils 78,1%, 62,5% und 62,5%. Bei den Frauen wurden eine Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von 68,4%, 51,3% und 44% ermittelt (Abbildung 28). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern bezüglich des Gesamtüberlebens beobachtet werden ( $p$ -Wert= 0,118).



**Abbildung 28:** Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben

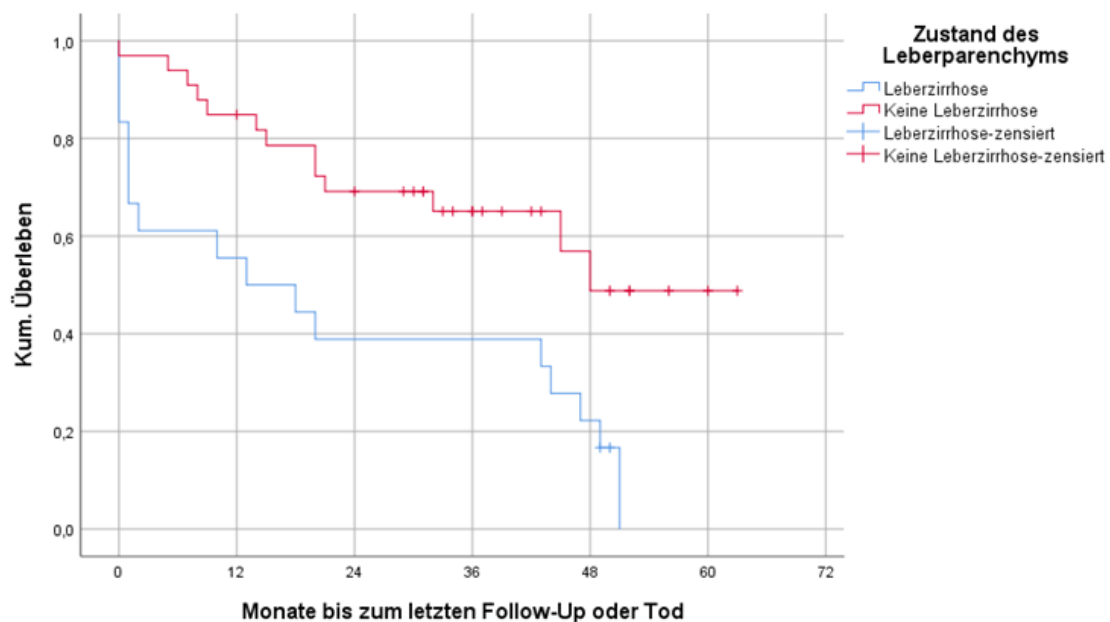
#### 7.4.5.2 Leberzirrhose

88,9% der Patienten mit einer Leberzirrhose ( $n= 16$ ) sind in der Zeit des Follow-Ups verstorben. Im Gegensatz dazu sind nur 39,4% der Patienten ohne Leberzirrhose ( $n=13$ ) verstorben (Tabelle 39). Der exakte Test nach Fisher ergab einen  $p$ -Wert von 0,001. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Mortalität und Leberzirrhose wurde somit beobachtet.

	Lebend		Verstorben	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Leberzirrhose	2	11,1%	16	88,9%
Keine Leberzirrhose	20	60,6%	13	39,4%

**Tabelle 39:** Mortalität und Zustand des Leberparenchyms

Bei den Patienten ohne Leberzirrhose betrug die 1, 2 und 3 Jahres Überlebensrate 84,8%, 69,1% und 65,1%. Bei den Patienten mit Leberzirrhose wurde eine Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von jeweils 55,6%, 38,9% und 38,9% (Abbildung 29) beobachtet. Eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich bei den Patienten ohne Leberzirrhose. Mit dem Log-Rank Test wurde ein p-Wert von 0,003 berechnet. Es konnte somit ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden.

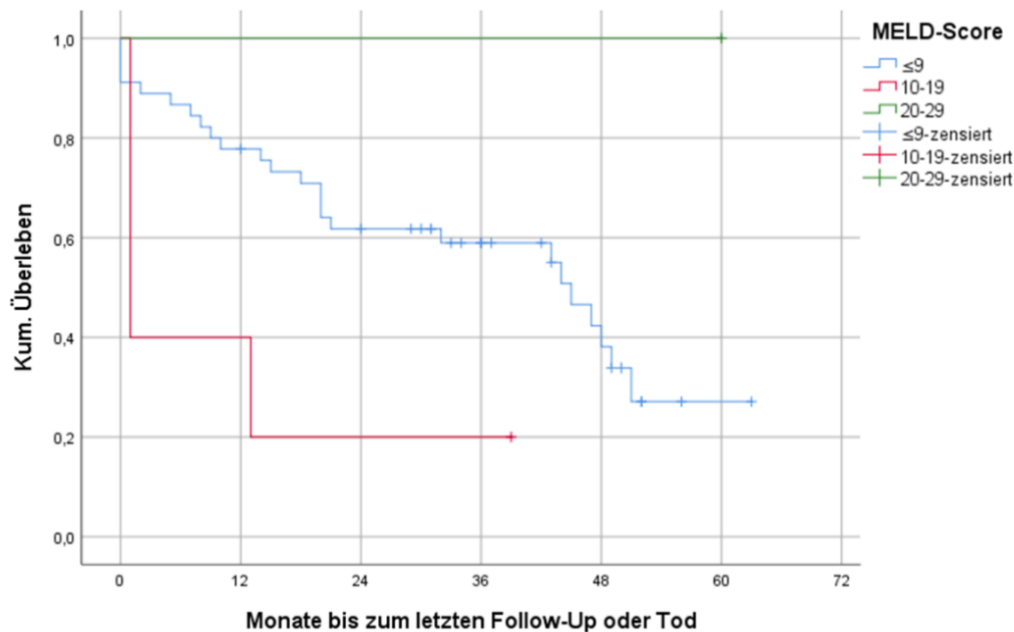


**Abbildung 29:** Einfluss der Leberzirrhose auf das Überleben

### 7.4.5.3 MELD-Score

Bei den Patienten mit einem MELD-Score kleiner oder gleich 9 wurden 25 Todesfälle (55,6%) beobachtet. 4 Patienten mit einem MELD-Score von 10 bis 19 (80%) verstarben im Laufe des Follow-Ups. Der einzige Patient mit einem MELD-Score von 20 war am Studienende noch am Leben. Mittels Log-Rank Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem MELD-Score kleiner oder gleich 9 und den Patienten mit einem MELD-Score von 10 bis 19 ermittelt werden (p-Wert= 0,015). Die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren bei den Patienten mit einem MELD-Score kleiner oder gleich 9 betrug 77,8%, 61,8% und 59%. Bei den Patienten mit einem MELD-Score von 10 bis 19 betrug die Überlebensrate nach 1, 2 und 3

Jahren 40%, 20% und 20% (Abbildung 30). Der MELD-Score zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p$ -Wert= 0,025).



**Abbildung 30:** Einfluss des MELD-Scores auf das Überleben

#### 7.4.5.4 Anzahl der Tumorherde

55% der Patienten mit 2 Tumorherden ( $n=11$ ) sind im Verlauf des Follow-Ups gestorben. Bei den Patienten mit 3 bis 4 Tumorherden sind 60,7% der Patienten ( $n=17$ ) verstorben. Nur 1 von 3 Patienten mit mehr als 5 Tumorherden (33,3%) verstarb während unserer Studie (Tabelle 40).

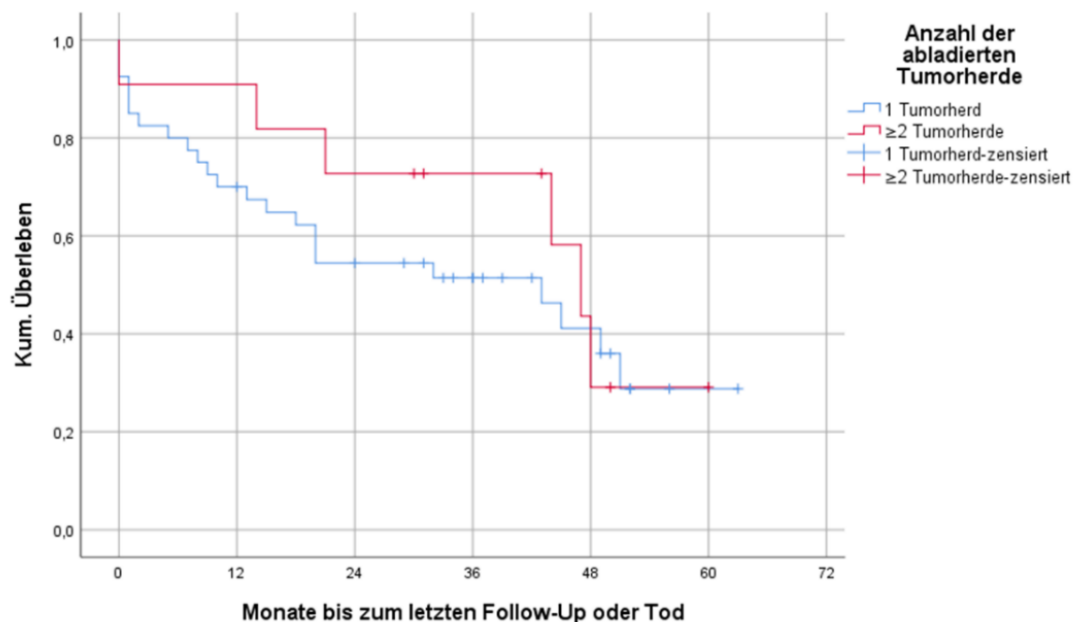
		Lebend		Verstorben	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Anzahl der Tumorherde	2	9	45,0%	11	55,0%
	3-4	11	39,3%	17	60,7%
	≥5	2	66,7%	1	33,3%

**Tabelle 40:** Mortalität und Anzahl der Tumorherde

Patienten mit 2 Tumorherden zeigten eine Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von 75%, 60% und 54%. Eine 1, 2 und 3 Jahres Überlebensrate von 71,4%, 52,6% und 52,6% wurde bei den Patienten mit 3 bis 4 Tumorherden ermittelt. Bei Patienten mit mehr als 5 Tumorherden betrug die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren jeweils 100%, 100% und 100%. Die Anzahl der Tumorherde zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p$ -Wert= 0,496).

