

Alternative Verfahren zur chirurgischen Resektion

Lokoregionäre Therapie von Lebermetastasen

L. Mohr, H.-C. Spangenberg, J. Harder, H.E. Blum

Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinik Freiburg
(Direktor: Prof. Dr. Drs. h.c. H. E. Blum)

klinikarzt 2005; 34 (10): 273–278

Lebermetastasen zählen bei weitem zu den häufigsten malignen Lebertumoren und sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC). Neben palliativen Therapiekonzepten kommt der chirurgischen Therapie ein hoher Stellenwert zu (11). Aufgrund verbesserter diagnostischer und operativer Techniken lässt sich bereits im Vorfeld die Operabilität eines Patienten besser beurteilen. Diese orientiert sich vor allem an der technischen Resektabilität und an der Menge des verbleibenden Restlebergewebes. Entsprechend ist die perioperative Mortalität in spezialisierten Zentren deutlich unter 5% zurückgegangen.

Etwa 20% der Patienten mit CRC-Lebermetastasen eignen sich nach eingehender Diagnostik für eine chirurgische Resektion. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate R0-resezierter Patienten beträgt derzeit ungefähr 30%. Im Falle eines resektablen Tumorrezidivs kann nach einer erfolgreichen, vollständigen Zweitresektion ebenfalls eine 30%ige Fünf-Jahres-Überlebenszeit erreicht werden. Patienten mit unvollständiger Resektion weisen Fünf-Jahres-Überlebenszeiten von 0–17% auf, nach einer vollständigen Tumorentfernung jedoch liegen die Zehn-Jahres-Überlebenszeiten bei 20–23% – ein

Lebermetastasen sind mit großem Abstand die häufigsten malignen Lebertumoren. Die chirurgische Resektion ist heute noch der Goldstandard zur Behandlung solitärer Lebermetastasen kolorektaler Karzinome (CRC), wobei die Fünf-Jahres-Überlebensrate etwa 30% beträgt. Neben den Fortschritten auf dem Gebiet der Leberchirurgie haben sich in den letzten Jahren auch neue Techniken zur interventionellen Destruktion (Lokalablation) von Tumoren entwickelt, etwa thermische Verfahren wie die Radiofrequenz-Thermoablation (RFTA) und die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) oder die perkutane Alkoholinjektion (PEI). Obwohl kontrollierte Studien fehlen, weisen die publizierten Fallserien auf einen positiven Effekt der Lokalablation durch RFTA oder LITT hin. Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) zielt auf eine temporäre Embolisation tumorversorgender Gefäße, verursacht eine Hypoxie im Tumorgewebe und verhindert das rasche Ausschwemmen des Chemotherapeutikums. Das Verfahren eignet sich vor allem für die Behandlung hypervaskularisierter Tumoren wie zum Beispiel des multilokulären hepatozellulären Karzinoms (HCC), während die Mehrzahl der Lebermetastasen eher hypovaskularisiert sind. Zu den lokaltherapeutischen Ansätzen zählen auch die strahlentherapeutischen Verfahren, bei denen ¹³¹Jod-Lipiodol oder ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären eingesetzt werden, die sich nach transarterieller Applikation bevorzugt im Tumorkapillargebiet festsetzen und dort zu einer hohen lokalen Strahlendosis führen können. Ferner werden lokale perkutane Strahlentherapieverfahren evaluiert.

durchaus kurativer Ansatz (13). Daher ist heute die chirurgische Resektion der Goldstandard zur Behandlung potenziell resektabler CRC-Lebermetastasen. Dennoch bleibt die operative Metastasenresektion mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität behaftet, und nur ein Teil der Patienten kommt für ein solches Vorgehen infrage.

