

Urologe 2018 · 57:285–294  
<https://doi.org/10.1007/s00120-018-0575-9>  
 Online publiziert: 2. Februar 2018  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2018



M. C. Kriegsmair<sup>1</sup> · N. Wagener<sup>1</sup> · S. J. Diehl<sup>2</sup> · N. Rathmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Urology, University Medical Centre Mannheim, Mannheim, Deutschland

<sup>2</sup> Institute of Clinical Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Centre Mannheim, Mannheim, Deutschland

## Ablative Therapien kleiner Nierentumoren

**In den letzten Jahren kam es zu einer deutlichen Zunahme der Diagnose kleiner Nierentumoren insbesondere durch den vermehrten Einsatz von Schnittbildgebung zur Abklärung nicht-tumorbedingter Beschwerden. Als Konsequenz werden mittlerweile > 60 % der Nierentumoren im Stadium T1 behandelt, was eine Zunahme von 50 % gegenüber den 1990er-Jahren darstellt. Zusätzlich steigt das Alter der Patienten bei Diagnose an. Es werden also immer kleinere Tumoren in immer älteren und morbideren Patienten diagnostiziert. Diese Entwicklung verdeutlicht den steigenden Bedarf an weniger invasiven Therapiealternativen zum Goldstandard der partiellen (PN) bzw. radikalen Nephrektomie (RN).**

Die Nierentumorexzision (NTUX) ist der Goldstandard zur Behandlung kleiner Nierentumoren und ist einer radikalen Nephrektomie vorzuziehen, welche nur bei technisch nicht möglichem Organerhalt erfolgen sollte [1]. Dank der Standardisierung der Operationstechniken und des Fortschritts der minimal-invasiven Chirurgie gilt die NTUX zwar als sicherer Eingriff, der jedoch auch mit potentiell schweren Komplikationen einhergehen kann. Da eine Vielzahl kleiner Nierentumoren ein langsames Wachstum oder gar gutartige Pathologie aufweisen und das Metastasierungsrisiko erst ab 3 cm signifikant ansteigt, besteht

ein zunehmender Bedarf an schonenden Therapiealternativen [2, 3].

### » Die NTUX ist der Goldstandard zur Behandlung kleiner Nierentumoren

Es stehen unterschiedliche ablativ-technische Verfahren zur Behandlung kleiner Nierentumoren alternativ zur NTUX zur Verfügung, insbesondere bei älteren und kranken Patienten [4]. Die meisten Daten liegen zur Radiofrequenzablation (RFA) und Kryoablation (KA) vor, die in der aktuellen S3-Leitlinie aufgeführt sind [1]. Verschiedene Studien konnten belegen, dass die jeweiligen ablativen Techniken sicher sind und ein adäquates onkologisches Ergebnis bieten, insbesondere bei kleinen Nierentumoren bis zu 3 cm [4, 5]. Eine aktuelle Analyse der SEER-Datenbank („surveillance, epidemiology and end results“) zeigt, dass mittlerweile > 10 % der kleinen Nierentumoren in den USA mittels ablativen Techniken behandelt werden [6].

### Lokalablativ Verfahren

Im Allgemeinen kann man die lokalablativen Verfahren in thermale und nicht-thermale Techniken einteilen (Abb. 1). Jedes der Verfahren hat individuelle Vor- und Nachteile. Hinzu kommt, dass die Anzahl der verfügbaren Ablationsmodalitäten, die raschen Veränderungen in der zugehörigen Technologie, das relative Fehlen von randomisiert kontrollierten oder vergleichenden Studien, die breite Varianz der veröffentlichten Ergebnisse und die Variabilität der Anwenderpraxis

die Ergebnisse in Bezug auf „best patient practice“ z. T. schwer vergleichbar und interpretierbar machen. Abb. 2 zeigt schematisch den Wirkmechanismus der gängigen Ablationsalternativen, wobei die irreversible Elektroporation (IRE) ein relativ neues Verfahren ist [7].

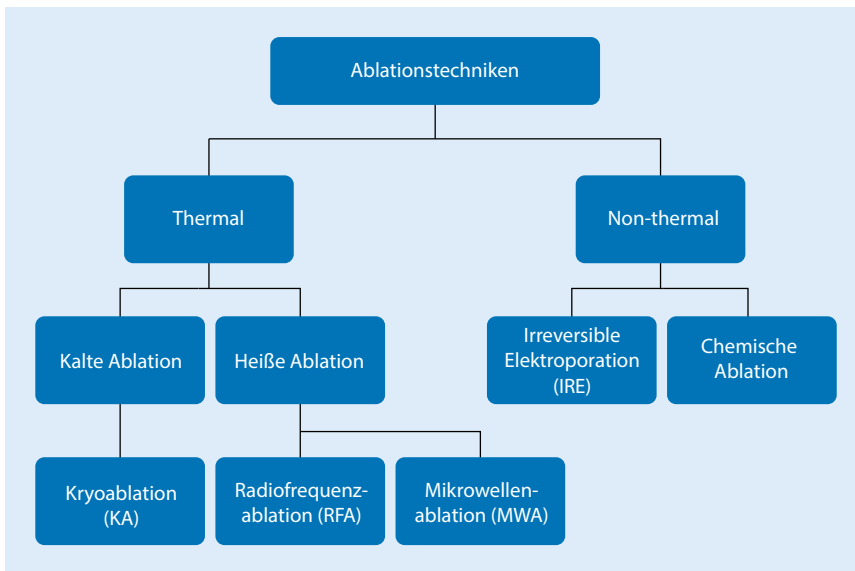
### Thermale Ablationsverfahren

Die Beziehung zwischen zellulären Temperaturen und Zelltod ist ein komplexes Wechselspiel zwischen induzierter Temperatur und Applikationszeit, welches durch verschiedene Gewebefeffekte wie Perfusion, Gefäßkoagulation oder ad-junktive Behandlungen beeinflusst wird. Idealerweise ist eine Temperaturänderung weitestgehend auf das Zielvolumen beschränkt, um unerwünschte Kollateralschäden zu vermeiden [8]. Bei der KA, RFA und Mikrowellenablation (MWA) muss bedacht werden, dass große Gefäße oder auch harnableitende Strukturen den thermalen Effekt negativ beeinflussen können, indem entweder das Ablationsfeld gekühlt („heat sink effect“) oder gewärmt wird („cold sink effect“; [9, 10]).

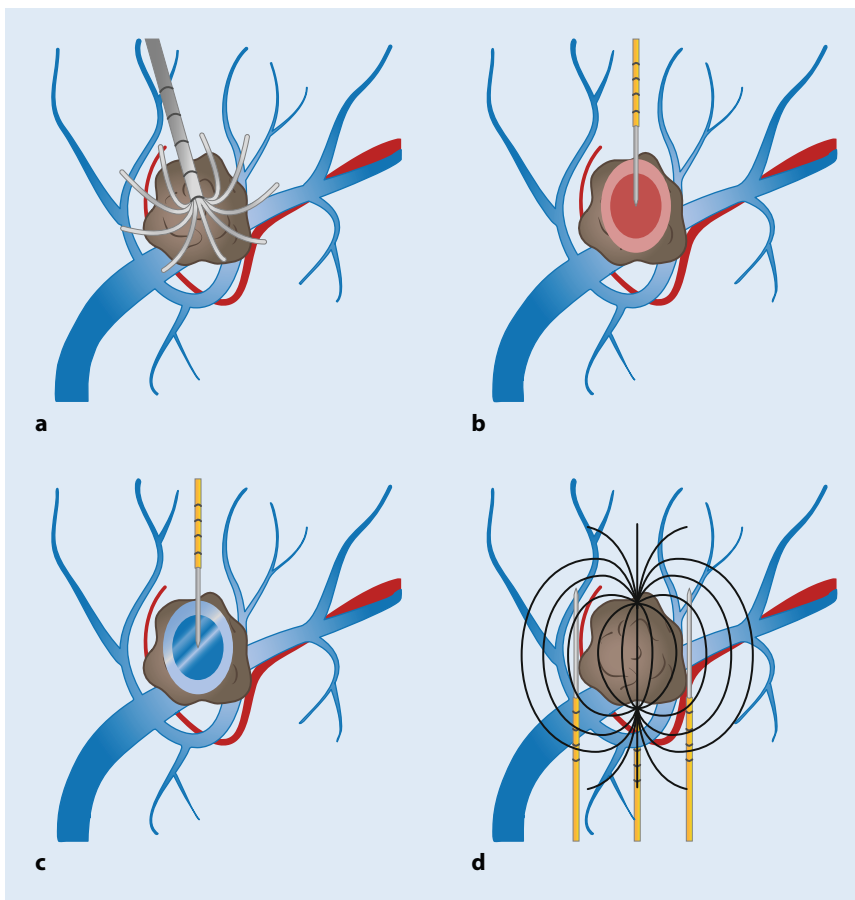
### Radiofrequenzablation

Die RFA induziert eine lokale Erwärmung und somit eine Koagulationsnekrose des Zielgewebes. Ein hochfrequenter Wechselstrom (400–460 kHz) wird über eine interstitielle Elektrode (RF-Sonde) im Zielgewebe angelegt. Der Wechselstrom führt zu Oszillation von Ionen in den Bereichen mit hoher Stromdichte – also in der Nähe der Radiofrequenzsonde. Dies führt durch Reibung zu Erwärmung mit Tempera-