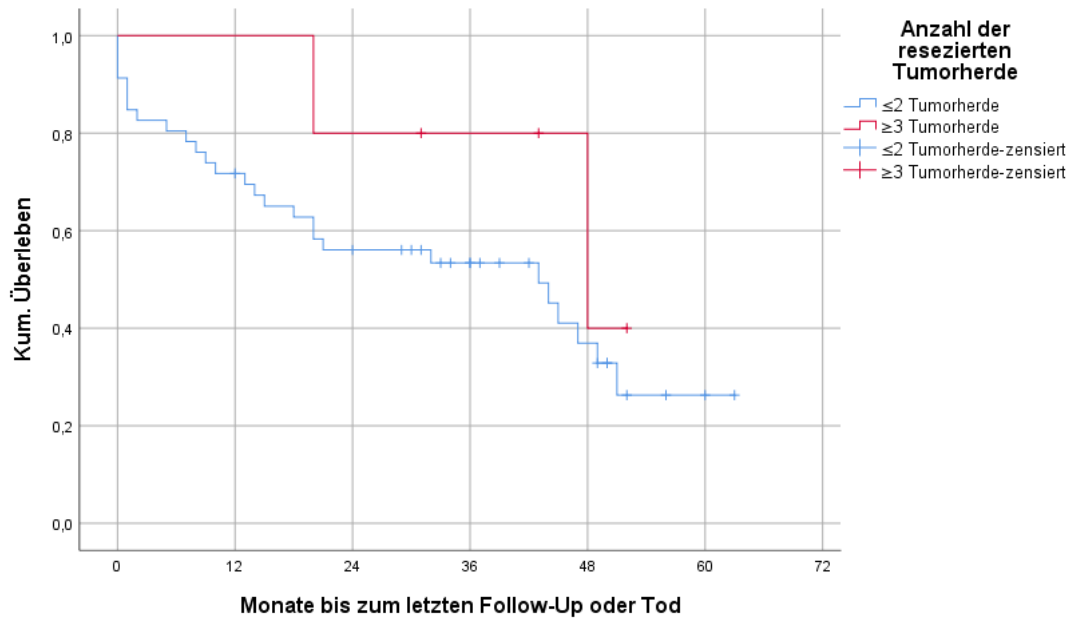
### 7.4.5.5 Ablation und Resektion

Der Einfluss der Anzahl der ablatierten Tumorherde auf das Überleben wurde ebenfalls untersucht. 57,5% der Patienten, bei denen nur ein Tumorherd ablatiert wurde ( $n=23$ ), verstarben in der Zeit der Studie. Bei den Patienten mit einer Ablation von 2 oder mehr Tumorherden kam es bei 54,5% der Patienten ( $n= 5$ ) zum Tod im Laufe des Follow-Ups. Patienten mit einer Ablation von 1 einzigen Tumorherd zeigten eine Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von 70%, 54,4% und 51,4%. Eine Ablation von 2 oder mehr Tumorherden wurde nur bei 11 Patienten durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde eine Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von 90,9%, 72,7% und 72,7% beobachtet (Abbildung 31). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit 1 ablatierten Herd und den Patienten mit 2 oder mehr ablatierten Herden wurde nicht nachgewiesen ( $p$ -Wert= 0,545).



**Abbildung 31:** Einfluss der Anzahl der ablatierten Tumorherde auf das Überleben

Auch der Einfluss der Anzahl der resezierten Tumorherde auf das Überleben wurde analysiert. Bei den Patienten mit einer Resektion von 2 oder weniger Tumorherden wurden 27 Todesfälle (58,7%) registriert. 2 Patienten mit einer Resektion von 3 oder mehr Tumorherden (40%) verstarben im Laufe des Follow-Ups. Die Überlebensfunktionen wurden in der Abbildung 32 dargestellt. Wenn bei den Patienten 2 oder weniger Tumorherde resezierten wurden, wurde eine Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von 71,7%, 56% und 53,4% beobachtet. Nur bei 5 Patienten wurde eine Resektion von 3 oder mehr Tumorherden durchgeführt. Die 1, 2 und 3 Jahres Überlebensrate bei diesen Patienten betrug jeweils 100%, 80% und 80% (Abbildung 32). Auch hier konnte mit dem Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p$ -Wert= 0,314).



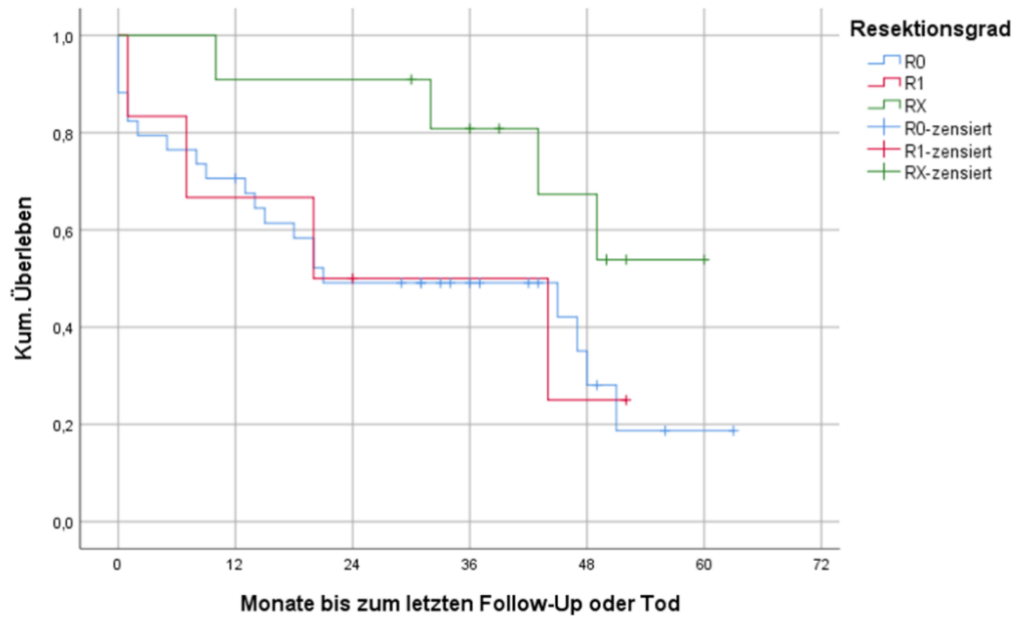
**Abbildung 32:** Einfluss der Anzahl der resezierten Tumorherde auf das Überleben

#### 7.4.5.6 Operationsverfahren

Insgesamt wurde nur bei 8 Patienten das laparoskopische Verfahren ausgewählt. Bei 3 Patienten (37,5%), bei denen dieses Operationsverfahren angewendet wurde, kam es im Verlauf unseres Beobachtungszeitraums zum Tod. Bei den Patienten mit offener Operation wurden 26 Todesfälle (60,5%) gemeldet. Die 1, 2 und 3 Jahres Überlebensrate bei den Patienten mit laparoskopischer Operation betrug jeweils 87,5%, 62,5% und 62,5%. Bei den Patienten mit offener Operation lag diese bei 72,1%, 57,7% und 54,8%. Die Wahl des Operationsverfahren hatte somit keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (p-Wert= 0,438).

#### 7.4.5.7 Resektionsgrad

Bei den Patienten mit R0-Resektion wurden 21 Todesfälle (61,8%) gemeldet. Von den 6 Patienten mit R1-Resektion verstarben 4 (66,7%) im Laufe unserer Studie. Bei den Patienten, bei denen der Resektionsgrad nicht bestimmt werden konnte (RX), kam es zu 4 Todesfällen (36,4%). Die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren lag bei den Patienten mit R0-Resektion bei 70,6%, 49,1% und 49,1%. Weiterhin lag die 1, 2 und 3 Jahres Überlebensrate bei den Patienten mit R1-Resektion bei 66,7%, 50% und 50% (Abbildung 33). Mit einem p-Wert von 0,148 konnte der Log-Rank Test keinen signifikanten Einfluss des Resektionsgrades nachweisen.



