

Alternative Verfahren beim Nierenzellkarzinom

*B. Friebe, T. Bretschneider, J. Ricke, U.-B. Liehr, J. J. Wendler, H. C. Klingler,
M. Susani, S. Sevcenco*

2.1 Lokalablative, bildgeführte Verfahren bei Nierentumoren – 66

B. Friebe, T. Bretschneider, J. Ricke

- 2.1.1 Technik der Radiofrequenzablation (RFA) – 66
- 2.1.2 Technik der interstitiellen HDR-Brachytherapie – 70
- 2.1.3 Indikationen und onkologische Ergebnisse – 72
- 2.1.4 Komplikationen – 74
- 2.1.5 Kasuistik – 75
- 2.1.6 Fazit und Ausblick – 77

2.2 Irreversible Elektroporation – 77

U.-B. Liehr, J. J. Wendler

- 2.2.1 Ablationstechniken – 78
- 2.2.2 Nonthermale irreversible Elektroporation – 78
- 2.2.3 IRE-Gerätetechnik: NanoKnife-System – 80
- 2.2.4 Molekulare Wirkung der Elektroporation – 80
- 2.2.5 Durchführung der Ablation – 81
- 2.2.6 Diskussion – 83
- 2.2.7 Zusammenfassung – 87

2.3 Laparoskopisch applizierte Thermoablation beim Nierentumor – 87

H. C. Klingler, M. Susani, S. Sevcenco

- 2.3.1 Einleitung – 87
- 2.3.2 Kryoablation – 88
- 2.3.3 Radiofrequenzablation (RFA) – 90
- 2.3.4 Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) – 92
- 2.3.5 Zusammenfassung – 93

Literatur – 94

2.1 Lokalablativ, bildgeführte Verfahren bei Nierentumoren

B. Friebe, T. Bretschneider, J. Ricke

Durch die heutzutage nahezu flächendeckende Anwendung bildgebender Diagnostik wie Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) wird eine zunehmende Anzahl von Nierentumoren in einem frühen, lokal begrenzten, oft symptomlosen Tumorstadium diagnostiziert. Aus bisherigen Beobachtungsstudien weiß man, dass diese kleinen, inzidenten Nierentumoren (Small Renal Masses, SRM) einerseits zwar in bis zu 87 % maligne sind (Frank et al. 2003), andererseits jedoch meist nur sehr langsam wachsen und sehr selten metastasieren (Bosniak 1995; Bosniak et al. 1995a, 1995b), weswegen auch diese Tumoren zunehmend nierenerhaltend operiert werden. So liegen mittlerweile Daten vor, die belegen, dass die partielle Nierenresektion bei T1-Tumoren in Bezug auf Gesamtüberleben, Time-to-Progression und Lokalrezidivrate im Vergleich zur radikalen Nephrektomie gleichermaßen exzellente Ergebnisse aufweist (Campbell et al. 2009; Simmons et al. 2009). Als Nachteil der nierenerhaltenden Operation ist eine im Vergleich leicht erhöhte Komplikationsrate zu sehen (Van Poppel et al. 2007), welcher jedoch die erhaltene Nierenfunktion als Vorteil gegenüberzustellen ist, was insbesondere bei älteren Patienten ins Gewicht fällt.

Als Alternativen zur chirurgischen Behandlung stehen das Konzept der aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie bildgestützte, lokalablativ Techniken zur Verfügung. Das Konzept der aktiven Überwachung sieht im Falle kleiner, lokal begrenzter Nierenzellkarzinome ohne Größenprogredienz und mit einer geringen Metastasierungstendenz ein durch regelmäßige bildgebende Verlaufskontrollen kontrolliertes Zuwarten vor und erst im Falle einer Größenprogredienz des Tumors eine Behandlung (Rais-Bahrami et al. 2009). Eine geringe Aggressivität des Tumors sollte sowohl vor einer Watch-and-Wait-Strategie als auch vor der Anwendung eines lokalablativen Verfahrens durch die histologische Sicherung des Tumors mittels einer Stanzbiopsie bestätigt werden (Shannon et al. 2008). Obwohl die Sensitivität und Spezifität der

Stanzbiopsie renaler Raumforderungen gewöhnlicherweise hoch ist, muss jedoch beachtet werden, dass im Vergleich zu Karzinomen anderer Organe die Ergebnisse in einem relativ hohen Anteil von bis zu 20 % der Fälle unklar bleiben (Remzi und Marberger 2009).

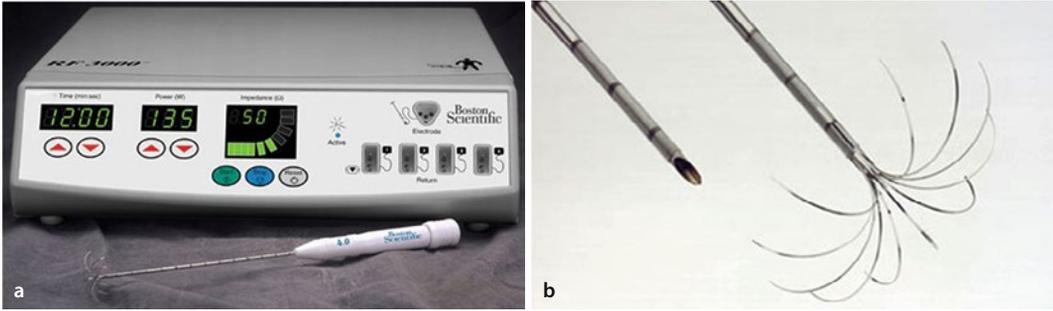
Die bildgestützten, lokalablativen Verfahren umfassen die Radiofrequenzablation (RFA), die Kryoablation, die bildgeführte interstitielle Hochdosisraten-(HDR-)Brachytherapie sowie die Mikrowellenablation, die Laserablation und die Ablation durch hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU). Im Folgenden sollen technische Aspekte, Indikationen sowie Ergebnisse der Radiofrequenzablation sowie der interstitiellen HDR-Brachytherapie vorgestellt werden.

2.1.1 Technik der Radiofrequenzablation (RFA)

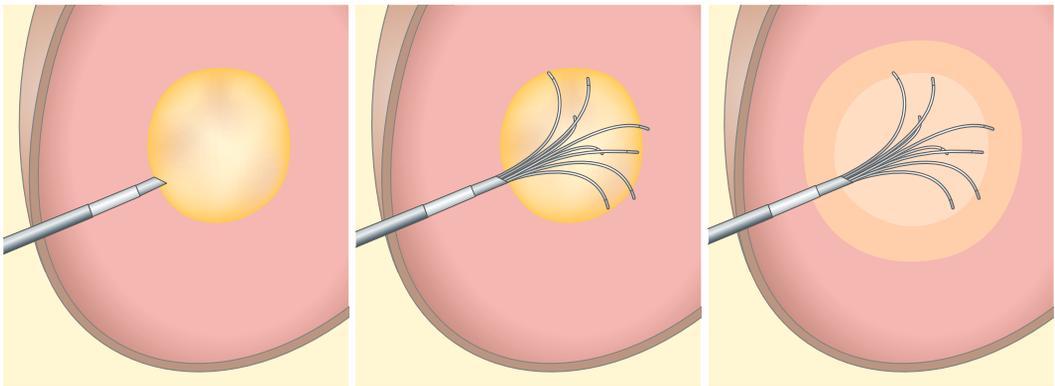
Das Prinzip der RFA beruht auf einer durch im Gewebe applizierten Wechselstrom induzierten thermischen Koagulationsnekrose im Tumorgewebe. Mittels eines zentral im Tumor platzierten RFA-Applikators können mit den heute kommerziell erhältlichen Systemen Temperaturen bis zu 100 °C oder darüber hinaus erreicht werden. Der Gewebeuntergang beginnt mit der Denaturierung von Proteinen bereits bei etwa 45–50 °C und ist bei Temperaturen um 100 °C mit dem Gewebeuntergang bis hin zur Vaporisation (Verdampfung) und zur Karbonisation (Verkohlung) von Parenchym als auch von Tumorgewebe abgeschlossen (Lounsberry et al. 1961).

Die RFA kann prinzipiell perkutan, laparoskopisch oder offen durchgeführt werden, erfolgt in der Praxis jedoch heutzutage aufgrund der sehr guten Visualisierungsmöglichkeiten durch die bildgebenden Verfahren meistens perkutan. Durch einen zusätzlichen Trokar können bei laparoskopischen Eingriffen Risikostrukturen vom Zielorgan ferngehalten werden, offene Eingriffe bieten sich im Rahmen eines operativen Eingriffs als additive Maßnahme an. Bei der perkutanen RFA erfolgt die Positionierung der RFA-Applikatoren in die vorgesehene Zielläsion analog zur interstitiellen Brachytherapie unter CT- oder Magnetresonanztomographie (MR-)

2.1 · Lokalablativ, bildgeführte Verfahren bei Nierentumoren



■ **Abb. 2.1 a,b** RFA-Generator mit RFA-Applikator (a) und Schirmchenelektrode in geschlossenem und ausgefahrenem Zustand (b). (Mit freundlicher Genehmigung von Fa. Boston Scientific)



■ **Abb. 2.2** Platzierung einer Tannenbaumelektrode unmittelbar vor der Zielläsion mit anschließendem Ausfahren der multiplen Elektroden im Gewebe

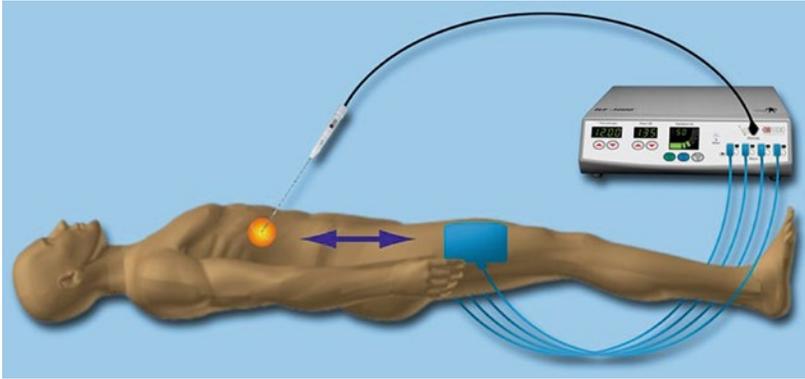
Fluoroskopie und unter Analgosedierung mit Fentanyl und Midazolam i.v. Die Zielläsionen werden dabei im Gegensatz zur interstitiellen Brachytherapie nicht in Seldinger-Technik, sondern direkt mit dem Radiofrequenz-(RF-)Applikator punktiert. Neben monopolaren RF-Elektroden werden heutzutage hauptsächlich expandierbare Schirmchen- oder Tannenbaumelektroden verwendet, welche im Gewebe in ihre Endposition ausgefahren werden müssen (■ Abb. 2.1, ■ Abb. 2.2).

Bei einer bipolaren RFA-Elektrode muss zusätzlich zur aktiven Elektrode (RFA-Applikator im Gewebe) auch eine Ableitelektrode am Patienten installiert werden, üblicherweise am Oberschenkel des Patienten (■ Abb. 2.3).

Im Falle kleiner Raumforderungen, die unter CT-Fluoroskopie nur unzureichend visualisiert werden können, kann die Applikation der Katheter

unter MR-Fluoroskopie erfolgen, wofür ein offener MRT aufgrund seines weiten Zugangs von lateral besonders gut geeignet ist (■ Abb. 2.4, ■ Abb. 2.5). Die Punktionsnadel bzw. der RF-Applikator kann hierbei im interaktiven Modus mit schneller, kontinuierlicher MR-Bildgebung aufgrund des durch die Metallnadel entstehenden Auslöschungseffekts gut visualisiert werden, wobei zur korrekten Orientierung während der Punktation eine 2. und/oder 3. Ebene jeweils senkrecht zur Nadeleintrittsebene akquiriert werden kann (■ Abb. 2.6).

Physikalisch betrachtet, wird die Hitze im Gewebe dadurch verursacht, dass die Ionen im Gewebe dem induzierten Wechselstrom folgen und es dabei zu Reibungswärme kommt, welche die Nekrose verursacht. Das Ausmaß der erzielten Nekrose ist dabei abhängig von der Impedanz des Gewebes und steigt bei Erreichen einer vollständigen Nekrose bis hin



■ **Abb. 2.3** Anordnung eines RF-Applikators mit aktiver Elektrode im Gewebe und Ableitelektrode am Oberschenkel. (Mit freundlicher Genehmigung von Fa. Boston Scientific)



■ **Abb. 2.4** Offener 1-Tesla-Magnetresonanztomograf (Fa. Philips Medical, Niederlande) mit weitem Zugang von lateral. Ein in unmittelbarer Nähe platzierter Bildschirm ermöglicht das fluoroskopische Monitoring der Intervention

zur Verkohlungs stark an, womit der Strom zum Erliegen kommt. Bereits mit einer Temperatur von etwa 50–52 °C können so binnen 2–6 min irreversible zytotoxische Effekte erzielt werden.

Da die im Gewebe deponierte Energie umgekehrt proportional zum Quadrat des Abstandes zur RFA-Nadel ist, verliert das Gewebe bereits in kurzer Distanz zur RFA-Nadel deutlich an Hitze. Hieraus resultiert, dass eine Nekrosezone von maximal 5 cm erreicht werden kann, was ihren Einsatz an größeren Tumoren einschränkt. Zusätzlich steigen durch

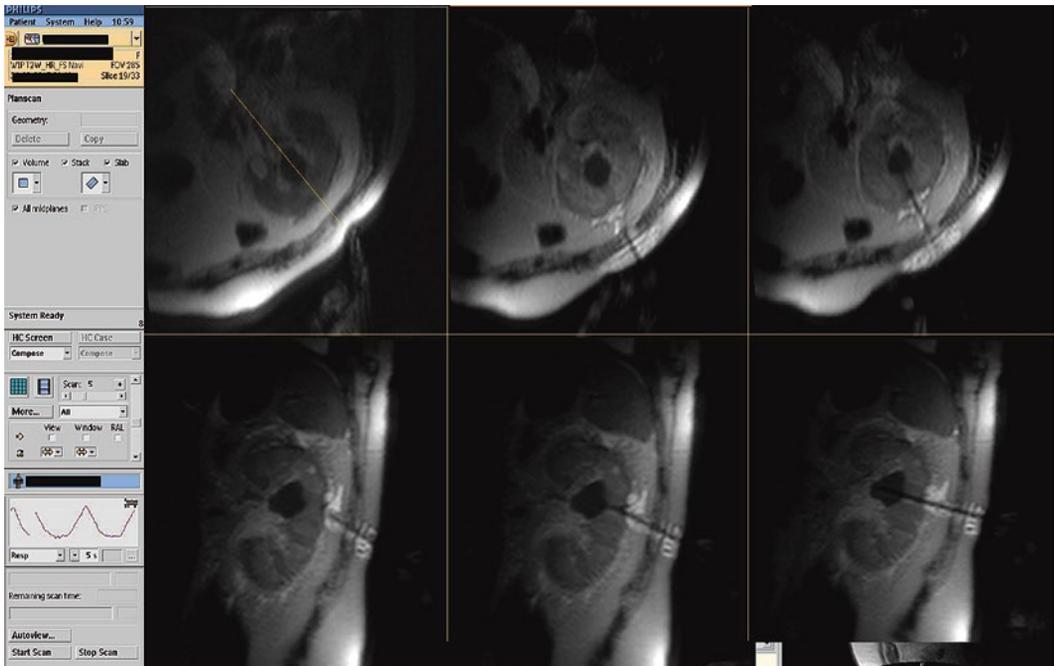
die eintretende Nekrose die Impedanz und damit die Leitfähigkeit des Gewebes, wodurch der Stromfluss letztlich zum Erliegen kommt. Eine mehrmalige Ablation in der gleichen oder in mehreren Therapiesitzungen zur Behandlung größerer Tumoren ist jedoch prinzipiell möglich.

Als weitere Limitation der RFA ist zu nennen, dass das Ausmaß der erzielten Nekrose erheblich vom Blutfluss benachbarter Gefäße beeinflusst wird. Befinden sich diese Gefäße in der Nähe des zu koagulierenden Tumors, so kommt es durch den

2.1 · Lokalablativ, bildgeführte Verfahren bei Nierentumoren



▣ **Abb. 2.5** Freihändiges Platzieren eines Katheters zur bildgeführten lokalen Ablation unter MR-Fluoroskopie. MR-fluoroskopisches Monitoring mittels eines MR-kompatiblen Bildschirms in unmittelbarer Nähe des Gerätes (↓)



▣ **Abb. 2.6** Interaktiver MR-Fluoroskopie-Modus bei interstitieller HDR-Brachytherapie eines Nierenzellkarzinoms. Akquisition T2-gewichteter Single-Shot-Bilder axial (obere Bildreihe) und koronar (untere Bildreihe) mit 1 Bild/s. Während des schrittweisen Vorführens der Punktionsnadel (Bildfolge von links nach rechts) wird die Bildakquisitionsebene auf die Lage der Punktionsnadel und des Tumors angepasst

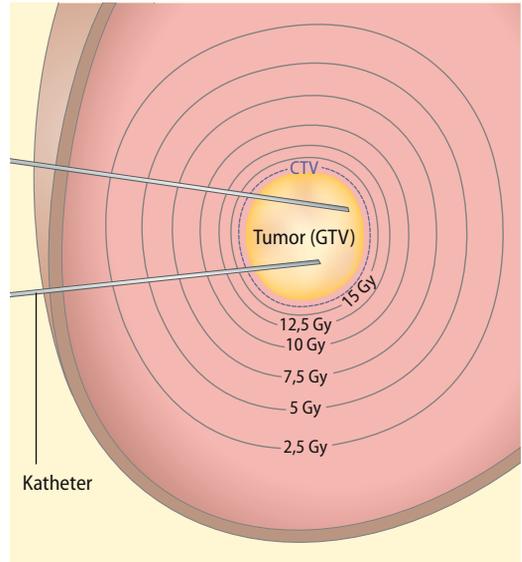
Blutfluss zu einem Wärmeabtransport und einem sog. Abkühlungseffekt (Heat Sink Effect). Beim Nierenzellkarzinom ist die RFA somit bei Tumoren in der Nähe des Hilus oder des Nierenbeckenkelchsystems nur eingeschränkt einsetzbar.

