

Aktueller Stand zu perkutanen lokalablativen Verfahren beim hepatozellulären Karzinom

Update on Percutaneous Local Ablative Procedures for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Autoren

Lukas Luerken¹, Michael Haimerl², Michael Doppler³, Wibke Uller³, Lukas Philipp Beyer^{2, 4}, Christian Stroszczyński¹, Ingo Einspieler¹

Institute

- 1 Department of Radiology, University Hospital Regensburg, Germany
- 2 Institut für Röntgendiagnostik, University Hospital Regensburg, Germany
- 3 Department of Radiology, University Hospital Freiburg
Department of Radiology, Freiburg, Germany
- 4 Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH, Potsdam, Germany

Key words

abdomen, ablation procedures, percutaneous

eingereicht 13.08.2021

akzeptiert 31.01.2022

online publiziert 11.05.2022

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2022; 194: 1075–1087

DOI 10.1055/a-1768-0954

ISSN 1438-9029

© 2022, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Lukas Luerken

Department of Radiology, University Medical Center
Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg,
Germany

Tel.: +49/941/944 74 01

lukas.luerken@ukr.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist das fünfthäufigste Tumorleiden weltweit. Da viele HCCs bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht resektabel sind, haben sich in den letzten Jahrzehnten perkutane Tumorablationen als kurativer Therapieansatz für das sehr frühe (BCLC 0) und frühe (BCLC A) HCC etabliert. Ziel dieser Arbeit ist es, einen kompakten Überblick über die aktuell zur Anwendung kommenden perkutanen lokalablativen Verfahren zu geben, basierend auf den technischen Besonderheiten sowie der klinischen Relevanz unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage.

Methode Die Literaturrecherche umfasste alle über MEDLINE und PubMed verfügbaren Originalarbeiten, Reviews und Metaanalysen zu den jeweiligen perkutanen Ablationsverfahren, hierbei wurde vor allem ein Fokus auf randomisiert kontrollierte Studien und Veröffentlichungen aus den letzten 10 Jahren gelegt.

Ergebnisse und Schlussfolgerung Die Radiofrequenzablation (RFA) und Mikrowellenablation (MWA) sind etablierte Verfahren, welche aufgrund ihrer starken Evidenz in internationalen und nationalen Leitlinien bei der Behandlung von HCCs im Stadium BCLC 0 und A mit einem Durchmesser bis zu 3 cm der chirurgischen Resektion gleichgestellt sind. Für HCCs mit einem Durchmesser zwischen 3 und 5 cm wird in den aktuellen S3-Leitlinien eine Kombination aus transarterieller Chemoembolisation (TACE) und Thermoablation mittels RFA oder MWA empfohlen, da bei HCCs dieser Größe die Kombinationstherapie der alleinigen Thermoablation überlegen ist und mit der chirurgischen Resektion vergleichbare Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt. Alternative, deutlich seltener eingesetzte thermische Verfahren sind die Kryotherapie (KT) und die Laserablation (LA). Zu den nicht thermischen Verfahren zählen die irreversible Elektroporation (IRE), die interstitielle Brachytherapie (IBT) und als neuestes Verfahren die Elektrochemotherapie (ECT). Aufgrund der noch nicht ausreichenden Evidenz kommen diese bis dato allerdings nur in Einzelfällen und im Rahmen von Studien zum Einsatz. Die nicht thermischen Verfahren stellen jedoch eine sinnvolle Alternative für die Ablation von HCCs in Nachbarschaft zu großen Blutgefäßen und Gallengängen dar, da sie diese Strukturen im Gegensatz zu den thermischen Ablationsverfahren deutlich weniger schädigen. Durch Fortschritte in der Technik der jeweiligen Verfahren, zunehmend gute Evidenz sowie Weiterentwicklungen bei unterstützenden Techniken wie Navigationsgeräten und Fusionsbildgebung könnten die perkutanen Ablationsverfahren in den kommenden Jahren ihre Indikationsstellung zur Behandlung größerer und weiter fortgeschrittener HCCs erweitern.

Kernaussagen:

- RFA und MWA sind für die kurative Therapie von HCC im Stadium BCLC 0 und A bis zu einer Größe von 3 cm der chirurgischen Resektion als Erstlinientherapie gleichgestellt.

- Für HCC mit einer Größe zwischen 3 und 5 cm wird eine Kombination aus TACE und RFA oder MWA empfohlen. Diese Kombinationstherapie zeigt bezüglich Gesamtüberleben der chirurgischen Resektion ähnliche Ergebnisse.
- Alternative Ablationsverfahren kommen bis dato aufgrund der mangelhaften Datenlage nur in Einzelfällen oder im Rahmen von Studien zum Einsatz. Insbesondere nichtthermische Verfahren wie die IRE, die IBT und neuerdings ECT stellen jedoch eine sinnvolle Alternative für die Ablation von HCCs in Nachbarschaft zu großen Blutgefäßen und Gallengängen dar, da sie diese Strukturen im Gegensatz zu thermischen Ablationsverfahren deutlich weniger schädigen.

Zitierweise

- Luerken L, Haimerl M, Doppler M et al. Update on Percutaneous Local Ablative Procedures for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Fortschr Röntgenstr* 2022; 194: 1075–1087

ABSTRACT

Background Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common tumor worldwide. Because many hepatocellular carcinomas are already unresectable at the time of initial diagnosis, percutaneous tumor ablation has become established in recent decades as a curative therapeutic approach for very early (BCLC 0) and early (BCLC A) HCC. The aim of this paper is to provide a concise overview of the percutaneous local ablative procedures currently in use, based on their technical characteristics as well as clinical relevance, taking into account the current body of studies.

Materials and Methods The literature search included all original papers, reviews, and meta-analyses available via MED-

LINE and Pubmed on the respective percutaneous ablation procedures; the primary focus was on randomized controlled trials and publications from the last 10 years.

Results and Conclusions Radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA) are well-established procedures that are considered equal to surgical resection in the treatment of stage BCLC 0 and A HCC with a diameter up to 3 cm due to their strong evidence in international and national guidelines. For tumors with a diameter between 3 and 5 cm, the current S3 guidelines recommend a combination of transarterial chemoembolization (TACE) and thermal ablation using RFA or MWA as combination therapy is superior to thermal ablation alone in tumors of this size and shows comparable results to surgical resection in terms of overall survival. Alternative, less frequently employed thermal procedures include cryotherapy (CT) and laser ablation (LA). Non-thermal procedures include irreversible electroporation (IRE), interstitial brachytherapy (IBT), and most recently, electrochemotherapy (ECT). Due to insufficient evidence, these have only been used in individual cases and within the framework of studies. However, the nonthermal methods are a reasonable alternative for ablation of tumors adjacent to large blood vessels and bile ducts because they do not damage these structures, unlike thermal ablation methods. With advances in the technology of the respective procedures, increasingly good evidence, and advancements in supportive techniques such as navigation devices and fusion imaging, percutaneous ablation procedures may expand their indications for the treatment of larger and more advanced tumors in the coming years.

Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist das fünfthäufigste Tumorerkrankung weltweit und die führende Todesursache bei Patienten mit Leberzirrhose [1, 2]. Die BCLC-Klassifikation (BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer) ist das gängigste Staging-System des HCC in der zirrhotisch veränderten Leber und hat sich als Basis für die Empfehlung unterschiedlicher Therapieoptionen bewährt. Diese erstmals 1999 publizierte und seitdem mehrmals modifizierte Klassifikation beinhaltet als Variablen Tumorstadium (definiert durch Tumorgöße, Anzahl der Tumorherde, Gefäßinvasion und Metastasen), Leberfunktion (definiert durch das Child-Pugh-Stadium, CPS A–C) sowie Allgemeinzustand (definiert durch den Eastern Cooperative Oncology Group/ECOG Performance Status, EPS 0–5) und verbindet das Stadium der Erkrankung mit spezifischen Therapiestrategien [1, 3].

In der aktuellen S3-Leitlinie werden für das sehr frühe (BCLC 0: Singuläres HCC < 2 cm, CPS A, PS 0 [1]) und frühe Tumorstadium (BCLC A: Singuläres HCC > 2 cm oder 2–3 Herde ≤ 3 cm, CPS A, PS 0 [1]) bei Patienten mit HCCs bis 3 cm perkutane lokalablativ Verfahren als äquivalent zur Resektion angesehen. Lokalablativ

Verfahren werden in der aktuellen S3-Leitlinie auch zum „Bridging“ bis zu einer Lebertransplantation bei Patienten mit einem HCC innerhalb der Milan-Kriterien auf der Transplantationswarteliste empfohlen und zum „Downstaging“ bei Patienten mit einem HCC außerhalb der Milan-Kriterien. Hierbei werden die lokalablativen Verfahren zum einen der Resektion, zum anderen aber auch transarteriellen Verfahren wie der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) und der transarteriellen Radioembolisation (TARE) gleichgestellt.