**Abbildung 33:** Einfluss des Resektionsgrades auf das Überleben

#### 7.4.5.8 Neoadjuvante Chemotherapie

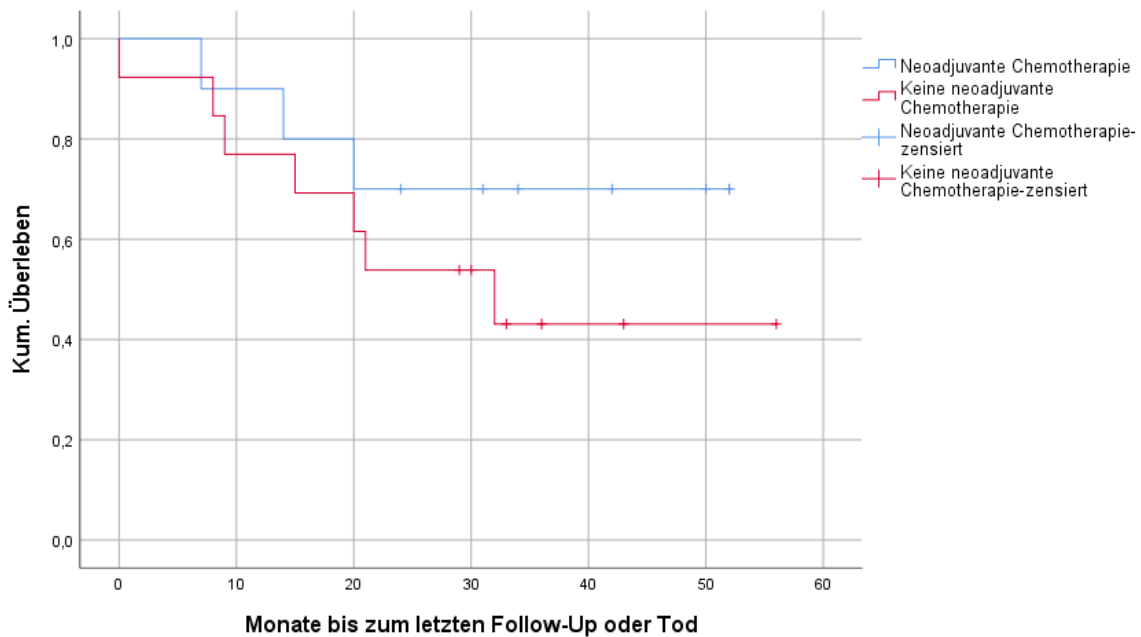
10 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Von diesen Patienten verstarben 3 Patienten (30%) in der Zeit des Follow-Ups. Die restlichen 13 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen erhielten keine neoadjuvante Chemotherapie. 7 Todesfälle (53,8%) wurden bei diesen Patienten beobachtet. Beim Betrachten der einzelnen Gruppen der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen konnte festgestellt werden, dass nur 20% der Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie verstarben (n=1). Bei den Patienten mit metachronen Lebermetastasen starben 40% der Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie (n=2; Tabelle 41).

Nach neoadjuvanter Chemotherapie	Lebend		Verstorben	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	4	80,0%	1	20,0%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	3	60,0%	2	40,0%
Gesamt	7	70,0%	3	30,0%

**Tabelle 41:** Mortalität bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie

Der Einsatz einer neoadjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p$ -Wert= 0,308). Die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren bei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie lag bei 90%, 70% und 70%. Bei den Patienten, die keine neoadjuvante

Chemotherapie erhielten, zeigte sich eine Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren von 76,9%, 53,8% und 43,1% (Abbildung 34).



**Abbildung 34:** Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf das Überleben bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

#### 7.4.5.9 Adjuvante Chemotherapie

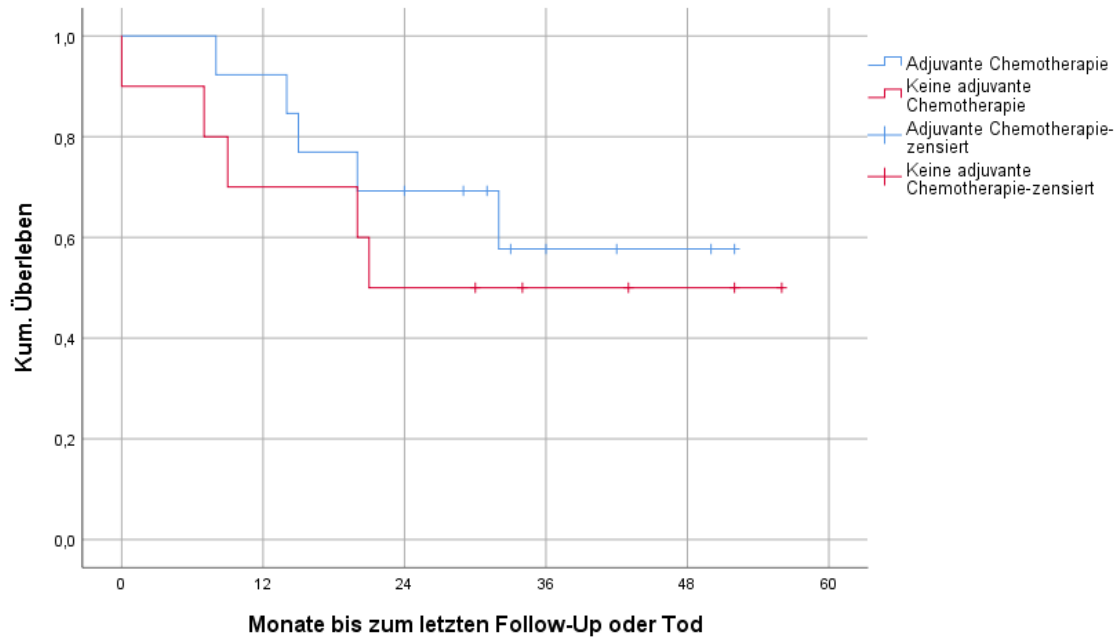
Von den 13 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, starben 5 Patienten (38,5%) im Verlauf der Studie. Bei 10 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen wurde keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Auch bei diesen Patienten wurden 5 Todesfälle (50%) registriert. Der Einfluss des Zeitpunktes des Auftretens der Lebermetastasen wurde genauer betrachtet. Bei den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen starben nur 25% der Patienten nach adjuvanter Chemotherapie (n=2). Im Gegensatz dazu starben 60% der Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen (n=3; Tabelle 42).

Nach adjuvanter Chemotherapie	Lebend		Verstorben	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Lebermetastasen bei KRK (syn.)	6	75,0%	2	25,0%
Lebermetastasen bei KRK (met.)	2	40,0%	3	60,0%
Gesamt	8	61,5%	5	38,5%

**Tabelle 42:** Mortalität bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach adjuvanter Chemotherapie

Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (p-Wert= 0,518). Auch beim Betrachten der einzelnen Gruppen wurde kein

signifikanter Unterschied nachgewiesen. Die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren bei Patienten mit adjuvanter Chemotherapie lag bei 92,3%, 69,2% und 57,7%. Bei den Patienten ohne adjuvante Chemotherapie betrug diese 70%, 50% und 50% (Abbildung 35).



**Abbildung 35:** Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen



## 8. Diskussion

Die alleinige chirurgische Leberteilresektion stellt bei den meisten Lebertumoren die Therapie der ersten Wahl dar. Durch technische Fortschritte in den letzten Jahren spielt jedoch die Mikrowellenablation in der Therapie von malignen Leberläsionen eine immer wichtigere Rolle (EISELE, 2016). Mit der Kombination der chirurgischen Leberteilresektion und der Mikrowellenablation können zahlreiche Lebertumoren behandelt werden. Diese Methode wurde in unserer Studie analysiert. Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

### 8.1 Patientenkollektiv

In unserer Studie wurden bei 51 Patienten Lebertumoren mittels Mikrowellenablation und Leberteilresektion therapiert. Es handelte sich dabei um ein inhomogenes Patientenkollektiv. In den meisten Fällen wurden Patienten mit HCC (35,2%) und mit kolorektalen Lebermetastasen (45,1%) therapiert. Bei den restlichen Patienten wurden cholangiozelluläre Karzinome oder Lebermetastasen von sonstigen Karzinomen behandelt. In anderen Studien wurden vergleichbare Zusammensetzungen der Patientenkollektive beobachtet. Das HCC und kolorektale Lebermetastasen waren auch in diesen Studien die Erkrankungen, die am häufigsten vertreten waren. In der Studie von Philips et al. aus dem Jahr 2017 wurden 84 Patienten mit simultaner MWA und Leberteilresektion behandelt. Es wurden zu 59% Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen und zu 8,3% Patienten mit HCC therapiert. Sonstige Lebermetastasen und CCC machten 28,6% der behandelten Lebertumore aus (PHILIPS et al., 2017). In unserer Studie stellten die Patienten mit HCC einen größeren Anteil dar als in der Studie von Philips et al (35,2% vs. 8,3%). Eine separate Betrachtung der einzelnen Gruppen bezüglich der Ergebnisse erschien uns ebenfalls sinnvoll.

In unserer Studie war das männliche Geschlecht im gesamten Patientenkollektiv am meisten repräsentiert (n=32, 62,7%). Betrachtet man gesondert die Patientengruppe mit HCC waren deutlich mehr Männer (83,3%) vom HCC betroffen (Geschlechtsverhältnis 5:1). Von der WHO wird geschätzt, dass das Geschlechtsverhältnis beim HCC von Männern zu Frauen bei 2,2:1 liegt (SAWATZKI, SEMELA, 2012). In den anderen Gruppen war die Geschlechterverteilung ausgeglichen. Das durchschnittliche Patientenalter zum Zeitpunkt der Leberoperation betrug 64 Jahre. Auch in anderen Studien über MWA und Leberteilresektion fanden sich Patienten in vergleichbaren Altersgruppen (BARABINO et al., 2017; PHILIPS et al., 2017; TROPEA et al., 2014).