M.C. Kriegsmair und N. Wagener sind gleichberechtigte Autoren.



**Abb. 1** ▲ Übersicht über die ablativen Techniken zur Therapie von Nierentumoren. Es werden thermale und nicht-thermale Verfahren unterschieden



**Abb. 2** ▲ Schematische Darstellung gängiger ablativer Techniken: **a** RFA Radiofrequenzablation, **b** MWA Mikrowellenablation, **c** KA Kryoablation, **d** IRE irreversible Elektroporation

turen von 60–90°C. Ein zusätzliches Wachstum der Ablationszone über die Dauer der Applikationszeit ist thermischer Leitung zuzuschreiben [8].

Die zytotoxische Wirkung der RFA hängt von der maximalen Temperatur und der Dauer der Ablation ab; gleiches gilt für die Größe des Ablationsareals. Um eine vollständige Tumorablektion zu gewährleisten, muss das gesamte Tumolvolumen plus ein 5–6 mm breiter Sicherheitsabstand auf eine Temperatur von wenigstens 60°C aufgeheizt werden, wobei auch umliegende Gefäße kauterisieren können [10].

Zwei Hauptprobleme sind im Zusammenhang mit der RFA zu nennen: Das Gewebe trocknet durch Verdampfung aus und es kommt zu einer Verkohlung, was zu einer Erhöhung der Gewebeampepanz führt. Die erhöhte Impedanz beschränkt die Zuführung weiterer Spannung und somit die Ablationszone. Ein weiterer Faktor ist die relativ langsame Wärmeleitfähigkeit von Gewebe, wodurch konkurrierende Prozesse wie Gewebepfusion oder Ventilation zu variablen und nicht vorhersehbaren Ablationszonen führen können [8].

Initial publizierte Ergebnisse basierten zunächst auf relativ geringen Fallzahlen und überschaubaren posttherapeutischen Zeitintervallen von ca. 3 Jahren. Die Studien berichteten über primäre Erfolgsraten von bis zu 96% und einer Rezidivrate von ca. 4–7% bei T1a-Tumoren [11, 12]. Weitere Studien bestätigten die Erfolg versprechenden Ergebnisse für Tumoren von maximal 4 cm Größe mit einem rezidivfreien 5-Jahres-Überleben von 88%, 89% und 96% [13–15]. Georgiades et al. [16] berichten von einer 96%igen primären Erfolgsrate bei über 200 Patienten nach 6 Jahren bei ebenfalls T1a-Tumoren und werten die RFA somit gleichwertig zur PN. Für T1b-Tumoren wird ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 91,9% bei einem medianen Follow-up von 6,43 Jahren beschrieben [15].

### Kryoablation

Die KA führt über schnelle Frier- und Auftausequenzen zu einer intra- und extrazellulären Eisbildung. Üblicherweise wird Argongas verwendet, um das Zielgewebe auf etwa –40°C abzukühlen. Der

ablative Effekt ist auf intrazelluläre und extrazelluläre Eiskristallbildung zurückzuführen, die irreversible zelluläre Schäden verursachen. Schnelleres Einfrieren fördert die Bildung von intrazellulären Eiskristallen, die in der Zelle durch direkte Schädigung der Zellmembran und Organellen zum Zelltod führt. Eine langsamere Frequenz des Einfrierzyklus begünstigt die Bildung von extrazellulären Eiskristallen, was zu einer Veränderung der Osmolalität innerhalb des extrazellulären Raums und wiederum zur Dehydratation der Zellen und somit zum Zelltod führt [10]. Eine zusätzliche Gewebeschämie trägt aufgrund von vaskulärer Thrombose und Dehydratation zum ablativen Effekt bei.

### » Vorteile der KA sind die Aufrechterhaltung kollagener Strukturen und die analgetische Wirkung

Vorteile der KA sind die Aufrechterhaltung kollagener Strukturen und die analgetische Wirkung [8, 17]. Aufgrund des fehlenden Koagulationseffektes ist es jedoch wahrscheinlicher, dass Blutungen auftreten, welche noch Tage bis Wochen nach KA beschrieben werden [18]. Daher sollten bei Patienten, die auf den Einsatz von Antikoagulanzen angewiesen sind, andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden [18]. Weitere Nachteile sind der kostenintensive Einsatz von Argon- und Heliumgas und die mögliche disseminierte intravasale koagulationsartige Reaktion (sog. Kryoschock; [17]).

Bezüglich der Therapieevaluation ist ein gesonderter Vorteil der KA, dass durch die periinterventionelle Eisbildung das Ablationsareal visualisiert und mit einem möglichen Erfolg des Verfahrens korreliert werden kann [8]. Bei einer KA mit perkutanem Zugang berichten Pirasteh et al. [19] für einen Zeitraum von 3 Jahren Rezidivfreiheit bei 93 % der Patienten. Weiterhin wurde bei 145 Tumoren < 3 cm ein rezidivfreies Überleben von ca. 97 %, 91 % und 91 % für 1, 3 und 5 Jahre publiziert [20]. Für die laparoskopische KA liegen onkologische Ergebnisse mit bis zu 10-Jahres-

Urologe 2018 · 57:285–294 <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0575-9>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

M. C. Kriegmair · N. Wagener · S. J. Diehl · N. Rathmann

## Ablative Therapien kleiner Nierentumoren

### Zusammenfassung

Die überwiegende Anzahl von Nierenzellkarzinomen (NCC) wird heutzutage in frühen Stadien diagnostiziert. Die sog. kleinen Nierentumoren (<4 cm) zeichnen sich durch ein überwiegend langsames Wachstum mit sehr niedriger Metastasierungstendenz aus und sind in knapp 30 % benigner Pathologie. Entsprechend steigt der Bedarf nach weniger invasiven Therapiealternativen zur Nierentumorexzision. Mittlerweile steht ein breites Portfolio an lokal ablativen Techniken zur Behandlung kleiner Nierentumoren zur Verfügung. Dazu gehören die relativ gut untersuchte Radiofrequenzablation und Kryoablation über die neuere Mikrowellenablation bis hin zur irreversiblen Elektroporation mit experimentellem Charakter. Ablative Techniken können perkutan und bildgesteuert oder laparoskopisch eingesetzt werden. Insbesondere der perkutane Zugang ermöglicht im Vergleich zur Nierentumorexzision eine weniger invasive Therapie mit niedrigerem Komplikationsrisiko. Zwar ist das Risiko für ein

Lokalrezidiv nach Tumorablation höher als nach chirurgischer Resektion, jedoch werden gute onkologische Langzeitergebnisse beobachtet, die sich bei kleinen Nierentumoren nicht von der Nierentumorexzision unterscheiden. Dies wird auch durch die Möglichkeit der Salvage-Therapie im Falle eines Rezidivs bedingt. Insbesondere ältere Patienten mit hohem operativen Risiko, sowie Patienten mit hereditären und multipel rezidivierenden Nierentumoren können vom Einsatz ablativer Techniken profitieren. Die in der S3-Leitlinie empfohlene Biopsie vor Ablation ist wichtig, um die Biologie der zu behandelnden Raumforderung zu kennen und eine Übertherapie benigner Raumforderungen zu verhindern.

