

## Stereotaktische Radiofrequenzablation von intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen – eine minimal invasive Alternative zur Leberresektion

Reto Bale, Peter Schullian, Marion Haidu, Gerlig Widmann

Eingegangen: 27. Dezember 2012 / Angenommen: 15. Januar 2013 / Online publiziert: 8. Februar 2013  
© Springer-Verlag Wien 2013

### Stereotactic Radiofrequency Ablation (SRFA) of intrahepatic cholangiocellular carcinomas: a minimal invasive alternative to liver resection

**Summary** Up to now resection and liver transplantation are concerned as the only curative treatment options for intrahepatic cholangiocellular carcinomas (ICCs). For patients with inoperable ICCs systemic chemotherapy and various locoregional therapies including transarterial (chemo)embolization (TACE), selective internal radiation therapy (SIRT), radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA) are applied. Stereotactic RFA (SRFA) allows for precise 3D planning and positioning of multiple RF electrodes. Due to overlapping necroses tumors >5 cm can be completely ablated in one session. 17 inoperable consecutive patients with 52 ICCs were treated with stereotactic RFA (SRFA). A median overall survival of 60 months was achieved. The two largest tumors with diameters >10 cm were completely ablated. These SRFA data of irresectable ICCs are superior to the published data on resection. SRFA is a minimal invasive alternative treatment to resection and may be considered as the first-line local treatment of patients with ICCs in selected patients.

**Keywords:** Stereotactic Radiofrequency Ablation (SRFA), Liver tumor, Minimal invasive, Locoablative therapy, Interventional radiology

**Zusammenfassung** Als kurative Maßnahmen bei intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom (ICC) galten bisher nur chirurgische Verfahren. Bei inoperablen ICCs werden die systemische Chemotherapie und lokoregionäre Therapieverfahren, wie z. B. die transarterielle

(Chemo)embolisation, Radioembolisation, Radiofrequenzablation (RFA) und Mikrowellenablation (MWA) angewendet. Durch die stereotaktische RFA (SRFA) können durch präzise 3D-geplante Positionierung von mehreren Sonden und dadurch überlappenden Nekrosearealen auch Tumore >5 cm in einer Sitzung radikal behandelt werden. Mittels stereotaktischer RFA (SRFA) wurde bei 17 konsekutiven nicht operablen Patienten mit 52 ICCs ein medianes Überleben von 60 Monaten erzielt. Dabei konnten auch die beiden größten Tumore mit Durchmessern >10 cm in sano behandelt werden. Diese Daten bei nicht resektablen ICCs übertreffen die besten bisher publizierten chirurgischen Daten. Somit stellt die in Innsbruck entwickelte minimal invasive stereotaktische Radiofrequenzablation (SRFA) eine vielversprechende Alternative zur Chirurgie dar und sollte auch als Erstlinientherapie bei Patienten mit ICC in Erwägung gezogen werden.

**Schlüsselwörter:** Stereotaktische Radiofrequenzablation (SRFA), Lebertumor, Minimal invasiv, Lokoablative Therapie, Interventionelle Radiologie

### Einleitung

Das oft spät diagnostizierte und schwierig zu behandelnde intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (ICC) zeigt eine steigende Inzidenz. Bisher gilt die Resektion als Methode der ersten Wahl [1], mit medianen Überlebensraten zwischen 18 und 30 Monaten und 5-Jahresüberleben von 17 bis 40% [1, 2]. Patienten mit nicht resektablen ICCs und „best supportive care“ haben eine Überlebensrate von lediglich 3–6 Monaten [3]. Systemische Chemotherapie führt bei Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom zu keiner signifikanten Lebensverlängerung [4]. Die meisten Patienten mit inoperablem ICC werden derzeit mit minimal invasiven lokoregionären Therapieverfahren behandelt.

Univ.-Prof. Dr. R. Bale, MD (✉) · Dr. P. Schullian, MD · Dr. M. Haidu, MD · Univ.-Doz. Dr. G. Widmann, MD  
Abteilung für Mikroinvasive Therapie – SIP Univ.-Klinik für Radiodiagnostik, Universitätsklinik Innsbruck, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, Innsbruck, Österreich  
E-Mail: reto.bale@i-med.ac.at

## Transarterielle Therapie

Transarterielle Verfahren ermöglichen bei reduzierter systemischer Wirkung hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen. Kim et al. [5] zeigten in einer Studie bei 50 Patienten in 70 % der Patienten eine Verkleinerung der Tumorlast. Bei 155 Patienten zeigte die TACE gegenüber „best supportive care“ eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit bei inoperablen ICCs von 3,3 auf 12,2 Monate [6]. Kiefer et al. [7] erzielten durch eine Kombination aus Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, Ethiodol und Polyvinylalkohol ein medianes Überleben von 20 Monaten, in Kombination mit systemischer Therapie 28 Monate. Durch TACE mit einer Kombination von Lipiodol und Mitomycin C konnte in einer anderen Studie [8] ein mittleres Überleben von 21,1 Monaten und 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten von 51,3, 27,5 bzw. 27,5 % erzielt werden. Vogl et al. [9] erzielten bei 115 Patienten mit nicht resektablem CCC 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten von 52, 29 und 10 %.