## 8.2 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Verlauf blieb bei den meisten Patienten unseres Kollektivs komplikationslos. Bei 39,2% der Patienten kam es jedoch zu postoperativen Komplikationen. Ähnliche Komplikationsraten von 39% bis 47,6% wurden in anderen Studien über kombinierte MWA und Leberteilresektion beobachtet (PHILIPS et al., 2017; STÄTTNER et al., 2013). Die häufigsten postoperativen Komplikationen, die in unserer Studie vorkamen, waren Infektionen (n=6, 35,3%), Aszites (n=5, 29,4%) und Galleleckage (n=4, 23,5%). Schwere Komplikationen (Clavien-Dindo Grad IIIb-V) traten nur bei 9,8% der Patienten auf. Eine vorbestehende Leberzirrhose und die Anzahl der resezierten oder abladierten Tumorherde zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von schweren Komplikationen. Es wurde dennoch beobachtet, dass alle Patienten mit schweren Komplikationen einen BMI von mehr als 25 kg/m<sup>2</sup> aufwiesen. Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch bei der kleinen Stichprobenzahl nicht nachgewiesen werden.

Die Krankenhausverweildauer korrelierte weitestgehend mit dem Vorhandensein von postoperativen Komplikationen und vorbestehender Multimorbidität. Die mediane Krankenhausverweildauer unseres Kollektivs betrug 12 Tage. Auch wenn die Patienten mit einer Leberzirrhose im Schnitt einen längeren Krankenhausaufenthalt aufwiesen als Patienten ohne Leberzirrhose, wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und Verweildauer im Krankenhaus nachgewiesen (p-Wert= 0,418). Patienten mit schweren Komplikationen verblieben länger im Krankenhaus und auch der Aufenthalt auf der Intensivstation war länger. Eine signifikante Korrelation zwischen Verweildauer auf der Intensivstation und Schwere der Komplikationen konnte beobachtet werden (p-Wert= 0,045). Letztendlich zeigte auch das Operationsverfahren einen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer im Krankenhaus. Die Patienten, bei denen eine laparoskopische Operation durchgeführt wurde, blieben signifikant kürzer im Krankenhaus als Patienten mit einer offenen Operation (p-Wert= 0,007). Auch in anderen Studien über alleinige Leberteilresektion wurde der Vorteil des laparoskopischen Verfahrens bezüglich der Krankenhausverweildauer nachgewiesen (RATTI et al., 2018).

## 8.3 Rezidiv und Gesamtüberleben

Das mediane Follow-Up unseres Patientenkollektivs betrug 31 Monate. Im Vergleich zu anderen Studien konnte ein längeres Follow-Up erreicht werden, was zu belastbareren Ergebnissen der Überlebens- und Rezidivanalyse führte (LLOYD et al., 2011). In dieser Zeit wurde bei unseren Patienten eine intrahepatische Rezidivrate von 54,9% beobachtet. Bei allen Primärrezidiven handelte es sich um ein intrahepatisches Rezidiv. Bei der Hälfte der Rezidive

konnte eine Läsion im Randbereich des Resektions- oder des Ablationsareals nachgewiesen werden (Lokalrezidive). Die Patienten mit den meisten Rezidiven waren Patienten mit HCC. In der Studie von Philips et al. wurde eine intrahepatische Rezidivrate nach MWA und Leberteilresektion von 65,5% nachgewiesen. Die Verteilung der Rezidive in den einzelnen Erkrankungsgruppen wurde nicht angegeben und konnte somit nicht mit unserer Studie verglichen werden (PHILIPS et al., 2017).

56,9% der Patienten unseres Kollektivs verstarben in der Zeit des Follow-Ups. Patienten mit HCC zeigten die höchste und Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen die niedrigste Mortalitätsrate (77,8% vs. 33,3%). Die Grunderkrankung zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. In der Studie von Philips et al. wurde eine Sterberate von 53,7% nachgewiesen (PHILIPS et al., 2017). Die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren bei den Patienten mit HCC lag in unserer Studie bei 66,7%, 50% und 50%. Zhang et al. berichteten Überlebensraten bei Patienten mit HCC nach 1 und 3 Jahren von jeweils 77,8% und 33,2% (ZHANG et al., 2020). In der Studie von Stättner et al. wurde die MWA in Kombination mit der Leberteilresektion bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen durchgeführt. Die Überlebensrate nach 1 und 3 Jahren betrug 82% und 45% (STÄTTNER et al., 2013). Anders als bei Stättner et al. wurde in unserer Studie die Gruppe der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen in synchrone und metachrone Metastasen aufgeteilt. Die 1, 2 und 3 Jahres Überlebensrate bei den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen lag bei 86,7%, 80% und 64,2% und bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen bei 75%, 37,5% und 37,5%.

### 8.3.1 Leberschädigung

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms ist die Leberzirrhose. Bei 88,9% unserer Patienten mit HCC wurde eine Leberzirrhose diagnostiziert. Auch in unserer Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und HCC beobachtet werden. Weiterhin wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass die Leberzirrhose ebenfalls einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung eines Rezidivs sowie auf die Überlebensrate hatte (KIM, CHOI, 2012; POON et al., 2000; YANG et al., 2020). In unserer Studie konnte dieses jedoch nicht beobachtet werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und Rezidiv konnte nicht festgestellt werden. Die rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren lag bei den Patienten mit Leberzirrhose bei 63,6%, 36,6% und 27,3%. Ein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne Leberzirrhose wurde nicht beobachtet. Bei diesen Patienten lag die rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren bei jeweils 62,2%, 55,1% und 43,8%. Es konnte aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leberzirrhose und der Mortalität nachgewiesen werden (p-

Wert= 0,001). 88,9% der Patienten mit einer Leberzirrhose verstarben im Verlauf des Follow-Ups. Im Gegensatz dazu verstarben nur 39,4% der Patienten, bei denen keine Leberzirrhose nachgewiesen werden konnte. Die Leberzirrhose zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p-Wert= 0,003). Bei den Patienten mit einer Leberzirrhose wurden deutlich schlechtere 1, 2 und 3 Jahres Überlebensraten als bei den Patienten ohne Leberzirrhose beobachtet (55,6%, 38,9%, 38,9% vs. 84,8%, 69,1%, 65,1%). Auch Lin et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Zirrhose einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach alleiniger Leberteilektomie hatte (LIN et al., 2018). Somit kann die Leberzirrhose auch als wichtiger Prädiktionsfaktor für das Gesamtüberleben nach MWA und Leberteilektomie betrachtet werden.

Der Zusammenhang zwischen dem MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) und dem Gesamtüberleben wurde in unserer Studie ebenfalls untersucht. Primär dient dieser Score der Einschätzung der Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose. Der MELD-Score wurde somit typischerweise im Rahmen der Lebertransplantation zur Priorisierung der Organzuteilung genutzt. Dieser Score kann aber auch in anderen Zusammenhängen genutzt werden. Die Studie von Zaydfudim et al. im Jahr 2020 zeigte, dass der MELD-Score zur Einschätzung des postoperativen Sterberisiko nach Leberchirurgie (bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose) genutzt werden kann (ZAYDFUDIM et al., 2020). In unserer Studie wurde der MELD-Score bei allen Patienten berechnet. Keiner unserer Patienten war ein Kandidat für eine Lebertransplantation. Bei den Patienten mit einem MELD-Score kleiner oder gleich 9 lag die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren bei 77,8%, 61,8% und 59%. Bei den Patienten mit einem MELD-Score von 10 bis 19 wurde ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben beobachtet. Die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren bei diesen Patienten betrug jeweils 40%, 20% und 20%. Der maximale MELD-Score lag bei 20 Punkten und wurde nur bei einem Patienten nachgewiesen. Die Aussagekraft dieses Wertes ist jedoch gering, da bei diesem Patienten ein akutes Nierenversagen bestand, was zu einem hohen MELD-Score führte. Eine Leberzirrhose war bei diesem Patienten nicht bekannt. Der MELD-Score zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p-Wert= 0,025). In unserer Studie stellte somit ein hoher MELD-Score einen Risikofaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben dar.

### **8.3.2 Eigenschaften der Tumorherde**

Philips et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei einer höheren Anzahl an Tumorherden, auch in Abhängigkeit von der Verteilung, ein kombiniertes Verfahren bevorzugt genutzt wird (PHILIPS et al., 2017). Patienten in unserem Kollektiv wiesen minimal 2 und maximal 7 Tumorherde auf. Bei den meisten Patienten (n=28, 54,9%) wurden 3 bis 4 Tumorherde nachgewiesen. Diese Tumorherde wurden mittels kombinierter MWA und Leberteilektomie behandelt. In unserer

Studie wurden die meisten Tumorherde reseziert (84 resezierte Tumorherde vs. 66 abladierte Tumorherde). Die abladierten Tumorherde wiesen einen Durchmesser von 3 bis 70 mm auf. Die meisten abladierten Herde waren kleiner als 3 cm. Nur bei 6 Tumorherden größer als 3 cm wurde eine MWA durchgeführt. Die MWA wird bevorzugt eingesetzt bei Tumorherden bis zu 3 cm. Mehrere Studien zeigten jedoch, dass die MWA auch bei größeren Herden eingesetzt werden kann und eine vollständige Ablation erreicht werden kann (DONADON et al., 2016; HOFFMANN, 2017). Auch bei unseren Patienten mit Tumorherden größer als 3 cm wurde eine vollständige Ablation der Tumorherde erreicht. Eine Ablation von größeren Herden kann somit in bestimmten Fällen erwogen werden.