### Schlüsselwörter

Tumorablation · Radiofrequenzablation · Kryoablation · Elektroporation, irreversible · Mikrowellenablation

## Ablative therapy of small renal masses

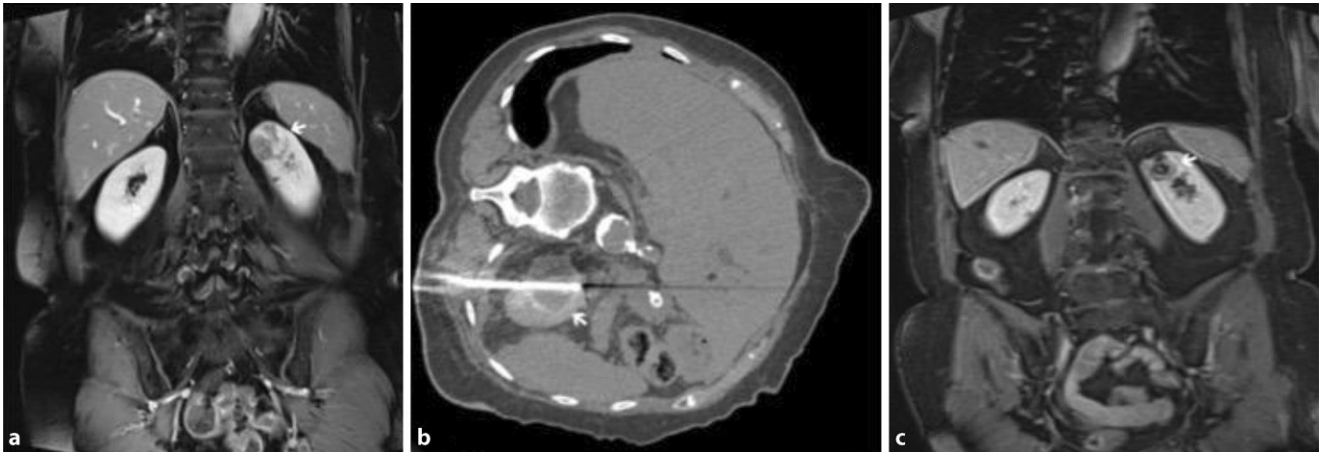
### Abstract

Renal cell cancer is nowadays predominantly diagnosed in early stages due to the widespread use of sectional imaging for unrelated symptoms. Small renal masses (<4 cm) feature a largely indolent biology with a very low risk for metastasis or even a benign biology in up to 30% of the cases. Consequently, there is a need for less invasive therapeutic alternatives to nephron-sparing surgery. Meanwhile, there is a broad portfolio of local ablation techniques to treat small renal tumors. These include the extensively studied radiofrequency ablation and cryoablation techniques as well as newer modalities like microwave ablation and irreversible electroporation as more experimental techniques. Tumor ablation can be performed percutaneously under image guidance or laparoscopically. In particular, the percutaneous approach is a less invasive alternative to nephron-sparing surgery with lower risk for complications. Comparative studies and meta-analyses

report a higher risk for local recurrence after renal tumor ablation compared to surgery. However, long-term oncological results after treatment of small renal masses are promising and do not seem to differ from partial nephrectomy. The possibility for salvage therapy in case of recurrence also accounts for this finding. Especially old patients with an increased risk of surgical and anesthesiological complications as well as patients with recurrent and multiple hereditary renal cell carcinomas may benefit from tumor ablation. Tumor biopsy prior to intervention is associated with very low morbidity rates and is oncologically safe. It can help to assess the biology of the renal mass and prevent therapy of benign lesions.

### Keywords

Tumor ablation · Radiofrequency ablation · Cryoablation · Irreversible electroporation · Microwave ablation



**Abb. 3** ▲ Hochgradiger Verdacht auf NCC am Oberpol der linken Niere als Zufallsbefund im Rahmen einer pAVK-Abklärung (periphere arterielle Verschlusskrankheit) bei einer 88-jährigen Patientin: **a** Präinterventionelle koronare Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel der ca. 3 cm messenden Läsion. **b** Axiale Rekonstruktion der periinterventionellen Computertomographie (CT) zur Interventionsführung. **c** MRT ca. 5 Monate nach Intervention ohne Anhalt für ein Rezidiv (weißer Pfeil Tumor)

Überlebensdaten vor: Larcher et al. [21] berichten über ein rezidivfreies 95 %-Überleben für 5 und 10 Jahre, Johnson et al. [22] über ein progressionsfreies 5- und 10-Jahres-Überleben von 95,4 % und 90,5 %. Eine multiinstitutionelle Studie mit >800 Patienten beschreibt ein krankheitsfreies 90,4 %- bzw. 80 %-Überleben nach laparoskopischer KA [23].

Der Tatsache geschuldet, dass Eis keine Koagulation des Ablationsareals herbeiführt, sind die Komplikationsraten für perirenale Blutungen mit bis zu 10 % beziffert [5, 24]. In einer Multivarianzanalyse zeigten Hebbadj et al. [25], dass ältere Patienten (>55 Jahre) mit bösartigem Tumor >2 cm, für welche  $\geq 2$  Ablationssonden benötigt wurden, eher hämorrhagische Komplikationen erlitten. Folglich empfehlen manche Autoren eine präinterventionelle Embolisierung.

### Mikrowellenablation

Die MWA verursacht eine koagulative Nekrose durch Gewebeerwärmung unter Verwendung von elektromagnetischen Wellen unterschiedlicher Frequenzen (■ Abb. 3). Die MWA hat physikalische Vorteile gegenüber der RFA. Polare Moleküle werden im Mikrowellenfeld kontinuierlich neu ausgerichtet. Dies steigert die kinetische Energie und somit die Gewebetemperatur. Außerdem durchstrahlen Mikrowellen alle biologischen Gewebe unabhängig von der

elektrischen Impedanz (bspw. Knochen, Lunge, dehydrierte oder verkohlte Gewebe). Hierdurch werden schneller höhere Temperaturen erreicht und größere Ablationszonen nicht durch einen heterogenen Gewebefbau beeinflusst [8]. Dies spiegelt sich klinisch darin wider, dass weniger Applikatoren benötigt werden und die Ablationszeit geringer ausfällt. Auch der „Heat-sink-Effekt“ fällt geringer aus. So hängt i. Allg. das Volumen von MWA-Zonen von der angelegten Leistung, Antennendesign und -größe ab.

Verschiedene Aspekte sind als Herausforderungen der MWA zu erwähnen: Die Geräte und verbundenen Applikatoren sind unterschiedlich aufgebaut, so dass ein fundiertes Auseinandersetzen mit dem jeweiligen System notwendig ist, um die Konfiguration der Ablationszone und die notwendige Ablationszeit zu verstehen.

Die MWA ist ein relativ neues Verfahren im Vergleich zur RFA, entsprechend ist die klinische Datenlage und Erfahrung geringer. Die Heterogenität der Systeme in Bezug auf Antennendesign, Frequenz, Wellenlänge, Kühlung und Leistung erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Yu et al. [26] veröffentlichten eine retrospektive Arbeit mit 46 Patienten, in der Tumoren zwischen 0,6–7,7 cm mittels MWA ablatiert wurden. Die krebspezifische Überlebensrate lag bei 100 %

nach 1 und 2 Jahren und bei 97,8 % nach 3 Jahren. Zwei weitere Publikationen mit kleineren Patientenkollektiven von bis zu 12 berichten über eine Rezidivfreiheit für den gesamten Beobachtungszeitraum (maximal 20 Monate; [27]). Bei keiner der 3 Studien kam es zu schweren Komplikationen.