Prinzipiell werden thermische (Radiofrequenzablation; RFA, Mikrowellenablation; MWA, Laserablation; LA, Kryotherapie; KT) von nicht thermischen Verfahren (irreversible Elektroporation; IRE, interstitielle Brachytherapie; IBT, perkutane Ethanolinjektion; PEI, Elektrochemotherapie; ECT) unterschieden. Laut der S3-Leitlinie sollen perkutane Ablationen des HCCs mittels RFA oder MWA durchgeführt werden. Für Patienten mit HCCs kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion (d. h. mindestens CPS B) ist primär eine Thermoablation (d. h. RFA oder MWA) des Tumors anzustreben. Bei Läsionen > 3 – < 5 cm, erhaltener Leberfunktion und gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension sollte bei geplanter Thermoablativ-

on vorab eine transarterielle Chemoembolisation erfolgen. IRE, IBT, LA, KT, PEI und ECT sind nur in Ausnahmefällen anzuwenden, wenn weder Resektion, RFA oder MWA geeignet sind [4].

Ziel dieses narrativen Übersichtsartikels ist es, die zur Behandlung des HCC verfügbaren perkutanen lokalablativen Verfahren im Hinblick auf den genauen Wirkmechanismus, die technischen Besonderheiten und die klinische Relevanz unter Berücksichtigung der aktuellen S3-Leitlinie sowie der aktuellen Studienlage zu beleuchten. Hierzu wurde die MEDLINE-Datenbank PubMed nach dem Begriff „hepatocellular carcinoma“ in Kombination mit den Begriffen „percutaneous ablation“, „radiofrequency ablation“, „microwave ablation“, „laser ablation“, „kryotherapy“, „irreversible electroporation“, „interstitial brachytherapy“ und „electrochemotherapy“ durchsucht. Anschließend wurden alle auf diese Weise ermittelten randomisierten, kontrollierten Studien sowie Kohortenstudien identifiziert und bei der Erstellung dieses Reviewartikels berücksichtigt. Ein Überblick zum derzeitigen Stand der Evidenz wird anhand von randomisierten kontrollierten Studien in ► **Tab. 1** dargelegt. Im Folgenden sollen die beim HCC am häufigsten eingesetzten Ablationsverfahren vorgestellt werden.

Thermische Ablationsverfahren

Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist das heutzutage am weitesten verbreitete perkutane Ablationsverfahren zur Behandlung des HCCs. Bei der RFA wird eine Radiofrequenzelektrode, welche aus einem isolierten Metallschaft mit 1 bis 6 aktiven Elektrodenspitzen besteht, perkutan in die Zielläsion eingebracht. Anschließend wird ein sinusförmiger Wechselstrom mit Frequenzen zwischen 375 und 480 kHz über einen Hochfrequenzgenerator an die Radiofrequenzelektrode (syn.: Ablationssonde oder Applikator) angelegt, welcher um die Elektrodenspitzen eine Ionenbewegung induziert. Durch die Ionenbewegung entsteht wiederum Reibungswärme, wodurch im Zielbereich Temperaturen von mehr als 60 °C erreicht werden, was zu irreversibler Denaturierung von Proteinen und somit Koagulationsnekrosen führt [5]. Als optimale Zieltemperaturen für die RFA werden 90–100 °C angesehen. Dies wird bei den meisten Systemen durch eine Energieabgaberegulierung der Hochfrequenzgeneratoren erreicht, welche entweder auf dem permanent gemessenen Gewebewiderstand (der Impedanz) oder direkt auf der gemessenen Temperatur im Zielgewebe basiert. Hierdurch werden zu hohe Temperaturen im Zielgewebe verhindert und somit einer Verkohlungs des Gewebes um die Elektrodenspitzen vorgebeugt. Derzeit existieren monopolare, bipolare und multipolare Ablationssysteme. Bei einem monopolaren Ablationssystem wird der Strom über kutan aufgeklebte Neutral-elektroden aus dem Körper abgeleitet. Bei bipolaren Ablationssystemen wird der Strom zwischen jeweils 2 aktiven Elektrodenspitzen der Ablationssonde abgeleitet. Multipolare Ablationssysteme basieren auf der simultanen Nutzung von 2 bis 6 bipolaren Ablationssonden. Durch ein zusätzliches Lumen in neueren Ablationssonden kann überdies eine Flüssigkeitskühlung mit NaCl-Lösung

angelegt werden, welche Verkohlungseffekte um die aktiven Elektrodenspitzen verhindert.

Die Wirksamkeit der RFA wurde sowohl bezüglich des primären Therapieerfolgs (primary technique efficacy rate, PTER [6]), d. h. der bildgebend vollständigen Eradikation des Tumorgewebes, als auch in Bezug auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS) im Vergleich zur perkutanen Ethanolinjektion (PEI) sowie zur chirurgischen Resektion in multiplen Studien untersucht.

Sowohl in Kohortenstudien als auch randomisiert kontrollierten Studien wurde für die RFA von HCC bis zu einer maximalen Größe von 5 cm eine PTER zwischen 90 % und 100 % nachgewiesen, das OS schwankte je nach Studie zwischen 60 % und 84,1 % nach 3 Jahren beziehungsweise 37,0 % und 75,0 % nach 5 Jahren [7–27].

In 5 randomisiert kontrollierten Studien sowie in 2 Metaanalysen mit insgesamt 701 und 625 eingeschlossenen Patienten konnte eine Überlegenheit der RFA im Vergleich zur PEI sowohl in Bezug auf die PTER als auch die LTP und das OS nachgewiesen werden [7, 8, 10, 11, 13, 28, 29]. Dies führte in den letzten Jahren dazu, dass die RFA die PEI in den meisten Industrie- und Schwellenländern als Standardverfahren der perkutanen lokalablativen Therapie verdrängt hat.

Im Vergleich zur chirurgischen Resektion, neben der Lebertransplantation die einzige andere primär kurative Therapie des HCC, kamen die bisher durchgeführten randomisiert kontrollierten Studien zu uneindeutigen Ergebnissen. Teils wurden bessere Ergebnisse für die chirurgische Resektion beschrieben [15, 17], teils wurde die RFA als gleichwertige Alternative mit potenziellen Vorteilen durch geringere Invasivität identifiziert [12, 30], teils konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des OS oder auch des rezidivfreien Überlebens (recurrence free survival, RFS) ermittelt werden [24, 30]. Auch in bisher durchgeführten Metaanalysen zu diesem Thema konnten keine eindeutigen Vorteile für eine der beiden Methoden belegt werden. Einen nicht zu vernachlässigenden, aber schwer wissenschaftlich abbildbaren und dementsprechend noch nicht aufgearbeiteten Einfluss auf die Ergebnisse beider Therapiemethoden dürfte auch die Zentrumsexpertise haben. Tendenziell scheint jedoch die primäre Resektion insbesondere für Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 3 cm leicht bessere Ergebnisse bezüglich OS und RFS zu gewährleisten [31, 32]. Den Studien, die RFA und chirurgische Resektion vergleichen, ist allerdings gemein, dass die RFA tendenziell mit geringeren Komplikationsraten und kürzeren Krankenhausaufenthalten einhergeht als die Resektion [12, 15, 17].

Neben dem allgemeinen OS und RFS beschäftigten sich viele Studien auch mit der Ermittlung von positiven und negativen Prädiktoren für einen Therapieerfolg. Im Allgemeinen konnten zunehmende Tumorgöße, höhere Anzahl der HCC-Herde, ein höheres Child-Pugh-Stadium und höhere Alpha-Fetoprotein (AFP)-Level im Serum (insbesondere über 200 ng/ml) als relevante negative Prädiktoren identifiziert werden [13, 14, 18, 22, 33–37].

Neben oben genannten Prädiktoren spielen auch weitere Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg und die Sicherheit der RFA eine Rolle. Ein wichtiger Faktor ist der Lagebezug zu großen und mittelgroßen Lebervenen sowie Pfortaderästen, da durch den Wärmeabtransport in den Gefäßen die unmittelbar angrenzende RFA-induzierte Hitzeentwicklung abgeschwächt wird und somit das Risiko für eine inkomplette Ablation oder frühe Lokalrezidive

► **Tab. 1** Randomisiert kontrollierte Studien zu perkutanen lokalablativen Verfahren beim HCC im Zeitraum 2012–2021.