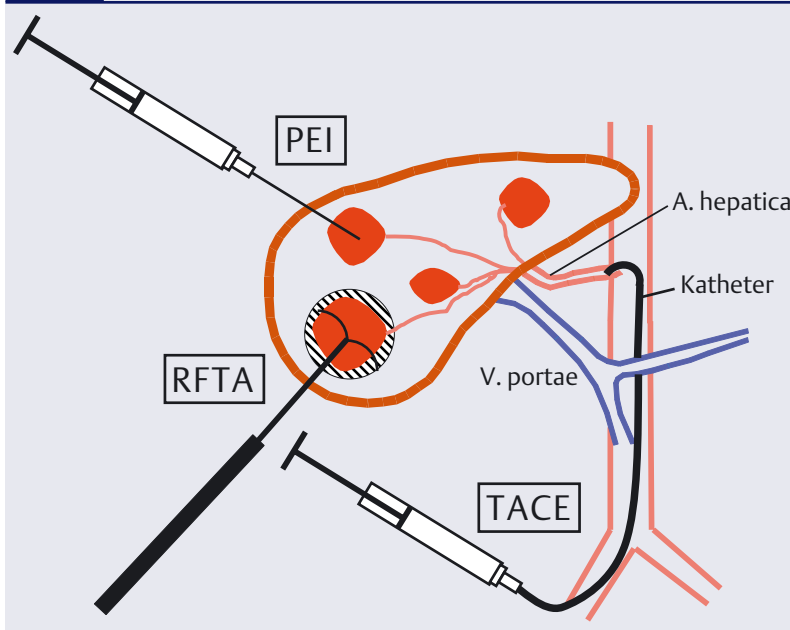
Da die Ergebnisse der Metastasenchirurgie die Bedeutung einer vollständigen lokalen Tumorkontrolle unterstreichen, wurden in den letzten Jahren alternative Verfahren zur interventionellen Destruktion

(Lokalablation) von primären Lebertumoren und Lebermetastasen entwickelt. Diese eignen sich auch für Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen inoperabel sind oder eine Operation ablehnen (Tab. 1). Die Prinzipien dieser Verfahren (Abb. 1) und die aktuelle Datenlage bei der Behandlung von Lebermetastasen sind Gegenstand der folgenden Übersicht.

■ Thermoablative Verfahren

Derzeit stehen zwei prinzipiell verschiedene Thermoverfahren zur Behandlung intrahepatischer Tumo-

Abb. 1 Schematische Darstellung lokalablativer Verfahren



Schematische Darstellung der am häufigsten eingesetzten lokalablativen Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren. Bei der RFTA wird eine Therapie-sonde direkt in das Tumorgewebe vorgeführt. Nach seitlichem Ausfahren der Elektroden wird der Tumor mit einem Sicherheitsabstand durch Hitzeentwicklung zerstört. Für die PEI wird über eine Injektionsnadel 96%iger Alkohol in das Tumorgewebe injiziert, was zu einer Denaturierung des Gewebes führt. Meist sind mehrfache Injektionen notwendig. Der Zugangsweg für die TACE erfolgt nach Punktion der Femoralarterie über eine selektive Angiografie der A. hepatica. Danach wird das Gemisch aus Lipiodol und Chemotherapeutikum appliziert, gefolgt von einer temporären Embolisierung der arteriellen Strombahn. Das normale Lebergewebe wird in dieser Phase über die V. portae versorgt

ren zur Verfügung: die Radiofrequenz-Thermoablation (RFTA) und die laserinduzierte Thermoablation (LITT).

Thermische Zerstörung des Tumorgewebes

Bei der Radiofrequenz-Thermoablation wird zwischen Elektroden hochfrequenter Wechselstrom ap-

pliziert – aufgrund der induzierten Ionenbewegung kommt es schließlich zu einer Hitzeentwicklung (3). Unter sonografischer, computertomografischer oder neuerdings auch kernspintomografischer Kontrolle muss hierzu eine Sonde in den Tumor platziert werden. Je nach Sondentyp werden anschließend zusätzliche dünne Elektroden seitlich

ausgeföhren. Nach Applikation des Radiofrequenzstroms erhitzt sich das Gewebe zwischen diesen Elektroden und wird so thermisch zerstört.

Aufgrund des Aufbaus der Ablationssonden lässt sich eine präzise Nekrosezone erzeugen, wobei deren Durchmesser variabel ist. Die derzeit verfügbaren Standardelektroden erlauben Nekroseareale von maximal 5 cm. Um das Risiko eines Lokalrezidivs so gering wie möglich zu halten, muss die Sonde so platziert werden, dass um die Metastase ein nekrotischer Randsaum von etwa 1 cm entsteht (10). Größere Herde erfordern daher entweder mehrfache Ablationen oder den Einsatz neuerer Elektroden, die Nekrosezonen bis zu 7 cm Durchmesser ermöglichen. In der Regel werden aber derzeit nur Herde bis zu einer maximalen Größe von 4 cm und einer Gesamtzahl von maximal fünf Herden therapiert.