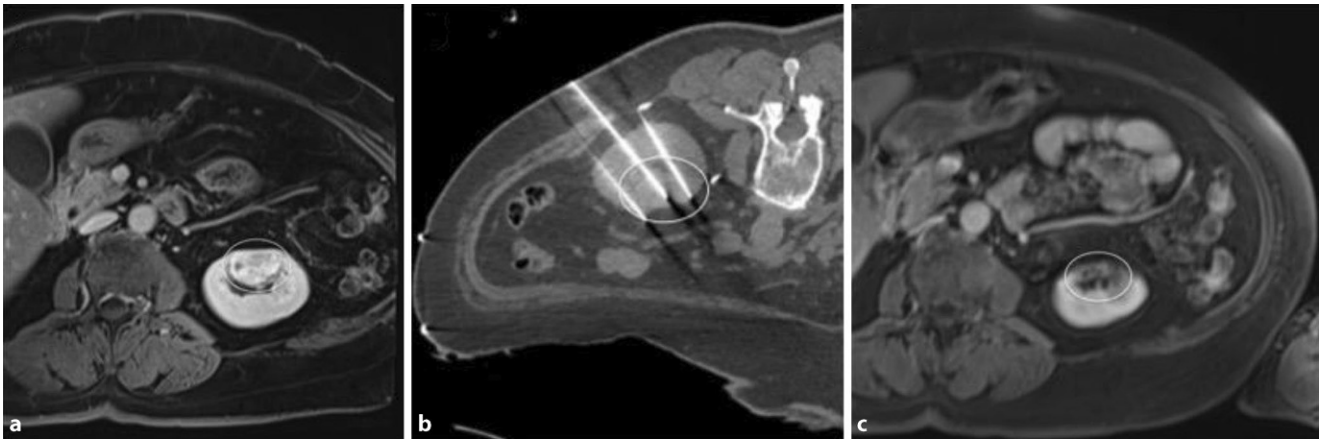
### Non-thermale Ablationsverfahren

#### Irreversible Elektroporation

Die IRE ist eine relativ neue Ablationstechnik und verwendet elektrische Hochspannungsfelder, welche aktuell zwischen wenigstens einem Nadelpaar erzeugt werden. Dieses elektrostatische Feld stört die Phospholipiddoppelschicht und hiermit kommt es zur Entwicklung von „Nanoporen“ in Zellmembranen. Durch diese Poren wird die Zellhomöostase gestört und zelluläre Apoptose induziert. Dies schon azelluläre Strukturen. So bleiben beispielsweise die extrazelluläre Matrix oder fibröse Strukturen erhalten.

» Durch die IRE lassen sich möglicherweise scharfe Ablationsränder realisieren

Durch die exakte Nadelplatzierung und die genaue Definition des Hochspannungsfeldes lassen sich scharfe Ablationsränder realisieren. Dies macht die



**Abb. 4** ▲ 71-jähriger Patientin mit hochgradigem Verdacht auf ein NCC am Unterpol der linken Niere. Befund im Rahmen der Nachsorge bei NCC kontralateral: **a** Präinterventionelle axiale MRT mit Kontrastmittel. **b** Axiale Rekonstruktion der periinterventionellen CT zur Interventionsführung mit drei von fünf Ablationssonden. **c** MRT ca. 3 Jahre nach Intervention ohne Anhalt für ein Rezidiv (weißer Kreis Läsion)

IRE besonders geeignet, um empfindliche Strukturen wie Blutgefäße, Gallengänge, harnableitende Strukturen oder Nerven zu schonen [28].

Es müssen derzeit mindestens zwei Nadeln neben einer Zielläsion mit einem maximalen Abstand von ca. 2 cm platziert werden. Je größer die Läsion ist, desto mehr Nadeln sind notwendig. Entsprechend ist die Ablationszeit abhängig von der Größe der Läsion (■ **Abb. 4**). Um durch die angelegte Spannung Schaden vom Patienten abzuwenden sollte der Eingriff EKG-getriggert (Elektrokardiogramm) und unter maximaler Muskelrelaxation durchgeführt werden und somit auch in Vollnarkose [29, 30].

Bisher gibt es noch wenige Daten zur IRE bei Nierentumoren. In einer retrospektiven Studie von Trimmer et al. [31] wurden in 20 Patienten T1a-Läsionen behandelt. Die Läsionen lagen peripher und ohne Nähe zu kritischen Strukturen. Die technische Erfolgsrate lag bei 100 % ohne Majorkomplikationen und ohne Rezidiv nach 6 Monaten, wobei nur von 15 Patienten Daten verfügbar waren. Die Nierenfunktion war nach 6 Wochen bei allen Patienten unverändert. Wendler et al. [32] waren die ersten, die histopathologische Daten nach IRE-Ablation in Nierentumoren von 3 Patienten lieferten, die eine vollständige Erfassung des Tumors innerhalb der Ablationszone mit Erhaltung des Nierenparenchyms zeigten. Sehr kleine Tumorreste mit unklarem malignen Potential wurden innerhalb der Ab-

tionszone gefunden. Unglücklicherweise blieb die klinische Bedeutung dieser Reste unklar und konnte nicht verfolgt werden, da die Tumoren entfernt worden waren. In einer retrospektiven Auswertung in einem kleinen Patientenkollektiv mit 7 tumorsuspekten Läsionen bei Patienten mit Einzelniere wurde nach 6 Monate eine 100 %ige Ansprechrate berichtet [33].

Insgesamt fallen unterschiedliche Ablationsprotokolle wie z. B. ein Zurückziehen der Nadelisolation von 5–40 mm bei Thomson et al. [34] und 15–20 mm bei Trimmer et al. [35] auf oder eine Pulsabgabe von 90 bzw.  $2 \times 70$ ; auch die Zielstromspannung von 1000 V/cm gegenüber 2000 V/cm macht einen Vergleich der Ergebnisse schwierig.

### Weitere non-thermale Verfahren

Neben der IRE gibt es weitere non-thermale Ansätze zur lokalen Tumorablation der Niere, wie die Chemoablation und den hochintensiven fokussierten Ultraschall. Für diese noch hochexperimentellen Ansätze gibt es bis heute aus klinischen Studien kaum relevante Ergebnisse zur Nierentumorablation [36].

### Perkutaner und laparoskopischer Zugang

Prinzipiell kommen unterschiedliche Zugangswege für die Einbringung der jeweiligen Ablationssonden in Frage: offen chirurgisch, laparoskopisch oder perkutan

[8, 37]. Der perkutane Zugang ermöglicht es, den Eingriff prinzipiell in Sedierung und Lokalanästhesie durchzuführen. Dies bietet sich v. a. bei Patienten mit hohem anästhesiologischen Risiko an und trägt zu kürzeren Krankenhausaufenthalten bei [24].

Bei perkutanen Zugangswegen sollte erwogen werden, mit welcher Patientenlagerung sich eventuelle Risikostrukturen von der Zielläsion distanzieren lassen. Die verschiedenen Modalitäten der Bildgebung eröffnen zusätzliche Möglichkeiten. Während Ultraschall ein Echtzeitbild liefert, hat es zusätzlich den Vorteil, die Nadelpfade leichter zu visualisieren, die außerhalb einer axialen Schnittebene laufen, um so Risikostrukturen wie die Lunge oder Darm zu umgehen. Somit wird auch Ultraschall als sichere Bildgebungsmodalität neben CT oder MRT beschrieben [38].

Sollten sich Risikostrukturen (z. B. Darm, Harnleiter, Leber und Nebennieren) in der Nähe der Zielläsion befinden, können diese z. B. durch Injektion von Flüssigkeit (Hydrodissektion) oder Kohlenstoffdioxid (Carboxypneumodissektion) von der Zielläsion räumlich getrennt werden. Durch beide Arten der Dissektion wird zudem auch eine thermische Schutzzone geschaffen [39, 40].

Im Rahmen der Planung des Zugangsweges soll berücksichtigt werden, dass eine histologische Sicherung der Nierenraumforderung empfohlen wird.

Zur histologischen Sicherung für solide Raumforderungen der Niere wird die Biopsie mittels Koaxialnadeltechnik empfohlen. Bei der Anwendung der Koaxialtechnik sind bislang keine Metastasen nach Stanzbiopsie beschrieben und schwere Komplikationen wie transfusionspflichtige Blutungen oder Pneumothoraces sind sehr selten (1–2%). In Ex-vivo-Studien lag die diagnostische Genauigkeit einer 18-G-Koaxialnadel höher im Vergleich zu einer Biopsie mittels 14-G- oder 20-G-Nadel. Es werden mindestens zwei Probenentnahmen empfohlen. Nekrotische Areale sollten gemieden werden und primär zystische Tumoren gelten als Kontraindikation zur Stanzbiopsie [1].