Randomisierte kontrollierte Studie	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl und Größe der HCCs	Region	Endpunkte	Ergebnisse
RFA vs. Resektion					
Feng et al. 2012 [17]	168	Max. 2 HCCs, < 4 cm Durchmesser	China	OS und RFS (3 Jahre)	OS 67,2 % vs. 74,8 % (p = 0,342), RFS 49,6 % vs. 61,1 % (p = 0,122)
Ng et al. 2017 [24]	218	Innerhalb der Milan-Kriterien	China	OTR; OS und DFS (5 Jahre)	OTR 81,7 % vs. 71,3 % (p = 0,092), OS 66,4 % vs. 66,5 % (p = 0,531), DFS 33,6 % vs. 41,5 % (p = 0,072)
Xia et al. 2019 [25]	240	Innerhalb der Milan-Kriterien	China	OS und RFS (5 Jahre), KR	OS 38,5 % vs. 43,6 % (p = 0,17), RFS 30,2 % vs. 36,2 % (p = 0,09), KR 7,3 % vs. 22,4 % (p = 0,001)
Kudo et al. 2021 [23]	302	Max. 3 HCCs, ≤ 3 cm Durchmesser	Japan	OS und RFS (5 Jahre)	OS 70,4 % vs. 74,6 % (HR 0,96; 95 %CI 0,64–1,43; p = 0,828), RFS 50,5 % vs. 5,7 % (HR 0,90; 95 %CI 0,67–1,22; p = 0,498)
MWA vs. RFA					
Qian et al. 2012 [49]	42	1 HCC, < 3 cm Durchmesser	China	PTER, LTP (ca. 5 Monate)	PTER 95,5 % vs. 95 %, LTP 18,2 % vs. 15 %
Abdelaziz et al. 2014 [48]	111	Max. 3 HCCs, ≤ 5 cm Durchmesser	Ägypten	PTER und LTP, OS (2 Jahre)	PTER 96,1 % vs. 94,2 % (p = 0,6), LTP 3,9 % vs. 13,5 % (p = 0,04), OS 62 % vs. 47,4 % (p = 0,49)
Yu et al. 2017 [50]	403	Max. 3 HCCs, ≤ 5 cm Durchmesser	China	PTER; OS, DFS und LTP (5 Jahre), KR	PTER 99,6 % vs. 98,8 % (p = 0,95), OS 67,3 % vs. 72,7 % (p = 0,91), DFS 36,7 % vs. 24,1 % (p = 0,07), LTP 11,4 % vs. 19,7 % (p = 0,11), KR 3,4 % vs. 2,5 % (p = 0,59)
Vietti Violi et al. 2018 [47]	144	Max. 3 HCCs, ≤ 4 cm Durchmesser	Frankreich, Schweiz	LTP (2 Jahre)	LTP 6 % vs. 12 % (HR 1,62; 95 %KI 0,66–3,94; p = 0,27)
Kamal et al. 2019 [46]	56	Max. 3 HCCs, ≤ 5 cm Durchmesser	Ägypten	LTP (1 Jahr)	LTP 9,1 % vs. 9,1 % (p = 1,000)
Chong et al. 2020 [45]	93	Max. 3 HCCs, ≤ 5 cm Durchmesser	Hong Kong	PTER; OS (5 Jahre), DFS (3 Jahre)	PTER 95,7 % vs. 97,8 % (p = > 0,99), OS 42,8 % vs. 56,7 % (p = 0,899), DFS 24,1 % vs. 22,7 % (p = 0,912)
LA vs. RFA					
Orlacchio et al. 2014 [61]	30	1 HCC, ≤ 4 cm Durchmesser	Italien	PTER, LTP (1 Jahr)	PTER 87 % vs. 93 % (p = nicht signifikant), LTP 46 % vs. 14 % (p = 0,083)
Di Costanzo et al. 2015 [62]	140	Innerhalb der Milan-Kriterien	Italien	PTER, TTLP, OS (3 Jahre)	PTER 95,7 % vs. 97,4 % (p = 0,5), TTLP 46,7 % vs. 42 Monate (p = 0,591), OS 80 % vs. 89 %

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Randomisierte kontrollierte Studie	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl und Größe der HCCs	Region	Endpunkte	Ergebnisse
KT vs. RFA					
Wang et al. 2015 [66]	360	Max. 2 HCCs, ≤ 4 cm Durchmesser	China	LTP (3 Jahre), OS und DFS (5 Jahre), KR	LTP 7,7 % vs. 18,2 % (p = 0,041), OS 40 % vs. 38 % (p = 0,747), DFS 35 % vs. 34 % (p = 0,628), KR 3,9 % vs. 3,3 % (p = 0,776)
PEI* und IRE/ECT**					

RFA = Radiofrequenzablation, MWA = Mikrowellenablation, LA = Laserablation, KT = Kryotherapie, IRE = Irreversible Elektroporation, IBT = Interstitielle Brachytherapie, PEI = Perkutane Ethanolinjektion, ECT = Elektrochemotherapie, TACE = Transarterielle Chemoembolisation. OS = overall survival (Gesamtüberleben), DFS = disease free survival (Krankheitsfreies Überleben), RFS = recurrence free survival (Tumorrezidiv freies Überleben), OTR = overall tumour recurrence (lokales und distales Tumorrezidiv), LTP = local tumor progression (lokale Tumorprogression [6]), TTLP = time to local progression (Zeit bis zur lokalen Tumorprogression), TTUP = time to untreatable progression (Zeit bis zum nicht mehr therapierbaren Tumorprogress), TTP = time to tumor progression (Zeit bis zum Krankheitsprogress), PTER = primary technique efficacy rate (erfolgreiche Ablation nach der ersten Therapie bzw. nach Durchführung eines definierten Behandlungsschemas [6]), KR = Komplikationsrate, CI = confidence intervall (Konfidenzintervall).

* Die PEI zur lokalen Therapie des HCC wurde von den thermischen Ablationsverfahren abgelöst, sodass auf eine Darstellung der aktuellen Studienlage verzichtet wurde.

** Zur IRE/ECT liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine randomisierten kontrollierten Studien vor.

steigt. Dieses Phänomen ist unter dem Namen „Heat Sink Effect“ bekannt [38]. Durch die Hitzeentwicklung der RFA kann es zudem zu einer Schädigung von Gallengängen und dadurch zu schwerwiegenden Komplikationen wie Cholangitiden oder Cholangiosepsis kommen, weswegen ein direkter Lagebezug des HCC zum Hauptgallengang als Kontraindikation für eine RFA gilt [39]. Weitere mögliche therapiepflichtige Komplikationen der RFA sind primär die Verletzung umgebender Organe wie Niere, Nebenniere, Pankreas, Magen, Darm, Gallenblase, Pleura, Lunge und Herz, entweder durch die Radiofrequenzelektrode oder durch die erzeugte Hitze, aber auch Blutungen, Abszesse und die Verschleppung von Tumorzellen entlang des Stichkanals, dem sogenannten „tumor seeding“, wobei jedoch insgesamt das Risiko für sogenannte „major complications“ mit 1,0 % bis 3,4 % auf einem niedrigen Niveau liegt [16, 19]. Vergleichend hierzu werden für die chirurgische Resektion Morbiditätsraten von 30,9 % bis 41,7 % und eine Rate an „major complications“ von 1,6 % bis 24,5 % angegeben [40, 41].

Mikrowellenablation

Als alternatives hyperthermes Verfahren zur Ablation des HCC hat sich in den vergangenen Jahren die Mikrowellenablation (MWA) etabliert. Die klinische MWA basiert auf der Aussendung elektromagnetischer Wellen im Frequenzbereich zwischen 915 und 2450 MHz in das Tumorgewebe. Die elektromagnetischen Wellen werden von einem Mikrowellengenerator erzeugt und ausgehend von einem aktiven Zentrum einer Mikrowellenantenne, welche in der Zielläsion platziert wird, in das umliegende Gewebe ausgesendet. Die Mikrowellen erzeugen ein elektromagnetisches Wechselfeld, dessen Polarität sich ca. 10^9 -mal pro Sekunde ändert. Dipolmoleküle richten ihre Ladung an diesem Wechselfeld aus. Da der wichtigste Dipol für die hyperthermische Ablation das Wassermolekül (H_2O) ist, sind Gewebe

mit hohem Wassergehalt besonders empfindlich für die MWA. Die Wassermoleküle werden durch die periodisch wechselnde Ausrichtung ihrer Ladungen im elektromagnetischen Wechselfeld angeregt, was die kinetische Energie der Wassermoleküle erhöht und so zu einer Erwärmung des Gewebes führt [42].

Im Gegensatz zur monopolen RFA, die mit hochfrequentem Wechselstrom arbeitet, benötigt die MWA keine Neutralelektrode für einen geschlossenen Kreislauf. Dies ermöglicht den gleichzeitigen Einsatz mehrerer Ablationssonden. Einige Systeme unterstützen den synchronen Einsatz von bis zu 3 Ablationssonden, wodurch sich die erreichbare Ablationszone im Vergleich zur sequentiellen Verwendung einer Ablationssonde vergrößert und in deutlich kürzerer Zeit erreichen lässt [43]. Werden die Sonden zusätzlich phasensynchron betrieben, so wird der Synergieeffekt der konstruktiven Interferenz ausgenutzt, was eine effizientere Gewebeerwärmung und höhere Temperaturen ermöglicht und somit zu größeren, homogen zusammenhängenden Ablationsarealen führt [42].

Da die MWA nicht von der Übertragung eines elektrischen Stroms im Gewebe abhängig ist, ergeben sich einige technische Vorteile gegenüber der RFA. Mit der MWA kann ein größeres Ablationsgebiet in kürzerer Zeit als bei der RFA erreicht werden. Außerdem ist die MWA weniger anfällig für den „Heat Sink Effect“ als die RFA [44].

Sowohl in retrospektiven kontrollierten Studien als auch randomisiert kontrollierten Studien und 2 Metaanalysen werden die PTER sowie das OS der MWA im Vergleich zur RFA als ebenbürtig bewertet [45–53]. Das OS schwankt in den vorangehend genannten Studien zwischen 81,6 % und 97,9 % nach einem Jahr, 50,5 % und 81,9 % nach 3 Jahren und 36,8 % bis 67,3 % nach 5 Jahren bei einer PTER zwischen 94,9 % und 99,7 %. Eine Metaanalyse mit insgesamt 774 Patienten zeigte, dass die MWA im Vergleich zur RFA

bei HCC mit einem größeren Tumordiameter ein signifikant längeres RFS erreichte (Odds Ratio 0,46; 95 % CI 0,24–0,89; $p = 0,02$), wenn nur Studien beachtet wurden, die auch behandelte Tumoren mit einem Diameter von mehr als 3 cm einschlossen [53].