2.1.2 Technik der interstitiellen HDR-Brachytherapie

Kennzeichnend für die brachytherapeutische, divergente Radiatio ist der steile Dosisabfall jenseits des Zielvolumens, wodurch das umgebende Gewebe und die benachbarten Risikoorgane signifikant weniger strahlenexponiert werden. Im Zentrum der Bestrahlung hingegen können sehr hohe Einzeitdosen bis zu über 100 Gy erreicht werden. Wegbereitend für den heutzutage weitverbreiteten Einsatz der Brachytherapie war die Einführung des sog. Nachladeverfahrens (Afterloading) durch Henschke et al. (1964). Dadurch konnte erstmals das Problem der Strahlenbelastung des applizierenden Personals bei der manuellen Applikation radioaktiver umschlossener Strahlenträger gelöst werden. Beim Afterloading werden sekundär zu beladende, d. h. zunächst inaktive Applikatoren nahe an (Kontakttherapie) oder in den Tumor (interstitielle Brachytherapie) verbracht und dann sekundär durch das Nachladegerät mit der Strahlenquelle beladen.

Die Dosisverteilung bei der Brachytherapie ist eine Funktion der Verweildauer der Strahlenquelle an den definierten Haltepositionen innerhalb des Applikators. Durch die Modifikation der Haltezeiten kann ein exakter Bestrahlungsplan kalkuliert werden (Wannenmacher et al. 2013). Durch die räumlich individuelle Lage der Applikatoren im Tumor erfolgt die Bestrahlung im Gegensatz zur Konvergenzbestrahlung divergierend (■ Abb. 2.7). Je nach Dosisleistung wird die Brachytherapie als kontinuierliche Low Dose Rate (LDR, 0,4–2 Gy/h), als Medium Dose Rate (MDR, >2–12 Gy/h) oder als High Dose Rate (HDR, >12 Gy/h) durchgeführt. Als Strahlenquelle bei der HDR-Brachytherapie wird derzeit vorzugsweise ¹⁹²Iridium verwendet.

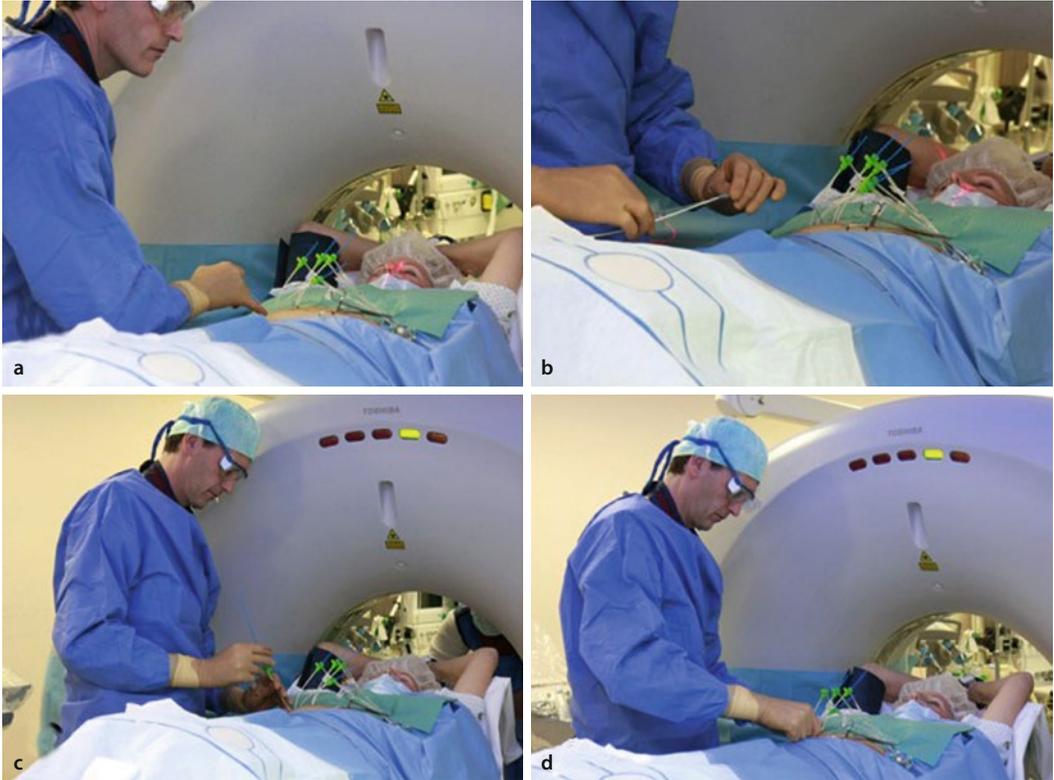
Die Positionierung der zunächst inaktiven, sekundär zu beladenden Brachytherapiekatheter in das vorgesehene Zielorgan zur späteren Aufnahme der Strahlenquelle kann bei der bildgeführ-



■ **Abb. 2.7** Schematische Bestrahlungsplanung eines Tumors mit 2 einliegenden Brachytherapiekathetern. Steiler Dosisabfall vom Zielvolumen (Clinical Target Volume, CTV) hin zur Peripherie unter Schonung von Risikoorganen und der Peripherie. Das CTV entspricht dem Gross Tumor Volume (GTV, makroskopisch sichtbarer Teil des Tumors) plus einem wenige Millimeter schmalen Sicherheitsabstand mit potenzieller mikroskopischer Tumorausbreitung

ten Brachytherapie genau wie bei der RFA unter CT- oder MR-Fluoroskopie vorgenommen werden. Als Brachytherapiekatheter können lange, hydrophil beschichtete 6-F-Angiographieschleusen verwendet werden (Radiofocus, Fa. Terumo, Japan), welche in Seldinger-Technik mittels einer Koaxialnadel und eines steifen angiographischen Führungsdrahtes (Amplatz, Fa. Boston Scientific, USA) in die Zielläsion gebracht werden. Die Angiographieschleuse dient schließlich zur Aufnahme eines Brachytherapiekatheters und wird mittels einer Hautnaht fixiert (■ Abb. 2.8). Analog zur RFA muss während des Eingriffs eine intravenöse Analgosedierung, beispielsweise mit Fentanyl und Midazolam, erfolgen.

Nach Positionierung der Brachytherapiekatheter im Tumorumfang wird ein kontrastmittelgestütztes Planungs-CT oder eine MRT akquiriert. Ein Spiral-CT oder MRT in Atemanhalte-technik mit einer Schichtdicke von 5 mm oder weniger wird empfohlen. Dieser Datensatz dient zur Determinie-



■ **Abb. 2.8 a–d** Ablauf der interstitiellen ^{192}Ir -HDR-Brachytherapie. **a** CT-fluoroskopische Punktion einer Zielläsion im linken Leberlappen, **b** Nach Entfernen der Punktionsnadel erfolgt die Einbringung einer Angiographieschleuse in die Zielläsion in Seldinger-Technik, d. h. mit einem angiographischen Führungsdraht als Führungshilfe, **c** Bestücken der Schleuse mit dem Brachytherapiekatheter, **d** Fixierung der Schleuse mit einliegendem Katheter mittels Hautnaht

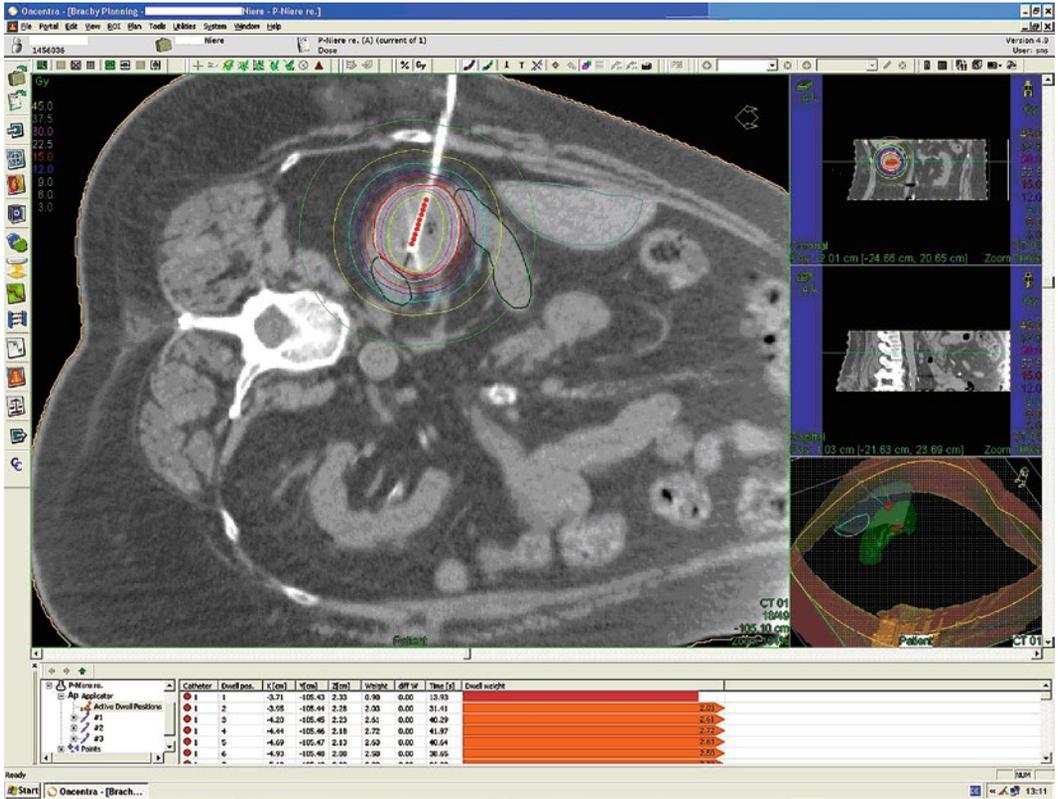
rung der Katheterpositionen in ihrer endgültigen Beziehung zur Tumorausdehnung.

Die Katheterpositionen werden als Koordinaten (x, y, z) in ein Bestrahlungssystem eingegeben. Anhand von Referenzpunkten werden für jeden einzelnen Katheter die Abstände zum Tumorrand koordiniert. Für ein HDR-Brachytherapiesystem wird ^{192}Ir mit 10-Ci-Aktivität (Ci: Curie) verwendet. Die Bestrahlungszeit beläuft sich, abhängig von der Größe des zu therapierenden Tumolvolumens (GTV), in der Regel auf etwa 20–40 min. Daten bezüglich der sicheren maximalen Bestrahlungsdauer sind nicht verfügbar, in unserer Klinik wird im Rahmen der üblichen Standarddosen bei sehr großen Zielvolumina die Bestrahlungszeit auf etwa 90 min begrenzt. Gegebenenfalls werden unterexponierte Tumoranteile in einer zweiten Sitzung erneut behandelt. Unter idealen Bedingungen sollten 100 %

(D100) des Zielvolumens (GTV + wenige Millimeter schmaler Sicherheitssaum unter Berücksichtigung einer potenziell mikroskopischen Tumorausbreitung = CTV) von der verschriebenen Dosis erfasst werden (■ Abb. 2.9). Im Anschluss an die Bestrahlung werden die Katheter unter simultaner Applikation von Gelfoam in den Stichkanal entfernt.

Die Vorteile der interstitiellen Brachytherapie liegen in der Möglichkeit, irregulär konfigurierte Tumoren ohne Größenlimitation und unabhängig von ihrer Lage zum Hilus oder Nierenbeckenkelchsystem zu behandeln, was insbesondere gegenüber anderen Ablationsverfahren wie der RFA zum Tragen kommt. Die Brachytherapie unterliegt zudem – im Gegensatz zur RFA – keinem Abkühlungseffekt.

Zum vermeintlichen Problem der Strahlensensibilität des Nierenzellkarzinoms lässt sich sagen,



■ **Abb. 2.9** Bestrahlungsplanung eines Nierenzellkarzinoms der rechten Niere über 2 Brachytherapiekatheter mittels Planungssoftware (Oncentra, Fa. Elektra, Schweden). Kaudale Anteile der Leber wurden in der Bestrahlungsplanung grün umrandet

dass das Nierenzellkarzinom aufgrund von In-vitro-Studien von Deschavanne und Fertl im Jahre 1996 als im Vergleich zu anderen Karzinomen wenig strahlensensibel gilt (Deschavanne und Fertl 1996) und dass klinische Studien entsprechend limitierte Ergebnisse zeigten (Orton und Ellis 1973; Onufrey und Mohiuddin 1985; Halperin und Harisiadis 1983). Dies trifft jedoch nicht auf die stereotaktische Bestrahlung zu, für die in aktuelleren Studien exzellente lokale Kontrollraten von bis zu 90–98 % berichtet werden (Teh et al. 2007; DiBiase et al. 1997; Lee et al. 2005; Svedman et al. 2006; Stinauer et al. 2011; Chang et al. 2005). Dies wird durch eigene, noch unveröffentlichte Ergebnisse bezüglich der einzeitigen HDR-Brachytherapie bestätigt, die darüber hinaus im Gegensatz zur Stereotaxie auch keine Größenlimitation aufweist und unabhängig von der Atemverschieblichkeit ist. Ein gutes An-

sprechen von Nierenkarzinomen auf Bestrahlung scheint also vielmehr eine Frage der Fraktionierung und Technik zu sein.

2.1.3 Indikationen und onkologische Ergebnisse

Alle lokalen Verfahren bei Nierentumoren werden bisher nur für ältere Patienten mit kleinen, inzidenten Tumoren und/oder signifikanten Komorbiditäten, für Patienten mit genetischer Prädisposition zu multiplen Tumoren, mit bilateralen Tumoren oder für Patienten, bei denen ein Risiko zum vollständigen Nierenfunktionsverlust bei Einnierigkeit besteht, empfohlen (Ljungberg et al. 2010).

Bei Nierentumoren gehört die Radiofrequenzablation zu den im Rahmen wissenschaftlicher Studien am meisten evaluierten lokalablativen Verfah-

■ **Tab. 2.1** Langzeitoutcome der RFA. (Adaptiert nach Wagstaff et al. 2014)

| Studie | Design | Patienten (n) | Alter (Jahre) | Follow-up-Zeitraum (Jahre) | Tumorgröße (cm) | LR (%) | DFS (%) | OS (%) | CSS (%) |
|----------------------|-------------------------|---------------|---------------|----------------------------|-----------------|--------|----------------|----------------|----------------|
| Psutka et al. (2013) | Retrospektiv, einarmig | 185 | 73 | 6,34 | 3 | 6,5 | 87,6 (5 Jahre) | 73,3 (5 Jahre) | 99,4 (5 Jahre) |
| Wah et al. (2013) | Retrospektiv, einarmig | 165 | 67,7 | 3,8 | 2,9 | 2,5 | 95,8 (5 Jahre) | 75,8 (5 Jahre) | 97,9 (5 Jahre) |
| Takaki et al. (2014) | Retrospektiv, zweiarmig | 21 | 71,6 | 3,4 | 4,6 | 0 | n. b. | 63 (5 Jahre) | 94 (5 Jahre) |
| Atwell et al. (2013) | Retrospektiv, zweiarmig | 222 | 68,8 | 3,2 | 1,8 | 3,2 | 93,2 (5 Jahre) | n. b. | n. b. |
| Takaki et al. (2013) | Prospektiv, einarmig | 33 | 70,7 | 1,7 | 2,9 | 0 | n. b. | 97 (1 Jahr) | 100 (1 Jahr) |

CSS krankheitsspezifisches Überleben, DFS krankheitsfreies Überleben, LR Lokalrezidivrate, n Anzahl, n. b. nicht berechenbar, OS Gesamtüberleben

ren. Zahlreiche retrospektive Studien zeigen dabei ein gutes onkologisches Outcome der RFA. So zeigte die größte bisher verfügbare, multizentrische, retrospektive Metaanalyse, die die Kryoablation und die RFA mit der partiellen Nephrektomie bei kleinen Nierentumoren (SRM) verglich (99 Studien mit insgesamt 6.417 Läsionen), eine im Vergleich mit der partiellen Nephrektomie signifikant höhere lokale Progressionsrate der Kryoablation (Response Rate [RR] = 7,45 %) und der RFA (RR = 18,23 %) gegenüber der partiellen Nephrektomie. Kein Unterschied hingegen wurde in der Häufigkeit des Auftretens neuer Metastasen gefunden (Kunkle et al. 2008).

Eine weitere retrospektive Analyse zwischen Kryoablation, RFA und partieller Nephrektomie bei T1-Nierentumoren zeigte keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben, jedoch ein längeres metastasenfreies Überleben bei partieller Nephrektomie und Kryoablation im Vergleich zur RFA (Thompson et al. 2015). Bei beiden letztgenannten Studien muss als mögliche Limitation eine Stichprobenverzerrung erwähnt werden, da

jüngere und gesündere Patienten häufiger einer partiellen Nephrektomie zugeführt werden und ältere, komorbide Patienten eher einem lokalablativen Verfahren.

Bei der Beurteilung des Therapieansprechens muss beachtet werden, dass in der Literatur uneinheitliche Kriterien hinsichtlich der lokalen Kontrolle verwendet werden (Ljungberg et al. 2010). So können eine fehlende Größenzunahme, primär bildgebende Kriterien (avaskuläre Ablationszone posttherapeutisch) oder aber auch eine posttherapeutische Biopsie zur Beurteilung herangezogen werden (Park et al. 2006; Rendon et al. 2002; Weight et al. 2008). Bei der posttherapeutischen Biopsie kann es genau wie bei der eingangs erwähnten prätherapeutischen Biopsie zu unklaren Befunden in einem nicht unerheblichen Anteil kommen (Remzi et al. 2009). ■ Tab. 2.1 zeigt einen aktuellen Überblick über das Langzeitoutcome der RFA (adaptiert nach Wagstaff et al. 2014).

Um die Ergebnisse der RFA weiter zu verbessern, kann sie bei größeren, stark perfundierten Tumoren mit einer vorherigen transarteriellen Em-

■ **Tab. 2.2** Mediane eGFR-Werte präinterventionell und postinterventionell nach dem 1., 2. und 3. Follow-up (nach 3, 6 und 9 Monaten) nach interstitieller Brachytherapie von 19 Nierenzellkarzinomen bei 17 Patienten (Signifikanzniveau 5 %)

| eGFR <2,2 ml/ sec/1,73 m ² | Min. (ml/min) | Max. (ml/min) | Median (ml/min) | SD | p-Wert |
|--|---------------|---------------|-----------------|------|--------|
| Präinterventionell | 0,65 | 1,79 | 1,44 | 0,32 | – |
| 3 Monate | 0,79 | 1,76 | 1,46 | 0,32 | 0,35 |
| 6 Monate | 0,92 | 1,68 | 1,45 | 0,32 | 0,56 |
| 9 Monate | 1,2 | 1,68 | 1,45 | 0,32 | 0,5 |

eGFR estimated glomerular filtration rate, *Min.* Minimum, *Max.* Maximum, *SD* Standardabweichung, *p-Wert* Signifikanzwert

bolisation kombiniert werden (Nakasone et al. 2012; Arima et al. 2007; Yamakado et al. 2006).