### Komplikationen nach Nierentumorablation

Die steigende Anzahl inzidentell diagnostizierter kleiner Nierentumoren bedingt die Notwendigkeit für schonende und komplikationsarme Therapiealternativen zur Nierenteilresektion insbesondere bei älteren und morbiditen Patienten. Hier wird den ablativen Therapien generell ein Vorteil gegenüber der Nierentumorchirurgie zugeschrieben. In einer aktuellen Metaanalyse zeigte sich die Gesamtkomplikationsrate nach thermaler Ablation mit 13% vs. 17% signifikant niedriger als bei der Nierenteilresektion [41]. Eine der häufigsten Komplikationen nach Ablation eines Nierentumors ist das sog. Postablations-syndrom, das sich durch vorübergehende Übelkeit, Erbrechen und Fieber äußert und in bis zu 22% der Patienten auftritt [24]. Trotz des minimal-invasiven Ansatzes besteht nach Ablation jedoch ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für schwere Komplikationen. Je nach Studie traten schwere Komplikationen in 2–7% der Fälle auf, wobei sich die Gesamtrate zwischen den verschiedenen Techniken nicht zu unterscheiden scheint [4]. Eine vergleichende Studie an 573 Patienten mit KA oder RFA deutet jedoch an, dass Blutungskomplikationen häufiger nach KA aufzutreten scheinen und die RFA (7,4% vs. 1,2%) mit einem erhöhten Risiko für Harnleiterstrikturen (0%

vs. 2,1%) und Nervenschäden 0,6% vs. 3,9% vergesellschaftet ist [42].

### » Das Risiko für schwere Komplikationen hängt signifikant von der Lage des Tumors ab

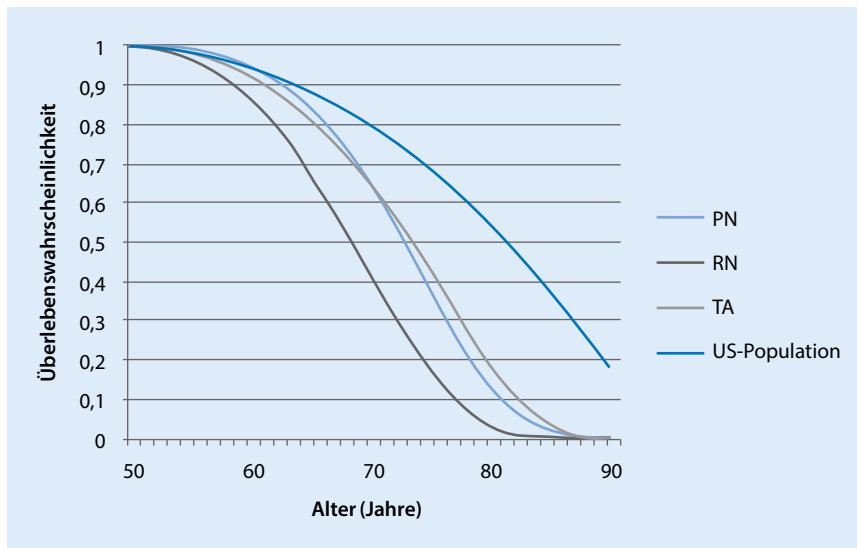
Es bleibt zu beachten, dass das Risiko für schwere Komplikationen signifikant von der Lage des Tumors abhängt. Ähnlich wie bei der Nierenteilresektion steigt das Risiko für Komplikationen mit der Tumorkomplexität deutlich an. Eine aktuelle Arbeit von Bhindi et al. [43] zeigt, dass bei hochkomplexen Tumoren (gemäß dem RENAL-Nephrometrysystem [radius, exophytic/endophytic properties, nearness of tumor to the collecting system or sinus in millimeters, anterior/posterior location relative to polar lines]) eine Rate an schweren Komplikationen von > 20% auftrat. Zwei aktuelle Metaanalysen fanden zudem keinen Unterschied hinsichtlich schwerer Komplikationen nach Ablation und PN [44, 45].

Ablative Verfahren zur Therapie von Nierentumoren können also nicht pauschal als sicher betrachtet werden. Der 2014 veröffentlichte ABLATE-Algorithmus kann dabei helfen, schwierige anatomische Situationen zu identifizieren und Komplikationen zu vermeiden [46]. Um das Potential der ablativen Verfahren hinsichtlich Reduktion von Komplikationen auszuschöpfen, kommt es auch hier auf die richtige Patientenselektion an. Besonders kleine periphere Tumoren scheinen mit ablativen Techniken sicher behandelbar zu sein. Hier können die Vorteile gegenüber der Nierenteilresektion durch Reduktion der Komplikationen, der Transfusionsrate und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt voll ausgespielt werden [47]. Insbesondere eine Tumorablation ohne Vollnarkose bietet die Möglichkeit, Patienten mit hohem Narkoserisiko schonender zu behandeln [24].

### Nierenfunktion nach Ablation

Neben der Vermeidung von Komplikationen ist die bestmögliche Schonung der Nierenfunktion ein entscheidendes Kriterium bei der Behandlung von Nierentumoren. Patienten mit NCC weisen häufig bereits vor der Behandlung des Tumors eine eingeschränkte Nierenfunktion auf, was auf gemeinsame Risikofaktoren des NCC und der chronischen Niereninsuffizienz bedingt ist [48]. Durch die Behandlung des Tumors kann die Nierenfunktion weiter eingeschränkt werden. Dies trifft insbesondere für die radikale Nephrektomie zu. Bei der PN kommt es durch eine mögliche Nierenischämie während der Operation sowie durch die Resektion von umliegendem gesunden Nierenparenchym jedoch auch zu einem operativ bedingten Funktionsverlust [49].

Das Risiko einer Nierenischämie entfällt bei den ablativen Techniken, wobei es auch hier zu einem Verlust funktionellen Gewebes kommen kann. Dies scheint jedoch geringer als bei der PN zu sein [50]. Eine aktuelle Metaanalyse zu funktionellen Ergebnissen nach Nierentumorbehandlung zeigt, dass der GFR-Verlust (glomeruläre Filtrationsrate) und das Risiko für eine chronische Nierenfunktionseinschränkung nach ablativen Verfahren niedriger ist als nach radikaler Nephrektomie. Es fanden sich jedoch keine Unterschiede zur NTUX [51]. Der Vorteil einer Nierentumorablation gegenüber einer chirurgischen Resektion kommt u. U. erst bei der imperativen Indikation zum Funktionserhalt, bspw. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Einzelniere. In einigen Studien war die Ablationen bei Einzelnieren sicher durchzuführen mit vielversprechenden funktionellen Ergebnissen [33, 52, 53]. Zwei aktuelle vergleichende Studien an 118 Patienten mit Einzelniere bzw. 284 Patienten mit imperativer Indikation fanden jedoch nach über 40 Monaten keinen Unterschied in der Nierenfunktion zwischen NTUX und KA bzw. RFA [38, 43, 54]. Für die RFA und KA wird eine klinisch bedeutsame Nierenfunktionseinschränkung mit ca. 0,5% der Fälle beschrieben [24]. Letztlich sind randomisierte kon-



**Abb. 5** ▲ Gesamtüberleben von Patienten nach Tumorablation (TA), partieller Nephrektomie (PN) und radikaler Nephrektomie (RN) aufgrund eines kleinen Nierentumors ( $\leq 3$  cm) im Vergleich zur Gesamtpopulation der USA (US-Population; [6])

trollierte Studien notwendig, um zu klären ob der Erhalt der Nierenfunktion in den Entscheidungsprozess zwischen Ablation und Tumorresektion mit einbezogen werden sollte.

## Onkologische Ergebnisse

Die Anzahl an Studien zu onkologischen Ergebnissen der Nierentumorablation ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen, allerdings ohne einen prospektiv randomisierten Vergleich. Generell deutet die Studienlage gute onkologische Ergebnisse ablativer Therapien bei kleinen Nierentumoren mit insgesamt niedriger Rezidivrate an. Im Vergleich zur NTUX ist die Rate an Lokalrezidiven jedoch etwas höher, was sich jedoch nicht in Unterschieden beim krebspezifischen Überleben niederschlägt. Eine Vielzahl der retrospektiven Studien zeigt ein kürzeres Gesamtüberleben der Patienten nach Ablation. Dies wird jedoch auf die höheren Komorbiditäten der Patienten zurückgeführt [4].