Die Effizienz der Methode wurde in einer kleinen Fallzahl von Metastasen demonstriert, die sechs Wochen nach einer Radiofrequenz-Thermoablation reseziert wurden. Eine vollständige Nekrose war in acht von neun Metastasen zu sehen (14). Problematisch sind Metastasen, die entweder eng benachbart zu großen Blutgefäßen liegen oder von großen Tumorgefäßen durchzogen sind: Da der Blutfluss das Gewebe konstant kühlt, ist die Ausbildung einer kompletten Nekrose eventuell nicht möglich. Ungeeignet für eine Radiofrequenz-Thermoablation sind zudem Herde im Bereich des Leberhilus, da die großen Gallenwege ausgesprochen thermosensibel sind.

Perkutaner oder intraoperativer Ansatz

Die Radiofrequenz-Thermoablation kann perkutan unter Analgosedation oder intraoperativ bzw. laparoskopisch durchgeführt werden (5). Der Hauptvorteil des perkutanen Vorgehens ist die minimale Invasivität, die im Vergleich zu operativen Verfahren mit einer deutlich geringeren Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Prinzipiell ist eine RFTA-Behandlung sogar ambulant möglich. Aufgrund möglicher postinterventioneller Komplikationen

Tab. 1 Lebermetastasen: Indikation für den Einsatz lokalablativer Verfahren

- inoperable Lebermetastasen bei denen technisch eine vollständige Ablation möglich erscheint
- operable Metastasen, wenn
 - Ablehnung der OP durch den Patienten
 - hohes OP-Risiko wegen Komorbidität
 - hohes OP-Risiko aufgrund eingeschränkter Leberrestfunktion
- Kombination mit Leberteilresektion z.B. bilobuläre Erkrankung (Hemihepatektomie und Lokalablation der Herde im verbleibenden Leberlappen)

wird sie jedoch meist im Rahmen eines stationären Kurzaufenthalts durchgeführt.

Der intraoperative Ansatz wird vor allem dann gewählt, wenn nach Metastasenresektion in anderen Bereichen Läsionen verbleiben. Die Positionierung der Ablationssonde unter intraoperativen Bedingungen kann mit sehr hoher Präzision erfolgen. Dennoch scheinen sich perkutane Vorgehensweisen in all den Fällen durchzusetzen, in denen keine zusätzliche chirurgische Resektion vorgesehen ist.

Zu den möglichen postinterventionellen Komplikationen (Tab. 2) gehören Schmerzen, Fieber und Übelkeit, die jedoch lediglich eine symptomatische Therapie erfordern (4). Gelegentlich treten Pleuraergüsse bei zwerchfellnah gelegenen Tumoren auf. Sehr selten sind Blutungen aus dem Punktionsstrakt – besonders nach der Ablation sehr kapselnah gelegener Herde – oder die Ausbildung von Abszessen im Bereich der Tumornekrose. Zudem können gelegentlich Gallengangsfisteln auftreten, und es kann in Einzelfällen zu einer Tumorzellverschleppung im Punktionskanal kommen.

Kontrollierte Studien zur Effizienz fehlen

Leider fehlen kontrollierte Studien zur Effizienz der Radiofrequenz-Thermoablation in der Behandlung von CRC-Metastasen. Fallserien deuten jedoch darauf hin, dass Patienten mit vollständiger Ablation von Lebermetastasen mittels RFTA einen deutlichen Überlebensvorteil haben (1, 5, 6, 15, 18). Kritisch bleibt bei der Anwendung lokalablativer Verfahren jedoch die präzise Therapiekontrolle. Im Unterschied zur operativen Resektion, bei der der Pathologe das Ausmaß der Resektion (R0, R1, R2) genau festlegen kann, beruht die Therapiekontrolle nach RFTA ausschließlich auf Bildgebungsverfahren und der Messung von Tumormarkern.

Eine inkomplette Ablation kann erst im Verlauf als Lokalrezidiv nachgewiesen werden. Zu den Hauptursachen für eine solche unvollständige Tumornekrose nach

RFTA gehören neben Mängeln in der technischen Durchführung und einer Tumorgroße über 4 cm auch die Nachbarschaft zu großen Gefäßen oder das Vorhandensein großer Tumorgefäße (6, 15).

Neue Therapiesonden, die auch mithilfe der Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) gesteuert werden können, erleichtern nicht nur die räumliche Therapiekontrolle, sondern auch die Temperaturentwicklung im Ablationsbereich kann besser beurteilt werden. Genauigkeit und Vollständigkeit der Tumorablektion könnten hierdurch verbessert werden. Diese Sonden können jedoch derzeit noch nicht in der klinischen Routine eingesetzt werden.