Neuerdings kommen auch Mikrosphären, die zuvor mit Chemotherapeutika beladen wurden und diese langsam abgeben (Drug eluting Beads), zum Einsatz. Damit konnten Aliberti et al. [10] bei einem kleinen Patientenkollektiv eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten erzielen. In einer weiteren Studie konnte durch transarterielle Embolisation mit Irinotecan-beladenen Partikeln und systemischer Chemotherapie eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 7,4 auf 17,5 Monate im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie erreicht werden [11].

Insgesamt ist der Evidenzgrad bei allen transarteriellen Therapien allerdings insbesondere aufgrund des Fehlens von standardisierten Protokollen niedrig.

## Thermoablative Verfahren

Zu den perkutanen thermoablativen Verfahren zählen die Radiofrequenzablation (RFA), laserinduzierte Thermotherapie (LITT), Kryotherapie und Mikrowellenablation (MWA).

### Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist die am häufigsten eingesetzte minimal invasive Methode zur lokal kurativen Behandlung von Lebertumoren. Dabei wird in lokaler Anästhesie, Analgosedierung oder Intubationsnarkose eine Sonde Computertomographie (CT)-/Ultraschall (US)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)- gesteuert in den Tumor eingebracht. Gewebe wird mit Hilfe von hochfrequentem Wechselstrom thermisch zerstört. Dabei kommt es im Bereich der nichtisolierten Sonden zu einer lokalen Gewebeerhitzung auf mehr als 60 °C und zu einer unmittelbar eintretenden Koagulationsnekrose. Das zerstörte Gewebe wird im Laufe der Zeit durch Narbengewebe beziehungsweise regeneriertes Lebergewebe

ersetzt. Zahlreiche histopathologische Studien haben gezeigt, dass bei Einhaltung eines Sicherheitssaums von zumindest 5 mm eine lokale Kuration erzielt werden kann.

### Morbidität und Mortalität

Die RFA zeigt im Vergleich zur Resektion eine zwei- bis dreifach geringere Morbidität und Mortalität. Eine Begleiterscheinung bei Ablation von großen Tumoren ist das „Postablationssyndrom“ mit leichtem Fieber, allgemeiner Schwäche, CRP Anstieg und einer deutlichen Zunahme der Leberfunktionsparameter in den ersten Tagen nach der Ablation. In der größten verfügbaren unkontrollierten Metaanalyse bei 3670 Patienten wurde über eine Komplikationsrate von 8,9 % und eine Mortalitätsrate von 0,5 % berichtet [12].

### Ergebnisse konventioneller thermoablativer Verfahren

Auch über die Behandlung von ICCs mit perkutanen ablativen Verfahren (RFA, MWA, LITT, Kryotherapie) gibt es bisher nur einzelne Fallberichte und kleine Kohortenstudien und somit wenig Evidenz in der Literatur. Chiou et al. [13] therapierten zehn Patienten mit solitären ICCs mit einer maximalen Tumorgröße von 6,8 cm mit konventioneller US-gezielter RFA. Bei allen Tumoren <3 cm konnte eine komplette Ablation erzielt werden. Bei den größeren Tumoren >3 cm war der Erfolg schlechter: 2/5 Tumoren zwischen 3 und 5 cm und 1/2 Tumoren >5 cm konnten in sano behandelt werden. In einer anderen Studie wurden 6 Patienten [14] mit solitären ICCs mit einem Durchmesser zwischen 1 und 5,8 cm mit 9 Sitzungen konventioneller RFA behandelt. Bei den Tumoren <4 cm konnte eine komplette Ablation erzielt werden. Die zwei Patienten mit größeren Tumoren zeigten einen Tumorrest. Auch in einer weiteren Studie bei 13 Patienten mit 17 nicht resektablen ICCs [15] war das Ergebnis deutlich abhängig von der Tumorgröße. Insgesamt konnte ein progressionsfreies Überleben von 32,2 Monaten und ein medianes Überleben von 38,5 Monaten erzielt werden, mit 1-, 3-, und 5-Jahresüberlebensraten von 85, 51 und 15 %. Yu et al. [16] zeigten bei 15 Patienten mit einem primären ICC eine 2-Jahres-Überlebensrate von 60 % nach Mikrowellenablation (MWA).