Vergleichende Studien fanden eine Lokalrezidivrate nach NTUX von ca. 1,1 % und nach thermaler Ablation von 7 % [44]. Insbesondere bei kleinen Nierentumoren zeigt sich dieser Unterschied jedoch weniger ausgeprägt. Eine Studie von Thompson et al. [55] fand an 1803 Patienten mit medianer Tumorgro-

ße  $< 3$  cm keinen Unterschied in der Rate an Lokalrezidiven nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren. Aktuelle Metaanalysen bestätigen die vergleichbare Rate an Lokalrezidiven nach Ablation und PN [41, 45].

Eine grundsätzliche Problematik ist jedoch der oft relevante Anteil an histologisch nicht gesicherten Raumforderungen in der Ablationsgruppe. Eine den Leitlinien der American Urological Association (AUA) zugrunde liegenden Metaanalyse hat sich deshalb bei der Auswertung der onkologischen Ergebnisse streng auf Studien mit histologischem Nachweis eines NCC beschränkt. Hier zeigt sich eine signifikant erhöhte Lokalrezidivrate für die ablativen Techniken im Vergleich zur radikalen und PN (rezidivfreies Überleben: 87,6–90,0 % vs. 98,4–99,2 %,  $p < 0,05$ ; [56]). Dies berücksichtigt jedoch nicht die Möglichkeit einer zweiten „Salvage-Ablation“, welche das lokalrezidivfreie Überleben auf 97–100 % erhöht [44].

Bezüglich des metastasenfren Überlebens zeigen die meisten Studien ebenfalls keinen Unterschied zwischen ablativen Techniken und PN oder RN. Dies ist sicherlich auch der grundlegend geringeren Metastasierungsrate kleiner Nierentumoren geschuldet [3, 41, 44, 45]. Interessanterweise fand die Studie von Thompson et al. [55] bei vergleichba-

ren Lokalrezidivraten ein eingeschränkt metastasenfrees Überleben in der RFA-Gruppe (93 % nach 3 Jahren) im Vergleich zur PN (99 %) und KA (100 %), was jedoch auf einen Selektionsbias zurückgeführt wird [4].

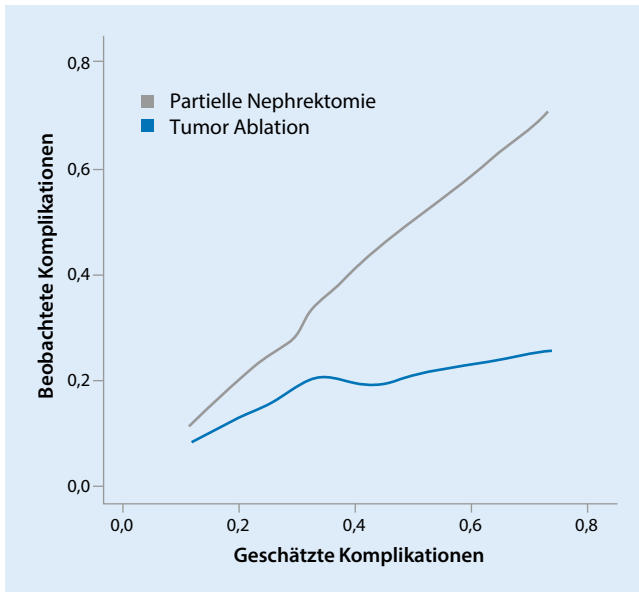
Daten zum Langzeitüberleben – sowohl 5- als auch 10-Jahres-Daten – zeigen, dass ablative Therapien insbesondere bei kleinen Nierentumoren gute Ergebnisse liefern können, die sich kaum von denen der NTUX unterscheiden [16, 56]. Grund für den großen und verfahrensabhängigen Behandlungserfolg ist die wohl insgesamt indolente Biologie vieler kleiner Nierentumoren. Best et al. [57] fanden an einer Kohorte von 159 Patienten ein krebspezifisches Überleben von 92 % bzw. 91 % nach 3 bzw. 5 Jahren nach RFA. Bei der differenzierten Betrachtung von Tumoren unter und über 3 cm wurde ein signifikanter Unterschied beobachtet (95 % vs. 79 % nach 5 Jahren,  $p = 0,001$ ). Der Großteil der Therapieversager war durch ein Lokalrezidiv bedingt. Populationsdaten aus den USA zeigen, dass die PN ein signifikant besseres krebspezifisches Überleben gegenüber den ablativen Verfahren erzielt. Das Gesamtüberleben nach PN und thermaler Ablation bei Tumoren  $< 2$  cm war jedoch nicht unterschiedlich ([51]; ■ Abb. 5). Beide Verfahren bieten darüber hinaus im Vergleich zur radikalen Nephrektomie ein deutlich reduziertes Risiko, an kardiovaskulären Ursachen zu versterben [6].

## Salvage-Therapie

Vorteil der ablativen Techniken ist die relativ einfache Wiederholbarkeit der Intervention im Falle einer unvollständigen Ablation, eines Lokalrezidivs oder eines metachronen Zweittumors [58]. Dies erhöht die Effektivität der Behandlung und führt je nach Studie und Auslegung zu sehr geringen Lokalrezidivraten [44].

» Eine Salvage-NTUX sollte vorwiegend in großen Zentren erfolgen

Zur chirurgischen Resektion von Rezidiven nach Nierentumorablation gibt es wenige Daten. In 4 Studien war



**Abb. 6** ▲ Berechnete Komplikationsrate nach partieller Nephrektomie (grau) im Vergleich zur tatsächlichen Komplikationsrate nach Tumorablation (blau) auf Basis eines Risikomodells unter Berücksichtigung des Alters, des „Charlson Comorbidity Index“, der Nierenfunktion, der Tumorgöße und des gewählten chirurgischen Zugangs. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nur bei morbidem Patienten mit vielen Risikofaktoren [71]

ein Organerhalt in 45 von insgesamt 57 Patienten möglich, bei denen eine chirurgische Resektion aufgrund der Größe und Anatomie des Rezidivs als Salvage-Therapie gewählt wurden. Der Großteil der Patienten wurde dabei offen operiert. Die Operation war aufgrund perinephritischer Fibrose (in bis zu 75 % der Fälle) erschwert und die Rate an schweren Komplikationen insgesamt hoch (22–29 %; [58–61]). Eine Salvage-NTUX sollte deshalb vorwiegend in großen Zentren erfolgen.

### Nachsorge/Follow-up-Imaging

Evidenzbasierte Protokolle zur Tumornachsorge nach Ablation fehlen aktuell. Da nach Ablationen keine histologische Sicherung der Ablationszonen vorliegt und somit tumorfreie Ablationsränder nicht nachgewiesen werden können ist eine Risikostratifizierung der Nachsorge – im Gegensatz zur chirurgischen Resektion – erschwert. Umso wichtiger ist die Biopsie des Tumors vor Ablation [1].

Radiologisch werden meist orthogonale Messungen in der Schnittbildgebung angewendet, um über Größenänderungen ein mögliches Rezidiv zu diagnostizieren [62]. Allerdings kommt es bei

Längenmessungen zu einer deutlichen Varianz zwischen den Untersuchern [63]. Problematisch ist, dass nach Ablation oft das postinterventionelle Ablationsareal größer ist als der Primärtumor, mitunter durch den empfohlenen 5-mm-Sicherheitsabstand um den Tumor [33] oder durch einen Pseudotumorwachstum [64, 65]. Auch im langfristigen Verlauf wird für die Läsionen ein sehr heterogenes Verhalten in Bezug auf die Größenveränderungen beschrieben. Alternativ kommen Messungen zur Evaluation des Kontrastmittelverhaltens in Frage, die möglicherweise validere Ergebnisse liefern könnten [33].