Andere Studien konnten den Einfluss der Anzahl der Tumorherde auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben beobachten (PHILIPS et al., 2017). Anders als in diesen Studien zeigte die Anzahl der Tumorherde bei unserem Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Tumorherde und dem Gesamtüberleben wurde nicht nachgewiesen. Unabhängig von der Anzahl der Tumorherde, wurde bei unseren Patienten ein vergleichbares Outcome beobachtet. Auch die Auswirkung der Anzahl der abladierten und resezierten Tumorherde auf das Gesamtüberleben wurde untersucht. Weder die Anzahl der abladierten Herde noch die Anzahl der resezierten Herde zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass eine hohe Anzahl an abladierten oder resezierten Herden kein Prädiktionsfaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben darstellt. Saxena et al. zeigten, dass bei Patienten mit mehr als 5 Läsionen im Bereich der Leber die Wahl des Therapieverfahrens (alleinige MWA vs. alleinige Resektion vs. kombinierte MWA und Resektion) keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte (SAXENA et al., 2014). Bei einer hohen Anzahl an Tumorherden und primär nicht resezierbaren Läsionen kann die kombinierte MWA und Leberteilresektion somit eine gute Therapiemöglichkeit darstellen.

### **8.3.3 Operative Zugangswege**

Unterschiedliche Operationsverfahren können bei der kombinierten MWA und Leberteilresektion genutzt werden. Es besteht die Möglichkeit der laparoskopischen und der offenen Operation. Mehrere Vorteile des laparoskopischen Verfahrens gegenüber den anderen Verfahren konnten in zahlreichen Studien über die alleinige Leberteilresektion beobachtet werden. In unserer Studie wurde eine kürzere Operationsdauer bei den Patienten mit laparoskopischer Operation beobachtet (Median: 2:16:00 vs. 3:07:00). Bei der kleinen Stichprobe konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Li et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass Patienten mit HCC nach laparoskopischer Resektion weniger intraoperative Blutungen, weniger postoperative Komplikationen sowie eine kürzere

Krankenhausverweildauer aufwiesen. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem laparoskopischen und dem offenen Verfahren bezüglich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens konnte dennoch nicht beobachtet werden (LI et al., 2017). In einer Studie von Ledoux et al. wurde gezeigt, dass auch bei kombinierter Thermoablation und Leberteileresektion die laparoskopische Methode ein sicheres Verfahren darstellte. Es wurden gute postoperative Ergebnisse und eine niedrige Mortalität in der Zeit des Follow-Up beobachtet (LEDOUX et al., 2021). Auch bei unseren Patienten wurde eine signifikant kürzere Verweildauer im Krankenhaus nach laparoskopischer Operation beobachtet. Da es sich bei der laparoskopischen Operation um ein weniger invasives Verfahren handelt, konnte wie erwartet eine kürzere durchschnittliche Operationsdauer als bei den Patienten mit offener Operation beobachtet werden. Die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren nach laparoskopischer Operation lag bei jeweils 87,5%, 62,5% und 62,5% und nach offener Operation bei 72,1%, 57,7% und 54,8%. Wie bei der Studie von Li et al. konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Art des operativen Zugangs und dem Gesamtüberleben nachweisen. Es muss jedoch beachtet werden, dass nur bei 8 Patienten unseres Gesamtkollektivs eine laparoskopische Operation durchgeführt wurde. Eine höhere Fallzahl würde genauere Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen Zugangsweg und Gesamtüberleben ermöglichen. Ein Nachteil bezüglich des Operationsergebnisses nach laparoskopischer Operation konnte nicht beobachtet werden. Bei allen Patienten wurde eine vollständige Resektion und Ablation erreicht. Die laparoskopische Operation mit Leberteileresektion und MWA unter sonographischer Kontrolle erscheint somit auch in unserer Studie als ein sicheres Verfahren und kann bei ausgewählten Patienten erwogen werden.

### 8.3.4 Resektionsgrad

Bei der Resektion ermöglicht die Bestimmung des Resektionsgrades mittels Histopathologie den Erfolg der Resektion zu beurteilen. Bei der Mikrowellenablation hingegen kann der Erfolg der Ablation nur bildmorphologisch beurteilt werden. Der Zusammenhang zwischen Resektionsgrad und Gesamtüberleben wurde in den letzten Jahren immer wieder diskutiert. Unterschiedliche Ergebnisse wurden in den Studien beobachtet. Angelsen et al. zeigten beispielsweise, dass eine R1-Resektion bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den Patienten mit R0-Resektion 42,5% und bei den Patienten mit R1-Resektion 16,1% (ANGELSEN et al., 2014). Im Gegensatz zu dieser Studie zeigten Eveno et al., dass die R1-Resektion keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Dennoch wurde ein schlechteres rezidivfreies Überleben bei den Patienten mit R1-Resektion nachgewiesen. Das rezidivfreie Überleben (nur intrahepatische Rezidive) nach 1 und 3 Jahren bei den Patienten mit R1-Resektion lag bei 74% und 44% und mit R0-Resektion bei 85% und 72% (EVENO et

al., 2013). Wir konnten ähnliche Ergebnisse wie Eveno et al. beobachten. In unserer Studie kam es nur bei 11,8% der Fälle zu einer histopathologisch gesicherten R1-Resektion. Es muss jedoch hinzugefügt werden, dass bei 21,6% der Patienten der Resektionsgrad nicht bestimmt werden konnte (RX). Auch wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Resektionsgrad und dem Gesamtüberleben nachweisen (p-Wert= 0,148). Desweiteren lag die rezidivfreie Überlebensrate nach 1 und 3 Jahren bei unseren Patienten mit R0-Resektion bei 70,3% und 38%. Bei den Patienten mit R1-Resektion betrug die rezidivfreie Überlebensrate nach 1 Jahr nur noch 20%. Ein negativer Einfluss der R1-Resektion auf das rezidivfreie Überleben wurde somit auch in unserer Studie beobachtet (p-Wert= 0,009).

### 8.3.5 Chemotherapien

In unserer Studie betraf der Einsatz von Chemotherapie nur die Patientengruppen mit kolorektalen Lebermetastasen (synchron und metachron). Auch wenn der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei kolorektalen Karzinomen schon bewiesen wurde, wird ein prognostischer Vorteil bei kolorektalen Lebermetastasen weiterhin diskutiert. Schon 2002 konnten Kemeny et al. einen Vorteil der adjuvanten Chemotherapie nach Resektion von Lebermetastasen bezüglich des rezidivfreien Überlebens beobachten. Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (KEMENY et al., 2002). Im Jahr 2017 beobachteten Nishioka et al. in ihrer Studie, dass die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit einem besseren Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben korrelierte (NISHIOKA et al., 2018). Bei unserem Kollektiv erhielten die meisten Patienten eine adjuvante Chemotherapie (n=13; 56,5%). Anders als in den zuvor genannten Studien konnte ein prognostischer Vorteil der adjuvanten Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu den Patienten ohne Chemotherapie nicht nachgewiesen werden. Auch bezüglich des Gesamtüberlebens konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit adjuvanter und ohne adjuvante Chemotherapie beobachtet werden. Die Ergebnisse sind somit nicht eindeutig. Auch wenn die Wirkung der adjuvanten Chemotherapie in mehreren Studien untersucht wurde, bleibt die Effektivität aktuell noch unklar.

Auch der Nutzen der neoadjuvanten Chemotherapie wurde in unserer Studie untersucht. Eine wichtige Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie ist, die Resektion von Lebermetastasen bei primär inoperablen Patienten zu ermöglichen. Auch bei primär resektablen Lebermetastasen kann eine neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt werden, mit dem Ziel das rezidivfreie Überleben zu verlängern. Sui et al. zeigten in ihrer Studie, dass der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie mit einem signifikant längerem rezidivfreiem Überleben zusammenhing. Bezüglich des Gesamtüberlebens wurde kein signifikanter Zusammenhang beobachtet (SUI et al., 2019). Der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigte bei

unseren Patienten keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Bei noch uneinheitlichen Ergebnissen muss die Wirkung der neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen noch weiter erforscht werden. Es sollte vor allem berücksichtigt werden, ob Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie bei initial resektablen oder irresektablen Lebermetastasen erhalten haben. Dies würde genauere Hinweise bezüglich der Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben geben.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie ist, dass zahlreiche komplexe Therapieschemata bei kolorektalen Lebermetastasen eingesetzt werden können. Die Wahl des Schemas hängt von vielen Faktoren ab, wie z. B. das Tumorstadium, der Allgemeinzustand oder Unverträglichkeiten. Es muss beachtet werden, dass auch bei unseren Patienten verschiedene Therapieschemata angewendet wurden. Weitere Forschungsansätze, die nicht in dieser Arbeit untersucht wurden, wären den Einfluss der verschiedenen Schemata nach MWA und Leberteileresektion auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben zu untersuchen. Diese Untersuchungen würden dann einen genaueren Aufschluss auf die unterschiedliche Wirksamkeit der möglichen Chemotherapien geben.