Die interstitielle Brachytherapie betreffend gibt es bereits einige Daten, welche ihre Sicherheit und Effektivität im Bereich hepatischer, aber auch extrarenaler Manifestationen belegen. So konnte neben der Anwendbarkeit der Brachytherapie bei primären und sekundären Lebermalignomen und Lungenmalignomen ihr effektiver Einsatz auch bei extrahepatischen Tumormanifestationen in einer Serie von 19 Patienten gezeigt werden (Wieners et al. 2006). Weiterhin wurde gezeigt, dass die interstitielle Brachytherapie beispielsweise bei Lebermalignomen wiederholte Male an unterschiedlichen Zielorten im gleichen oder aber auch in unterschiedlichen Organen eingesetzt werden kann (Ricke et al. 2010).

Während zukünftige prospektive, randomisierte Vergleiche zur partiellen Nephrektomie die Voraussetzung für eine weitere Verbreitung der RFA wären, so wäre dies im Bereich der interstitiellen Brachytherapie die Evaluation einer Toleranzdosis gesunden Nierenparenchyms sowie die Evaluation einer potenziellen postinterventionellen Funktionseinschränkung der Niere. Seit September 2011 konnten mit diesem Ziel bisher in einer eigenen, unveröffentlichten Studienreihe 17 Patienten (m = 12, w = 5, mittleres Alter 70 Jahre) mit insgesamt 19 Nierenzellkarzinomen mittels interstitieller Brachytherapie mit ¹⁹²Iridium behandelt werden. Die Positionierung der Katheter erfolgte unter CT- oder MR-Fluoroskopie.

Die Evaluation der Nierenfunktion erfolgte jeweils präinterventionell sowie 3, 6 und 12 Monate postinterventionell durch eine ^{99m}Tc-Mercaptoacetyltriglycin-(MAG₃-)Nierensequenzszintigraphie sowie die Bestimmung des Serumkreatininwertes und der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bildgebende Kontrollen mittels CT bzw. MRT erfolgten präinterventionell und alle 3 Monate postinterventionell. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer medianen Dosis D von 46 Gy/ml Tumorumfang kein Patient einen signifikanten Funktionsverlust der Niere innerhalb eines Zeitraumes von 12 Monaten erlitt (■ Tab. 2.2). Lediglich 2 Patienten zeigten in der MAG₃-Szintigraphie eine temporäre Einschränkung der tubulären Exkretionsrate nach 6 Monaten, welche sich im Verlauf jedoch wieder vollständig zurückbildete. Die lokale Tumorkontrolle bei einem medianen Follow-up-Zeitraum von 9 Monaten betrug 89,7 %.

2.1.4 Komplikationen

Periinterventionelle Komplikationen können entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) als Minor- und Major-Komplikationen klassifiziert werden (NCI 2009). Während analog zu den onkologischen Ergebnissen die RFA hinsichtlich ihrer Komplikationen bereits breit evaluiert worden ist, so ist dies bei der interstitiellen Brachytherapie bei Niereneingriffen bisher nicht der Fall. Hier kann ausschließlich auf initiale

■ **Tab. 2.3** Komplikationen der interstitiellen HDR-Brachytherapie bei Lebereingriffen

| Studie | Design | Patienten (n) | Interventionen (n) | PM (%) | Major (%) | Minor (%) |
|-------------------------|-----------------------------|---------------|--------------------|--------|-----------|-----------|
| Colletini et al. (2013) | Retrospektiv, monozentrisch | 32 | 38 | 0 | 2,6 | – |
| Ricke (2010) | Prospektiv, monozentrisch | 73 | 124 | 0 | 4,8 | – |
| Wieners et al. (2011) | Retrospektiv, monozentrisch | 41 | 69 | 0 | 1,5 | 8,7 |
| Tselis et al. (2013) | Retrospektiv, monozentrisch | 41 | 59 | 0 | 5,0 | 15,2 |

Major Major-Komplikationen, *Minor* Minor-Komplikationen, *n* Anzahl, *PM* periinterventionelle Mortalität

Machbarkeitsstudien sowie auf die Literatur bei Lebereingriffen verwiesen werden. Die in der Literatur verfügbaren Daten über Lebereingriffe können hierbei lediglich als Hinweise darauf gelten, was an allgemeinen Komplikationen bei Niereneingriffen möglicherweise zu erwarten wäre. Einschränkend ist hier insbesondere eine bisher unbekannte Toleranzdosis gesunden Nierengewebes sowie die im Vergleich zur Leber anderen anatomischen Risikostrukturen (Ureter, Nierenbecken etc.) zu nennen.

Major-Komplikationen bei Lebereingriffen umfassen hauptsächlich transfusionsbedürftige Blutungen, Ulzera des Gastrointestinaltraktes sowie – etwas seltener – infektionsbedingte Komplikationen wie Abszesse oder Sepsis. Minor-Komplikationen umfassen Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Fieber (■ Tab. 2.3).

Im Zusammenhang mit periprozeduralen Blutungen ist zu beachten, dass beim Entfernen der Brachytherapiekatheter ein schrittweises Entfernen des Katheters unter gleichzeitigem Ausstopfen des Stichkanals mit Gelfoam ein hohes Maß an Kontrolle erlaubt und daher bei der Brachytherapie des Nierenzellkarzinoms ebenfalls Anwendung finden sollte.

Bei den oben erwähnten 17 mittels interstitieller Brachytherapie behandelten Nierenzellkarzinompatienten kam es bei 1 Patienten zu einer interventionsbedürftigen Blutung einer Interkostalarterie. Bei Lebereingriffen beobachtete Minor-Komplikationen wie postinterventionelle Übelkeit und Er-

brechen, asymptomatische Pleuraergüsse oder nicht behandlungsbedürftige Pneumothoraxe traten in dieser Serie bei keinem Patienten auf. Besondere Erwähnung verdient, dass unserer Erfahrung nach auch eine erhebliche Komorbidität und ein hohes Lebensalter keine Kontraindikationen für eine Brachytherapie darstellen.

Bezüglich der RFA liegen zahlreiche, überwiegend retrospektive Studien vor, die ihr periprozedurales Outcome untersucht haben (Wah et al. 2014). So betrug die durchschnittliche Rate von Major-Komplikationen bei 222 Patienten in 10 Jahren 4,3 % (n = 10), wovon 3 Komplikationen Grad 2 und 7 Komplikationen Grad 3 nach der Clavien-Dindo-Klassifikation entsprachen (Atwell et al. 2013; Dindo et al. 2004). Die häufigsten Major-Komplikationen waren hier Ureterstrikturen (n = 3). Jeweils 1-mal kam es zu einem postinterventionellen Abszess, zu einer arteriovenösen Fistel, zu einer Ureterverletzung, zu einem Hämatom, zu einer Nervenverletzung, zu Bluthochdruck sowie zu Vorhofflimmern. Minor-Komplikationen wurden in dieser Serie nicht beobachtet, sie reichten in einer Metaanalyse von Wagstaff von 5–16 % (Wagstaff et al. 2014; ■ Tab. 2.4).

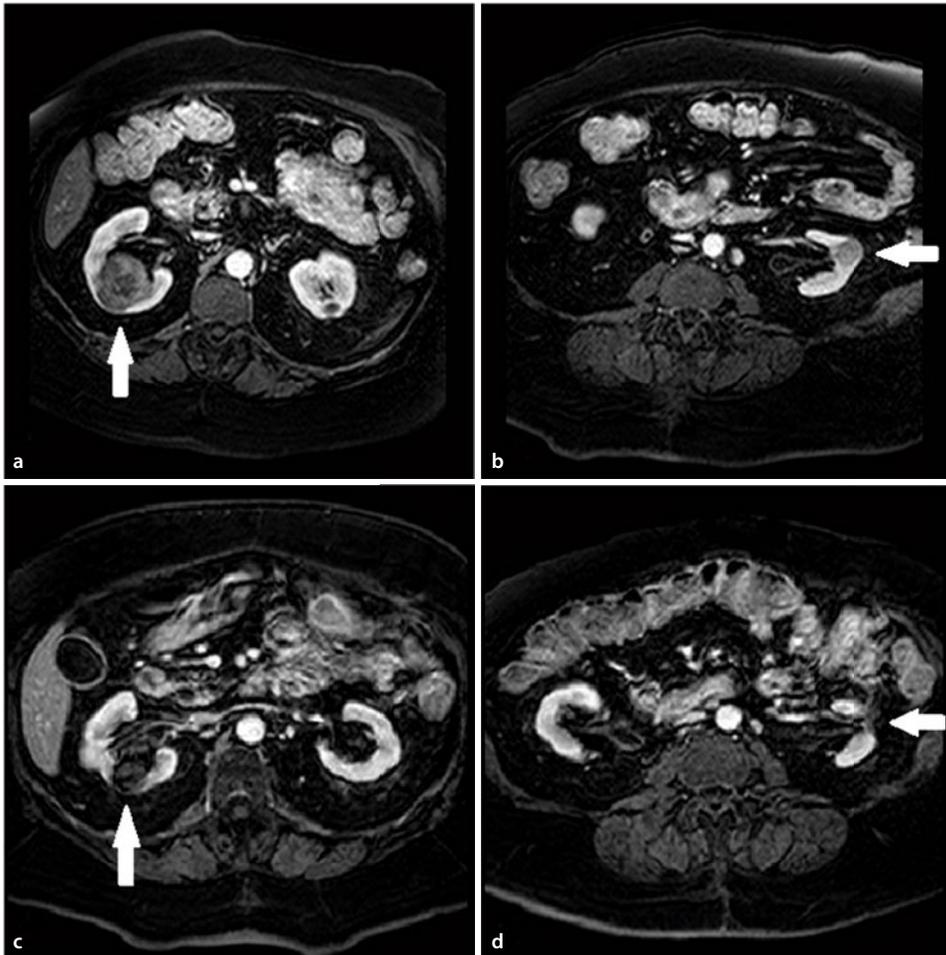
2.1.5 Kasuistik

Im Folgenden soll der Fall einer 73-jährigen Patientin mit einem bilateralen Nierenzellkarzinom vor-

■ **Tab. 2.4** Major- und Minor-Komplikationen der perkutanen RFA von Nierentumoren

| Studie | Design | Patienten (n) | Alter (Jahre) | PM (%) | Major (%) | Minor (%) |
|----------------------|-------------------------|---------------|---------------|--------|-----------|-----------|
| Wah et al. (2013) | Retrospektiv, einarmig | 165 | 67,7 | 0 | 6,7 | 7,3 |
| Takaki et al. (2014) | Retrospektiv, zweiarmig | 21 | 71,6 | – | 8,0 | 16,0 |
| Atwell et al. (2013) | Retrospektiv, zweiarmig | 222 | 68,8 | n. b. | 4,3 | n. b. |
| Takaki et al. (2013) | Prospektiv, einarmig | 33 | 70,7 | 0 | – | 9,1 |

Major Major-Komplikationen, Minor Minor-Komplikationen, n Anzahl, n. b. nicht berechenbar, PM periinterventionelle Mortalität



■ **Abb. 2.10 a–d** Präinterventionelle MR-Bildgebung (T1-gewichtete 3-D-Gradientenechosesequenzen-(GRE-)Sequenz mit Kontrastmitteldynamik [Gadovist]). a Über 4 cm großes, kelchsystemnahes Nierenzellkarzinom (↑), b unter 2 cm großes, peripheres, kortikales Nierenzellkarzinom (←), c vollständige Remission 2½ Jahre nach den Interventionen mit Darstellung einer avaskulären Postablationszone nach interstitieller HDR-Brachytherapie (↑), d residuale Narben nach bildgeführter RFA (←)

gestellt werden. Als Begleiterkrankungen bestanden ein Diabetes mellitus Typ 1, eine diabetische Nephropathie sowie eine chronische Niereninsuffizienz Stadium 4 mit einem Serumkreatininwert von 290 µmol/l. Die Karzinome waren symptomlos und zufällig bei einer CT-Untersuchung entdeckt worden. Aufgrund des relativ hohen Alters, der stark eingeschränkten Nierenfunktion sowie des bilateralen Befalls wurde ein lokalablatives Konzept gewählt. In der rechten Niere wurde bei einem über 4 cm großen, kelchsystemnahen Tumor eine einzeitige, CT-gestützte, interstitielle Brachytherapie durchgeführt. In der linken Niere wurde bei einem kortikalen, unter 2 cm großen Tumor eine CT-gestützte, einzeitige RFA durchgeführt. **■** Abb. 2.10 zeigt die präinterventionell angefertigten, kontrastmittelgestützten, dynamischen MRT-Bilder (**■** Abb. 2.10 a, b) sowie Verlaufsbilder 2½ Jahre nach den Interventionen mit einer kompletten Remission (**■** Abb. 2.10 c, d, Pfeile).

2.1.6 Fazit und Ausblick

Lokalablativ bildgestützte Verfahren stellen heute in der Behandlung des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms (T1 und T2) eine sinnvolle therapeutische Alternative mit gutem onkologischem Outcome dar, wenn eine chirurgische Therapie nicht möglich oder nicht gewünscht ist. Richtig angewandt, profitieren die Patienten von der im Vergleich zur Chirurgie schonenden und komplikationsarmen Methode sowie von der Erhaltung der Nierenfunktion bei – soweit sich dies bei aktuell noch geringen Fallzahlen und im Vergleich kürzeren Nachbeobachtungszeiträumen quantifizieren lässt – vergleichbaren onkologischen Ergebnissen.

Die am weitesten verbreitete und wissenschaftlich am besten evaluierte Methode ist die RFA. Bei kleinen, inzidenten und symptomlosen Tumoren (SRM) stellt sie immer dann eine gute Alternative dar, wenn Kontraindikationen gegen eine Operation bestehen oder wenn diese ebenso wie eine Strategie der aktiven Überwachung abgelehnt wird.

Größere Tumoren (>5 cm) und/oder Tumoren mit Nähe zum Nierenbeckenkelchsystem können

mit der RFA nicht sicher ablatiert werden. In diesen Fällen kann möglicherweise mit der interstitiellen CT- oder MR-gestützten HDR-Brachytherapie mit Iridium 192 eine sichere und effektive Tumorkontrolle erreicht werden. Die Sicherheit dieser Methode ist in der Leber bereits in zahlreichen Studien bewiesen, bedarf aber hinsichtlich des Nierenzellkarzinoms noch einer intensiven Evaluation, insbesondere in Bezug auf die Ermittlung einer Toleranzdosis gesunden Nierengewebes.

Neben anderen bereits existierenden lokalablativen Verfahren (z. B. Kryoablation, Laserablation, Mikrowellenablation) werden sicherlich auch in Zukunft noch weitere, andersartige Verfahren entwickelt werden, um den Patienten das für ihre Situation bestmögliche Verfahren anzubieten. An dieser Stelle sei die irreversible Elektroporation (IRE) als neues, nichtthermisches Verfahren genannt, mit dem es derzeit zwar noch sehr wenige Erfahrungen gibt, das aber das Potenzial besitzt, bisherige technische Limitationen der thermischen Verfahren zu überwinden.

2.2 Irreversible Elektroporation

U.-B. Liehr, J. J. Wendler

Lokale Ablationsverfahren sind in der Therapie von Malignomen auf dem Vormarsch. Im operativen Bereich haben individuelle Behandlungskonzepte mit größtmöglichem Organ- und Funktionserhalt radikale und ultraradikale Vorgehensweisen zu einem großen Teil abgelöst. Der Einfluss der therapeutischen Maßnahmen auf das einzelne Individuum steht nun im Vordergrund der Therapieentscheidungen. Der Wunsch nach Organ- und Funktionserhalt mit vertretbaren onkologischen Ergebnissen ist ins Bewusstsein von Patienten und Therapeuten gelangt und entspricht dem Trend, minimalinvasive onkologische Therapieverfahren zu entwickeln (Ljungberg et al. 2010). Die Neuauflage der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) vom April 2010 und ihre Ergänzung 2014 stellen die Ablation von Nierenzellkarzinomen nach histologischer Sicherung als Behandlungsalternative zur operativen Tumorentfernung für ausgewählte Patienten dar **■** Tab. 2.5; Ljungberg

■ **Tab. 2.5** Indikationen und Kontraindikationen zur RFA und Kryotherapie von Nierenzellkarzinomen gemäß EAU-Leitlinie 2010. (Adaptiert nach Ljungberg et al. 2010)

| | |
|--------------------------------------|---|
| Indikationen | Inzidente Nierentumoren, T1a <3 cm, histologische Sicherung durch Biopsie |
| | Genetische Prädisposition zur Entwicklung multipler Tumoren, bilaterale Nierentumoren |
| | Einzelniere und Risiko der terminalen Niereninsuffizienz durch operative Tumorresektion |
| | Hohe Komorbidität, hohes biologisches Patientenalter |
| Allgemeine Kontraindikationen | Lebenserwartung <1 Jahr |
| | Multiple, nicht resektable Metastasen Lebenserwartung <1 Jahr |
| | Multiple, nicht resektable Metastasen |
| Technische Kontraindikationen | Ungünstige Tumorlage: Hilum und Nähe zum Ureter und Nierenbecken |

et al. 2015). Mögliche Ablationsmethoden hierfür sind Kryotherapie und RFA. Andere Ablationsverfahren werden aktuell als experimentell bewertet (MacLennan et al. 2012; Liehr et al. 2012).

2.2.1 Ablationstechniken

Für die Behandlung des lokalisierten Nierenzellkarzinoms werden seit einigen Jahren perkutane Ablationsverfahren untersucht, welche über Nadelapplikatoren unterschiedlichste Energieformen (Wärme, Kälte, hochenergetische Strahlung) möglichst selektiv in den Tumor einbringen und so zum Tumorzelluntergang führen sollen. Ihre Einteilung erfolgt in thermale und nonthermale Techniken (■ Tab. 2.6). Sie sind nicht selektiv, d. h. es findet keine verfahrensbedingte Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und gesundem Grenzgewebe sowie keine Beachtung anatomischer Grenzstrukturen statt. Weiterhin ist die Wirkung thermaler Ablationstechniken aufgrund durchbluteter Gefäße (>3 mm; ca. 37 °C) im Bereich des Zielgewebes limitiert. Einerseits wird die Hitzewirkung hyperthormaler Ablationsverfahren durch die kühlende Durchblutung (Heat Sink Effect; Lu et al. 2002), andererseits die Kältewirkung hypothermaler Techniken durch die erwärmende Durchblutung (Cold Sink Effect; Ladd et al. 1999) reduziert.