In der Langzeitnachsorge ist das sog. Halo-Zeichen (zentrale Nekrose ohne Kontrastmittelaufnahme mit feiner, postinterventionell-reaktiver randständiger Kontrastmittelaufnahme) als sicheres Zeichen der vollständigen Tumorerstörung gewertet [16]. Insgesamt zeichnet sich aber ab, dass für die sichere Verlaufsbeurteilung multiparametrische Bildgebungen genutzt werden sollten, beispielsweise in Zusammenschau mit Kontrastmittelverhalten und Tumorzelldichteänderungen mittels diffusionsgewichteter Bildgebung und dem

hieraus errechneten „apparent diffusion coefficient“ im MRT [33, 66].

Weiterhin gibt es aktuell kein allgemein gültiges Nachsorgeschema für Patienten nach Nierentumorablation. Ziel der postinterventionellen Kontrollen sollte sein, Lokalrezidive oder metachrone Tumoren früh zu erkennen. Gängige Konzepte sehen eine Schnittbildgebung (CT oder MRT) nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten vor. Anschließend können halbjährliche Kontrollen erfolgen [67]. Im Gegensatz zu diesen recht engmaschigen Protokollen sehen die AUA- und NCCN-Leitlinien (National Comprehensive Cancer Network) Kontrollbildgebungen 3 und 6 Monate nach Ablation mit anschließend jährlichen Kontrollen für 5 Jahre vor [68]. Es sollte jedoch eine kurzfristige postinterventionelle Bildgebung als Referenz für die Nachsorge durchgeführt werden und das Ergebnis der präinterventionellen Nierentumorbiopsie im Nachsorgeschema berücksichtigt werden [69].

### Patientenselektion – wer profitiert von der Ablation?

Die AUA war die erste Fachgesellschaft, die ablativen Techniken als Therapieoption zur Behandlung von kleinen Nierentumoren insbesondere bei älteren Patienten mit hohem chirurgischen und anästhesiologischen Risiko aufgenommen hat [56]. Entsprechend sind die Europäische Gesellschaft für Urologie (EAU) sowie die deutsche S3-Leitlinie nachgezogen [1, 70]. Alle Leitlinien weisen auf das erhöhte Risiko für Lokalrezidive hin.

Leider liegen aktuell keine Entscheidungshilfen vor, mit denen geeignete Patienten identifiziert werden können. Lacher et al. [71] berechneten durch ein logistisches Regressionsmodell das Risiko für Komplikationen nach PN und verglichen es mit dem Ergebnis ablativer Verfahren. Einflussgrößen waren dabei das Alter des Patienten, der „Charlson Comorbidity Index“, eine chronische Niereninsuffizienz, die Tumorgöße und ein offenes chirurgisches Vorgehen. Der Vorteil einer Tumorablation beim Vermeiden von Komplikationen war nur bei Patienten mit vielen dieser Risikofaktoren signifikant (■ Abb. 6). Überlebensanalysen aus



der SEER-Datenbank deuten darauf hin, dass der mögliche Benefit eines längeren krebsspezifischen Überlebens durch eine chirurgische Exzision kleiner Nierentumoren bei Patienten ab dem Alter von 75 oder bei hohem kardiovaskulären Risiko verschwindet [72]. Diese Patienten scheinen folglich für eine ablativ Therapie der Nierentumoren oder eine aktive Überwachung geeignet.

Des Weiteren profitieren Patienten mit hereditärem NCC und rezidivierenden oft bilateralen Nierentumoren (z. B. Hippel-Lindau-Krankheit oder Birt-Hogg-Dubé-Syndrom) vom Einsatz ablativer Techniken [73]. Diese Patienten befinden sich in der Regel unter engmaschiger Beobachtung und ablativ Techniken können wiederholt eingesetzt werden, sobald neue Raumforderungen eine kritische Größe zeigen. In diesen Fällen ist je nach Befund auch eine Kombination aus Chirurgie und Ablation denkbar, um bestmöglich gesundes Nierenparenchym zu erhalten und onkologische Sicherheit zu gewährleisten. Ein enger interdisziplinärer Austausch zwischen Urologen und interventionellen Radiologen ist essentiell, um passende Patienten für ablativ Techniken zu identifizieren.

## Fazit für die Praxis

- Der überwiegende Anteil der Nierentumoren wird im Stadium T1a diagnostiziert.
- Ablative Techniken stellen eine kurative Therapiealternative zur Nierentumorexzision dar.
- Ablative Techniken können perkutan bildgesteuert oder laparoskopisch eingesetzt werden. Der perkutane Zugang ermöglicht abhängig von der Technik eine Therapie ohne Vollnarkose.
- Die RFA und die KA sind die am besten untersuchten Techniken.
- Die S3-Leitlinie empfiehlt eine Biopsie des Nierentumors vor Ablation.
- Ablative Verfahren bieten bei kleinen Nierentumoren vergleichbar gute onkologische Langzeitergebnisse.
- Insbesondere ältere Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko können von einer Ablativen Therapie profitieren.

- Klar definierte Nachsorgeschemata nach Ablation stehen aktuell noch aus. Postinterventionell sollten engmaschige 3-monatliche Schnittbildgebungen erfolgen, die im Verlauf auf halbjährliche und jährliche Kontrollen ausgeweitet werden können.

## Korrespondenzadresse

### M. C. Kriegmair

Department of Urology, University Medical Centre Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Deutschland  
Maximilian.Kriegmair@medma.uni-heidelberg.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M.C. Kriegmair, N. Wagener, S.J. Diehl und N. Rathmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. AWMF-Registernummer: 043/017-OL2017.
2. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF et al (2012) Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 137:283–289
3. Thompson RH, Hill JR, Babayev Y et al (2009) Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *J Urol* 182:41–45
4. Kavoussi N, Canvasser N, Cadeddu J (2016) Ablative therapies for the treatment of small renal masses: a review of different modalities and outcomes. *Curr Urol Rep* 17:59
5. Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA (2011) Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology* 261:375–391
6. Moskowitz D, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H, Clayman RV (2016) Treatment for T1a renal cancer substratified by size: "less is more". *J Urol* 196:1000–1007
7. Lu DS, Kee ST, Lee EW (2013) Irreversible electroporation: ready for prime time? *Tech Vasc Interv Radiol* 16:277–286
8. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT Jr, Brace CL (2014) Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? *Radiographics* 34:1344–1362
9. Al-Alem I, Pillai K, Akhter J, Chua TC, Morris DL (2014) Heat sink phenomenon of bipolar and monopolar radiofrequency ablation observed using polypropylene tubes for vessel simulation. *Surg Innov* 21:269–276
10. Rehman J, Landman J, Lee D 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 Endourol* 18:83–104

11. Varkarakis IM, Allaf ME, Inagaki T et al (2005) Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup. *J Urol* 174:456–460 (discussion 60)
12. Clark TW, Malkowicz B, Stavropoulos SW et al (2006) Radiofrequency ablation of small renal cell carcinomas using multitined expandable electrodes: preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol* 17:513–519
13. Zagoria RJ, Pettus JA, Rogers M, Werle DM, Childs D, Leyendecker JR (2011) Long-term outcomes after percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Urology* 77:1393–1397
14. Ferakis N, Bouropoulos C, Granitsas T, Mylona S, Poulis I (2010) Long-term results after computed-tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation for small renal tumors. *J Endourol* 24:1909–1913
15. 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
16. Georgiades C, Rodriguez R (2013) Renal tumor ablation. *Tech Vasc Interv Radiol* 16:230–238
17. Erinjeri JP, Clark TW (2010) Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol* 21:S187–S191
18. Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H et al (2012) Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. *J Vasc Interv Radiol* 23:295–302 (quiz 5)
19. Pirasteh A, Snyder L, Boncher N, Passalacqua M, Rosenblum D, Prologo JD (2011) Cryoablation vs. radiofrequency ablation for small renal masses. *Acad Radiol* 18:97–100
20. Atwell TD, Schmitz 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
21. Larcher A, Fossati N, Mistretta F et al (2015) Long-term oncologic outcomes of laparoscopic renal cryoablation as primary treatment for small renal masses. *Urol Oncol* 33(22):e1–e9
22. Johnson S, Pham KN, See W, Begun FP, Langenstroer P (2014) Laparoscopic cryoablation for clinical stage T1 renal masses: long-term oncologic outcomes at the Medical College of Wisconsin. *Urology* 84:613–618
23. Nielsen TK, Lagerveld BW, Keeley F et al (2017) Oncological outcomes and complication rates after laparoscopic-assisted cryoablation: a European Registry for Renal Cryoablation (EuRECA) multi-institutional study. *BJU Int* 119:390–395
24. Regier M, Chun F (2015) Thermal ablation of renal tumors: indications, techniques and results. *Dtsch Arztebl Int* 112:412–418
25. Hebbadji S, Cazzato RL, Garnon J et al (2017) Safety considerations and local tumor control following percutaneous image-guided cryoablation of T1b renal tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1820-0>
26. Yu J, Zhang G, Liang P et al (2015) Midterm results of percutaneous microwave ablation under ultrasound guidance versus retroperitoneal laparoscopic radial nephrectomy for small renal cell carcinoma. *Abdom Imaging* 40:3248–3256