Aufgrund der hoffnungsvollen Ergebnisse der bisher publizierten Fallserien wäre die Durchführung von klinischen Studien zur Effizienz der Radiofrequenz-Thermoablation bei Patienten mit prinzipiell resektablen Metastasen wünschenswert. Die geringere Morbidität und Mortalität des lokalablativen Verfahrens könnte die höhere Radikalität des chirurgischen Vorgehens aufwiegen. Gegenstand aktueller kontrollierter klinischer Studien ist die Frage, ob bei Patienten mit nichtresektablen CRC-Metastasen die Kombination von RFTA und Chemotherapie einer ausschließlichen Chemotherapie überlegen ist. Erste Ergebnisse werden in den nächsten Jahren erwartet.

Die bisher beschriebenen Ergebnisse der Behandlung von Metastasen mittels laserinduzierter Thermoablation entsprechen im Wesentlichen den publizierten Fallserien zur Radiofrequenz-Thermoablation, obwohl einzelne Arbeits-

gruppen hervorragende Ergebnisse berichten (17). Da die Technik bisher nur eingeschränkt zur Verfügung steht, bieten derzeit nur wenige Zentren die laserinduzierte Thermoablation an.

Perkutane Alkoholinjektion (PEI)

Die perkutane Alkoholinjektion ist ein technisch einfaches und sehr kostengünstiges Verfahren, das sich vor allem bei der Behandlung kleiner hepatozellulärer Karzinome (HCC) bewährt hat. Unter sonografischer Kontrolle wird 96%iger Alkohol direkt in den Tumor injiziert. Die Verteilung des Alkohols im Gewebe kann sonografisch verfolgt werden, eine Aussage über das therapeutische Ansprechen ist während der Therapie jedoch nicht möglich. Die Tumornekrose entsteht durch eine Denaturierung der Proteine sowie eine Thrombosierung der Gefäße und durch Dehydratation der Gefäße.

Studien zur Therapie kleiner hepatozellulärer Karzinome haben gezeigt, dass die Überlebensraten bei der perkutanen Alkoholinjektion und der operativen Resektion nahezu gleich sind. Aufgrund bisher noch nicht im Detail bekannter Unterschiede führt die PEI jedoch bei der Behandlung hepatischer Metastasen und insbesondere kolorektaler Karzinom-Metastasen in sehr viel geringerem Umfang zu einer vollständigen Tumornekrose als die thermischen Verfahren. Die perkutane Alkoholinjektion sollte daher nur in Ausnahmefällen zur Behandlung inoperabler Lebermetastasen zum Einsatz kommen, wenn andere lokalablativ Verfahren nicht eingesetzt werden können (8).

Tab. 2 Komplikationen nach RFTA

a) etwa 5–10% ernste Komplikationen (Mortalität etwa 0,5%)

- Blutungen
- Abszesse
- Gallengangsverschlüsse, -fisteln
- Tumorzellverschleppung mit Stichkanalmetastasen
- Darmperforationen (sehr selten)

b) sonstige Komplikationen

- vorübergehende Pleuraergüsse bei zwerchfellnahen Läsionen
- 36% „Postablationssyndrom“ (Fieber, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Schmerzen) nach etwa drei Tagen, Dauer etwa fünf Tage

■ **Transarterielle Chemoembolisation**

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) zielt darauf ab, ein Gemisch aus Lipiodol und einem Chemotherapeutikum über einen Katheter selektiv in die Leberarterie oder direkt in eine tumorversorgende Arterie zu applizieren. Das Lipiodolgemisch akkumuliert in den Tumorgefäßen und gibt das Chemotherapeutikum verzögert an das umgebende Tumorgewebe ab. Durch die anschließende temporäre Embolisation der Gefäße wird zusätzlich eine Hypoxie im Tumorgewebe verursacht und ein rasches Ausschwemmen des Chemotherapeutikums verhindert. Im Gegensatz zum Tumorgewebe, das ausschließlich arteriell versorgt wird, schützt die zusätzliche portale Blutversorgung das normale Lebergewebe vor den schädigenden Effekten des Verfahrens weitgehend.