Die Komplikationsraten der MWA scheinen ähnlich niedrig wie bei der RFA zu sein, wobei das Spektrum der möglichen Komplikationen wie auch bei der RFA vor allem die Verletzung umgebender, hitzevulnerabler Strukturen, Blutungen, Abszesse und „tumor seeding“ beinhaltet.

Aufgrund der zunehmend guten Datenlage bezüglich der onkologischen Wirksamkeit wurde die MWA in den aktuellen S3-Leitlinien der RFA als kuratives Verfahren zur Erstlinientherapie gleichgestellt [4].

Laserablation

Die Laserablation (LA, syn. laserinduzierte Thermoablation, interstitielle Laserthermoablation) ist ein auf lokaler Erwärmung durch Laserenergie basierendes Ablationsverfahren und wurde Anfang der 90er Jahre zur Therapie von Lebertumoren eingeführt [54, 55]. Nach Punktion der Zielläsion mittels Koaxialnadel wird mittels Schleusensystem ein lichtdurchlässiger thermostabiler Hüllkatheter mitsamt Laserapplikator eingebracht. Für die Gewebeablation wird typischerweise ein Nd:YAG-Laser (Neodym dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) mit einer Wellenlänge von 1064 nm verwendet, welcher im niedrigerenergetischen Bereich arbeitet (maximal 20 Watt) und zu einer langsamen Erwärmung mit konsekutiver Destruktion des Gewebes führt.

In der Behandlung primärer Lebermalignome liegen für das HCC kaum aktuelle Daten vor, die bisher durchgeführten Studien kommen jedoch zu durchaus positiven Ergebnissen. Mehrere retrospektive Kohortenstudien konnten für die LA bei Patienten mit HCC eine PTER von 82–97 % aufzeigen [56–59]. In einer retrospektiven Multicenterstudie betrug die kumulative 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach LA 61 % bzw. 34 %. Bemerkenswerterweise konnte in einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit Child-Pugh-Stadium A und HCCs ≤ 2 cm Durchmesser die 5-Jahres-Überlebensrate auf bis zu 60 % gesteigert werden mit einer medianen Überlebenszeit von 63 Monaten [60]. Die zuletzt genannten Ergebnisse werden durch eine randomisierte kontrollierte Studie bestätigt, in der die LA bei HCCs ≤ 2 cm zur etablierten RFA vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf PTER und RFS bei gleichzeitig niedrigerer Komplikationsrate demonstriert [61]. In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie mit insgesamt 140 Patienten mit HCC innerhalb der Milan-Kriterien (entweder ein Tumorherd < 5 cm oder maximal 3 Tumorherde mit einem Diameter von < 3 cm) wurden ebenso vergleichbare Ergebnisse zwischen LA und RFA aufgezeigt [62], sodass in Zusammenschau der o. g. Ergebnisse die LA eine potenzielle Alternative bei Patienten mit Leberzirrhose und kleineren HCCs darstellt. Daneben wurde in einer kürzlich publizierten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie die Überlegenheit der LA gegenüber der transarteriellen Chemoembolisation bei solitären nicht resezierbaren HCCs ≥ 4 cm gezeigt [63]; die Ergebnisse müssen allerdings noch durch randomisierte kontrollierte Studien bestätigt werden.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse wird die LA in der aktuellen S3-Leitlinie nicht erwähnt und, unter anderem wegen des

hohen apparativen Aufwandes, selten angewendet und ist in vielen Zentren insbesondere durch die MWA oder RFA verdrängt worden.

Kryotherapie

Im Gegensatz zu den hyperthermen Ablationsverfahren basiert die Kryotherapie (KT) auf der Bildung von Eiskristallen im Zielgewebe unter Nutzung des Joule-Thomson-Effektes. Hierfür wird innerhalb der derzeit verfügbaren perkutan in die Zielläsion eingebrachten Kryoablationssysteme das Edelgas Argon unter hohem Druck in eine Expansionskammer gepresst. Dort dehnt es sich aus und entzieht dem umliegenden Gewebe Energie in Form von Temperatur mit konsekutiver Ausbildung eines Eisballs und einem damit einhergehenden irreversiblen Zellschaden.

Die onkologische Wirksamkeit der perkutanen KT zur Therapie des HCC wurde innerhalb der letzten Dekade wiederholt gezeigt. Die KT ist ein effektives Ablationsverfahren für Patienten mit HCC innerhalb der Milan-Kriterien mit 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 98,6 %, 80,6 % und 60,3 % [64]. Eine „Propensity-matched“ Populationsstudie mit insgesamt 3239 eingeschlossenen Patienten mit lokalisiertem HCC (d. h. American Joint Committee on Cancer [= AJCC] Stadium 1 und 2) zeigte keinen Unterschied zwischen KT und RFA im Hinblick auf OS und das sogenannte Leberkrebs-spezifische Überleben (d. h. Todesursache HCC bedingt) [65]. In einer randomisierten, kontrollierten multizentrischen Studie mit 360 Patienten mit HCCs ≤ 4 cm und einem Child-Pugh-Stadium A oder B wurden ebenso vergleichbare Ergebnisse zwischen KT und RFA bzgl. OS und Tumor-freiem Überleben demonstriert bei allerdings deutlichen Vorteilen zugunsten der Kryotherapie im Hinblick auf die lokale Tumorprogressionsrate bei HCCs > 3 cm (7,7 % vs. 18,2 %, $p = 0,041$) [66]. Die letztgenannten Ergebnisse wurden in einer retrospektiven Analyse zwischen KT und RFA oder MWA bei Patienten mit HCCs < 5 cm bestätigt, in der durch KT vergleichsweise eine deutlich verbesserte Lokalrezidiv-freie 2-Jahres-Überlebensrate gezeigt werden konnte (Hazard Ratio 0,3; CI: 0,1–0,9; $p = 0,02$) [67].

Eine gefürchtete Komplikation der KT, insbesondere bei der Ablation großer Lebertumore, ist das zytokinvermittelte Kryoschocksyndrom, bei dem es durch den Übertritt von Zelldebris aus dem Ablationsareal in den systemischen Kreislauf u. a. zu einem ARDS („acute respiratory distress syndrome“), einem Nierenversagen oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung kommen kann. Die Komplikationsrate der KT ist insbesondere bei kleineren hepatischen Läsionen (d. h. < 4 cm) jedoch als eher gering einzuschätzen bei gleichzeitig hoher technischer Erfolgsrate von bis zu 96,6 % [68, 69]. Einschränkend ist allerdings anzumerken, dass nach wie vor prospektiv randomisierte Studien zur Effektivität und Sicherheit der KT im Vergleich zu operativen Verfahren sowie zur Kombination mit systemischer Immun- oder Chemotherapie im Hinblick auf die zunehmend multimodal basierte Therapie des HCCs fehlen [70]. Die KT ist aufgrund dessen auch nicht in der aktuellen S3-Leitlinie vertreten.

Kombination hyperthermer Ablationsverfahren mit transarteriellen Verfahren

Für HCCs mit einem Durchmesser zwischen 3 und 5 cm scheint zwar die chirurgische Resektion tendenziell bessere Ergebnisse als die alleinige RFA bezüglich OS und RFS zu erreichen, multiple Studien haben jedoch gezeigt, dass eine Kombinationstherapie aus TACE und nachfolgender Thermoablation sowohl das OS als auch das RFS gegenüber einer alleinigen Thermoablation oder TACE verbessern und niedrigere LTP (local tumor progression/lokale Tumormigration)-Raten erreicht werden können [71–74]. Dies gilt sowohl für die RFA als auch die MWA. Exemplarisch konnte eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 189 Patienten sowohl ein verbessertes OS als auch RFS von Patienten mit einer Kombinationstherapie aus konventioneller Lipiodol-basierter TACE (=cTACE) und RFA im Vergleich zur alleinigen RFA nachweisen mit einem 1-Jahres-OS 92,6% vs. 85,3% und 3-Jahres-OS 66,6% vs. 59% (Hazard Ratio 0,525, 95% CI 0,335–0,822, $p = 0,002$) [72]. Eine aktuelle Metaanalyse mit 1892 Patienten aus insgesamt 9 retrospektiven und randomisiert kontrollierten Studien beobachtete zusätzlich ein vergleichbares OS nach 1 (Odds Ratio 1,71, 95% CI 0,966–3,02, $p = 0,07$), 3 (Odds Ratio 0,94, 95% CI 0,57–1,57, $p = 0,82$) und 5 Jahren (Odds Ratio 0,84, 95% CI 0,66–1,07, $p = 0,15$) für die chirurgische Resektion und die Kombinationstherapie aus TACE und RFA bei geringerer Komplikationsrate für die Kombinationstherapie ($p = 0,0001$) [75]. Aufgrund dieser Ergebnisse wird in den aktuellen S3-Leitlinien zur Behandlung des HCCs bei Tumoren zwischen 3 und 5 cm die Kombinationstherapie aus TACE und Thermoablation empfohlen wenn eine Resektion nicht möglich ist [4].