27. Floridi C, De Bernardi I, Fontana F et al (2014) Microwave ablation of renal tumors: state of the art and development trends. *Radiol Med* 119:533–540
28. Lee EW, Thai S, Kee ST (2010) Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy. *Gut Liver* 4(Suppl 1):S99–S104
29. Adeyanju OO, Al-Angari HM, Sahakian AV (2012) The optimization of needle electrode number and placement for irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma. *Radiol Oncol* 46:126–135
30. Ben-David E, Ahmed M, Faroja M et al (2013) Irreversible electroporation: treatment effect is susceptible to local environment and tissue properties. *Radiology* 269:738–747
31. Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC et al (2014) Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 25:997–1011 (quiz)
32. Wendler JJ, Porsch M, Nitschke S et al (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
33. Diehl SJ, Rathmann N, Kostrzewa M et al (2016) Irreversible electroporation for surgical renal masses in solitary kidneys: short-term interventional and functional outcome. *J Vasc Interv Radiol* 27:1407–1413
34. 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
35. Trimmer CK, Khosla A, Morgan M, Stephenson SL, Ozayar A, Cadeddu JA (2015) Minimally invasive Percutaneous treatment of small renal tumors with irreversible Electroporation: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol* 26:1465–1471
36. Singla N, Gahan J (2016) New technologies in tumor ablation. *Curr Opin Urol* 26:248–253
37. Rashid MF, Hecht EM, Steinman JA, Kluger MD (2017) Irreversible electroporation of pancreatic adenocarcinoma: a primer for the radiologist. *Abdom Radiol (NY)*. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1349-3>
38. Bhindi B, Mason RJ, Haddad MM et al (2017) Outcomes after Cryoablation versus partial nephrectomy for sporadic renal tumors in a solitary kidney: a propensity score analysis. *Eur Urol* 73:254–259
39. Young EE, Castle SM, Gorbatiy V, Leveillee RJ (2012) Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol* 187:1177–1182
40. Boone J, Bex A, Prevoo W (2012) Percutaneous radiofrequency ablation of a small renal mass complicated by appendiceal perforation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:695–699
41. Rivero JR, De La Cerda J 3rd, Wang H et al (2017) Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. *J Vasc Interv Radiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.08.013>
42. Atwell TD, Carter RE, Schmit GD et al (2012) Complications following 573 percutaneous renal radiofrequency and cryoablation procedures. *J Vasc Interv Radiol* 23:48–54
43. Bhindi B, Thompson RH, Mason RJ et al (2017) Comprehensive assessment of renal tumour complexity in a large percutaneous cryoablation cohort. *BJU Int* 119:905–912
44. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD et al (2016) Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 196:989–999
45. Yin X, Cui L, Li F, Qi S, Yin Z, Gao J (2015) Radio-frequency ablation versus partial nephrectomy in treating small renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 94:e2255
46. Schmit GD, Kurup AN, Weisbrod AJ et al (2014) ABLATE: a renal ablation planning algorithm. *Ajr Am J Roentgenol* 202:894–903
47. Larcher A, Sun M, Dell'Oglio P et al (2017) Mortality, morbidity and healthcare expenditures after local tumour ablation or partial nephrectomy for T1A kidney cancer. *Eur J Surg Oncol* 43:815–822
48. Hu SL, Chang A, Perazella MA et al (2016) The Nephrologist's tumor: basic biology and management of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 27:2227–2237
49. Dagenais J, Maurice MJ, Mouracade P et al (2017) The synergistic influence of ischemic time and surgical precision on acute kidney injury after robotic partial nephrectomy. *Urology* 107:132–137
50. Wolodu SL, Thoreson GR, Okhunov Z et al (2015) Comparison of renal parenchymal volume preservation between partial nephrectomy, cryoablation, and radiofrequency ablation using 3D volume measurements. *J Endourol* 29:948–955
51. Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH et al (2017) Renal functional outcomes after surgery, ablation, and active surveillance of localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:1057–1069
52. Altunrende F, Autorino R, Hillyer S et al (2011) Image guided percutaneous probe ablation for renal tumors in 65 solitary kidneys: functional and oncological outcomes. *J Urol* 186:35–41
53. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN et al (2012) Percutaneous cryoablation of solitary sporadic renal cell carcinomas. *BJU Int* 110:E526–E531
54. Long JA, Bernhard JC, Bigot P et al (2017) Partial nephrectomy versus ablative therapy for the treatment of renal tumors in an imperative setting. *World J Urol* 35:649–656
55. Thompson RH, Atwell T, Schmit G et al (2015) Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol* 67:252–259
56. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A et al (2009) Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 182:1271–1279
57. Best SL, Park SK, Youssef RF et al (2012) Long-term outcomes of renal tumor radio frequency ablation stratified by tumor diameter: size matters. *J Urol* 187:1183–1189
58. Nguyen CT, Lane BR, Kaouk JH et al (2008) Surgical salvage of renal cell carcinoma recurrence after thermal ablative therapy. *J Urol* 180:104–109 (discussion 9)
59. Kowalczyk KJ, Hooper HB, Linehan WM, Pinto PA, Wood BJ, Bratslavsky G (2009) Partial nephrectomy after previous radio frequency ablation: the National Cancer Institute experience. *J Urol* 182:2158–2163
60. Jimenez JA, Zhang Z, Zhao J et al (2016) Surgical salvage of thermal ablation failures for renal cell carcinoma. *J Urol* 195:594–600
61. Karam JA, Wood CG, Compton ZR et al (2015) Salvage surgery after energy ablation for renal masses. *BJU Int* 115:74–80
62. Bauknecht HC, Romano VC, Rogalla P et al (2010) Intra- and interobserver variability of linear and volumetric measurements of brain metastases using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 45:49–56
63. Watanabe H, Yamamoto S, Kunitoh H et al (2003) Tumor response to chemotherapy: the validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci* 94:1015–1020
64. Shankar S, van Sonnenberg E, Desai J, Dipiro PJ, Van Den Abbeele A, Demetri GD (2005) Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology* 235:892–898
65. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T et al (2008) Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics* 28:329–344
66. Elmi A, Hedgire SS, Covarrubias D, Abtahi SM, Hahn PF, Harisinghani M (2013) Apparent diffusion coefficient as a non-invasive predictor of treatment response and recurrence in locally advanced rectal cancer. *Clin Radiol* 68:e524–31
67. Iannuccilli JD, Dupuy DE, Mayo-Smith WW (2012) Solid renal masses: effectiveness and safety of image-guided percutaneous radiofrequency ablation. *Abdom Imaging* 37:647–658
68. Capogrosso P, Capitanio U, La Croce G et al (2016) Follow-up after treatment for renal cell carcinoma: the evidence beyond the guidelines. *Eur Urol Focus* 1:272–281
69. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT et al (2013) Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline. *J Urol* 190:407–416
70. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S et al (2015) EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 67:913–924
71. Larcher A, Fossati N, Tian Z et al (2016) Prediction of complications following partial nephrectomy: implications for ablative techniques candidates. *Eur Urol* 69:676–682
72. Sun M, Becker A, Tian Z et al (2014) Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. *Eur Urol* 65:235–241
73. Hwang JJ, Walther MM, Pautler SE et al (2004) Radio frequency ablation of small renal tumors: intermediate results. *J Urol* 171:1814–1818