Die TACE eignet sich vor allem für die Behandlung hypervaskularisierter Tumore wie zum Beispiel des multilokulären hepatozellulären Karzinoms, wohingegen die Mehrzahl der Lebermetastasen eher hypovaskularisiert sind. Ausnahmen sind hypervaskularisierte Metastasen von neuroendokrinen Tumoren, Nierenzellkarzinomen und auch gelegentlich von Melanomen, bei denen in einzelnen Fällen eine transarterielle Chemoembolisation therapeutisch sinnvoll sein kann (16). Speziell bei neuroendokrinen Karzinomen kann die Ausschüttung von Hormonen deutlich unterdrückt und somit ein symptomatischer Effekt erzielt werden (12).

■ **Lokoregionäre Strahlentherapie**

Aufgrund der Strahlensensitivität des Lebergewebes war die externe Strahlentherapie von Lebermetastasen bisher äußerst limitiert, da bei Strahlendosen über 30–40 Gy eine Strahlenhepatitis auftritt. Alternativ können Radionuklide jedoch analog der zuvor beschriebenen transarteriellen Chemoembolisation auch lokoregionär verabreicht werden. Da hepatozelluläre Karzinome (HCC) eine besonders ausgeprägte Lipiodolspeicherung aufweisen,

führt die transarterielle Applikation von ^{131}J -Lipiodol zu einer hohen Strahlendosis im Tumorgewebe. Dieser Ansatz wurde in Studien sowohl für die palliative, die adjuvante und die neoadjuvante Therapie des HCC erfolgreich eingesetzt, konnte sich aber bisher nicht als Standardtherapie etablieren.

Studien zur Behandlung intrahepatischer Metastasen, in denen als Trägersubstanz statt Lipiodol winzige Glaskügelchen (Mikrosphären) mit Durchmessern zwischen 15–30 μm dienen, die ^{90}Y trium als Radionuklid enthalten, konnten zum Teil ein deutliches therapeutisches Ansprechen belegen (9). Eine abschließende Beurteilung dieses Verfahrens ist jedoch aufgrund der fehlenden kontrollierten, randomisierten Studien derzeit noch nicht möglich.

Analog zu ersten Ergebnissen der Therapie des kleinen hepatozellulären Karzinoms scheinen jedoch neue perkutane strahlentherapeutische Konzepte durch Protonen-Bestrahlung (2) sowie die intensitätsmodulierte und durch bildgebende Verfahren gesteuerte externe Strahlentherapie (7) für die Therapie von Lebertumoren an Bedeutung zu gewinnen.

■ **Fazit**

Im Vergleich zur operativen Resektion weisen lokalablativere Verfahren einen großen Vorteil auf: die geringere periinterventionelle Morbidität und Mortalität. Zudem stehen diese Verfahren auch Patienten mit prinzipiell operablen Metastasen zur Verfügung, die eine Operation ablehnen oder die aufgrund ihrer Begleiterkrankungen inoperabel sind. Da der Verlust an normalem Lebergewebe geringer ist, werden die regenerativen Vorgänge in der Leber weniger aktiviert und die Freisetzung großer Mengen an Wachstumsfaktoren, die das Wachstum von (Mikro-)Metastasen begünstigen können, wird gehemmt.

Der Hauptnachteil aller lokalablativer Verfahren besteht jedoch in der Unsicherheit der vollständigen Tumordestruktion, da diese nur indirekt durch bildgebende Verfahren und die Verlaufsmessung von Tu-

mormarkern (falls positiv) zu beurteilen ist. Neue MRT-basierte Verfahren mit einer sehr guten räumlichen Auflösung, die bereits während der Behandlung Auskunft über die erreichte Gewebetemperatur geben, könnten die therapeutische Präzision der Radiofrequenz-Thermoablation deutlich verbessern.

Im Vergleich zu den thermischen Verfahren, die sowohl für die Behandlung des kleinen hepatozellulären Karzinoms als auch für Lebermetastasen anscheinend gleichermaßen geeignet sind, spielt die perkutane Alkoholinjektion aufgrund ihrer geringen Effizienz bei Metastasen nur eine untergeordnete Rolle. Die transarterielle Chemoembolisation ist nur bei der Behandlung hypervaskularisierter Metastasen oder zur palliativen Reduktion der Hormonproduktion neuroendokriner Tumoren sinnvoll. Ob neuere strahlentherapeutische Ansätze wie beispielsweise die transarterielle Applikation von ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären und externe strahlentherapeutische Verfahren in Zukunft einen Platz bei der Behandlung von Lebermetastasen haben, müssen klinische Studien zunächst noch klären.