Durch die synergistischen Effekte aus TACE und Thermoablation, aber auch Weiterentwicklungen der bereits bekannten Ablationsverfahren, können zunehmend auch größere Tumore behandelt werden. So konnte eine retrospektive Studie bei 43 Patienten mit HCC und erhaltener Leberfunktion bei einem durchschnittlichen Tumordiameter von 8,8 cm (SD 2,8 cm) durch eine Kombinationstherapie aus cTACE gefolgt von Multiantennen-MWA ein OS nach einem Jahr von 64,0% und nach 2 Jahren von 46,8% zeigen [76].

Kritisch zu betrachten ist bezüglich der Kombinationstherapie aus TACE und hyperthermer Ablation allerdings, dass die Patientenkollektive der oben erwähnten Studien ausschließlich aus dem asiatischen Raum mit entsprechend höherem Anteil an virushepatitisinduzierten Leberzirrhosen und HCC stammten. Entsprechende Studien an europäischen und amerikanischen Patientenkollektiven mit vorwiegend nutritiv toxischer Genese der Leberzirrhose und HCC existieren bisher nicht.

Nicht thermische Ablationsverfahren

Irreversible Elektroporation

Die Irreversible Elektroporation (IRE) ist ein relativ neues, non-thermisches Ablationsverfahren, das auf dem Prinzip der Elektroporation basiert [77]. Bei der IRE werden mehrere Elektroden mit einem isolierten Schaft und einer nicht isolierten Spitze parallel um die Zielläsion herum platziert. Hierbei ist es wichtig, dass die

Abstände zwischen den einzelnen Elektroden im Bereich von 0,7 bis 2,0 cm liegen. Anschließend werden zwischen den einzelnen Elektrodenpaaren durch wiederholte, kurze Stromimpulse elektrische Felder erzeugt. Pro Elektrodenpaar werden hierbei 70 bis 100 Impulse mit einer Spannung zwischen 1650V und 3000V und einer Dauer von jeweils 90µs abgegeben. Durch das so erzeugte elektrische Feld kommt es zu einer irreversiblen Ausbildung von Nanoporen in der Doppellipidschicht der Zellmembranen im Ablationsbereich, was zum Zelltod durch Apoptose führt [78]. Ein Vorteil dieser Ablationstechnik gegenüber den thermischen Ablationsverfahren ist, dass der Elektroporationseffekt die Zellmembranen, deutlich weniger jedoch die Gewebearchitektur betrifft. Somit werden Blutgefäße, Gallengänge und Leberkapsel, aber auch angrenzendes Zwerchfell in deutlich geringerem Maße geschädigt [79, 80]. Dies macht die IRE zu einer potenziellen, kurativen Therapieoption für irresektable HCCs, welche unmittelbar an zentrale Lebergefäße oder größere Gallengänge angrenzen.

Um Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern durch die Hochspannungsimpulse zu verhindern, werden die einzelnen Impulse EKG-synchronisiert in der absoluten Refraktärphase der Herzmuskelzellen abgegeben. Außerdem müssen Patienten während der IRE komplett muskelrelaxiert sein, damit es nicht zu ungewollten Muskelkontraktionen während der Ablation kommt. Dies wiederum bedingt, dass die IRE nur in Vollnarkose stattfinden kann. Erwähnenswert ist auch, dass bei der IRE im Gegensatz zu den hyperthermen Ablationsverfahren keine Ablation des Punktionstraktes möglich ist. Ob dies zu einem vermehrten Auftreten eines sogenannten „tumor seedings“ entlang der Einstichwege der Elektroden führt, ist bislang nicht wissenschaftlich aufgearbeitet.

Die Datenlage zur onkologischen Wirksamkeit der IRE im Vergleich zur RFA und MWA, aber auch den übrigen perkutanen Ablationsverfahren, ist mangelhaft. Bisherige Studien befassten sich zumeist neben dem HCC auch mit anderen Tumorentitäten, zeigten jedoch erfolgsversprechende Ergebnisse. In einer aktuellen Metaanalyse wurden insgesamt 15 prospektive und 10 retrospektive einarmige Studien mit insgesamt 776 Patienten mit Lebertumoren aller Entitäten auf OS, tumorprogressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) und Sicherheit untersucht [81]. Für die IRE konnte in dieser Metaanalyse ein OS von 81,3% nach 12 Monaten, 61,5% nach 2 Jahren und 40,9% nach 3 Jahren beobachtet werden, das PFS wurde mit 64,2% nach 12 Monaten und 49,1% nach 2 Jahren angegeben. Erwähnenswerterweise wurden HCCs als behandelte Tumorentität als statistisch signifikanter Prädiktor für ein verlängertes OS identifiziert ($p = 0,0176$ nach 12 Monaten und $p = 0,0094$ nach 3 Jahren). Insgesamt wurden bei 23,7% der Ablationen Komplikationen beobachtet, allerdings waren nur bei 6,9% der Patienten die Komplikationen behandlungsbedürftig und somit als „major complication“ zu werten. Auffallend ist die relativ hohe Rate der „major complications“ im Vergleich zu den thermoablativen Verfahren (6,9% vs. 1,0–3,4% [16, 19]). Dieser Umstand ist möglicherweise unter anderem darauf zurückzuführen, dass die IRE in den allermeisten Fällen bei Tumoraläsionen eingesetzt wird, die aufgrund ihres Lagebezuges zu hitzevulnerablen Strukturen oder großen Gefäßen nicht für Thermoablationen geeignet und auch nicht resektabel sind und

somit aufgrund ihrer „Hochrisikolage“ höhere Komplikationsraten nach sich ziehen.

Trotz der vielversprechenden ersten Daten wird die IRE aufgrund der insgesamt noch niedrigen Evidenz aktuell in den deutschen und auch internationalen Leitlinien zur Behandlung des HCC nicht empfohlen, wenn anstatt dessen eine Resektion, RFA oder MWA möglich ist [4]. Auch aufgrund der technisch aufwendigen und potenziell anspruchsvollen Technik bei der parallelen Platzierung mehrerer Elektroden, zumeist in der Nähe von großen Lebergefäßen und von Hauptgallengängen, wird die IRE größtenteils nur an spezialisierten Zentren und bei HCCs mit kleinerem Durchmesser durchgeführt.

Interstitielle Brachytherapie

Die interstitielle Brachytherapie (IBT) ist ein lokales Hochdosisbestrahlungsverfahren (üblicherweise durchgeführt im Nachladeverfahren / in Afterloading-Technik) und ist neben den thermischen Ablationsverfahren RFA und MWA Bestandteil der aktuellen ESMO-Leitlinien als alternative Therapiemöglichkeit bei Patienten mit HCC im Stadium BCLC 0-A [82]. Erwähnenswerterweise lässt sich laut der aktuellen S3-Leitlinie aus der Literatur zur IBT keine allgemeine Empfehlung hierfür ableiten. Ähnlich wie bei der LA wird das Zielgewebe mittels Koaxialnadel punktiert und anschließend mittels Schleuse ein Hüllkatheter für die Strahlenquelle (in der Regel Iridium-192) eingebracht. Nach Rücksprache mit den Strahlentherapeuten werden in Abhängigkeit der Tumorgroße und -geometrie ggf. multiple Katheter platziert, um ein optimales Bestrahlungsmodellierungsmodell zu akquirieren. Eine anschließende Schnittbildgebung mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) dient zur individuellen prätherapeutischen Bestrahlungsplanung. Vorteile der IBT innerhalb der Leber sind der steile Dosisabfall von der Strahlungsquelle zur Peripherie und einer damit einhergehenden Schonung des peritumoralen Gewebes sowie die bessere Planbarkeit der Dosisexposition von Risikostrukturen (anders als die mehr oder weniger unkontrollierte Hitzeausbreitung bei RFA/MWA). Ist bei der Planung eine Überschreitung der bekannten Toleranzwerte vorliegend, kann eine Anpassung der Bestrahlungsgeometrie vorgenommen werden oder die Zieldosis (unter Inkaufnahme einer geringeren Effektivität) gesenkt werden. Weitere Vorteile sind die fehlende Limitierung bzgl. der zu behandelnden Tumorgroße sowie die Unabhängigkeit von Kühleffekten großer Gefäße im Gegensatz zu den thermischen Ablationsverfahren [83, 84].

Für die IBT konnten in den letzten Jahren in überwiegend retrospektiven Kohortenstudien bei Patienten mit HCCs bis zu 12 cm Durchmesser hervorragende lokale Tumorkontrollraten $\geq 90\%$ in einem Nachbeobachtungszeitraum von ≥ 12 Monaten gezeigt werden [85–88]. Eine kürzlich publizierte randomisierte monozentrische Phase-2-Studie demonstrierte ein besseres „Outcome“ der IBT im Vergleich zur transarteriellen Chemoembolisation hinsichtlich der Endpunkte TTUP (time to untreatable progression, Hazard Ratio: 0,49), TTP (time to progression, Hazard Ratio: 0,49) und OS (Hazard Ratio: 0,62) bei insgesamt 77 Patienten mit nicht resektablem HCC [89]. Nach der BCLC-Klassifikation profitierten insbesondere Patienten im Stadium BCLC-B und -C (Hazard Ratio für OS: 0,55 bzw. 0,52), sodass in Zusammenschau der Ergebnisse laut

den Autoren die Voraussetzungen für eine Phase-3-Studie gegeben sind. Darüber hinaus werden allerdings weitere vergleichende prospektive, randomisierte Studien gegenüber den etablierten Therapien RFA/MWA und transarterielle Chemoembolisation benötigt, um den letztendlichen Stellenwert der IBT unter den perkutanen lokalablativen Verfahren zu klären.