Da die Wirkung bereits verwendeter Ablationsmethoden im Tumorrandbereich zentrifugal nach-

lässt, ist eine scharfe Begrenzung der Therapie auf den Tumor schwierig. Für eine sichere Tumorzerstörung wird deshalb bei aktuell empfohlenen Verfahren (RFA, Kryotherapie) eine verfahrensbedingte Zerstörung gesunden Nierengewebes über die Tumorgrenzen hinaus akzeptiert. Essenzielle Strukturen, wie das Nierenbeckenkelchsystem, der Harnleiter und zentrale Gefäße müssen geschont werden, um Harntransport- und Perfusionsstörungen sowie Urinaustritt zu vermeiden, was unter Umständen zur Entfernung der behandelten Niere führen kann (Tacke 2007).

Diese biophysikalischen Einschränkungen der Ablationsverfahren sind neben einem zum Teil erheblichen technischen Aufwand für ihren noch limitierten Einsatz verantwortlich. Große Anstrengungen wurden deshalb in den letzten Jahren hinsichtlich der Entwicklung neuer Verfahren mit der Reduzierung bisher bestehender Nachteile unternommen.

2.2.2 Nonthermale irreversible Elektroporation

Im Jahr 2004 gelang es erstmals gezielt, elektromagnetische Hochspannungsfelder im Mikrosekundenbereich in verschiedenen Organgeweben zu erzeugen. Der hierdurch verursachte Zelluntergang führte zu einem neuartigen Gewebeablationsverfahren, der nonthermalen irreversiblen Elektroporation

Tab. 2.6 Nonthermale und thermale Ablationsverfahren bei Nierenzellkarzinom im Vergleich. (Aus Liehr et al. 2012, mit freundlicher Genehmigung)

| Verfahren | Ablationstechnik | Wichtigste Nachteile | Applikation | Temperatur (°C)/Ablation (min) | Schonung sensibler Strukturen | EK |
|-------------|--|---|--|--------------------------------|--|----|
| Non-thermal | IRE | Fehlender Wirkungsnachweis bei NZK | Perkutan, offen chirurgisch, laparoskopisch (Sono, CT) | -/-2-10 | Bedingt | V |
| | Histotripsie | Nekrose, Technik, Schallfenster | Perkutan-extrakorporal (Sono) | -/? | Nein | - |
| | SIRT | Nekrose, Ischämie, Aufwand | Transarteriell (DSA) | -/permanent | Nein, stromgebietsabhängig, systemische NW | V |
| | TACE/TAE | Nekrose, Ischämie, Wirkstofflimitationen | Transarteriell (DSA) | -/Minuten bis permanent | Nein, stromgebietsabhängig, systemische NW | V |
| | PDT mit Palladium-Bakteriochlorophyll (TOOKAD) | Nekrose, Eindringtiefe (mm), Lichtempfindlichkeit | Perkutan, offen chirurgisch, laparoskopisch | -/Minuten | Nein | V |
| Thermal | RFA | Nekrose (Heat Sink Effect) | Perkutan, offen chirurgisch, laparoskopisch (Sono, CT, MRT) | 50-150/10-12 | Nein | IV |
| | Kryoablation | Nekrose, Aufwand, Nachblutung (Cold Sink Effect) | Laparoskopisch, perkutan, offen chirurgisch, transluminal, endoskopisch (Sono) | -140/2×15 | Nein | IV |
| | Mikrowellenablation | Nekrose, Aufwand, Sondenkühlung | Perkutan, offen chirurgisch | 100/10 | Nein | V |
| | HIFU | Nekrose, Aufwand, Technik | Perkutan-extrakorporal, laparoskopisch | 80/20-40 | Nein | IV |
| | LITT | Nekrose, Aufwand | Perkutan (MRT) | ≥50/30 | Nein | V |

CT Computertomographie, DSA digitale Subtraktionsangiographie, EK Evidenzklassen, HIFU hochintensiver fokussierter Ultraschall, IRE irreversible Elektroporation, LITT laserinduzierte interstitielle Thermotherapie, MRT Magnetresonanztomographie, NW Nebenwirkungen, NZK Nierenzellkarzinom, PDT photodynamische Therapie, RFA Radiofrequenzablation, SIRT selektive interstitielle Radiotherapie, Sono Sonographie, TACE/TAE transarterielle (Chemo-)Embolisation

(IRE). 2005 wurde die IRE erstmals als Gewebeablationsverfahren publiziert (Davalos et al. 2005). Es folgten zahlreiche experimentelle Untersuchungen und Publikationen zusammenarbeitender Forschungsgruppen. 2008 wurden das Verfahren und die entsprechenden Medizinprodukte per CE-Kenn-

zeichnung (CE: Communauté Européenne) zur Anwendung in Medizinproduktstudien für die Ablation von Weichgewebe zugelassen. Es bestand nun die Möglichkeit, dieses neue Verfahren wissenschaftlich auf eine Eignung für die Therapie von Nierentumoren zu überprüfen.

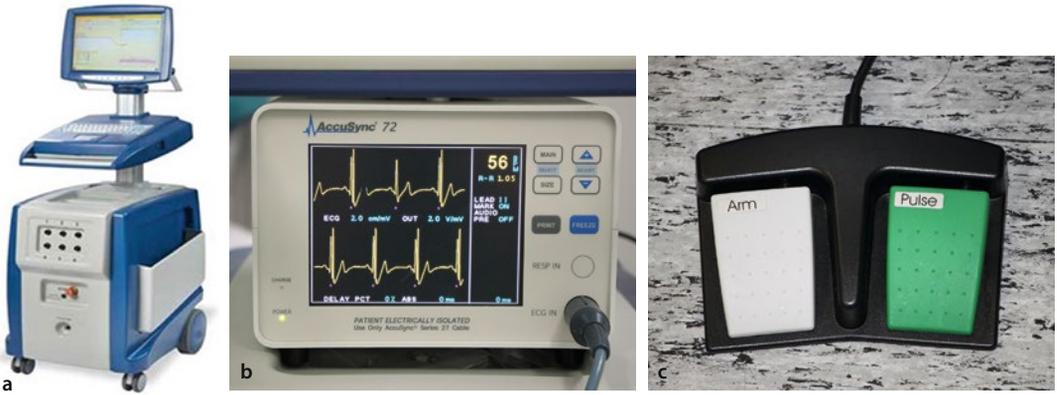


Abb. 2.11 a–c NanoKnife-System. a NanoKnife-Generator HVP01, b EKG-Synchronisator (AccuSync 72) (mit freundlicher Genehmigung von Fa. AccuSync Medial, USA), c Fußschalter

2.2.3 IRE-Gerätetechnik: NanoKnife-System

Bisher ist für die Anwendung der IRE nur ein System kommerziell erhältlich. Das NanoKnife-System (Fa. AngioDynamics, USA) überträgt elektrische Energie von einem Generator in entsprechende Zielgewebe (Abb. 2.11). Es generiert Strompulse mit einer Spannung bis 3.000 V und 50 A, die über Elektroden im bipolaren Funktionsprinzip (Wechselstrom) appliziert werden. Mit dem Generator (Rollwagen mit Computerpult und 15"-LCD-Bildschirm, LCD: Liquid Crystal Display) werden 1–6 IRE-Elektroden angesteuert. Elektrokardiogramm-(EKG-)Synchronisation (3- oder 5-Kanal-Modus) und Fußschalter können optional konnektiert werden (Abb. 2.11 b, c). Spezielle Monopolar-elektroden (150×1,67 mm, Einwegartikel) übertragen im 2-Pol-Modus IRE-Impulsenergie vom Generator ins Zielgewebe. Der Elektrodenschaft verfügt über eine manuelle Anpassungsmechanik zur Einstellung der aktiven Elektrodenpollänge (5×40 mm; Abb. 2.12).

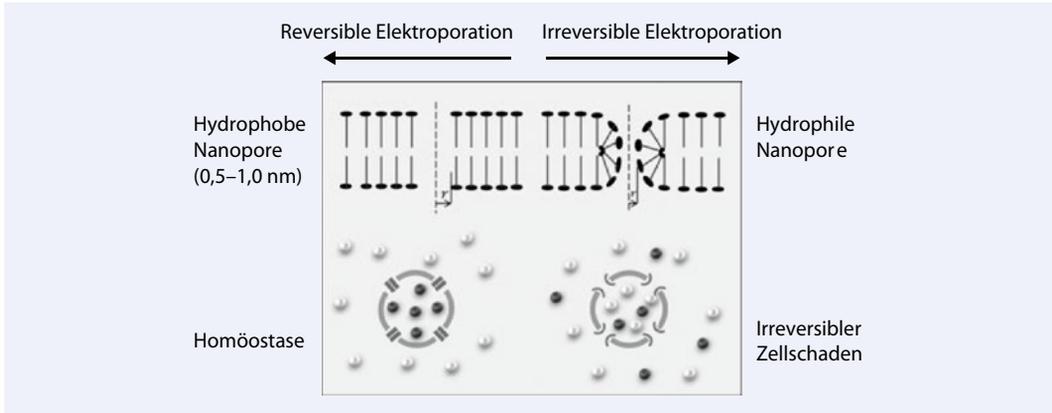
2.2.4 Molekulare Wirkung der Elektroporation

Allgemein bezeichnet der Begriff Elektroporation oder auch Elektroporomeabilitation die Zunahme der Permeabilität einer Zellmembran unter dem Einfluss externer elektrischer Felder. Es kommt unter anderem zu Konformationsänderungen von Membranbestandteilen, zu Veränderungen des Membranpotenzials durch Abschnürung von Vesikeln und zur Erhöhung der Membranpermeabilität (Abb. 2.13; Sugar und Neumann 1984).

Die Effekte der reversiblen Elektroporation (RE) werden seit einiger Zeit in der Biotechnologie und Gentechnik zum Einschleusen nicht membran-gängiger Moleküle in Zellen genutzt. Ganze Gene können so transferiert werden (Neumann et al. 1982). Auch die Lebensmittelindustrie nutzt die Elektroporation zur Konservierung (Schilling et al. 2008; Toepfl et al. 2006). Für die IRE werden weiter reichende molekularselektive Eigenschaften postuliert. 90–100 hochenergetische, ultrakurze rektanguläre Starkstrompulse (Pulsdauer 20–200 µs) mit



Abb. 2.12 Schaft einer monopolaren IRE-Elektrode für NanoKnife-Systeme. (Mit freundlicher Genehmigung von Fa. AngioDynamics, USA)



■ **Abb. 2.13** Schematische Darstellung der reversiblen und irreversiblen Elektroporation. (Aus Liehr et al. 2012, mit freundlicher Genehmigung)

kleinen elektrischen Feldern (bis 3 cm Durchmesser pro Elektrode) werden mittels nadelförmiger Elektroden im Zielgewebe appliziert. Durch eine Interaktion mit diesem elektrischen Feld kommt es zur Veränderung der transmembranen Potenziale vitaler Zellen. Dieser molekularspezifische Effekt hat durch Bildung von »Poren« im Nanobereich (durchschnittlich 340–360 nm, »NanoKnife«) in den Zellmembranen eine permanente Permeabilisation für Ionen und Makromoleküle zur Folge, welche durch einen noch nicht endgültig geklärten Mechanismus (zytotoxischer Stoffaustausch) innerhalb von 1–7 Tagen zur irreversiblen Zellschädigung mit konsekutiver Apoptose und Nekrose führt (Lee et al. 2012). Bei entsprechender Parameterwahl tritt dieses elektromagnetische Phänomen nahezu ohne Joule-Effekt (Joule-Wärme, Stromwärme) auf, weshalb die IRE auch als nonthermale irreversible Elektroporation (NTIRE) bezeichnet wird.

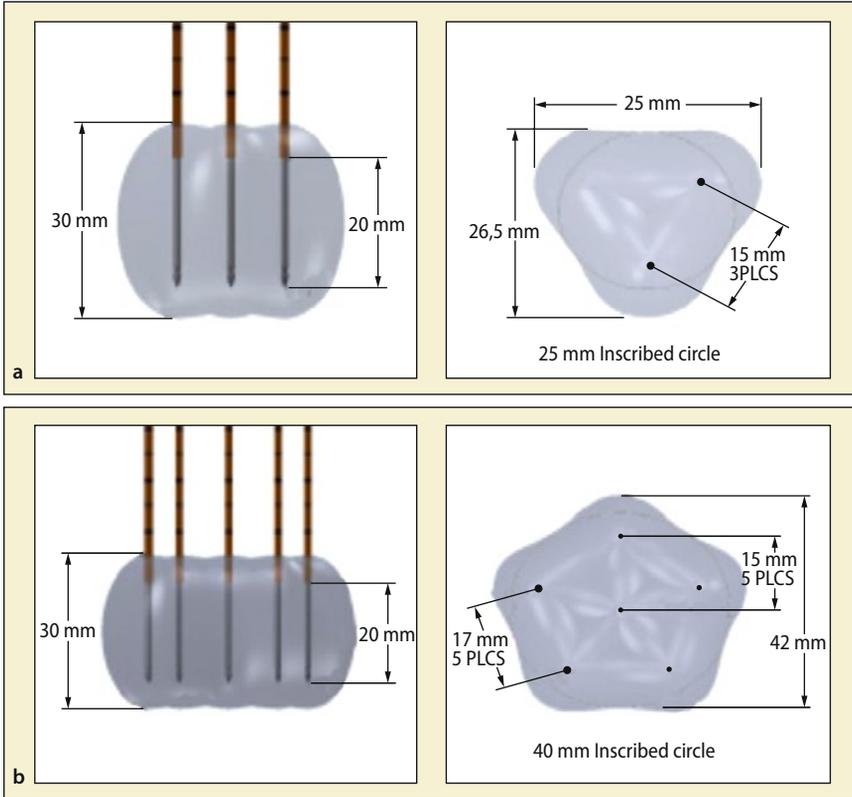
2.2.5 Durchführung der Ablation

Das NanoKnife-System verfügt zur Therapieanpassung über verschiedene Einstellungsmöglichkeiten. Zunächst werden die zu abladierende Raumforderung in ihrer Größenausdehnung in 3 Ebenen (Befunde in einem bildgebenden Verfahren) sowie die Ablationszone mit einem Sicherheitssaum in ihrer Größenausdehnung ebenfalls in 3 Ebenen (gewünschtes Zielvolumen) definiert. Es folgt die

Festlegung der benötigten Elektrodenanzahl und -position im Zielgebiet aufgrund der ermittelten Zielvolumendaten nach Herstellervorgaben. Die Ablationszone wird automatisch von der Geräte-Software berechnet und graphisch dargestellt (Beispiele: ■ Abb. 2.14).

Anhand einer Simulation können Anzahl und Position der Elektroden überprüft und angepasst werden, bis sich das Zielvolumen mit Sicherheitsabstand innerhalb des berechneten Ablationsvolumens befindet. Dieser Vorgang stützt sich auf die subjektive Einschätzung des Anwenders und setzt deshalb eine hohe Expertise voraus. Der Simulation entsprechend werden die erforderlichen Elektroden im Zielgewebe bildgestützt (CT oder Sonographie) platziert. Korrekturen sind jederzeit möglich, unterliegen jedoch erneut der subjektiven Einschätzung des Anwenders. Bei kongruenter Elektrodenlage wird durch zunächst niedrigenergetische Testpulse der korrekte Abstand der Elektroden zueinander überprüft (Messen der Gewebeimpedanz). Nach erfolgreichem Test erfolgt das Aufladen der Generatorkondensatoren bis zur gewünschten Spannung, und die Ablation kann beginnen. Während der Pulsapplikation werden erfolgreich oder nicht erfolgreich applizierte Pulse sowie der Status der abgeschlossenen Behandlung (in %) als Balkenanzeige im Gerätedisplay angezeigt (■ Abb. 2.15).