#### **8.4 Vergleich mit der Radiofrequenzablation**

Die Radiofrequenzablation ist zurzeit das thermoablative Verfahren, welches weltweit am häufigsten zur Therapie von malignen Lebertumoren genutzt wird. Durch technische Fortschritte in den letzten Jahren spielt dennoch die Mikrowellenablation eine immer wichtigere Rolle in der Behandlung dieser Tumoren (DONADON et al., 2016). Mehrere Studien konnten Vorteile der MWA gegenüber der RFA beobachten. Der Einsatz der RFA ist limitiert auf Tumore kleiner als 3 cm. In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch die MWA größere, gleichmäßigere Ablationsareale in kürzerer Zeit erreicht werden können. Somit können auch Tumorherde größer als 3 cm mit der MWA vollständig abladiert werden (LEUNG et al., 2015; VOGL et al., 2015; VOGL et al., 2017). Dies wurde ebenfalls in unserer Studie beobachtet. Eine vollständige Ablation konnte bei allen Tumorherden größer als 3 cm (n=6) erreicht werden.

Postoperative Komplikationsraten von 19,8% bis 32,4% konnten bei simultaner RFA und Leberteileresektion beobachtet werden (PAWLIK et al., 2003; PETROU et al., 2015). In unserer Studie konnte eine leicht höhere Komplikationsrate von 39,2% ermittelt werden.

Auch die Operationsdauer wurde verglichen. Studien konnten zeigen, dass die MWA in kürzerer Zeit als die RFA eine vollständige Ablation erreicht (VOGL et al., 2017). Dennoch



hängt die Operationsdauer beim Kombinationsverfahren von der MWA bzw. RFA sowie von der Resektion ab. Die mediane Operationsdauer betrug in verschiedenen Studien über RFA und Leberteileresektion 180 min bis 280 min (PAWLIK et al., 2003; PETROU et al., 2015; ZHANG et al., 2014). Eine vergleichbare mediane Operationsdauer konnte bei unseren Patienten nachgewiesen werden (183 min). Wichtig ist jedoch zu erwähnen, dass eine deutlich kürzere mediane Operationsdauer von 136 min bei unseren Patienten mit laparoskopischer Operation beobachtet wurde.

Mehrere Studien untersuchten das Outcome der Patienten nach kombinierter RFA und Leberteileresektion bei malignen Leberläsionen. In der Studie von De Jong et al. wurde eine Rezidivrate von 67,2% nach RFA und Leberteileresektion bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen beobachtet. Das rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren lag bei 24,2% (DE JONG et al., 2011). Bei unseren Patienten wurde ein besseres rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren beobachtet. Die Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen wiesen ein rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren von 40,9% auf. Bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen lag dieses bei 30%. Weitere Studien untersuchten das rezidivfreie Überleben der Patienten mit HCC. Bei Zhang et al. betrug dieses nach 1 und 3 Jahren 60,5% und 37,7% (ZHANG et al., 2014). Vergleichbare Werte konnten bei unseren Patienten mit HCC beobachtet werden. Diese zeigten eine rezidivfreie Überlebensrate nach 1 und 3 Jahren von jeweils 66,7% und 33,3%.

Auch das Gesamtüberleben wurde untersucht. Sasaki et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Überlebensrate nach 1 und 3 Jahren nach RFA und Leberteileresektion bei kolorektalen Lebermetastasen bei jeweils 92,7% und 52,6% lag (SASAKI et al., 2016). Bei unseren Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen wurden ähnliche Überlebensraten beobachtet. Diese betragen nach 1 und 3 Jahren bei den Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen 86,7% und 64,2% und bei den Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen 75% und 37,5%. In der Studie von Huang et al. wurde das Gesamtüberleben der Patienten mit HCC untersucht. Die 1- und 3-Jahres-Überlebensrate nach kombinierter RFA und Leberteileresektion lag bei 86,3% und 66,6% (HUANG et al., 2020). Ein schlechteres Gesamtüberleben wurde bei unseren Patienten mit HCC beobachtet. Eine Überlebensrate nach 1 und 3 Jahren von jeweils 66,7% und 50% konnte nachgewiesen werden. Dies kann jedoch durch eine hohe Anzahl an Todesfällen noch während des Krankenhausaufenthaltes (n=3) sowie eine meist fortgeschrittene Erkrankung in der Gruppe der Patienten mit HCC erklärt werden. Eine größere Fallzahl würde genauere Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens liefern und somit einen besseren Vergleich mit dem Gesamtüberleben nach RFA und Leberteileresektion ermöglichen.

Die kombinierte RFA und Leberteilresektion ist ein sicheres Verfahren zur Therapie von multifokalen malignen Lebertumoren (DE JONG et al., 2011; PAWLIK et al., 2003; ZHANG et al., 2014). Dennoch zeigt auch das Kombinationsverfahren der MWA und Leberteilresektion vielversprechende Ergebnisse. Vor allem der erfolgreiche Einsatz der MWA bei Tumorherden größer als 3 cm stellt einen großen Vorteil gegenüber der RFA dar. Des Weiteren sind die kürzere Ablationsdauer und der niedrigere „*heat-sink*“-Effekt wichtige Eigenschaften der MWA. Die Ergebnisse bezüglich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in unserer Studie ähnelten denen verschiedener Studien über RFA und Leberteilresektion. Ein klarer Vorteil konnte keiner Methode zugesprochen werden. Mehr komparative Studien zwischen diesen beiden Kombinationsverfahren würde es ermöglichen, exaktere Aussagen über rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben zu treffen.

## 8.5 Schlussfolgerung

Das Kombinationsverfahren der MWA und Leberteilresektion erscheint im Vergleich zu den anderen Therapieverfahren bei malignen Lebertumoren als eine sichere Behandlungsmethode mit potenziell kurativem Ansatz. Hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse bezüglich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Der Zustand des Leberparenchyms sowie der MELD-Score erwiesen sich als wichtige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. Auch der Grad der Resektion hatte einen wesentlichen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Ein besonderer Vorteil dieses Kombinationsverfahrens ist, dass es zu weniger funktionellem Leberparenchymverlust kommt. Dadurch kann ein ausreichender *future liver remnant (FLR)* gesichert werden und die Gefahr eines postoperativen Leberversagens (*Post Hepatectomy Liver Failure – PHLF*) reduziert werden. Unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes können primär inoperable Patienten mit Lebertumoren mittels der Kombinationstherapie sicher behandelt werden.

## 9. Literaturverzeichnis

1. (2012) EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56:908-943
2. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 3.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>;
3. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA (2004) Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 239:818-825; discussion 825-817
4. Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ (2019) Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs* 79:665-674
5. Albertsmeier M, Stintzing S, Guba M, Werner J, Angele M (2015) [Multimodal treatment of colorectal liver metastases]. *MMW Fortschr Med* 157:47-49
6. Angelsen JH, Horn A, Eide GE, Viste A (2014) Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World J Surg Oncol* 12:127
7. Ansari D, Andersson R (2012) Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors. *World J Gastroenterol* 18:1003-1008
8. Attwa MH, El-Etreby SA (2015) Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 7:1632-1651
9. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Pedziwiatr M, Mitus JW, Storman D, Swierz MJ, Kleijnen J (2019) Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
10. Balogh J, Victor D, 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Bektour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour HP, Jr. (2016) Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 3:41-53
11. Barabino M, Gatti A, Santambrogio R, Polizzi M, Luigiano C, Opocher E (2017) Intraoperative Local Ablative Therapies Combined with Surgery for the Treatment of Bilobar Colorectal Liver Metastases. *Anticancer Res* 37:2743-2750
12. Bennink RJ, Dinant S, Erdogan D, Heijnen BH, Straatsburg IH, van Vliet AK, van Gulik TM (2004) Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. *J Nucl Med* 45:965-971
13. Benson AB, 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, Are C, Brown DB, Chang DT, Covey AM, Hawkins W, Iyer R, Jacob R, Karachristos A, Kelley RK, Kim R, Palta M, Park JO, Sahai V, Scheffter T, Schmidt C, Sicklick JK, Singh G, Sohal D, Stein S, Tian GG, Vauthey JN, Venook AP, Zhu AX, Hoffmann KG, Darlow S (2017) NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 15:563-573
14. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, Collins BT, Ponder TB, Bieneman BK, Di Bisceglie AM (2006) Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:361-368
15. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J (2005) Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology* 237:123-131
16. Brace CL, Laeseke PF, Sampson LA, Frey TM, van der Weide DW, Lee FT, Jr. (2007) Microwave ablation with multiple simultaneously powered small-gauge triaxial antennas: results from an in vivo swine liver model. *Radiology* 244:151-156
17. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, Pawlik TM, Gores GJ (2014) Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 60:1268-1289