Elektrochemotherapie

Wie auch die IRE nutzt die Elektrochemotherapie (ECT) das Prinzip der Elektroporation [90]. Hierzu werden mehrere Elektroden parallel um die Zielläsion platziert, der technische Aufbau der Elektroden ist dabei identisch zur IRE, bestehend aus einem isolierten Schaft und einer nicht isolierten Spitze. Im Unterschied zur IRE werden allerdings lediglich 8 Stromimpulse mit einer Frequenz von 1000 Hz und einer Impulslänge von 100 μs und einer Spannung von bis zu 3 kV appliziert, wodurch eine Elektroporation im Ablationsbereich erreicht wird. Durch die im Vergleich zur IRE kürzere Dauer der Elektroporation und der geringeren elektrischen Feldstärken ist der Effekt der Elektroporation bei der ECT im Gegensatz zur IRE reversibel. Durch die reversibel erzeugten Nanoporen in den Zellmembranen im Ablationsbereich können Moleküle, die ansonsten nicht die Doppellipidschicht der Zellmembranen überschreiten, in deutlich erhöhter Konzentration nach intrazellulär übertreten. Dieser Effekt wird genutzt, um lokal eine zytotoxische Konzentration eines Chemotherapeutikums zu erreichen, ohne einen systemischen Effekt zu verursachen. Als Chemotherapeutika für die ECT haben sich Bleomycin und Cisplatin etabliert. Für Bleomycin werden 100–5000-fach erhöhte lokale Konzentrationen erreicht, für Cisplatin 1,8–12,2-fach erhöhte Konzentrationen [91]. Bleomycin kann entweder lokal in einer Konzentration von 1000 IU/ml in den Tumor oder intravenös mit einer Dosierung von 15 000 IU/m² Körperoberfläche appliziert werden, Cisplatin darf lediglich lokal mit einer Konzentration von 1 mg/ml verabreicht werden [92].

Die ECT wird seit 1991 zur Behandlung kutaner und subkutaner Metastasen diverser Tumorentitäten eingesetzt [93]. Aufgrund der guten Verträglichkeit sowie guter lokaler Tumorkontrollraten ist die ECT unter anderem in die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Malignen Melanoms integriert [94].

Wie auch bei der IRE werden durch die ECT Blutgefäße, Gallengänge und Leberkapsel sowie andere angrenzende Strukturen nur in sehr geringem Maße geschädigt. Potenzielle Vorteile der ECT gegenüber der IRE sind kürzere Ablationszeiten aufgrund der geringeren Impulsanzahl (8 Impulse pro Elektrodenpaar vs. 70–100 pro Elektrodenpaar) sowie die Tatsache, dass die Elektroden bei der perkutanen ECT weiter voneinander entfernt platziert werden können als bei der IRE (3,0 cm vs. 2,0 cm), was die Ablation deutlich größerer Tumoren ohne Replatzierung der Elektroden ermöglicht. Potenzielle Nachteile der ECT sind Nebenwirkungen aufgrund der eingesetzten Chemotherapeutika, wobei diese im Vergleich zum systemischen Einsatz wegen der deutlich geringeren Dosierung wesentlich seltener zu erwarten sind. Eine potenzielle und gefürchtete Nebenwirkung von Bleomycin ist die medikamenteninduzierte Lungenfibrose, diese tritt ab einer kumulativen Dosis von 300 mg Bleomycin (300 000 IU) vermehrt auf [95]. Bei einer angenommenen durchschnittlichen Körperoberfläche des Erwachsenen von 1,8 m² und einer Bleomycin-Dosierung von 15 000 IU/m² würde der

Schwellenwert von 300 000 IU allerdings erst bei der 12. ECT-Behandlung überschritten werden.

Erste Fallserien und Pilotstudien zur intraoperativen ECT von Lebermetastasen und HCCs zeigten vielversprechende Ergebnisse mit kompletten Ablationsraten von 55 % bis 88 % [96–99]. Für die perkutane ECT von HCCs existieren Stand 2021 lediglich 2 Case-Reports [100, 101]. Aufgrund der somit noch nicht vorhandenen Evidenz für die perkutane ECT wird diese auch nicht in den aktuellen S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des HCC erwähnt.

Zusammenfassung und Ausblick

Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben sich die perkutanen Tumorablationsverfahren zu einem integralen Bestandteil im Behandlungsalgorithmus des HCCs entwickelt. Aufgrund der guten Datenlage sind die RFA und MWA in Deutschland bei HCCs im Stadium BCLC 0 und A mit einem Durchmesser von ≤ 3 cm der chirurgischen Resektion mittlerweile als lokale Erstlinientherapie gleichgestellt. Für HCCs mit einem Durchmesser zwischen 3 und 5 cm wird in der aktuellen S3-Leitlinie eine Kombination aus transarterieller Chemoembolisation (TACE) und Thermoablation mittels RFA oder MWA empfohlen, da bei HCCs dieser Größe die Kombinationstherapie der alleinigen Thermoablation überlegen ist und mit der chirurgischen Resektion vergleichbare Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt.

Ein weiterer Faktor zum Erreichen besserer Therapieergebnisse ist der Einsatz von Navigationssystemen, welche eine genauere Therapieplanung und Sondenplatzierung, insbesondere bei der Behandlung großer und komplexer Läsionen unter Verwendung multipler Sonden oder Elektroden ermöglichen. In den letzten Jahren wurden verschiedene Navigationsanwendungen zur CT-gesteuerten Ablation entwickelt und mit vielversprechenden Ergebnissen evaluiert: Es konnten unter anderem eine präzisere Sondenplatzierung, kürzere Interventionszeiten und eine geringere Strahlenexposition sowohl für die behandelten Patienten als auch die Interventionalisten beobachtet werden. Sowohl robotische als auch stereotaktische Systeme und Trackingsysteme sind aktuell auf dem Markt erhältlich [102–108]. Auch neue Techniken wie „Augmented Reality“ könnten in Zukunft zur Navigation bei perkutanen Ablationen verwendet werden [109].

Für bildgesteuerte Ablationen mittels Ultraschall, CT und neuerdings auch MRT können schwer einsehbare oder nicht erkennbare Läsionen ein Problem darstellen. Fortschritte bei der Fusion von komplementären Bilddatensätzen aus CT-, MRT-, Ultraschall- sowie Kontrastmittelultraschalluntersuchungen ermöglichen es, schwer sichtbare Tumoren effektiv und sicher zu abladieren [110].

Zusätzlich zu Fortschritten bei der Technik der bereits bestehenden etablierten Ablationsmethoden RFA und MWA entwickeln sich alternative Ablationsmethoden wie die KT, die LA, die IRE und die IBT kontinuierlich weiter. Auch wenn die bisherigen Studienergebnisse für diese Verfahren größtenteils positiv sind, liegt laut der S3-Leitlinie aktuell noch keine ausreichende Evidenz für eine standardmäßige Implementierung in den Behandlungsalgorithmus des HCC vor. Trotzdem stellen diese Verfahren bereits heute in Einzelfällen eine sinnvolle Erweiterung des lokalablativen Arse-

nals dar und könnten bereits in der näheren Zukunft eine prominentere Rolle einnehmen.

Zu guter Letzt wurde in den letzten Jahren mit der Elektrochemotherapie (ECT) ein bereits aus der Dermatologie bekanntes Verfahren zur Behandlung von kutanen und subkutanen Tumoren für die non-thermische perkutane Ablation von Lebermetastasen weiterentwickelt. Die ECT ist in der Dermatologie seit Jahrzehnten bekannt und aufgrund der starken Evidenz ein weit verbreitetes Verfahren, sowohl bei der Behandlung von Melanomen als auch von Metastasen [111]. Ähnlich der IRE ist die ECT ein non-thermisches Verfahren, bei dem mehrere Elektroden um die Zielläsion herum platziert werden. Im Gegensatz zur IRE wird jedoch keine irreversible, sondern eine reversible Elektroporation durch die angelegten Stromfelder erzeugt. Hierdurch werden im Zielgebiet hohe Konzentrationen eines unmittelbar vor der Elektroporation intravenös oder lokal injizierten Chemotherapeutikums (in den meisten Fällen Bleomycin, seltener Cis-Platin) erreicht, was zum Zelltod führt [112]. Wie auch bei der IRE ist die ECT ein Verfahren, bei dem Blutgefäße und Gallengänge geschont werden. Im Gegensatz zur IRE können die Elektroden bei der ECT aber deutlich weiter voneinander entfernt platziert werden, wodurch auch größere Zielläsionen mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm theoretisch kurativ behandelt werden können. Erste Fallberichte und eine kleine Fallserie aus den letzten Jahren zeigen das Potenzial der ECT [100, 101, 113], allerdings liegen noch keine Studien mit größeren Fallzahlen vor.