Derzeit besteht eine große Diskrepanz zwischen der breiten Akzeptanz lokalablativer Verfahren (vor allem der RFTA) zur Therapie von Lebermetastasen einerseits und der nur sehr eingeschränkten wissenschaftlichen Datenlage andererseits. Nur durch kontrollierte randomisierte Studien kann ermittelt werden, ob Patienten mit Lebermetastasen unterschiedlicher Tumorentitäten tatsächlich von speziellen lokalablativen Verfahren profitieren. Ebenso kann nur der direkte Vergleich zwischen lokalablativem Vorgehen und chirurgischer Resektion klären, ob die potenziellen Vorteile der lokalablativen Verfahren, also die Reduktion der periinterventionellen Morbidität und Mortalität, die höhere Radikalität der chirurgischen Resektion aufwiegen. Aufgrund fehlender entsprechender Daten ist daher die chirurgische Resektion, zumindest für die Behandlung resektabler CRC-Metastasen, bis auf weiteres das Verfahren der Wahl.

Alternative Options for Chirurgical Resection – Local Destruction of Liver Metastases

The liver is the most common site for tumour metastases that are generally associated with a poor prognosis. However, in patients with isolated liver metastases of colorectal cancer (CRC) surgical resection results in a five-year survival of approximately 30%. In addition to the improvement of liver surgery novel techniques for the local destruction (ablation) of liver tumors were developed such as radiofrequency thermal ablation (RFTA), laser induced thermal therapy (LITT) or percutaneous ethanol injection (PEI). PEI and RFTA are well established treatment options for small hepatocellular carcinomas (HCC), but for the treatment of liver metastases no controlled clinical trials have been performed up to now. However, the published clinical observations suggest, that patients may benefit from local tumor control induced by RFTA or LITT. For transarterial chemoembolization (TACE) a mixture of lipiodol and a chemotherapeutic agent is injected into the hepatic artery or into a tumor-feeding artery followed by temporary embolization. This results in prolonged exposure to the chemotherapeutic drug and in direct tumor damage by hypoxia. TACE is a successful treatment option in HCC, but for metastatic disease only hypervascularized tumors such as renal cell carcinomas or neuroendocrine tumors seem to respond favourably. The transarterial route can also be used for the injection of lipiodol-¹³¹Iodine or ⁹⁰yttrium microspheres. These microspheres accumulate predominantly in the tumor vasculature resulting in a high local dose of irradiation. Further, percutaneous radiation therapy is being clinically evaluated.

Key Words

locoregional therapy – liver metastasis – radiofrequency thermal ablation – chemoembolization – microspheres

Literatur

1. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1358–1364

2. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 189–193
3. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 338–347
4. Dodd GD 3rd, Napier D, Schoolfield JD, Hubbard L. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: postablation syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 51–57
5. de Baere T, Elias D, Dromain C et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619–1625
6. Elias D, Baton O, Sideris L et al. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 500–505
7. Fuss M, Slater BJ, Herman TS, Thomas CR. External beam radiation therapy for hepatocellular carcinoma: potential of intensity-modulated and image-guided radiation therapy. *Gastroenterology* 2004; 127: 206–217
8. Giovannini M. Percutaneous alcohol ablation for liver metastasis. *Semin Oncol* 2002; 29: 192–195
9. Herba MJ, Thirlwell MP. Radioembolization for hepatic metastases. *Semin Oncol* 2002; 29: 152–159
10. Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, Ellis LM. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol* 2002; 29: 168–182
11. Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1023–1033
12. Ruzsniowski P, O'Toole D. Ablative therapies for liver metastases of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl 1): 74–78
13. Sasson AR, Sigurdson ER. Surgical treatment of liver metastases. *Semin Oncol* 2002; 29: 107–118
14. Scudamore CH, Lee SI, Patterson EJ et al. Radiofrequency ablation followed by resection of malignant liver tumors. *Am J Surg* 1999; 177: 411–417
15. Siperstein A, Garland A, Engle K et al. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 106–113
16. Sullivan KL. Hepatic artery chemoembolization. *Semin Oncol* 2002; 29: 145–151
17. Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy – local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004; 230: 450–458
18. Wood TF, Rose DM, Chung M et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 593–600

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. Leonhard Mohr
Abteilung Innere Medizin II
Universitätsklinik Freiburg
Hugstetterstr. 55
79106 Freiburg