18. Bruix J, Sherman M (2011) Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53:1020-1022
19. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G (2017) Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:56-66
20. Budjan J, Schoenberg SO, Attenberger UI (2017) [CT and MRI of the liver: when, what, why?]. *Radiologe* 57:366-372
21. Campos-da-Paz M, Dórea JG, Galdino AS, Lacava ZGM, de Fatima Menezes Almeida Santos M (2018) Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches. *Recent Pat Biotechnol* 12:269-279
22. Chow FC, Chok KS (2019) Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* 11:150-172
23. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A (2016) Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Exp Biol Med (Maywood)* 241:1639-1652
24. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P (2006) Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101:513-523
25. Czauderna C, Marquardt JU, Galle PR, Wörns MA (2017) Das hepatozelluläre Karzinom. *Der Internist* 58:469-479
26. D'Souza M M, Sharma R, Mondal A, Jaimini A, Tripathi M, Saw SK, Singh D, Mishra A, Tripathi RP (2009) Prospective evaluation of CECT and 18F-FDG-PET/CT in detection of hepatic metastases. *Nucl Med Commun* 30:117-125
27. Dahiya D, Wu TJ, Lee CF, Chan KM, Lee WC, Chen MF (2010) Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience. *Surgery* 147:676-685
28. Davies C, Schick B, Kronsbein H, Hendus J (1999) Meningeales Hämangioperizytom mit Lebermetastase. *HNO* 47:183-187
29. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, Bennink RJ, van Gulik TM (2010) Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 14:369-378
30. de Jong MC, van Vledder MG, Ribero D, Hubert C, Gigot JF, Choti MA, Schulick RD, Capussotti L, Dejong CH, Pawlik TM (2011) Therapeutic efficacy of combined intraoperative ablation and resection for colorectal liver metastases: an international, multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 15:336-344
31. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205-213
32. Donadon M, Solbiati L, Dawson L, Barry A, Sapisochin G, Greig PD, Shiina S, Fontana A, Torzilli G (2016) Hepatocellular Carcinoma: The Role of Interventional Oncology. *Liver Cancer* 6:34-43
33. D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, Cercek A, Gewirtz AN, Chou JF, Capanu M, Kingham TP, Fong Y, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR, Kemeny N (2015) Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 261:353-360
34. Eisele RM, Denecke T, Glanemann M, Chopra SS (2014) [Minimal-invasive microwave coagulation therapy for liver tumours: laparoscopic and percutaneous access]. *Zentralbl Chir* 139:235-243

35. Eisele RM (2016) Advances in local ablation of malignant liver lesions. *World J Gastroenterol* 22:3885-3891
36. Eng OS, Tsang AT, Moore D, Chen C, Narayanan S, Gannon CJ, August DA, Carpizo DR, Melstrom LG (2015) Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience. *J Surg Oncol* 111:410-413
37. Eveno C, Karoui M, Gayat E, Luciani A, Auriault ML, Kluger MD, Baumgaertner I, Baranes L, Laurent A, Tayar C, Azoulay D, Cherqui D (2013) Liver resection for colorectal liver metastases with peri-operative chemotherapy: oncological results of R1 resections. *HPB (Oxford)* 15:359-364
38. Freedman J, Nilsson H, Jonas E (2015) New horizons in ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepat Oncol* 2:349-358
39. Gäbelein G, Glanemann M (2019) Synchrone kolorektale Lebermetastasen – kurative Konzepte. *Zentralbl Chir* 144:433-436
40. Gao J, Xie L, Yang WS, Zhang W, Gao S, Wang J, Xiang YB (2012) Risk factors of hepatocellular carcinoma--current status and perspectives. *Asian Pac J Cancer Prev* 13:743-752
41. Glanemann M, Eisele R, Gäbelein G (2017) Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 11:485-505
42. Glover C, Douse P, Kane P, Karani J, Meire H, Mohammadtaghi S, Allen-Mersh TG (2002) Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 45:476-484
43. Göbel T, Blondin D, Kolligs F, Bölke E, Erhardt A (2013) [Current therapy of hepatocellular carcinoma with special consideration of new and multimodal treatment concepts]. *Dtsch Med Wochenschr* 138:1425-1430
44. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, Compton CC, Solbiati L, Gazelle GS (1998) Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 9:101-111
45. Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC (2014) Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 259:1195-1200
46. Hasegawa K, Saiura A, Takayama T, Miyagawa S, Yamamoto J, Ijichi M, Teruya M, Yoshimi F, Kawasaki S, Koyama H, Oba M, Takahashi M, Mizunuma N, Matsuyama Y, Watanabe T, Makuuchi M, Kokudo N (2016) Adjuvant Oral Uracil-Tegafur with Leucovorin for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 11:e0162400
47. Herold G, ed. (2015). *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis* (Köln, Herold).
48. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL (2006) Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 106:1624-1633
49. Hoffmann RT (2017) [Liver metastases of colorectal cancer]. *Radiologe* 57:90-96
50. Hompes D, Prevoo W, Ruers T (2011) Radiofrequency ablation as a treatment tool for liver metastases of colorectal origin. *Cancer Imaging* 11:23-30
51. Hsu CH, Shen YC, Shao YY, Hsu C, Cheng AL (2014) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 1:85-99
52. Huang Y, Song J, Zheng J, Jiang L, Yan L, Yang J, Zeng Y, Wu H (2020) Comparison of Hepatic Resection Combined with Intraoperative Radiofrequency Ablation, or Hepatic Resection Alone, for Hepatocellular Carcinoma Patients with Multifocal Tumors Meeting the University of California San Francisco (UCSF) Criteria: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol* 27:2334-2345
53. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M (2003) Risk factors

- contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 38:200-207
54. Ishak KG, Goodman Z, Stocker Z (2001) Atlas of tumor pathology: tumors of the liver and intrahepatic bile ducts).
  55. Izzo F (2003) Other thermal ablation techniques: microwave and interstitial laser ablation of liver tumors. *Ann Surg Oncol* 10:491-497
  56. Jang JH, Lee JW, Hong JT, Jin YJ (2015) Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *J Hepatocell Carcinoma* 2:123-129
  57. Kamath PS, Kim WR (2007) The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 45:797-805
  58. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, Sigurdson ER, O'Dwyer PJ, Benson AB, 3rd (2002) Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy--an intergroup study. *J Clin Oncol* 20:1499-1505
  59. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A, 3rd, Espat J, Bilbao JL, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D (2007) Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:13-23
  60. Khandani AH, Wahl RL (2005) Applications of PET in liver imaging. *Radiol Clin North Am* 43:849-860, vii
  61. Kim KH, Choi YK (2012) Long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16:98-104
  62. Kim TH, Chang JM, Um SH, Jee H, Lee YR, Lee HA, Yim SY, Han NY, Lee JM, Choi HS, Kim ES, Yu YD, Keum B, Kim MJ, An H, Park BJ, Seo YS, Kim DS, Yim HJ, Cho SB, Jeon YT, Lee HS, Chun HJ, Kim YH, Kim CD (2019) Comparison of 2 curative treatment options for very early hepatocellular carcinoma: Efficacy, recurrence pattern, and retreatment. *Medicine (Baltimore)* 98:e16279
  63. Koch-Institut R, e.V. GdeKiD (2019) Krebs in Deutschland 2015/2016.
  64. Lam VW, Ng KK, Chok KS, Cheung TT, Yuen J, Tung H, Tso WK, Fan ST, Poon RT (2008) Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 207:20-29
  65. Lam VW, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ (2012) A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 19:1292-1301
  66. Ledoux G, Amroun K, Rhaiem R, Cagniet A, Aghaei A, Bouche O, Hoeffel C, Sommacale D, Piardi T, Kianmanesh R (2021) Fully laparoscopic thermo-ablation of liver malignancies with or without liver resection: tumor location is an independent local recurrence risk factor. *Surg Endosc* 35:845-853
  67. Lee AJ, Chun YS (2018) Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chin Clin Oncol* 7:52
  68. Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y (2015) Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 102:85-91
  69. Li J, Moustafa M, Freiwald-Bibiza E, Alzudjali A, Fischer L, Nashan B (2020) Is It Feasible to Standardize a Composite Postoperative Complication Reporting System for Liver Resection? *J Gastrointest Surg* 24:2748-2755
  70. Li W, Zhou X, Huang Z, Zhang K, Luo X, Zhong J, Chen Y (2017) Short-term and long-term outcomes of laparoscopic hepatectomy, microwave ablation, and open hepatectomy for small hepatocellular carcinoma: a 5-year experience in a single center. *Hepatol Res* 47:650-657

71. Lin CW, Chen YS, Lin CC, Lee PH, Lo GH, Hsu CC, Hsieh PM, Koh KW, Bair MJ, Dai CY, Huang JF, Chuang WL, Chen YL, Yu ML (2018) Significant predictors of overall survival in patients with hepatocellular carcinoma after surgical resection. *PLoS One* 13:e0202650
72. Liu Y, Li S, Wan X, Li Y, Li B, Zhang Y, Yuan Y, Zheng Y (2013) Efficacy and safety of thermal ablation in patients with liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25:442-446
73. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S (2008) Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 47:82-89
74. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G (2012) Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:868-874
75. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J (2003) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362:1907-1917
76. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-390
77. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, Gores G (2016) Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2:16018
78. Lloyd DM, Lau KN, Welsh F, Lee KF, Sherlock DJ, Choti MA, Martinie JB, Iannitti DA (2011) International multicentre prospective study on microwave ablation of liver tumours: preliminary results. *HPB (Oxford)* 13:579-585
79. Maher B, Ryan E, Little M, Boardman P, Stedman B (2017) The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol* 72:617-625
80. Mahnken AH, König AM, Figiel JH (2018) Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofo* 190:836-846
81. Mahnken AH (2022) Leitliniengerechte Anwendung der Thermoablation beim hepatozellulären Karzinom. *Der Radiologe* 62:219-224
82. Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF (2014) Diagnose und Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom. *Dtsch Arztebl International* 111:101-106
83. Minami Y, Kudo M (2013) Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut Liver* 7:1-6
84. Morelli JN, Michaely HJ, Meyer MM, Rustemeyer T, Schoenberg SO, Attenberger UI (2013) Comparison of Dynamic and Liver-Specific Gadoteric Acid Contrast-Enhanced MRI versus Apparent Diffusion Coefficients. *PLoS One* 8:e61898
85. Navaneethan U, Lourdasamy V, Poptic E, Hammel JP, Sanaka MR, Parsi MA (2015) Comparative effectiveness of pyruvate kinase M2 in bile, serum carbohydrate antigen 19-9, and biliary brushings in diagnosing malignant biliary strictures. *Dig Dis Sci* 60:903-909
86. Neumann P-A, Nitsche U, Vogel T, Friess H, Wilhelm D (2019) Therapie des Rektumkarzinoms — ein Update. *Gastro-News* 6:28-40
87. Neumann UP, Neuhaus P, Seehofer D (2010) Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. *Dtsch Arztebl International* 107:335-342
88. Niessen C, Thumann S, Beyer L, Pregler B, Kramer J, Lang S, Teufel A, Jung EM, Stroszczyński C, Wiggermann P (2017) Percutaneous Irreversible Electroporation: Long-term survival analysis of 71 patients with inoperable malignant hepatic tumors. *Sci Rep* 7:43687
89. Nishioka Y, Moriyama J, Matoba S, Kuroyanagi H, Hashimoto M, Shindoh J (2018) Prognostic Impact of Adjuvant Chemotherapy after Hepatic Resection for Synchronous and Early Metachronous Colorectal Liver Metastases. *Dig Surg* 35:187-195

90. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Pozzo C, Cassano A, Giovannini I, Barone C (2007) Liver resection for primarily unresectable colorectal metastases downsized by chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 11:318-324
91. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA (2003) Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 10:1059-1069
92. Petitclerc L, Sebastiani G, Gilbert G, Cloutier G, Tang A (2017) Liver fibrosis: Review of current imaging and MRI quantification techniques. *J Magn Reson Imaging* 45:1276-1295
93. Petrou A, Neofytou K, Mihas C, Bagenal J, Kontos M, Griniatsos J, Felekouras E (2015) Radiofrequency ablation-assisted liver resection: a step toward bloodless liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 14:69-74
94. Philips P, Groeschl RT, Hanna EM, Swan RZ, Turaga KK, Martinie JB, Iannitti DA, Schmidt C, Gamblin TC, Martin RC (2016) Single-stage resection and microwave ablation for bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg* 103:1048-1054
95. Philips P, Scoggins CR, Rostas JK, McMasters KM, Martin RC (2017) Safety and advantages of combined resection and microwave ablation in patients with bilobar hepatic malignancies. *Int J Hyperthermia* 33:43-50
96. Pinter M, Peck-Radosavljevic M (2018) Review article: systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 48:598-609
97. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J (2000) Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89:500-507
98. Ratti F, Fiorentini G, Cipriani F, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti L (2018) Laparoscopic vs Open Surgery for Colorectal Liver Metastases. *JAMA Surg* 153:1028-1035
99. Rau HG, Schauer R, Pickelmann S, Beyer BC, Angele MK, Zimmermann A, Meimarakis G, Heizmann O, Schildberg FW (2001) [Dissection techniques in liver surgery]. *Chirurg* 72:105-112
100. Ryu T, Takami Y, Wada Y, Sasaki S, Imamura H, Ureshino H, Saitsu H (2020) Combined hepatectomy and microwave ablation for multifocal hepatocellular carcinoma: Long-term outcomes and prognostic factors. *Asian J Surg*
101. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, Brú C, Bruix J (2004) Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 40:1352-1360
102. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Kim Y, Wilson A, Gani F, Amini N, Pawlik TM (2016) Combined resection and RFA in colorectal liver metastases: stratification of long-term outcomes. *J Surg Res* 206:182-189
103. Sawatzki M, Semela D (2012) Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms. *TumorDiagnostik & Therapie* 33:10-13
104. Saxena A, Chua TC, Chu FC, Ng KM, Herle P, Morris DL (2014) Impact of treatment modality and number of lesions on recurrence and survival outcomes after treatment of colorectal cancer liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 5:46-56
105. Scherber PR, Gäbelein G, Eisele RM, Igna D, Glanemann M (2018) [Early stage liver cancer : Hepatocellular carcinoma]. *Chirurg* 89:281-288
106. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T, Nothacker M, Porschen R, Rödel C, Rösch T, Schmitt W, Wesselmann S, Pox C (2017) S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol* 55:1344-1498
107. Schönfeld I, Kraywinkel K (2018) Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 24:653-658
108. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB (2004) Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 40:472-477
109. Sharma Y, Weaver MJ, Ludwig DR, Fowler K, Vachharajani N, Chapman WC, Crippin JS (2018) Serum alpha-fetoprotein level per total tumor volume as a predictor of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection. *Surgery* 163:1002-1007



110. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M (2000) Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 89:276-284
111. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E (2012) Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 62:220-241
112. Sindram D, Lau KN, Martinie JB, Iannitti DA (2010) Hepatic tumor ablation. *Surg Clin North Am* 90:863-876
113. Stättner S, Jones RP, Yip VS, Buchanan K, Poston GJ, Malik HZ, Fenwick SW (2013) Microwave ablation with or without resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 39:844-849
114. Strasberg SM (2005) Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 12:351-355
115. Sui K, Okabayashi T, Iwata J, Morita SM, Matsumoto T, Inada R, Iiyama T, Shimada Y, Kobayashi M (2019) Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases. *Surg Technol Int* 34:208-214
116. Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, Noguchi H, Egawa H, Aoyama O, Kim H, Nagai Y, Yamaue H, Mori K, et al. (1985) Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg* 9:136-143
117. Tan GJ, Berlangieri SU, Lee ST, Scott AM (2014) FDG PET/CT in the liver: lesions mimicking malignancies. *Abdom Imaging* 39:187-195
118. Tautenhahn HM, Dahmen U, Diamantis I, Settmacher U, Zanow J (2019) [Benign liver tumors : Diagnostics and treatment]. *Chirurg* 90:1033-1046
119. Titano J, Noor A, Kim E (2017) Transarterial Chemoembolization and Radioembolization across Barcelona Clinic Liver Cancer Stages. *Semin Intervent Radiol* 34:109-115
120. Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, Bertino G, Di Carlo I (2014) What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol* 13:327-339
121. Tropea A, Biondi A, Corsaro A, Donati M, Basile F, Gruttadauria S (2014) Combined microwave thermal ablation and liver resection for single step treatment of otherwise unresectable colorectal liver metastases; a monoinstitutional experiences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18:6-10
122. Van de Wiele C, Maes A, Brugman E, D'Asseler Y, De Spiegeleer B, Mees G, Stellamans K (2012) SIRT of liver metastases: physiological and pathophysiological considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1646-1655
123. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P (2012) Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23 Suppl 7:vii41-48
124. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S, Bodelle B, Paul J, Mbalisike EC, Beeres M, Nour-Eldin NE (2015) Ablation therapy of hepatocellular carcinoma: a comparative study between radiofrequency and microwave ablation. *Abdom Imaging* 40:1829-1837
125. Vogl TJ, Nour-Eldin NA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN (2017) Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article. *Rofo* 189:1055-1066
126. Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K (2013) Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd003046
127. Weng M, Zhang Y, Zhou D, Yang Y, Tang Z, Zhao M, Quan Z, Gong W (2012) Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One* 7:e45493
128. Wirth TC, Manns MP (2020) [Liver tumors-diagnostics and treatment in 2020]. *Internist (Berl)* 61:113-114
129. Wörns MA, Koch S, Niederle IM, Marquardt JU, Nguyen-Tat M, Gamstätter T, Schuchmann M, Schulze-Bergkamen H, Galle PR, Weinmann A (2013) The impact of

- patient and tumour baseline characteristics on the overall survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Dig Liver Dis* 45:408-413
130. Wörns MA, Labenz C, Marquardt JU (2016) Gutartige Lebertumoren. *Der Gastroenterologe* 11:349-358
  131. Xu J, Zhao Y (2015) Comparison of percutaneous microwave ablation and laparoscopic resection in the prognosis of liver cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 8:11665-11669
  132. Yang Y, Chen Y, Ye F, Cao X, Xin Y, Wang Y, Lei Y, Li X, Feng D, Zhou X, Fan Q (2020) Late recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation: a multicenter study of risk factors, patterns, and survival. *Eur Radiol*
  133. Zaydfudim VM, Turrentine FE, Smolkin ME, Bauer TB, Adams RB, McMurry TL (2020) The impact of cirrhosis and MELD score on postoperative morbidity and mortality among patients selected for liver resection. *Am J Surg* 220:682-686
  134. Zhang T, Zeng Y, Huang J, Liao M, Wu H (2014) Combined resection with radiofrequency ablation for bilobar hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *J Surg Res* 191:370-378
  135. Zhang T, Wang M, Zhang X, Hu J, Dou W, Fan Q, Feng D, Liu L (2020) Analysis of the clinical efficacy of liver resection combined with adjuvant microwave coagulation for patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med* 8:585
  136. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, Ye L, Lin Q, Ren L, Ye Q, Liu T, Xu J, Qin X (2014) Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One* 9:e86543

## 10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die Unterstützung zahlreicher Personen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation in vielfältiger Weise zur Seite standen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Matthias Glanemann für die Möglichkeit der Durchführung meiner Doktorarbeit an seinem Lehrstuhl.

Weiterhin möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Gereon Gäbelein für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bedanken.

Frau Gudrun Wagenpfeil danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse meiner Dissertation.

Letztendlich bedanke ich mich herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden für die permanente Unterstützung. Ohne sie wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

---

## **11. Lebenslauf**

*Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.*

---

Tag der Promotion: 31. August 2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

Prof. Dr. med. Marcin Krawczyk