Insgesamt ist zu erwarten, dass die oben genannten technischen und prozeduralen Fortschritte in Zukunft die Indikation zur perkutanen Tumorablation von HCCs weiter festigen und die Behandlung größerer und komplexerer Tumoren ermöglichen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Galle PR, Forner A, Llovet JM et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
- [2] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2021; 7: 6. doi:10.1038/s41572-020-00240-3
- [3] Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–338. doi:10.1055/s-2007-1007122
- [4] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome (Langversion 2.0). 2021. AWMF Registernummer: 032/053OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome>
- [5] Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC et al. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000; 88: 2452–2463
- [6] Ahmed M, Solbiati L, Brace CL et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria—a 10-year update. *Radiology* 2014; 273: 241–260. doi:10.1148/radiol.14132958
- [7] Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation

- versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235–240. doi:10.1148/radiol.2281020718
- [8] Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714–1723. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.003
- [9] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234: 961–967. doi:10.1148/radiol.2343040350
- [10] Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151–1156. doi:10.1136/gut.2004.045203
- [11] Shiina S, Teratani T, Obi S et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122–130. doi:10.1053/j.gastro.2005.04.009
- [12] Chen MS, Li JQ, Zheng Y et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321–328. doi:10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8
- [13] Brunello F, Veltri A, Carucci P et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 727–735. doi:10.1080/00365520701885481
- [14] N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 1475–1483. doi:10.1002/hep.23181
- [15] Huang J, Yan L, Cheng Z et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903–912. doi:10.1097/SLA.0b013e3181efc656
- [16] Rossi S, Ravetta V, Rosa L et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology* 2011; 53: 136–147. doi:10.1002/hep.23965
- [17] Feng K, Yan J, Li X et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 794–802. doi:10.1016/j.jhep.2012.05.007
- [18] Shiina S, Tateishi R, Arano T et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 569–577; quiz 578 doi:10.1038/ajg.2011.425
- [19] Brunello F, Cantamessa A, Gaia S et al. Radiofrequency ablation: technical and clinical long-term outcomes for single hepatocellular carcinoma up to 30 mm. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 842–849. doi:10.1097/MEG.0b013e32835ee5f1
- [20] Francica G, Saviano A, De Sio I et al. Long-term effectiveness of radiofrequency ablation for solitary small hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 363 patients. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 336–341. doi:10.1016/j.dld.2012.10.022
- [21] Kim YS, Lim HK, Rhim H et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013; 58: 89–97. doi:10.1016/j.jhep.2012.09.020
- [22] Lee DH, Lee JM, Lee JY et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology* 2014; 270: 900–909. doi:10.1148/radiol.13130940
- [23] Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): Analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2021; 39. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4093
- [24] Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1775–1784. doi:10.1002/bjs.10677
- [25] Xia Y, Li J, Liu G et al. Long-term Effects of Repeat Hepatectomy vs Percutaneous Radiofrequency Ablation Among Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 255–263. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4477
- [26] Miura JT, Johnston FM, Tsai S et al. Surgical resection versus ablation for hepatocellular carcinoma $\leq 3\text{ cm}$: a population-based analysis. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 896–901. doi:10.1111/hpb.12446
- [27] Takayasu K, Arai S, Sakamoto M et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma $\leq 2\text{ cm}$ analysed with propensity score weighting. *Liver Int* 2018; 38: 484–493. doi:10.1111/liv.13670
- [28] Cho YK, Kim JK, Kim MY et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453–459. doi:10.1002/hep.22648
- [29] Orlando A, Leandro G, Olivo M et al. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 514–524. doi:10.1038/ajg.2008.80
- [30] Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): Analysis of overall survival. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4093
- [31] Li JK, Liu XH, Cui H et al. Radiofrequency ablation vs. surgical resection for resectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2020; 12: 15–22. doi:10.3892/mco.2019.1941
- [32] Zhou Y, Zhao Y, Li B et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 78. doi:10.1186/1471-230X-10-78
- [33] Sala M, Llovet JM, Vilana R et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352–1360. doi:10.1002/hep.20465
- [34] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82–89. doi:10.1002/hep.21933
- [35] Casadei Gardini A, Marisi G, Canale M et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of overall survival and recurrence-free survival. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 6555–6567. doi:10.2147/OTT.S170836
- [36] Doyle A, Gorgen A, Muaddi H et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol* 2019; 70: 866–873. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.027
- [37] Hermida M, Cassinotto C, Piron L et al. Multimodal Percutaneous Thermal Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma: Predictive Factors of Recurrence and Survival in Western Patients. *Cancers (Basel)* 2020; 12. doi:10.3390/cancers12020313
- [38] Kang TW, Lim HK, Lee MW et al. Aggressive Intra-segmental Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation: Risk Factors and Clinical Significance. *Radiology* 2015; 276: 274–285. doi:10.1148/radiol.15141215
- [39] Seror O. Percutaneous hepatic ablation: what needs to be known in 2014. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95: 665–675. doi:10.1016/j.diii.2014.04.002

- [40] Doussot A, Lim C, Lahat E et al. Complications after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma Independently Shorten Survival: A Western, Single-Center Audit. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1569–1578. doi:10.1245/s10434-016-5746-6
- [41] Lu Q, Zhang N-n, Wang F et al. Surgical and oncological outcomes after laparoscopic vs. open major hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Translational cancer research* 2020; 9: 3324–3338
- [42] Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL et al. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: S192–S203. doi:10.1016/j.jvir.2010.04.007
- [43] Harari CM, Magagna M, Bedoya M et al. Microwave Ablation: Comparison of Simultaneous and Sequential Activation of Multiple Antennas in Liver Model Systems. *Radiology* 2016; 278: 95–103. doi:10.1148/radiol.2015142151
- [44] Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; 38: 135–143. doi:10.1067/j.cpradiol.2007.10.001
- [45] Chong CCN, Lee KF, Cheung SYS et al. Prospective double-blinded randomized controlled trial of Microwave versus RadioFrequency Ablation for hepatocellular carcinoma (McRFA trial). *HPB (Oxford)* 2020; 22: 1121–1127. doi:10.1016/j.hpb.2020.01.008
- [46] Kamal A, Elmoety AAA, Rostom YAM et al. Percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for management of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 562–571. doi:10.21037/jgo.2019.01.34
- [47] Vietti Violi N, Duran R, Guiu B et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 317–325. doi:10.1016/S2468-1253(18)30029-3
- [48] Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI et al. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Surg Endosc* 2014; 28: 3429–3434. doi:10.1007/s00464-014-3617-4
- [49] Qian GJ, Wang N, Shen Q et al. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies. *Eur Radiol* 2012; 22: 1983–1990. doi:10.1007/s00330-012-2442-1
- [50] Yu J, Yu X, Han Z et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. *Gut* 2017; 66: 1172–1173
- [51] Gupta P, Maralakunte M, Kumar MP et al. Overall survival and local recurrence following RFA, MWA, and cryoablation of very early and early HCC: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Eur Radiol* 2021; 31: 5400–5408. doi:10.1007/s00330-020-07610-1
- [52] Lu MD, Xu HX, Xie XY et al. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1054–1060. doi:10.1007/s00535-005-1671-3
- [53] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016; 32: 339–344. doi:10.3109/02656736.2015.1127434
- [54] Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology* 1995; 196: 257–265. doi:10.1148/radiology.196.1.7540310
- [55] Amin Z, Donald JJ, Masters A et al. Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. *Radiology* 1993; 187: 339–347. doi:10.1148/radiology.187.2.8475270
- [56] Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G et al. Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. *Eur J Ultrasound* 2000; 11: 181–188. doi:10.1016/s0929-8266(00)00086-0
- [57] Pacella CM, Bizzarri G, Francica G et al. Percutaneous laser ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma with small tumors: analysis of factors affecting the achievement of tumor necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1447–1457. doi:10.1097/01.rvi.90000172121.82299.38
- [58] Francica G, Iodice G, Delle Cave M et al. Factors predicting complete necrosis rate after ultrasound-guided percutaneous laser thermoablation of small hepatocellular carcinoma tumors in cirrhotic patients: a multivariate analysis. *Acta Radiol* 2007; 48: 514–519. doi:10.1080/02841850701199942
- [59] Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F et al. Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. *Radiology* 2001; 221: 712–720. doi:10.1148/radiol.2213001501
- [60] Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2615–2621. doi:10.1200/JCO.2008.19.0082
- [61] Orlacchio A, Bolacchi F, Chegai F et al. Comparative evaluation of percutaneous laser and radiofrequency ablation in patients with HCC smaller than 4 cm. *Radiol Med* 2014; 119: 298–308. doi:10.1007/s11547-013-0339-y
- [62] Di Costanzo GG, Tortora R, D'Adamo G et al. Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 559–565. doi:10.1111/jgh.12791
- [63] Morisco F, Camera S, Guarino M et al. Laser ablation is superior to TACE in large-sized hepatocellular carcinoma: a pilot case-control study. *Oncotarget* 2018; 9: 17483–17490. doi:10.18632/oncotarget.24756
- [64] Rong G, Bai W, Dong Z et al. Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *PLoS One* 2015; 10: e0123065. doi:10.1371/journal.pone.0123065
- [65] Xu J, Noda C, Erickson A et al. Radiofrequency Ablation vs. Cryoablation for Localized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-matched Population Study. *Anticancer Res* 2018; 38: 6381–6386. doi:10.21873/anticancer.12997
- [66] Wang C, Wang H, Yang W et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 61: 1579–1590. doi:10.1002/hep.27548
- [67] Ei S, Hibi T, Tanabe M et al. Cryoablation provides superior local control of primary hepatocellular carcinomas of >2 cm compared with radiofrequency ablation and microwave coagulation therapy: an underestimated tool in the toolbox. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1294–1300. doi:10.1245/s10434-014-4114-7
- [68] Kim R, Kang TW, Cha DI et al. Percutaneous cryoablation for perivascular hepatocellular carcinoma: Therapeutic efficacy and vascular complications. *Eur Radiol* 2019; 29: 654–662. doi:10.1007/s00330-018-5617-6
- [69] Glazer DI, Tatli S, Shyn PB et al. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Hepatic Tumors: Single-Center Experience With Intermediate to Long-Term Outcomes. *Am J Roentgenol American journal of roentgenology* 2017; 209: 1381–1389. doi:10.2214/Am J Roentgenol.16.17582
- [70] Mahnken AH, Konig AM, Figiel JH. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofo* 2018; 190: 836–846. doi:10.1055/a-0598-5134
- [71] Tang C, Shen J, Feng W et al. Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3754. doi:10.1097/MD.0000000000003754
- [72] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of

- hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 426–432. doi:10.1200/JCO.2012.42.9936
- [73] Zhang R, Shen L, Zhao L et al. Combined transarterial chemoembolization and microwave ablation versus transarterial chemoembolization in BCLC stage B hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24: 219–224. doi:10.5152/dir.2018.17528
- [74] Endo K, Kuroda H, Oikawa T et al. Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1575–1583. doi:10.1080/00365521.2018.1548645
- [75] Gui CH, Baey S, D'Cruz RT et al. Trans-arterial chemoembolization + radiofrequency ablation versus surgical resection in hepatocellular carcinoma – A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 763–771. doi:10.1016/j.ejso.2020.01.004
- [76] Zhang TQ, Huang ZM, Shen JX et al. Safety and effectiveness of multi-antenna microwave ablation-oriented combined therapy for large hepatocellular carcinoma. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819862966. doi:10.1177/1756284819862966
- [77] Weaver JC, Chizmadzhev YA. Theory of Electroporation: A Review. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 1996; 41: 135–160
- [78] Lee EW, Chen C, Prieto VE et al. Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation. *Radiology* 2010; 255: 426–433. doi:10.1148/radiol.10090337
- [79] Kalra N, Gupta P, Chawla Y et al. Locoregional treatment for hepatocellular carcinoma: The best is yet to come. *World J Radiol* 2015; 7: 306–318. doi:10.4329/wjr.v7.i10.306
- [80] Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 997–1011; quiz 1011 doi:10.1016/j.jvir.2014.01.028
- [81] Gupta P, Maralakunte M, Sagar S et al. Efficacy and safety of irreversible electroporation for malignant liver tumors: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2021. doi:10.1007/s00330-021-07742-y
- [82] Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv238–iv255. doi:10.1093/annonc/mdy308
- [83] Ricke J, Wust P, Stohlmann A et al. CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 274–280. doi:10.1007/s00066-004-1179-4
- [84] Walter F, Nierer L, Rottler M et al. Comparison of liver exposure in CT-guided high-dose rate (HDR) interstitial brachytherapy versus SBRT in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2021; 16: 86. doi:10.1186/s13014-021-01812-7
- [85] Denecke T, Stelter L, Schnapauff D et al. CT-guided Interstitial Brachytherapy of Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplantation: an Equivalent Alternative to Transarterial Chemoembolization? *Eur Radiol* 2015; 25: 2608–2616. doi:10.1007/s00330-015-3660-0
- [86] Mohnike K, Wieners G, Schwartz F et al. Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 172–179. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1700
- [87] Colletini F, Schreiber N, Schnapauff D et al. CT-guided high-dose-rate brachytherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 405–412. doi:10.1007/s00066-014-0781-3
- [88] Colletini F, Schnapauff D, Poellinger A et al. Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5–7 cm) and very large (>7 cm) tumours. *Eur Radiol* 2012; 22: 1101–1109. doi:10.1007/s00330-011-2352-7
- [89] Mohnike K, Steffen IG, Seidensticker M et al. Radioablation by Image-Guided (HDR) Brachytherapy and Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase II Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42: 239–249. doi:10.1007/s00270-018-2127-5
- [90] Geboers B, Scheffer HJ, Graybill PM et al. High-Voltage Electrical Pulses in Oncology: Irreversible Electroporation, Electrochemotherapy, Gene Electrotransfer, Electrofusion, and Electroimmunotherapy. *Radiology* 2020; 295: 254–272. doi:10.1148/radiol.2020192190
- [91] Miklavcic D, Mali B, Kos B et al. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomed Eng Online* 2014; 13: 29. doi:10.1186/1475-925X-13-29
- [92] Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol* 2018; 57: 874–882. doi:10.1080/0284186X.2018.1454602
- [93] Mir LM, Belehradec M, Domenge C et al. [Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial]. *C R Acad Sci III* 1991; 313: 613–618
- [94] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL.
- [95] O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003; 14: 91–96. doi:10.1093/annonc/mdg020
- [96] Edhemovic I, Breclj E, Gasljevic G et al. Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2014; 110: 320–327. doi:10.1002/jso.23625
- [97] Coletti L, Battaglia V, De Simone P et al. Safety and feasibility of electrochemotherapy in patients with unresectable colorectal liver metastases: A pilot study. *Int J Surg* 2017; 44: 26–32. doi:10.1016/j.ijso.2017.06.033
- [98] Djokic M, Cemazar M, Popovic P et al. Electrochemotherapy as treatment option for hepatocellular carcinoma, a prospective pilot study. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 651–657. doi:10.1016/j.ejso.2018.01.090
- [99] Gasljevic G, Edhemovic I, Cemazar M et al. Histopathological findings in colorectal liver metastases after electrochemotherapy. *PLoS One* 2017; 12: e0180709. doi:10.1371/journal.pone.0180709
- [100] Djokic M, Dezman R, Cemazar M et al. Percutaneous image guided electrochemotherapy of hepatocellular carcinoma: technological advancement. *Radiol Oncol* 2020; 54: 347–352
- [101] Luerken L, Doppler M, Brunner SM et al. Stereotactic Percutaneous Electrochemotherapy as Primary Approach for Unresectable Large HCC at the Hepatic Hilum. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2021. doi:10.1007/s00270-021-02841-1
- [102] Beyer LP, Pregler B, Michalik K et al. Evaluation of a robotic system for irreversible electroporation (IRE) of malignant liver tumors: initial results. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2017; 12: 803–809. doi:10.1007/s11548-016-1485-1
- [103] Engstrand J, Toporek G, Harbut P et al. Stereotactic CT-Guided Percutaneous Microwave Ablation of Liver Tumors With the Use of High-Frequency Jet Ventilation: An Accuracy and Procedural Safety Study. *Am J Roentgenol American journal of roentgenology* 2017; 208: 193–200. doi:10.2214/Am J Roentgenol.15.15803
- [104] Beyer LP, Lurken L, Verloh N et al. Stereotactically navigated percutaneous microwave ablation (MWA) compared to conventional MWA: a matched pair analysis. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2018; 13: 1991–1997. doi:10.1007/s11548-018-1778-7
- [105] Mbalisike EC, Vogl TJ, Zangos S et al. Image-guided microwave thermoblation of hepatic tumours using novel robotic guidance: an early experience. *Eur Radiol* 2015; 25: 454–462. doi:10.1007/s00330-014-3398-0
- [106] Abdullah BJ, Yeong CH, Goh KL et al. Robotic-assisted thermal ablation of liver tumours. *Eur Radiol* 2015; 25: 246–257. doi:10.1007/s00330-014-3391-7
- [107] Durand P, Moreau-Gaudry A, Silvent AS et al. Computer assisted electromagnetic navigation improves accuracy in computed tomography guided interventions: A prospective randomized clinical trial. *PLoS One* 2017; 12: e0173751. doi:10.1371/journal.pone.0173751

- [108] Beyer LP, Pregler B, Niessen C et al. Robot-assisted microwave thermoablation of liver tumors: a single-center experience. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016; 11: 253–259. doi:10.1007/s11548-015-1286-y
- [109] Solbiati M, Passera KM, Rotilio A et al. Augmented reality for interventional oncology: proof-of-concept study of a novel high-end guidance system platform. *Eur Radiol Exp* 2018; 2: 18. doi:10.1186/s41747-018-0054-5
- [110] Mauri G, Cova L, De Beni S et al. Real-time US-CT/MRI image fusion for guidance of thermal ablation of liver tumors undetectable with US: results in 295 cases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 143–151. doi:10.1007/s00270-014-0897-y
- [111] Marty M, Sersa G, Garbay JR et al. Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *European Journal of Cancer Supplements* 2006; 4: 3–13. doi:10.1016/j.ejcsup.2006.08.002
- [112] Probst U, Fuhrmann I, Beyer L et al. Electrochemotherapy as a New Modality in Interventional Oncology: A Review. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2018; 17: 1–12. doi:10.1177/1533033818785329
- [113] Djokic M, Cemazar M, Popovic P et al. Electrochemotherapy as treatment option for hepatocellular carcinoma, a prospective pilot study. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 651–657