Nach Abschluss der Behandlung entlädt der Generator die Kondensatoren automatisch. Zur Kon-



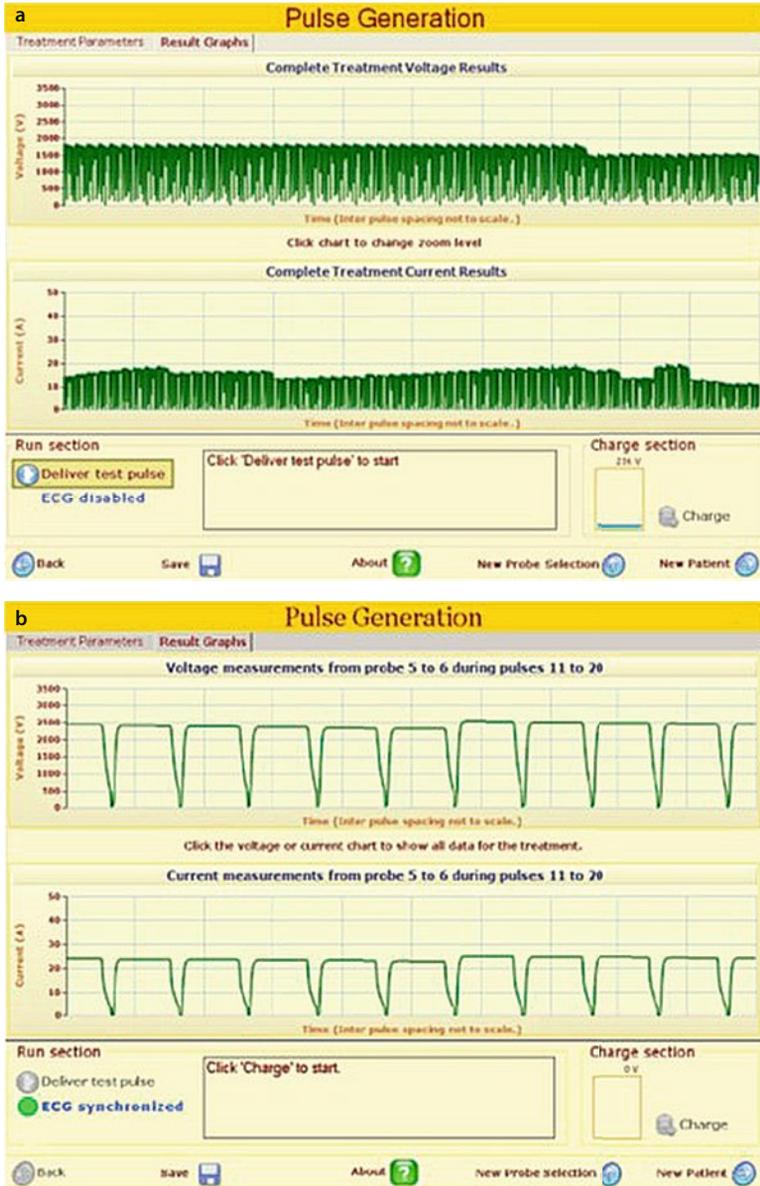
▣ **Abb. 2.14 a,b** Berechnete Ablationszonen nach Herstellerangaben der Fa. AngioDynamics, USA. **a** 3 Elektroden, gleichseitiges dreieckiges Prisma, **b** 6 Elektroden, fünfseitiges Prisma. (Mit freundlicher Genehmigung von Fa. AngioDynamics)

Das Screenshot zeigt die Benutzeroberfläche der Steuerungssoftware für die Pulsapplikation. Die Tabelle zeigt die Parameter für die Elektrodenpaare und den Status der Pulsapplikation. Die Statusanzeigen zeigen die EKG-Synchronisation, die Elektrodenpaare, die Anzeige des aktiven Elektrodenpaars und den Ladungszustand der Kondensatoren.

| Probe + | Probe - | Initial voltage | Voltage | Pulse Length | Num Pulses | Total Pulses Delivered | Status |
|---------|---------|-----------------|---------|--------------|------------|------------------------|--------|
| 1 | 2 | 1800 | 1800 | 100 | 90 | 90 | 100% |
| 2 | 3 | 1800 | 1800 | 100 | 90 | 90 | 100% |
| 3 | 4 | 1800 | 1800 | 100 | 90 | 30 | 33% |
| 4 | 5 | 1000 | 1000 | 100 | 90 | 0 | 0% |
| 5 | 1 | 1800 | 1800 | 100 | 90 | 0 | 0% |
| 1 | 5 | 1500 | 1500 | 100 | 30 | 0 | 0% |
| 3 | 5 | 1500 | 1500 | 100 | 30 | 0 | 0% |
| 5 | 5 | 1500 | 1500 | 100 | 30 | 0 | 0% |
| 5 | 2 | 1500 | 1500 | 100 | 30 | 0 | 0% |
| 5 | 4 | | | | | | |

Option EKG-Synchronisation
 Elektrodenpaare
 Anzeige des aktiven Elektrodenpaars
 Status korrekt applizierter Pulse pro Elektrodenpaar
 Status korrekt applizierter Pulse
 Status Ladungszustand (Spannung) der Kondensatoren

▣ **Abb. 2.15** Statusanzeige der Pulsapplikation per Steuerungssoftware (NanoKnife, Fa. AngioDynamics, USA; mit freundlicher Genehmigung von Fa. AngioDynamics)



■ **Abb. 2.16 a,b** NanoKnife (Fa. AngioDynamics, USA). **a** Graphische Übersicht der Kurvenverläufe für Spannung und Stromstärke, **b** detaillierte, IRE-typische Konfiguration der Rechteckimpulse. (Mit freundlicher Genehmigung von Fa. AngioDynamics)

trolle und Dokumentation der Pulsapplikationen im gesamten Behandlungszyklus werden die graphischen Verläufe der Spannungs- und Stromstärkekurven auf dem Display dargestellt (■ Abb. 2.16 a). Die Graphen können nun bezüglich ihrer geforderten IRE-typischen Konfiguration ausgewertet und archiviert werden (■ Abb. 2.16 b).

2.2.6 Diskussion

Aufgrund ihrer spezifischen Wirkweise werden folgende Eigenschaften und Vorteile der IRE postuliert:

- Die Ablation erfolgt nonthermal, d. h. es kommt nur zu geringen Temperaturerhöhungen in unmittelbarer Nähe zu den Elektroden.

- Die Ablationen erfolgen perkutan mittels Nadelelektroden. Sie sind somit gering invasiv und einfach anwendbar.
- Das Verfahren wirkt streng lokal begrenzt, ein maximal nephronsparendes Vorgehen ist möglich. Zusätzlich können sensible Nachbarstrukturen besser vor Zerstörung geschützt werden.
- Das Verfahren wirkt partiell gewebe selektiv, d. h. die Gewebematrix, größere Gefäße und Nerven bleiben im Ablationsgebiet erhalten.
- Die eigentliche Wirkung der IRE beruht auf einer Apoptoseinduktion aufgrund eines zytotoxischen Stoffaustausches, hervorgerufen durch strominduzierte Makroporen in den Zellwänden. Ein makrophagenvermittelter Abtransport der Zelltrümmer sollte bildgebende Verlaufskontrollen hinsichtlich möglicher Rezidive vereinfachen.

Eine vorläufige Bewertung der IRE bei Nierentumoren durch das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, Großbritannien) im Rahmen eines »Interventional procedure overview of irreversible electroporation for treating renal cancer« im Februar 2013 identifizierte nur 3 relevante Studien zur Anwendung an insgesamt 21 Patienten mit Nierenzellkarzinom (NICE-IPG 443, NICE 2013). 2 Studien überprüften die Sicherheit des Verfahrens (Ball et al. 2010; Pech et al. 2011), nur 1 Studie lieferte Daten zum Tumoransprechen (50 %) bei 7 Patienten mit 10 Nierenzellkarzinomen (CT-Verlauf nach 3 Monaten, 1 tumornegative Biopsie; Thomson et al. 2011). Eine weitere wissenschaftliche Überprüfung der onkologischen Wirksamkeit ist somit eine *Conditio sine qua non* vor der Anwendung außerhalb von Studien (NICE 2013).

Zum aktuellen Zeitpunkt vorliegende Erkenntnisse hinsichtlich der beschriebenen potenziellen Vorteile werden nachfolgend diskutiert.

- **Die Ablation erfolgt nonthermal, d. h. es kommt nur zu geringen Temperaturerhöhungen in unmittelbarer Nähe zu den Elektroden**

Temperaturmessungen während der IRE (90–100 Pulse, 3.000 V, Pulslänge: 100 µs) ergaben in physikalischen Untersuchungen (Eiweiß, Hydrogel,

Nierenfrischpräparate) maximale Temperaturerhöhungen abhängig vom Abstand zur Elektrode (5, 10 und 20 mm) von 14,5 °C, 4,9 °C und 0,4 °C. Akute thermische Schäden fanden sich histologisch nicht (Liehr et al. 2012). Im Tierversuch ließen sich histologisch an den mit IRE behandelten Nieren (90 Impulse, 2.300–2.700 V, 22–27 A, Pulslänge: 70 µs) 28 Tage nach IRE thermische Schäden allenfalls in unmittelbarer Nähe der Elektroden nachweisen (Wendler et al. 2013). Temperaturmessungen während der IRE an Lebergewebe (2/4 Elektroden, 40–360 Pulse, 1.500–3.000 V) ergaben im Ablationszentrum und am Rand mit zunehmender Pulszahl und Spannung ansteigende Temperaturen bis zu 86 °C (2.500 V, 270 Pulse) mit histologischen Zeichen thermischer Schädigung. Bei einer Anwendung gemäß Herstellerangaben (90 Pulse, 2.100–2.500 V) ergaben sich Temperaturen von 45–56 °C (Faroja et al. 2013). Dies entspricht unseren Ergebnissen und dem physikalisch berechneten Temperaturverhalten (Davalos et al. 2005).

In Anlehnung an das beschriebene Temperaturverhalten bei veränderten Pulszahlen und Stromspannungen liegen erste Untersuchungen zu gezielt thermaler und nonthermaler IRE an Nieren im Tierversuch vor. Während sensible Strukturen (Nierenbeckenkelchsystem) bei thermaler IRE erwartungsgemäß Nekrosen mit Fistelbildung entstanden, heilten sie bei nonthermaler IRE selbst nach direkter Punktion folgenlos aus (Olweny et al. 2013). Bei Anwendung gemäß Herstellervorgaben kommt es zu Temperaturerhöhungen durch Konvektion (Joule-Wärme), und zwar abnehmend von den Elektroden in Richtung Ablationsperipherie. Diese Erhöhungen führen jedoch allenfalls in unmittelbarer Elektrodenumgebung zu thermalen Nekrosen. Ob gewebeabhängig (unterschiedliche elektrische Kapazität/Gewebewiderstand) unterschiedliche Temperaturverläufe zu erwarten sind, muss in weiteren Studien geklärt werden. Im Ablationssinne erscheint die IRE tatsächlich nonthermal.

- **Die Ablationen erfolgen perkutan mittels Nadelelektroden und sind somit gering invasiv und einfach anwendbar**

Die favorisiert perkutan einzubringenden Elektroden (5 Charr) weisen prinzipiell eine ausreichende Verwindungssteifigkeit und Länge für derartige

Punktionen auf. Punktionsblutungen (sonographisch und computertomographisch geführte Punktionen) traten nur sehr vereinzelt auf und waren ohne Interventionen rückläufig (Wendler et al. 2012a, 2013; Sommer et al. 2013; Olweny et al. 2013). Aus unserer Sicht besteht die technische Herausforderung bei der IRE von Nierentumoren in der präzisen Punktionsanordnung gemäß berechneter Herstellervorgaben (■ Abb. 2.14). Als praktikabel hat sich bisher die CT-gestützte Punktionsanordnung erwiesen (Wendler et al. 2012a, 2013). Templategeführte Punktionen, z. B. der Prostata unter Hybridbildkautelen, gestalten sich deutlich einfacher (MRT-Sonographie, eigene Beobachtungen nichtveröffentlichter Daten; van der Bos et al. 2014; Valerio et al. 2014). Mit der Entwicklung robotischer Punktionshilfen unter Verwendung von Hybridbildtechnik ist eine Verbesserung der aktuellen Situation zu erwarten. Aktuell setzt die präzise Platzierung der Elektroden in streng paralleler Ausrichtung eine hohe Expertise voraus. Aus diesem Grund ist verständlich, dass es in der Vergangenheit Bestrebungen zur Veränderung der Elektrodenform gegeben hat (z. B. Schirmelektrodenform, wie bei der RFA). Verschiedene physikalische Untersuchungen zur Dicke, Form und Ausrichtung der Elektroden sind deshalb durchgeführt worden (Davalos et al. 2005). Letztlich hat sich bisher die aktuelle Form der Elektroden (Nadelform mit 1,67 mm Durchmesser) in streng paralleler Ausrichtung aufgrund einzuhaltender physikalischer Gesetzmäßigkeiten für elektromagnetische Felder als notwendige und effektivste Form erwiesen (Davalos et al. 2005). Die derzeit verfügbare Ablationssoftware zur Therapieplanung ist relativ aufwendig, die eigentliche Ablationszeit gering (Minuten). Verbesserungen sollten es hier ermöglichen, die aktuell durch aufwendige Planungs- und Einstellphasen verursachten langen Narkosezeiten zu verkürzen.

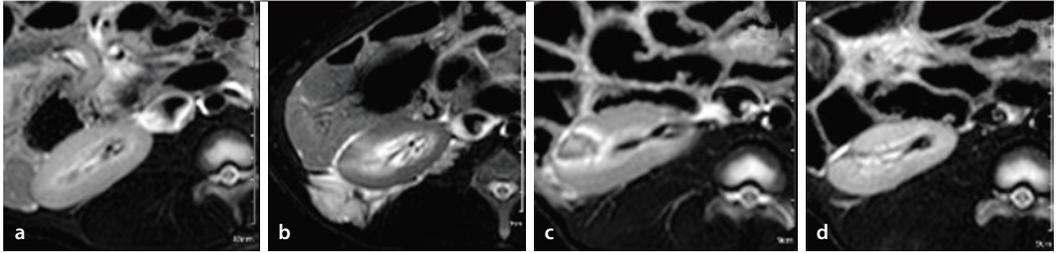
- **Das Verfahren wirkt streng lokal begrenzt, ein maximal nephronsparendes Vorgehen ist möglich, zusätzlich können sensible Nachbarstrukturen besser vor Zerstörung geschützt werden**

Aufgrund der beschriebenen geringen Temperaturerhöhungen im Ablationsrandbereich sind angrenzende Strukturen per se besser vor physikalischen

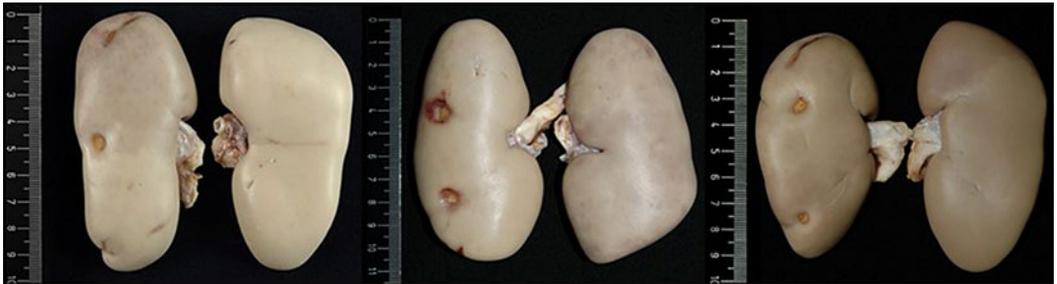
Schäden (thermale Energie) geschützt als bei thermalen Ablationsverfahren. Weitergehende Schäden aufgrund möglicher Energieumwandlungen zeigten sich in experimentellen Studien ebenfalls nicht (Wendler et al. 2012b). Eine entscheidende Frage besteht deshalb in der Klärung der tatsächlichen Ablationsgrenzen am eigentlichen Nierentumormodell. Da ein geeignetes Nierentumormodell für Tierversuche nicht existiert, wird eine Überprüfung der Übereinstimmung der tatsächlich erzeugten Ablationsausdehnung mit dem theoretisch berechneten Ablationsbereich aus der Geräteplanungssoftware nur in geeigneten Studien an Patienten mit Nierenzellkarzinom gelingen. In Tierversuchen deuteten histologische Untersuchungen an Leber und Nieren zum Teil bereits eine zonale Gliederung des Ablationsareals in eine innere »Narbe« und eine äußere »Übergangszone« von ca. 1 mm an (Tracy et al. 2011; Deodhar et al. 2011; Wendler et al. 2013). Sollte sich eine derartig scharfe Begrenzung der IRE-Wirkung ohne onkologischen Wirkverlust an behandelten Nierenzellkarzinomen bestätigen, wäre tatsächlich ein maximal nephronsparendes Vorgehen möglich. Eine Klärung dieser Frage steht unmittelbar bevor (IRENE-Studie, s. nachfolgend).

- **Das Verfahren wirkt partiell gewebe selektiv, d. h. die Gewebematrix, größere Gefäße und Nerven bleiben im Ablationsgebiet erhalten**

Auch hierzu liegen aus Tierversuchen histologische Untersuchungen an Leber und Nieren vor. Zum Teil erhaltene Arteriolen, Venulen und regenerierte Urothelzellverbände in Ablationsarealen deuteten zumindest eine gewisse Gewebeselektivität an (Tracy et al. 2011; Deodhar et al. 2011; Wendler et al. 2012a, 2013). Ob eine unzureichende Ablation (fatal beim Nierenzellkarzinom) oder ein tatsächlicher Schutz sensibler Strukturen vorlag, kann anhand der vorliegenden Studien aktuell nicht ausreichend geklärt werden. Eine derzeit rekrutierende Medizinproduktegesetz-(MPG-)Studie unserer Klinik wird kurzfristig Antwort zum Verhalten sensibler Strukturen innerhalb und außerhalb des Ablationsareals, zur onkologischen Wirksamkeit und IRE-Wirkung im Ablationsrandbereich (Übergangszone) für Nierentumoren geben (»IRENE«; Wendler et al. 2015).



■ **Abb. 2.17 a–d** Exemplarische MRT-Bildbefunde (Tierversuchsschwein 2). **a** Tag 0 vor IRE, **b** unmittelbar nach IRE, **c** 7 Tage und **d** 28 Tage nach IRE in der MRT-Sequenz T2w FSTSE



■ **Abb. 2.18** Fixierte Nierenpräparate (Tierversuchsschweine 1–3, Tag 28 nach IRE) nach Entfernung der Nieren-Fett-Kapsel mit kraterförmigen Einziehungen im IRE-Bereich der jeweils rechten Nieren

■ **Die postulierte Wirkung der IRE beruht auf einer Apoptoseinduktion aufgrund eines zytotoxischen Stoffaustausches, hervorgerufen durch strominduzierte Makroporen in den Zellwänden**

Ein makrophagenvermittelter Abtransport der IRE-induzierten Apoptozelltrümmer sollte bildgebende Verlaufskontrollen hinsichtlich möglicher Rezidive vereinfachen. Nach Thermoablation von Nierentumoren (RFA, Kryoablation) erschwert die Persistenz von Nekrosezonen die bildgebende Verlaufskontrolle der behandelten Tumoren hinsichtlich des Ablationserfolges und möglicher Rezidive (Gunn und Gervais 2014). Auch für andere non-thermale Verfahren (fokale Brachytherapie), welche derzeit in Studien an Nierenzellkarzinomen überprüft werden, sind aufgrund möglicher Zellarretierungen in Regressionsstadien derartige Schwierigkeiten zu erwarten. Aufgrund der postulierten spezifischen Wirkung der IRE (Apoptose innerhalb 1–7 Tagen, makrophagozytärer Abbau) könnten sich für die bildgebende Verlaufskontrolle Vorteile ergeben. Bildgebende Verlaufskontrollen (CT,

MRT) in Tierversuchen vor und nach IRE an tumorfreien Nieren deuten auf sich ändernde Prozesse (zonale Gliederung, Größenzu- und -abnahme, resultierende Minimalnarbe) im zeitlichen Verlauf hin (Tracy et al. 2011; Sommer et al. 2013; Wendler et al. 2013; ■ Abb. 2.17).

Trotz unterschiedlicher geometrischer Elektrodenanordnung resultieren zumindest bildgebend vorwiegend sphärische Ablationsareale (Sommer et al. 2013). Diese Ergebnisse sind jedoch bei fehlendem Tumormodell in ihrer Aussage limitiert. Auch makroskopisch deuten sich in den vorliegenden Untersuchungen Schrumpfung der Ablationsbereiche zu Narben (ca. 40 %) an (Tracy et al. 2011). Dies entspricht auch unseren Beobachtungen (■ Abb. 2.17, ■ Abb. 2.18; Wendler et al. 2012b).

Eine erste Beurteilung zur Schrumpfung, Narbenbeschaffenheit und ggf. möglicher Regressionen bei Nierenzellkarzinom wird mit den Ergebnissen der IRENE-Studie (Wendler et al. 2015) möglich sein. Studien zum chronischen bildgebenden Verhalten von IRE-Ablationen an Nierentumoren wer-

den nach dem Nachweis der onkologischen Wirksamkeit folgen.