### Stereotaktische Radiofrequenzablation (SRFA)

Bei der konventionellen RFA/MWA wird üblicherweise lediglich eine Einzelsonde verwendet. Da die lokalen Tumorkontrollraten bei Einsatz von konventioneller Ultraschall-gezielter oder Computertomographie-gezielter Einzelsondentechnik insbesondere bei Tumoren >3 cm im Vergleich zur Resektion immer noch schlechter sind, wird diese konventionelle RFA

lediglich bei nicht resektablen ICCs eingesetzt. Limitierende Faktoren sind die TumorgroÙe, die GröÙe des mit einer Ablationssonde erzielbaren Ablationsvolumen und Ungenauigkeiten bei der Sondenplatzierung. Bei groÙen Tumoren sind daher mehrfache Umpositionierungen oder die Positionierung von mehreren Sonden erforderlich. Dies ist mit konventioneller US/CT-gezielter Punktions-technik schwierig.

Durch die in Innsbruck entwickelte stereotaktische RFA (SRFA) können durch präzise 3D-geplante Positionierung von mehreren Sonden und dadurch überlappenden Nekrosearealen auch Tumore >5 cm in einer Sitzung radikal behandelt werden. Die Technik der SRFA wurde bereits an mehreren Stellen [17–21] im Detail von unserer Arbeitsgruppe beschrieben. Kurz zusammengefasst wird ein 3D-Navigationssystem verwendet, das die Visualisierung der aktuellen Instrumentenposition in Echtzeit in Relation zu präoperativ aufgenommenen CT/MR/PET/SPECT-Bilddaten erlaubt. Durch die 3D-Planung und Simulation anhand der 3D-Datensätze können Punktionspfade an die individuelle anatomische Situation angepasst werden. 3D-Navigationssysteme in Kombination mit Patientenfixationssystemen, Zielvorrichtungen, Atemtriggerung erlauben eine millimetergenaue Umsetzung des virtuellen 3D-Plans in den realen menschlichen Körper.

Im Rahmen einer „Technical Note“ wurde über eine erfolgreiche SRFA eines 10 cm im Durchmesser messenden ICCs berichtet. Der 2007 behandelte und mittlerweile 77-jährige Patient ist bis heute tumorfrei [21]. Von Haidu et al. [22] wurden die ersten Langzeitdaten nach SRFA von 11 Patienten mit nicht resektablen ICCs veröffentlicht. Dabei zeigten sich bei einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten 1- und 3-Jahresüberlebensraten von 91 und 71 % und ein medianes Gesamtüberleben von 60 Monaten. Mittlerweile wurden im Zeitraum von 2005 bis 2012 an unserer Abteilung 17 konsekutive inoperable Patienten (12 männlich, 5 weiblich) mit insgesamt 52 intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen behandelt. Der älteste Patient war 80 Jahre alt. Die durchschnittliche TumorgroÙe lag bei 2,1 cm, die maximale TumorgroÙe bei 10 Zentimetern. Pro Patient wurden im Median zwei Herde behandelt. Bei einem Patienten mit ursprünglich 6 ICCs wurden im Laufe von 4 Jahren insgesamt 21 Herde in 8 Sitzungen ablatiert. Die Beobachtungszeit war im Mittel 31,7 Monate. Die lokale Rezidivrate lag insgesamt bei 11,5 % (6/52). Insgesamt konnte ein medianes Überleben von 60 Monaten und eine 5-Jahresgesamtüberlebensrate von 68 % erzielt werden. Das krankheitsfreie Überleben war im Median 24,7 Monate und nach 1 Jahr, 3 Jahren und 5 Jahren 62, 28 und 28 %. Die TumorgroÙe hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die perioperative Mortalität bei allen insgesamt 29 SRFA Sitzungen betrug null Prozent, die Morbidität 13,8 % (4/29). (1 Pneumothorax, 2 biliopleurale Fisteln, 1 Pulmonalarterienembolie) (Update der Daten aus [22]).