2.2.7 Zusammenfassung

Die IRE ist ein hochinteressantes Ablationsverfahren, das aufgrund ihrer spezifischen Wirkweise Nachteile bekannter Verfahren minimieren könnte. Ein wichtiges IRE-Merkmal ist die fehlende thermale Gewebeschädigung. Die entstehende Stromwärme ist gering und im perfundierten Nierengewebe zu vernachlässigen. Das Risiko thermisch bedingter Kollateralschäden sensibler Strukturen (Nierenbeckenkelchsystem, Gefäße etc.) ist als gering einzustufen, da präzise Areale mit scharfem Rand im Wirkungsbereich des induzierten transmembranen Potentials ablatiert werden. Eine gewisse Gewebeselektivität (Gefäße, Nerven, Bindegewebe, Nierenbeckenkelchsystem) scheint vorzuliegen.

Die Platzierung der IRE-Elektroden nur geringe Risiken für Komplikationen, ist jedoch bildgebend anspruchsvoll. Einen wichtigen Nachteil stellt die Anwendung in Intubationsnarkose dar. Während der Pulsapplikation ist eine Muskelrelaxation ebenfalls obligat. Für die Anwendung an Nierentumoren sind die Planungs- und Einstellphasen relativ lang, prolongierte Narkosen die Folge.

Die IRE ist für die Humananwendung sicher. Trotz der Anwendung von Starkstrompulsen über vorzugsweise perkutan platzierte Elektroden kam es in den bisherigen Studien nicht zu stromabhängigen Nebenwirkungen (Ball et al. 2010; Pech et al. 2011; Thomson et al. 2011). Diese Studien verwendeten die empfohlene EKG-Triggerung während der IRE. Für herzentfernte Ablationen (Prostata) ist eine EKG-Triggerung nicht mehr obligat (Herstellerrangabe). Ergebnisse hierzu sind in naher Zukunft zu erwarten (van den Bos et al. 2014; Valerio et al. 2014). Der wissenschaftliche Nachweis der onkologischen Wirksamkeit steht aktuell weiterhin aus. Deshalb bewerten wir aktuell die Evidenz aufgrund der Studienlage als gering und experimentell (Evidenzklasse V). Eine Anwendung der IRE sollte deshalb auch weiterhin nur in Studien erfolgen.

2.3 Laparoskopisch applizierte Thermoablation beim Nierentumor

H. C. Klingler, M. Susani, S. Sevcenco

2.3.1 Einleitung

Durch die zunehmende Anwendung bildgebender Verfahren wie Ultraschall, CT und MRT finden sich gehäuft solide Nierentumoren <4 cm. Zahlreiche Studien zeigen, dass 20–30 % der Tumoren mit einer Größe von <3 cm gutartig sind (Remzi et al. 2006) und gar keiner aktiven Therapie bedürfen, sondern nur bildgebend (sonographisch) kontrolliert werden könnten. Andererseits sind 26 % dieser Nierentumoren aggressive G3-Tumoren (Remzi et al. 2006), die wiederum ein kuratives operatives Vorgehen erfordern.

Dabei ist bei soliden Nierentumoren von <4 cm die organerhaltende Nierentumorchirurgie die Therapie der Wahl (Novick und Derweesch 2005; Novick 2004). Neben der offenen Chirurgie als Goldstandard stehen in ausgewählten Fällen und in Zentren auch laparoskopische oder roboterassistierte Verfahren zur Verfügung. Durch die Notwendigkeit einer Allgemeinnarkose handelt es sich aber unabhängig vom operativen Zugang nicht per se um einen minimalinvasiven operativen Eingriff, insbesondere nicht für Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko. Zudem hat auch an High-Volume-Zentren die nierenerhaltende Tumorchirurgie eine Komplikationsrate von bis zu 15 % (Gill et al. 2003), diese entsteht hauptsächlich durch Blutungskomplikationen.

Nun finden sich solide Nierentumoren <4 cm häufiger bei asymptomatischen, multimorbiden Patienten im Alter von >75 Jahren (Chow et al. 1999) mit einem deutlich erhöhten operativen Risiko und einer eingeschränkten Lebenserwartung. Zudem besteht bei vielen älteren Patienten eine global eingeschränkte Nierenfunktion, was das Risiko einer postoperativen Niereninsuffizienz erhöht. Für diese Patienten wurden sog. energieablativ Verfahren entwickelt, denn die meisten der dadurch entstehenden kleinen Läsionen sind unifokal, sphärisch rund, peripher und minimalinvasiv gut zugänglich gelegen. Als geeignete Techniken erwiesen sich Ein-

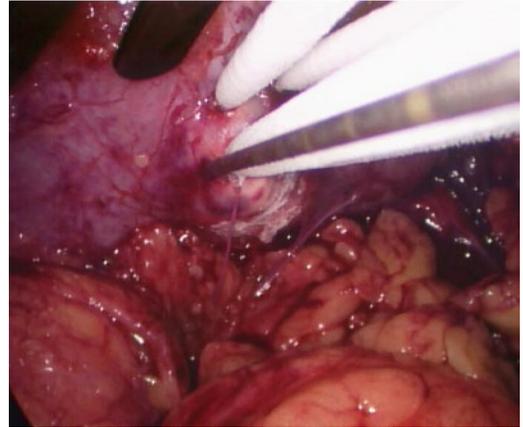
frieremethoden (Kryoablation) und die Therapie mit Hitze (RFA, fokussierter Ultraschall, Mikrowellenablation, Elektroporation). Alle Techniken sind entweder minimalinvasiv-perkutan oder laparoskopisch anwendbar. Die anerkannten laparoskopischen energieablativen Methoden sollen nachfolgend auch anhand eigener Erfahrungen im Hinblick auf Effektivität, Sicherheit und Homogenität der gesetzten Nekrose vorgestellt werden.

2.3.2 Kryoablation

Technik

Die Wirkung der Kryoablation beruht auf der Bildung extrazellulärer (hyperosmotisches Milieu mit Zelldehydrierung) und intrazellulärer Eiskristalle (Organellen- und Zellmembranzerstörung) nebst einer extrazellulären Ischämie (fokale Malperfusion, Hyperpermeabilität der Gefäße mit Ödembildung und Gefäßthromben erzeugen Anoxie). Zusätzlich bewirkt das übliche rasche Frieren und wiederholte Auftauen in 2 Kryozyklen eine wesentliche Verstärkung der genannten Effekte. Die Kryoablation kann sowohl perkutan wie auch laparoskopisch erfolgen (Chosy et al. 1998; Campbell et al. 1998; Gill et al. 2005; Murphy und Gill 2001; Wyler et al. 2007). Im Gegensatz zur perkutanen Kryoablation muss die laparoskopische Technik immer in Allgemeinnarkose durchgeführt werden, die perkutane Methode wird ggf. nur in Sedoanalgesie durchgeführt. Verglichen mit der perkutanen Methode ist der Zugang zum Tumor auch bei der Laparoskopie nicht »minimalinvasiv«, was die Methode für multimorbide Patienten einschränkt. Daher bieten sich posterior und/oder lateral gelegene Tumoren ideal für die perkutane Methode an. Bei ventralen, hilären oder gefäßnahen Tumoren besteht aber ein erhöhtes Risiko der Darm- oder Ureterverletzung, jedoch auch ischämischer Nierenschäden durch Gefäßembolien. Dies kann durch die laparoskopische Methode weitgehend verhindert werden.

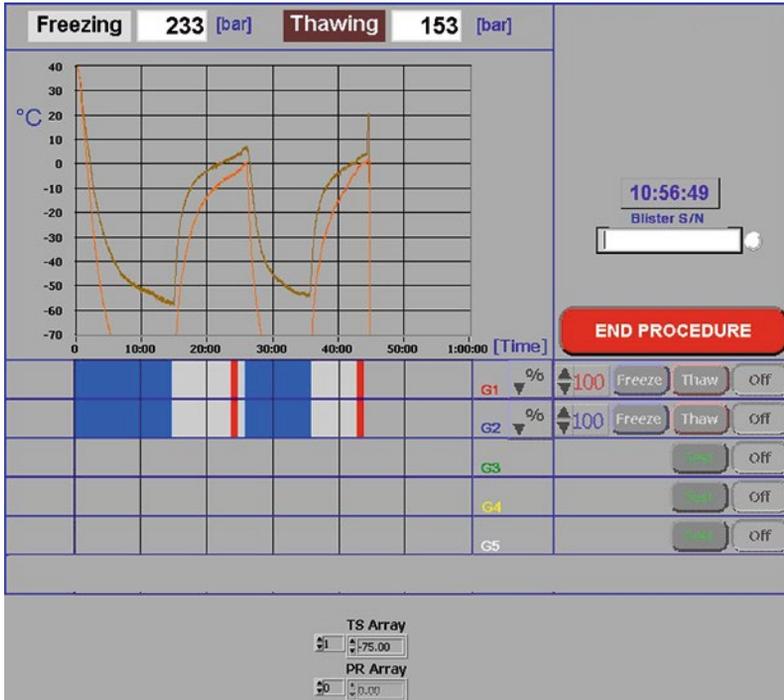
Voraussetzung zur Anwendbarkeit der 3. Kryogeneration mit dünnen 17-G-Kryonadeln ist die 300-bar-Technologie (Gill et al. 2005; Murphy und Gill 2001; Wyler et al. 2007). Diese erfordert im Vergleich zu HIFU und RFA eine aufwendigere und teurere apparative Technik. Argongas wird dabei



■ **Abb. 2.19** Initiale Kryoablationsphase: Es sind 4 Kryonadeln (eisbelegt) und eine periphere Thermoablationsnadel (freies Metall) sichtbar

entsprechend dem Joule-Thomson-Effekt zum Kühlen, Heliumgas zum Erwärmen des Gewebes verwendet. Der Tumor wird vor dem Eingriff biopsiert, sofern dies nicht schon präoperativ erfolgte. Anschließend werden je nach Größe des Tumors meist 3–6 Kryonadeln und 2 Thermoablationsnadeln unter visueller und endosonographischer Kontrolle eingebracht (■ Abb. 2.19). Der Tumor wird nachfolgend für 8–15 min auf Temperaturen von mindestens -20 bis -40 °C eingefroren. Das Monitoring erfolgt dabei visuell und über Thermoablationsnadeln (■ Abb. 2.20). Es folgt die passive Auftauphase (>0 °C), an die eine 1- bis 2-minütige aktive Auftauphase und ein 2. Sicherheitszyklus angeschlossen werden. Da die letale Zieltemperatur von unter -20 °C (Chosy et al. 1998; Campbell et al. 1998) in einem Abstand von 3,1 mm innerhalb eines 3,2 cm großen Eisballs endet, muss der Eisball 5–10 mm über den zu behandelnden Tumor reichen. Die Größe des Eisballes wird während der laparoskopischen Kryoablation mittels intraoperativen Ultraschalls endosonographisch kontrolliert – im Gegensatz zur RFA verhindern dabei keine Strominterferenzen die Beurteilung.

Aufgrund der wiederholten Punktion des vitalen Tumors im Rahmen der Kryoablation (Biopsie + 3–6 Kryonadeln + 2 Thermoablationsnadeln) wird das Risiko der potenziellen Tumorzellaussaat diskutiert. In unserer eigenen Serie konnten wir keine diesbezügliche Komplikation beobachten und auch in der



■ **Abb. 2.20** Protokoll von 2 Gefrierzyklen mit passiver und aktiver Tauphase, peripher und zentral sind Temperaturen unter -40°C erreicht

Literatur wurden im Gegensatz zur RFA (Krambeck et al. 2005) bisher noch keine derartigen Fälle berichtet (Laguna et al. 2009). Allerdings fehlen hierfür große Serien mit entsprechenden Langzeitbeobachtungen.

Blutungskomplikationen durch die Reperfusionshyperämie nach Beendigung der Kryoablation waren bei den früher verwendeten 5- bis 8-mm-Nadeln der 1. und 2. Kryonadelgeneration sehr häufig und meist revisionsbedürftig. Therapiepflichtige Blutungen wurden zwar auch bei den 17-G-Kryonadeln in bis zu 29 % berichtet (Wyler et al. 2007), sie werden aber fast ausschließlich durch das zu frühzeitige Entfernen der noch eingefrorenen Nadeln provoziert. Dies kann den Eisball an der Grenzfläche zum ungefrorenen Nierengewebe regelrecht herausbrechen. Aus diesem Grund mussten in einer eigenen Serie bei 1/18 (5 %) Patienten insgesamt 2 Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden. Daher werden die Kryonadeln nur mehr passiv und aktiv 2-fach freigeschmolzen und erst danach durch leichtes Drehen entfernt. Bei der La-

paroskopie wird der Eisball dann noch für 5–10 min mechanisch komprimiert und danach für weitere 5–10 min unter reduziertem intraabdominellen Gasdruck kontrolliert. Die Hämostase kann durch Applikation von Klebstoffen gesichert werden, persistierende Blutungen können auch mittels Umstechung versorgt werden.

Die Komplikationsrate ist mit 11,1 % der perkutanen Methode vergleichbar (Sisul et al. 2013), therapiepflichtige Blutungskomplikationen finden sich trotz »einfacherer Fälle« in 2–9 % (Johnson et al. 2004). Schädigungen des Nierenhohlraums oder des Ureters sind bei der laparoskopischen Kryoablation seltener als bei der RFA, denn die routinemäßige Anwendung des intraoperativen Endo-ultraschalls und die visuelle Kontrolle verhindern die akzidentielle Punktion. Zusätzlich mindert allein die Konvektion des Harnes den Kryoeffekt wesentlich. Dieser sog. Heat Sink Effect kann aber bei stark vaskularisierten Tumoren bewirken, dass die Zieltemperatur von unter -20°C erst im 2. oder gar 3. Zyklus erreicht wird.

2

Urinome treten in 1–5 % (Gill et al. 2005; Wyler et al. 2007; Abreu und Gill 2003; Jang et al. 2005; Panumatrassamee et al. 2013) als Folge der multiplen Punktionen der Niere auf, sind oft nur kontrollbedürftig oder müssen lediglich mittels Harnleiter-schienung behandelt werden. Die renale Funktion ist oft nur wenig vermindert, sodass die Kryoablation auch bei Einzelnieren oder gerade bei eingeschränkter Globalfunktion anwendbar ist (Gill et al. 2005; Abreu und Gill 2003; Jang et al. 2005; Shingleton und Sewell 2003; Laguna et al. 2009). Eine rezente Studie von Panumatrassamee et al. (2013) verglich 43 Patienten nach Kryoablation (63 % perkutane) mit 33 Patienten nach Nierenteilresektion. In dieser Arbeit wurden mehr postoperative Komplikationen und Nierenfunktionseinschränkungen in der Gruppe der Nierenteilresektion gefunden ($p = 0.002$). Das onkologische Ergebnis ist jedoch bei partieller Nephrektomie besser. Dies entspricht auch unseren Erfahrungen (Gill et al. 2005; Abreu und Gill 2003), nur 1 Patientin mit einer schon präoperativen terminalen chronischen Niereninsuffizienz (Kreatinin 4,0 mg %) musste nach 1½ Jahren an die Hämodialyse.

Da bei der Kryoablation der Tumor in situ verbleibt, muss in der Tumornachsorge ein engmaschiges CT-/MRI-Monitoring in 3- bis 6-monatigen Abständen durchgeführt werden (Gill et al. 2005; Klingler und Susani 2010). Dies gilt im Besonderen für die perkutane Kryoablation, denn entsprechend der Studienlage wird in 30–50 % der Fälle keine Biopsie des Tumors entnommen und somit die Beurteilung der behandelten Läsion erschwert. Die radiologische Nachsorge erfordert zudem eine entsprechende Erfahrung der interpretierenden Radiologen. Ein Problem in der Beurteilung des Therapieerfolges ist, dass nach der Ablation die Kryoläsion einen 10–20 % größeren Durchmesser aufweist als der Originaltumor und nur etwa ⅓ der Tumoren völlig verschwinden. Meist kommt es nur zu einer signifikanten Schrumpfung (bis 75 %), und dies erst nach 3–6 Monaten. Daher muss jede Läsion mit einer persistierenden oder wiederkehrenden Kontrastmittelanreicherung im Tumorgebiet als suspekt gewertet werden, insbesondere bei einer zentralen Anreicherung (Johnson et al. 2004; Klingler und Susani 2010). Suspekte Läsionen müssen daher einer bioptischen Verifizierung zugeführt

werden. Bei Vorliegen eines positiven Befundes kann eine neuerliche Kryoablation durchgeführt werden.

Ergebnisse

Die laparoskopische Kryoablation zeigte in mehreren Studien (Murphy und Gill 2011; Wyler et al. 2007; Abreu und Gill 2003; Jang et al. 2005) ihre Verlässlichkeit, da alle Ablationsschritte von der Nadelapplikation über die Bildung des Eisballes bis zur Hämostase kontinuierlich visuell oder sonographisch kontrolliert werden können. Gill (Gill et al. 2005; Abreu und Gill 2003) berichtet in der bisher größten Serie mit Follow-up-Zeiträumen von mindestens 3 Jahren über 60 Patienten mit einer mittleren Tumorgröße von 2,3 cm. 38 % der Kryoläsionen verschwanden völlig im MRI, alle anderen zeigten eine 75%ige Schrumpfung (von 3,7 cm auf 0,9 cm). Dennoch wurde bei 2 Patienten in einer routinemäßig durchgeführten 6-Monats-Nadelbiopsie ein Tumorrezidiv gefunden. Das tumorspezifische Überleben betrug 98 %. In unserer eigenen Serie an 18 Patienten konnten wir im Kurzzeit-Follow-up von 17 Monaten kein Tumorrezidiv feststellen, sehr wohl jedoch in einer Nachfolgeserie an 26 Patienten im mittleren Follow-up mit 4 % (Klatte et al. 2011). Im Vergleich weisen die perkutanen Kryoablationen bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von nur 17 (2–30) Monaten mit 13–21 % jedoch eine höhere Rezidivrate auf (Johnson et al. 2004). Durch zunehmende Erfahrung haben sich aber die Ergebnisse der perkutanen Methode mit einer Rezidivrate von 10 % denen der Laparoskopie angenähert (Finley et al. 2008; Strom et al. 2011).

Die laparoskopische Kryoablation gilt daher als die verlässlichste energieablativ Methode und wird als alternatives Therapieverfahren bei Hochrisikopatienten in Betracht gezogen. Bei entsprechender Tumorlokalisation erreicht aber auch die perkutane Methode akzeptable Ergebnisse.

2.3.3 Radiofrequenzablation (RFA)

Die perkutane RFA ist die am häufigsten angewendete energieablativ Methode, da sie technisch sehr einfach und im Vergleich zur Kryoablation ohne großen apparativen Aufwand durchgeführt werden

kann (Krambeck et al. 2005; Zelkovic und Resnick 2003; Wagner et al. 2005; Hacker et al. 2005; Zlotta et al. 1997; McGovern et al. 1999; Klingler et al. 2007; Johnson et al. 2003; Anderson et al. 2005; McDougal et al. 2005; Rendon et al. 2002; Matlaga et al. 2002; Michaels et al. 2002; Gervais et al. 2003; Lam et al. 2004; Tan et al. 2004; Rehman et al. 2004; Lotan et al. 2004; Tacke et al. 2004; Ogan et al. 2002; Jacomides et al. 2003; Urena et al. 2004). Die perkutane RFA ist zudem in den USA von der FDA (Food and Drug Administration) als Standardtherapie bei soliden Nierentumoren von <4,0 cm zugelassen. Mit den modernen monopolaren oder bipolaren Multifächerelektroden konnten Temperaturen von >100 °C an den Nadelspitzen erreicht werden (Gettman et al. 2001; Gervais et al. 2005a). Die Homogenität und Ausdehnung der Nekrose in Verbindung mit leistungsstärkeren Generatoren und einer standardisierten Technik schien damit deutlich verbessert (Jacomides et al. 2003; Gettman et al. 2001; Gervais et al. 2005a, 2005b, 2005c; Shingleton und Sewell 2002b; Memarsadeghi et al. 2006; Kunkle und Uzzo 2008; Psutka et al. 2013; Wah et al. 2014; Olweny et al. 2012). Dennoch konnten wir in einer eigenen Serie eine Rezidivrate von 15 % (4/27) in einem Follow-up von nur 20 Monaten nachweisen.

In einem Versuch, die Effektivität der RFA zu erhöhen, verwendeten wir einen laparoskopischen Zugang (Klingler et al. 2007) unter visueller und endosonographischer Kontrolle der Nadelapplikation. Die multipolaren Sonden (■ Abb. 2.21) wurden so ausgefahren, dass deren Spitzen den Tumor in der 10-MHz-Endosonographie um 0,5–1,0 cm überragten. Ein Monitoring während der RFA ist jedoch nicht möglich. Zieltemperaturen von 105 °C wurden nachfolgend für 10–30 min mit bis zu 150 W erreicht. Es wurden 2 RFA-Zyklen durchgeführt, unter Rotation der Nadel um jeweils 90° für den 2. Zyklus. Unmittelbar danach wurde der Tumor mit einem Sicherheitsrand ohne Ischämie wie bei einer standardisierten laparoskopischen Nierenteilresektion entfernt und das Gewebe wurde zur histologischen Aufarbeitung gesendet. Nur bei 13/17 (76 %) der Patienten in unserer Serie war die Hämostase durch die alleinige RFA ausreichend, bei 2 Patienten musste die Nierenarterie sekundär geklemmt werden.



■ **Abb. 2.21** Intraoperativer Situs bei einer laparoskopischen RFA

Die entscheidende Erkenntnis war aber, dass trotz leistungsstärkerer Generatoren in Verbindung mit den multipolaren RFA-Sonden (Tacke et al. 2004; Jacomides et al. 2003) nur 13/17 (76 %) aller Nierentumoren eine suffiziente Ablation aufwiesen (>90 % Nekrose, dokumentierbar mittels Hämatoxylin-Eosin-[HE-] und Nikotin-Adenin-Dinukleotid-[NADH-]Färbung). Insbesondere eine starke Inhomogenität der Tumorstruktur oder eine starke Vaskularität derselben scheint zu dem Phänomen des sog. Skippings zu führen, d. h. der Stromfluss springt infolge einer hohen Impedanz in niedrigere Impedanzonen. Damit wird die übersprungene Zone jedoch nicht ausreichend ablatiert und bleibt vital. Dass in der Nachbeobachtungszeit über 17,7 (8–31) Monate in unserer Serie keinerlei Rezidive aufgetreten sind, zeigt, dass die onkologische Sicherheit durch die laparoskopische Nierenteilresektion bedingt ist und nicht in Zusammenhang mit der RFA gebracht werden kann (Klingler et al. 2007; Johnson et al. 2003).

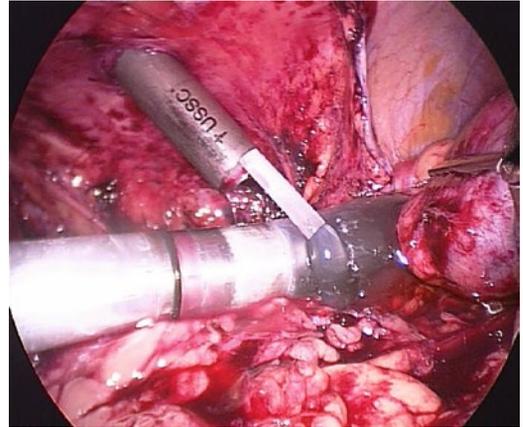
Die laparoskopische Anwendung der RFA ist daher infolge der onkologischen Ineffektivität und der unzuverlässigen hämostatischen Eigenschaften heute weitgehend verlassen worden. Die perkutane RFA-Methode hat hingegen wegen ihrer einfachen Anwendbarkeit bei selektierten Patienten mit hohem präoperativem Risiko noch einen gewissen Stellenwert. Ihre Zuverlässigkeit erreicht jedoch nicht die Daten der Kryoablation.

2.3.4 Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)

Technik

Die perkutane HIFU-Therapie bedient sich einer sog. Split-Beam-Technologie mit einer deutlich größeren Eindringtiefe von 3,5–8,0 cm. Die externe HIFU-Sonde (Fa. Storz Medical, Schweiz), die mit einem integrierten Ultraschall gekoppelt ist, wird unter Vollnarkose unter Gekoppelung in Seitenlage an die Patientenhaut angelegt. Der Tumor wird mittels Ultraschall visualisiert, die Atemexkursionen müssen manuell ausgeglichen werden. In einer experimentellen Studie wurde bei 14 Patienten vor einer geplanten laparoskopischen Tumornephrektomie eine perkutane HIFU-Therapie durchgeführt, bei 2 Patienten wurde nach vorheriger Biopsie des Tumors mit einem kurativen Ansatz perkutan ablatiert (Wu et al. 2003; Marberger et al. 2005; Illing et al. 2005). Die Ablationszeit betrug im Mittel 120 min und ist damit wesentlich länger als bei den anderen genannten energieablativen Verfahren. Bei 14/14 Patienten war die perkutane Ablation jedoch unvollständig, teilweise konnte gar kein Effekt nachgewiesen werden. Bei 2/14 (14 %) Patienten wurde in einem kurativen Ansatz ein Tumor mit 2,0 cm bzw. 3,5 cm Größe behandelt. Im weiteren radiologischen Follow-up zeigte sich zwar eine Größenregredienz, aber mit nachweisbarer Kontrastmittelanreicherung im Sinne einer persistierend vitalen Läsion. Diese Daten wurden in einer anderen Studie bestätigt (Illing et al. 2005). Daher muss festgestellt werden, dass mit der derzeitigen Technologie die perkutane HIFU-Behandlung nicht effektiv ist.

Bei der laparoskopischen HIFU-Therapie muss die Niere wie bei einer standardisierten laparoskopischen Nierenteilresektion vom anlagernden Fett befreit werden (■ Abb. 2.22; Marberger et al. 2005; Klingler et al. 2008; Janzen et al. 2002; Hacker et al. 2003, 2006; Adams et al. 1996). Ggf. wird mit einer 16-G-Biopsienadel Tumorgewebe zur histologischen Aufarbeitung gewonnen. Bei der nachfolgenden HIFU-Ablation wird mit einem piezoelektrischen Kristallzylinder und einem parabolischen Reflektor ein fokussierter Ultraschallstrahl in einer Länge von 2×10 mm erzeugt. Entsprechend der Generatorleistung sind im Fokus bis zu 2.000 W/cm²



■ **Abb. 2.22** Laparoskopische HIFU-Therapie unter endosonographischer Assistenz

und damit Temperaturen >90 °C erreichbar. Durch eine 18 mm lange laparoskopische »side firing dual focal length« HIFU-Sonde (Fa. Misonix, USA) wird der Tumor mit einer Leistung von 30–38 W über 8–41 min unter Real-Time-Ultraschallmonitoring ablatiert. Auch ist die Anwendung eines intraoperativen Power-Doppler-Endoultraschalls mit einer 10-Hz-Sonde zur Tumorlokalisierung und Kontrolle des Therapieerfolges hilfreich. In unserer Serie erfolgte nachfolgend bei 2 Patienten eine radikale Tumornephrektomie (Kontrolle der Target Lesion) bzw. bei 22 Patienten eine laparoskopische Nierenteilresektion in warmer Ischämie. Die feingewebliche Untersuchung im Schnellschnitt kontrolliert den freien Tumorrand, die weitere Aufarbeitung erfolgt mittels HE- und NADH-Färbung zum Nachweis des akuten Zellunterganges (Marberger et al. 2005; Klingler et al. 2008).

Ergebnisse

Wie aus ■ Tab. 2.7 ersichtlich, gelang es bei der laparoskopischen HIFU-Therapie in einem ersten Modell, eine Target Lesion unter kontrollierten Bedingungen zu erzeugen und diese auch histologisch nachzuweisen. In den anderen 22 Fällen gelang es, den gesamten Tumor im Sinne einer kurativen Therapie zu ablatieren. Bei 1 Patientin (klarzelliges Nierenzellkarzinom, G2) wurde nach 2-facher HIFU-Ablation der Tumor in situ belassen und radiologisch nachgesorgt. Nach über 4 Jahren trat ein neuerliches Randenhancement auf, in einer Biopsie

■ **Tab. 2.7** Ergebnisse nach laparoskopischer HIFU-Ablation

| | (Patienten (n)) | Kompli- kationen | HIFU-Zeit (min) | Effektivität der Ablation (%) | Nierenfunktion Kreatinin (mg%) | Rezidiv |
|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Target Lesion | 2 | 0 | 8, 16 | 100 | 0,88 vs. 1,49 | – |
| Teilresektion | 22 | 0 | 24 (17–41) | 90–100 | 0,99 vs. 1,02 | 0 (alle R0) |
| In-situ-HIFU | 1 | 0 | 23 | 100 (Bx) | 1,11 vs. 1,09 | Nach 4 Jahren |

Bx 19G-Nadelbiopsie, n Anzahl, R0 negativer histologischer Resektionsrand

konnte ein neuerliches Tumorrezidiv festgestellt werden – dieses wurde offen chirurgisch mittels einer Nierenteilresektion entfernt (klarzelliges Nierenzellkarzinom, G2–3). Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass alle energieablativen Techniken trotz Einhaltung aller Sicherheitskriterien eine signifikante Rezidivrate haben und dass diese Rezidive radiologisch oft schwer und daher spät erkannt werden. Dennoch verbleibt noch die Möglichkeit eines neuerlichen kurativen Ansatzes.

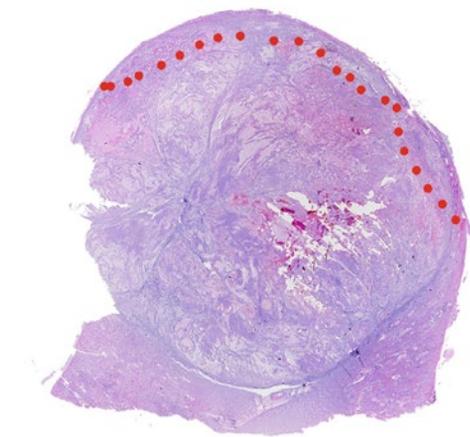
Die Ablationszeit beträgt bei der laparoskopischen HIFU-Therapie im Mittel nur 24 min, insbesondere bei Tumoren von <2 cm ist die Technik sogar schneller als die RFA. Jedoch ist die HIFU-Sonde ein Prototyp und in der Bedienung umständlich. Ein Nachteil der laparoskopischen HIFU-Sonde ist auch der große Raumbedarf, was nicht immer die völlige Ablation des gesamten Zielvolumens er-

laubt (■ Abb. 2.23). Daher muss der Zugang der Sonde zum Tumor sehr exakt geplant oder die Niere entsprechend mobilisiert werden. Ein weiteres Problem ist die mangelhafte Fixierbarkeit der HIFU-Sonde zum Tumor innerhalb der Körperoberfläche. Dafür kann aber die Zielgenauigkeit durch die kontinuierliche sonographische Assistenz bei der laparoskopischen HIFU-Therapie exakt gesteuert werden.

Dennoch war das histologische Ergebnis bei der laparoskopischen HIFU-Therapie vielversprechend. In allen Tumoren war eine homogene und >90%ige Ablation erkennbar. Die onkologische Sicherheit beruht aber weiterhin auf der laparoskopischen Nierenteilresektion. Ein weiterer Vorteil der HIFU-Methode ist das deutlich verringerte Potenzial der Tumorzellaussaat, denn mit Ausnahme der Biopsie bleibt der Tumor selbst intakt. Zusammenfassend sind die Daten der extrakorporalen HIFU-Therapie äußerst limitiert und diese Methode ist derzeit technisch nicht machbar. Auch für die laparoskopische HIFU-Therapie existieren noch wenige evidente onkologische/klinische Daten. Diese Methode benötigt mehr prospektive, randomisierte Studien, um validierte Daten und Ergebnisse zu generieren.

2.3.5 Zusammenfassung

Organerhaltende operative Verfahren sind weiterhin der Goldstandard beim kleinen Nierentumor, bei vielen älteren Patienten besteht aber ein erhöhtes operatives Risiko. Energieablativ minimalinvasive Verfahren nehmen daher einen zunehmenden Stellenwert in der operativen Therapie kleiner



■ **Abb. 2.23** Unvollständige HIFU-Ablation eines 3-cm-Nierentumors (1–3 mm vitaler Rand), verursacht durch die Sondengeometrie

solider Nierentumoren ein. Dabei sind laparoskopische Techniken in der Effektivität den perkutanen radiologischen Therapie (noch) überlegen. Die Kryoablation ist derzeit die sicherste energieablativ Methode, erfordert aber einen großen technischen Aufwand. Die einfachere perkutane RFA ist wegen des Skipping-Effekts onkologisch weniger effektiv, wegen der zudem unzuverlässigen Hämostase ist die laparoskopische RFA weitgehend verschwunden. Die laparoskopische HIFU-Therapie ist noch in einem experimentellen Stadium und findet daher nur in Studien Anwendung. Weitere Entwicklungen – auch mit neuen Energiemodellen (Mikrowelle, Elektroporation) – und Langzeiterfahrung am größeren Patientenkollektiv stehen für die Etablierung all dieser Techniken als Standardtherapien aber noch aus.

Literatur

Literatur zu Abschnitt 2.1

- Arima K, Yamakado K, Kinbara H et al. (2007) Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage 1 renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up. *Int J Urol* 14:585–590; discussion 590
- Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA et al. (2013) Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol* 200:461–466
- Bosniak MA (1995) Observation of small incidentally detected renal masses. *Semin Urol Oncol* 13:267–272
- Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA et al. (1995) Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 197:589–597
- Bosniak MA, Krinsky GA, Waisman J (1995) Management of small incidental renal parenchymal tumors by watchful-waiting in selected patients based on observations of tumor growth rates. *J Urol* 1995:584A
- Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A et al. (2009) Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 182:1271–1279
- Chang EL, Seleik U, Hassenbusch SJ 3rd et al. (2005) Outcome variation among »radioresistant« brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 56:936–945; discussion 936–945
- Colletini F, Singh A, Schnapauff D, Powerski MJ, Denecke T, Wust P, Hamm B, Gebauer B (2013) Computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of metastases adjacent to the liver hilum. *Eur J Radiol* 82(10):e509–514. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.046. Epub 2013 Jun 21
- Deschavanne PJ, Fertil B (1996) A review of human cell radio-sensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:251–266
- DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D et al. (1997) Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. *J Urol* 158:746–749
- 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
- Frank I, Blute ML, Chevillie JC et al. (2003) Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 170:2217–2220
- Halperin EC, Harisiadis L (1983) The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 51:614–617
- Henschke UK, Hilaris BS, Mahan GD (1964) Remote after-loading with intracavitary applicators. *Radiology* 83:344–345
- Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG (2008) Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma – a meta-analysis and review. *J Urol* 179:1227–1233; discussion 1233–1224
- Lee J, Hodgson D, Chow E et al. (2005) A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 104:1894–1900
- Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury, DC et al. (2010) EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 58:398–406
- Lounsberry W, Goldschmidt V, Linke CA et al. (1961) The early histologic changes following electrocoagulation. *J Urol* 86:321–329
- Nakasone Y, Kawanaka K, Ikeda O et al. (2012) Sequential combination treatment (arterial embolization and percutaneous radiofrequency ablation) of inoperable renal cell carcinoma: single-center pilot study. *Acta Radiol* 53:410–414
- National Cancer Institute (NCI) (2009). Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. NIH publication # 09-7473
- Onufrey V, Mohiuddin M (1985) Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:2007–2009
- Orton CG, Ellis F (1973) A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. *Br J Radiol* 46:529–537
- Park S, Strup SE, Saboorian H et al. (2006) No evidence of disease after radiofrequency ablation in delayed nephrectomy specimens. *Urology* 68:964–967
- Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS et al. (2013) Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol* 63:486–492
- Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW et al. (2009) Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU Int* 103:1355–1358
- Remzi M, Marberger M (2009) Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol* 55:359–367