### Zusammenfassung

Die retrospektiv erhobenen Langzeitdaten nach SRFA von 52 ICCs bei 17 konsekutiven inoperablen Patienten zeigen einen eindeutigen Überlebensvorteil im Vergleich zu alternativen Therapien. Mittels SRFA konnten sogar bei nicht resektablen ICCs bessere Überlebensraten im Vergleich zu publizierten Daten über Resektion erzielt werden. Im Falle eines Rezidives nach SRFA ist in der Regel sowohl eine erneute SRFA als auch eine Resektion immer noch möglich. Somit dürften die vorliegenden Daten die Anwendung der minimal invasiven SRFA als First-Line Therapie rechtfertigen. Im nächsten Schritt sollen die Innsbrucker Daten durch größere Patientenzahlen im Rahmen einer Multicenterstudie bestätigt werden. Eine randomisierte Studie SRFA vs. Resektion wäre wünschenswert, erscheint aber wegen der seltenen Inzidenz von 0,2–0,8 auf 100.000 und dadurch insgesamt geringen Patientenzahl nicht realistisch.

### Fazit

1. Die RFA ist eine minimal invasive lokal kurative Methode mit histopathologisch nachweisbarer Koagulationsnekrose zur lokalen Therapie von Lebertumoren.
2. Mittels stereotaktischer RFA (SRFA) kann auch bei groÙen Lebertumoren eine lokale Kuration erreicht werden. Durch den parenchymchonenden Effekt und die gute Verträglichkeit (und damit Compliance) kann die RFA mehrfach wiederholt werden. Dies ist insbesondere bei metachronen Erkrankungen (Malignome) von großer Bedeutung. Zentrale Lebertumore, bei denen eine Hemihepatektomie erforderlich wäre, können mit wenig Parenchymverlust behandelt werden.
3. Daten über die lokale Tumorkontrolle und die Langzeitüberlebensdaten nach Stereotaktischer RFA sind vielversprechend. Die SRFA stellt eine minimal invasive Alternative zur Leberresektion dar und sollte bei jedem Patienten mit sowohl nichtresektablen als auch resektablen Tumoren in Erwägung gezogen werden bzw. dem Patienten angeboten werden.

### Interessenkonflikt

Reto Bale ist Miterfinder der Atlas Zielvorrichtung und an den Erlösen beteiligt.

### Literatur

1. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007;245:755–62.
2. Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, et al. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg.* 2009;208:134–47.

3. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, et al. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist*. 2004;9:43–57.
4. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med*. 1999;341:1368–78.
5. Kim JH, Yoon HK, Sung KB, et al. Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes. *Cancer*. 2008;113:1614–22.
6. Park SY, Kim JH, Yoon HJ, et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol*. 2011;66:322–8.
7. Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer*. 2011;117:1498–505.
8. Herber S, Otto G, Schneider J, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:1156–65.
9. Vogl TJ, Naguib NNN, Nour-Eldin NEA, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: results and prognostic factors governing treatment success. *Int J Cancer*. 2012;131(3):733–40.
10. Aliberti C, Benea G, Tilli M, et al. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:883–8.
11. Schiffman SC, Metzger T, Dubel G, et al. Precision hepatic arterial irinotecan therapy in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocellular carcinoma: optimal tolerance and prolonged overall survival. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:431–8.
12. Mulier S, Ni Y, Jamart J, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005;242:158–71.
13. Chiou YY, Hwang JI, Chou YH, et al. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2005;21:304–9.
14. Carrafiello G, Lagana D, Cotta E, et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:835–9.
15. Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol*. 2011;196:W205–9.
16. Yu MA, Liang P, Yu XL, et al. Sonography-guided percutaneous microwave ablation of intrahepatic primary cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2011;80(2):548–52.
17. Bale R, Widmann G, Jaschke W. Stereotaxy and robotics for ablation - toy or tool? *Radiologe*. 2012;52(1):56–62.
18. Bale R, Widmann G, Jaschke W. Navigated open, laparoscopic, and percutaneous liver surgery. *Minerva Chir*. 2011;66(5):435–53.
19. Bale R, Widmann G, Schullian P, Haidu M, Pall G, Klaus A, Weiss H, Biebl M, Margreiter R. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Eur Radiol*. 2012;22(4):930–7.
20. Widmann G, Schullian P, Haidu M, Bale R. Stereotactic radiofrequency ablation (SRFA) of liver lesions: technique effectiveness, safety, and interoperator performance. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(3):570–80.
21. Bale R, Widmann G, Haidu M. Stereotactic radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(4):852–6.
22. Haidu M, Dobrozemsky G, Schullian P, Widmann G, Klaus A, Weiss H, Margreiter R, Bale R. Stereotactic radiofrequency ablation of unresectable intrahepatic cholangiocarcinomas: a retrospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(5):1074–82.