- Rendon RA, Kachura JR, Sweet JM et al. (2002) The uncertainty of radio frequency treatment of renal cell carcinoma: findings at immediate and delayed nephrectomy. *J Urol* 167:1587–1592
- Ricke J, Mohnike K, Pech M et al. (2010) Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:479–485
- Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H et al. (2008) The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 180:1257–1261; discussion 1261
- Simmons MN, Weight CJ, Gill IS (2009) Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 73:1077–1082
- Stinauer MA, Kavanagh BD, Scheffter TE et al. (2011) Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol* 6:34
- Svedman C, Sandstrom P, Pisa P et al. (2006) A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 45:870–875
- Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J et al. (2013) Renal cell carcinoma: radiofrequency ablation with a multiple-electrode switching system – a phase II clinical study. *Radiology* 267:285–292
- Takaki H, Soga N, Kanda H et al. (2014) Radiofrequency ablation versus radical nephrectomy: clinical outcomes for stage T1b renal cell carcinoma. *Radiology* 270: 292–299
- Teh B, Bloch C, Galli-Guevara M et al. (2007) The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Biomed Imaging Interv J* 3:e6
- Thompson RH, Atwell T, Schmit G et al. (2015) Comparison of Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. *Eur Urol* 67(2):252–259
- Tselis N, Chatzikonstantinou G, Kolotas C, Milickovic N, Baltas D, Zamboglou N (2013) Computed tomography-guided interstitial high dose rate brachytherapy for centrally located liver tumours: a single institution study. *Eur Radiol* 23(8):2264–2270. doi: 10.1007/s00330-013-2816-z. Epub 2013 Mar 21
- Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W et al. (2007) A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 51:1606–1615
- Wagstaff P, Ingels A, Zondervan P et al. (2014) Thermal ablation in renal cell carcinoma management: a comprehensive review. *Curr Opin Urol* 24:474–482
- Wah TM, Irving HC, Gregory W et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int* 2014; 113:416–428
- Wannenmacher M, Wenz F, Debus J (2013) *Strahlentherapie*. Springer, Heidelberg
- Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ et al. (2008) Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol* 179:1277–1281; discussion 1281–1273
- Wieners G, Pech M, Rudzinska M et al. (2006) CT-guided interstitial brachytherapy in the local treatment of extrahepatic, extrapulmonary secondary malignancies. *Eur Radiol* 16:2586–2593
- Wieners G, Mohnike K, Peters N, Bischoff J, Kleine-Tebbe A, Seidensticker R, Seidensticker M, Gademann G, Wust P, Pech M, Ricke J (2011) Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy – a phase II-study. *Radiother Oncol* 100(2):314–319. doi:10.1016/j.radonc.2011.03.005. Epub 2011 Apr 16
- Yamakado K, Nakatsuka A, Kobayashi S et al. (2006) Radiofrequency ablation combined with renal arterial embolization for the treatment of unresectable renal cell carcinoma larger than 3.5 cm: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29:389–394

Literatur zu Abschnitt 2.2

- Ball C, Thomson KR, Kavvounias H (2010) Irreversible electroporation: a new challenge in »out of operating theater« anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 110:1305–1309
- van den Bos W, de Bruin DM, Muller BG, Varkarakis IM, Karagiannis AA, Zondervan PJ, Laguna Pes MP, Veelo DP, Savci Heijink CD, Engelbrecht MR, Wijkstra H, de Reijke TM, de la Rosette JJ (2014) The safety and efficacy of irreversible electroporation for the ablation of prostate cancer: a multicentre prospective human in vivo pilot study protocol. *BMJ Open* 4(10):e006382. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01790451?term=NCT01790451&rank=1>. Zugegriffen: 25. März 2015
- Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B (2005) Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 33(2):223–231
- Deodhar A, Monette S, Single GW Jr, Hamilton WC Jr, Thornton R, Maybody M, Coleman JA, Solomon SB (2011) Renal tissue ablation with irreversible electroporation: preliminary results in a porcine model. *Urology* 77(3): 754–760
- Faroja M, Ahmed M, Appelbaum L, Ben-David E, Moussa M, Sosna J, Nissenbaum I, Goldberg SN (2013) Irreversible electroporation ablation: is all the damage nonthermal? *Radiology* 266(2):462–470
- Fornara P, Doehn C, Friedrich HJ, Jocham D (2001) Nonrandomized comparison of open flank versus laparoscopic nephrectomy in 249 patients with benign renal disease. *Eur Urol* 40(1):24–31
- Gunn AJ, Gervais DA (2014) Percutaneous ablation of the small renal mass-techniques and outcomes. *Semin Intervent Radiol* 31(1):33–41
- Ladd AP, Rescorla FJ, Baust JG, Callahan M, Davis M, Grosfeld JL (1999) Cryosurgical effects on growing vessels. *Am Surg* 65(7):677–682

- Lee EW, Wong D, Prikhodko SV, Perez A, Tran C, Loh CT, Kee ST (2012) Electron microscopic demonstration and evaluation of irreversible electroporation-induced nanopores on hepatocyte membranes. *J Vasc Interv Radiol* 23(1):107–113
- Liehr UB, Wendler JJ, Blaschke S, Porsch M, Janitzky A, Baumunk D, Pech M, Fischbach F, Schindele D, Grube C, Ricke J, Schostak M (2012) Irreversible electroporation: the new generation of local ablation techniques for renal cell carcinoma. *Urologe A* 51(12):1728–1734
- Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC, European Association of Urology Group (2010) EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 58(3):398–406
- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders PFA, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A (2015) EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015 Jan 20. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005
- Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C (2002) Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the »heat sink« effect. *AJR Am J Roentgenol* 178(1):47–51
- MacLennan S, Imamura M, Lapatin MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TR, Ljungberg B, N'Dow J; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel (2012) Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 61(5):972–993
- Neumann E, Schaeffer-Ridder M, Wang Y, Hofschneider PH (1982) Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields. *EMBO J* 1: 841–845
- The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2013) NICE-Guideline: irreversible electroporation for the treatment of renal cancer, S 1–22. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG443>. Zugegriffen: 23. März 2015
- Olweny EO, Kapur P, Tan YK, Park SK, Adibi M, Cadeddu JA (2013) Irreversible electroporation: evaluation of non-thermal and thermal ablative capabilities in the porcine kidney. *Urology* 81(3):679–684
- Pech M, Janitzky A, Wendler JJ et al. (2011) Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase I clinical study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:132–138
- Wendler JJ, Porsch M, Nitschke S, Köllermann J, Siedentopf S, Pech M, Fischbach F, Ricke J, Schostak M, Liehr UB (2015) A prospective phase 2a pilot study investigating focal percutaneous irreversible electroporation (IRE) ablation by NanoKnife in patients with localised renal cell carcinoma (RCC) with delayed interval tumour resection (IRENE trial). *Contemp Clin Trials* 43:10-19. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.002. [Epub ahead of print]
- Schilling S, Schmid S, Jäger H, Ludwig M, Dietrich H, Toepfl S, Knorr D, Neidhart S, Schieber A, Carle R (2008) Comparative study of pulsed electric field and thermal processing of apple juice with particular consideration of juice quality and enzyme deactivation. *J Agric Food Chem* 56(12):4545–4554
- Sommer CM, Fritz S, Wachter MF, Vollherbst D, Stampfl U, Bellemann N, Gockner T, Mokry T, Gnutzmann D, Schmitz A, Knapp J, Longerich T, Kuhn-Neureuther C, Pereira PL, Kauczor HU, Werner J, Radeleff BA (2013) Irreversible electroporation of the pig kidney with involvement of the renal pelvis: technical aspects, clinical outcome, and three-dimensional CT rendering for assessment of the treatment zone. *J Vasc Interv Radiol* 24(12):1888–1897
- Sugar IP, Neumann E (1984) Stochastic model for electric field-induced membrane pores. *Electroporation. Biophys Chem* 19(3):211–225
- Tacke J (2007) Interventional oncology in urology. *Radiologe* 47(12):1089–1096
- Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ et al. (2011) Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Interv Radiol* 22:611–621
- Toepfl S, Mathys A, Heinz V, Knorr D (2006) Potenzial of high hydrostatic pressure and pulsed electric fields for energy efficient and environmentally friendly food processing. *Food Rev Int* 22:405–423
- Tracy CR, Kabbani W, Cadeddu JA (2011) Irreversible electroporation (IRE): a novel method for renal tissue ablation. *BJU Int* 107(12):1982–1987
- Valerio M, Dickinson L, Ali A, Ramachandran N, Donaldson I, Freeman A, Ahmed HU, Emberton M (2014) A prospective development study investigating focal irreversible electroporation in men with localised prostate cancer: Nanoknife Electroporation Ablation Trial (NEAT). *Contemp Clin Trials* 39(1):57–65
- Wendler JJ, Pech M, Porsch M, Janitzky A, Fischbach F, Buhtz P, Vogler K, Hühne S, Borucki K, Strang C, Mahnkopf D, Ricke J, Liehr UB (2012a) Urinary tract effects after multifocal nonthermal irreversible electroporation of the kidney: acute and chronic monitoring by magnetic resonance imaging, intravenous urography and urinary cytology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35(4):921–926
- Wendler JJ, Pech M, Blaschke S, Porsch M, Janitzky A, Ulrich M, Dudeck O, Ricke J, Liehr UB (2012b) Angiography in the isolated perfused kidney: radiological evaluation of vascular protection in tissue ablation by nonthermal irreversible electroporation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35(2):383–390
- Wendler JJ, Porsch M, Hühne S, Baumunk D, Buhtz P, Fischbach F, Pech M, Mahnkopf D, Kropf S, Roessner A, Ricke J, Schostak M, Liehr UB (2013) Short- and mid-term effects of irreversible electroporation on normal renal tissue: an animal model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36(2):512–520

Literatur zu Abschnitt 2.3

- Abreu SC, Gill IS (2003) Renal cell carcinoma: modern surgical approach. *Curr Opin Urol* 13:439–444
- Adams JB, Moore RG, Anderson JH, Strandberg JD, Marshall FF, Davoussi LR (1996) High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumors. *J Endourol* 10:71–75

- Anderson JK, Matsumoto E, Cadeddu JA (2005) Renal radiofrequency ablation: technique and results. *Urol Oncology* 23:355–360
- Campbell SC, Krishnamurthi V, Chow G, Hale J, Myles J, Novick AC (1998) Renal cryosurgery: experimental evaluation of treatment parameters. *Urology* 52:29–33; discussion 33–34
- Chosy SG, Nakada SY, Lee FT Jr, Warner TF (1998) Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. *J Urol* 159:1370–1374
- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr (1999) Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 281:1628–1631
- Finley DS, Beck S, Box G, Chu W, Deane L, Vajrjt DJ et al. (2008) Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J Urol* 180:492–498; discussion 498
- Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR (2003) Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. *Radiology* 226:417–424
- Gervais DA, Arellano RS, McGovern FJ, McDougal WS, Mueller PR (2005a) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 2, lessons learned with ablation of 100 tumors. *AJR* 185:72–80
- Gervais DA, Arellano RS, Mueller PR (2005b) Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 15:960–967
- Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR (2005c) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR* 185:64–71
- Gettman MT, Bishoff JT, Su LM, Chan D, Kavoussi LR, Jarrett TW et al. (2001) Hemostatic laparoscopic partial nephrectomy: initial experience with the radiofrequency coagulation-assisted technique. *Urology* 58:8–11
- Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E et al. (2003) Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 170:64–68
- Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP et al. (2005) Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 173:1903–1907
- Hacker A, Michel MS, Koehrmann KU (2003) Extracorporeal organotripsy for renal tumours. *Curr Opin Urol* 13:221–225
- Hacker A, Vallo S, Weiss C, Grobholz R, Alken P, Knoll T et al. (2005) Minimally invasive treatment of renal cell carcinoma: comparison of 4 different monopolar radiofrequency devices. *Eur Urol* 48:584–592
- Hacker A, Michel MS, Marlinghaus E, Kohrmann KU, Alken P (2006) Extracorporeally induced ablation of renal tissue by high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 97:779–785
- Illing RO, Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Protheroe AS, Friend PJ et al. (2005) The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population. *Br J Cancer* 93:890–895
- Jacomides L, Ogan K, Watumull L, Cadeddu JA (2003) Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy. *J Urol* 169:49–53; discussion 53
- Jang TL, Wang R, Kim SC, Troe T, Pins MR, Nadler RB (2005) Histopathology of human renal tumors after laparoscopic renal cryosurgery. *J Urol* 173:720–724
- Janzen N, Zisman A, Pantuck AJ, Perry K, Schulam P, Belldegrun AS (2002) Minimally invasive ablative approaches in the treatment of renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 3:13–20
- Johnson DB, Taylor GD, Lotan Y, Sagalowsky AI, Koenemann KS, Cadeddu JA (2003) The effects of radio frequency ablation on renal function and blood pressure. *J Urol* 170:2234–2236
- Johnson DB, Solomon SB, Su LM, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY et al. (2004) Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. *J Urol* 172:874–877
- Klatte T, Mauermann J, Heinz-Peer G, Waldert M, Weibl P, Klingler HC, Remzi M (2011) Perioperative, oncological and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol* 25(6): 991–997
- Klingler HC, M Susani (2010) Focal therapy and imaging in prostate and kidney cancer. Renal biopsy protocols – pre, post and after focal therapy. *J Endourol* 24(5):701–705
- Klingler HC, Marberger M, Mauermann J, Remzi M, Susani M (2007) »Skipping« is still a problem with radiofrequency ablation of small renal tumours. *BJU Int* 99:998–1001
- Klingler HC, Susani M, Seip R, Mauermann J, Sanghvi N, Marberger MJ (2008) A novel approach to energy ablative therapy of small renal tumours: laparoscopic high-intensity focused ultrasound. *Eur Urol* 53: 810–816
- Krambeck AE, Farrell MA, Charboneau JW, Frank I, Zincke H (2005) Intraperitoneal drop metastasis after radiofrequency ablation of pararenal tumor recurrences. *Urology* 65:797
- Kunkle DA, Uzzo RG (2008) Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer* 113:2671–2680
- Laguna MP, Beemster P, Kumar V, Klingler HC et al. (2009) Perioperative morbidity of laparoscopic cryoablation of small renal masses with ultrathin probes: a European multicentre experience. *Eur Urol* 56(2):355–361
- Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ (2004) Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 45:692–705
- Lotan Y, Duchene DA, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, Koeneman KS (2004) Changing management of organ-confined renal masses. *J Endour* 18:263–268
- Marberger M, Schatzl G, Cranston D, Kennedy JE (2005) Extracorporeal ablation of renal tumours with high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 95 (Suppl 2):52–55
- Matlaga BR, Zagoria RJ, Woodruff RD, Torti FM, Hall MC (2002) Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone. *J Urol* 168:2401–2405

- 2
- McDougal WS, Gervais DA, McGovern FJ, Mueller PR (2005) Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol* 174:61–63
- McGovern FJ, Wood BJ, Goldberg SN, Mueller PR (1999) Radio frequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrodes. *J Urol* 161:599–600
- Memarsadeghi M, Schmook T, Remzi M, Weber M, Potscher G, Lammer J et al. (2006) Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: midterm results in 16 patients. *Eur J Radiol* 59:183–189
- Michaels MJ, Rhee HK, Mourtzinos AP, Summerhayes IC, Silverman ML, Libertino JA (2002) Incomplete renal tumor destruction using radio frequency interstitial ablation. *J Urol* 168:2406–2409; discussion 2409–2410
- Murphy DP, Gill IS (2001) Energy-based renal tumor ablation: a review. *Semin Urol Oncol* 19:133–140
- Novick AC (2004) Laparoscopic and partial nephrectomy. *Clin Cancer Res* 10:6322S–6327S
- Novick AC, Derweesh I (2005) Open partial nephrectomy for renal tumours: current status. *BJU Int* 95(Suppl 2):35–40
- Ogan K, Jacomides L, Dolmatch BL, Rivera FJ, Dellaria MF, Josephs SC et al. (2002) Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, limitations, and morbidity. *Urology* 60:954–958
- Olweny EO, Park SK, Tan YK, Best SL, Trimmer C, Cadeddu JA (2012) Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur Urol* 61:1156–1161
- Panumatrassamee K, Kaouk JH, Autorino R, Lenis AT, Laydner H, Isac W et al. (2013) Cryoablation versus minimally invasive partial nephrectomy for small renal masses in the solitary kidney: impact of approach on functional outcomes. *J Urol* 189:818–822
- Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA (2013) Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol* 63:486–492
- Rehman J, Landman J, Lee D, Venkatesh R, Bostwick DG, Sundaram C et al. (2004) Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance- and temperature-based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature. *J Endour* 18:83–104
- Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, Susani M, Waldert M, Seitz C et al. (2006) Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 176:896–899
- Rendon RA, Kachura JR, Sweet JM, Gertner MR, Sherar MD, Robinette M et al. (2002) The uncertainty of radio frequency treatment of renal cell carcinoma: findings at immediate and delayed nephrectomy. *J Urol* 167:1587–1592
- Shingleton WB, Sewell PE (2002a) Percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma in a transplanted kidney. *BJU Int* 90:137–138
- Shingleton WB, Sewell PE Jr (2002b) Percutaneous renal cryoablation of renal tumors in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 167:1268–1270
- Shingleton WB, Sewell PE Jr (2003) Cryoablation of renal tumours in patients with solitary kidneys. *BJU Int* 92: 237–239
- Sisul DM, Liss MA, Palazzi KL, Briles K, Mehrazin R, Gold RE et al. (2013) RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology* 81:775–780
- Strom KH, Derweesh I, Stroup SP, Malcolm JB, L'Esperance J, Wake RW et al. (2011) Second prize: recurrence rates after percutaneous and laparoscopic renal cryoablation of small renal masses: does the approach make a difference? *J Endour* 25:371–375
- Tacke J, Mahnken A, Roggan A, Gunther RW (2004) Multipolar radiofrequency ablation: first clinical results. *Rofo* 176:324–329
- Tan BJ, El-Hakim A, Morgenstern N, Semerdzhiev Y, Smith A, Lee BR (2004) Comparison of laparoscopic saline infused to dry radio frequency ablation of renal tissue: evolution of histological infarct in the porcine model. *J Urol* 172:2007–2012
- Urena R, Mendez F, Woods M, Thomas R, Davis R (2004) Laparoscopic partial nephrectomy of solid renal masses without hilar clamping using a monopolar radio frequency device. *J Urol* 171:1054–1056
- Wagner AA, Solomon SB, Su LM (2005) Treatment of renal tumors with radiofrequency ablation. *J Endour* 19: 643–652; discussion 652–653
- Wah TM, Irving HC, Gregory W, Cartledge J, Joyce AD, Selby PJ (2014) Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int* 113: 416–428
- Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Bai J, Zhu H, Qiao TY (2003) Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. *J Urol* 170:2237–2240
- Wyler SF, Sulser T, Ruzsat R, Weltzien B, Forster TH, Provenzano M et al. (2007) Intermediate-term results of retroperitoneoscopy-assisted cryotherapy for small renal tumours using multiple ultrathin cryoprobes. *Eur Urol* 51:971–979
- Zelkovic PF, Resnick MI (2003) Renal radiofrequency ablation: clinical status 2003. *Curr Opin Urol* 13:199–202
- Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC et al. (1997) Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J Endour* 11:251–258



<http://www.springer.com/978-3-662-44419-1>

Alternative operative Therapien in der Uroonkologie
Operationen, Interventionelle Techniken,
Radiochemotherapie

Schostak, M.; Blana, A. (Hrsg.)

2016, XVI, 141 S. 109 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-662-44419-1