

# Aktuelle Technik und Anwendung der perkutanen Kryotherapie

## Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy

### Autoren

Andreas H. Mahnken, Alexander Marc König, Jens Holger Figiel

### Institut

Department of Diagnostic&Interventional Radiology,  
Philipps-University Marburg, Germany

### Key words

cryoablation, oncology, ablation, neoplasm, cancer,  
image-guided

eingereicht 01.02.2018

akzeptiert 27.02.2018

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0598-5134>

Online-Publikation: 17.4.2018

Fortschr Röntgenstr 2018; 190: 836–846

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1438-9029

### Korrespondenzadresse

Prof. Andreas H. Mahnken

Diagnostic&Interventional Radiology, Philipps-University

Marburg, Baldingerstrasse, 35043 Marburg, Germany

Tel.: ++ 49/64 21/5 86 62 30

mahnken@med.uni-marburg.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Lokal-ablative Therapien haben sich als wichtiger interventionell-onkologischer Therapieansatz etabliert. Radiofrequenzablation (RFA) und Mikrowellenablation (MWA) sind heute ein therapeutischer Standard zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die Kryotherapie, als eine der ältesten lokal-ablativen Methoden, erfährt aktuell eine Renaissance. Dabei verfügt die Kryotherapie über charakteristische Eigenschaften in Bezug auf Technik und Wirkmechanismus.

**Material und Methode** Nach einer systematischen Literaturrecherche mit den Suchbegriffen Kryotherapie, Kryochirurgie und Kryoablation erfolgte eine selektive Auswahl der Studien und Darstellung von Wirkmechanismus, Kryobiologie und Anwendungen der perkutanen, bildgesteuerten Kryoablation für vornehmlich onkologische Anwendungen. Aktuelle Entwicklungen werden betrachtet.

**Ergebnisse** Die Kryotherapie erfährt wieder zunehmende klinische Beachtung und hat für einige Entitäten wie die Behandlung des Nierenzellkarzinoms Eingang in die Leitlinien gefunden. Kryo-Immuntherapie und Kombinationstherapien sind künftige Entwicklungsfelder.

**Schlussfolgerung** Die Kryoablation hat ein weites Anwendungsfeld. Die größten Vorteile sind die gute Visualisierung in der Bildgebung und der anästhesiologische Effekt von Kälte. Obwohl nur sehr wenige prospektive randomisierte Studien zur Effektivität der Kryoablation vorliegen, sind die bisherigen Daten vielversprechend und rechtfertigen den Einsatz der Kryoablation bei ausgewählten Primärtumoren, Metastasen beim oligometastatischen Patienten sowie in palliativer Indikation.

### Kernaussagen

- Die Kryobiologie hat spezifische Eigenschaften, mit denen der Interventionalist vertraut sein muss.
- Für optimale Ergebnisse sind eine strikte Patientenselektion und eine optimale Bildsteuerung bedeutsam.
- Vorteile der Kryoablation sind anästhesiologische Effekte, Visualisierung und Erhalt von Kollagenfasern und Fibroblasten.
- Nachteil ist der Mangel an prospektiv randomisierten Studien.

### Zitierweise

- Mahnken AH, König AM, Figiel JH. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. Fortschr Röntgenstr 2018; 190: 836–846

### ABSTRACT

**Purpose** Local ablative therapies have become an established treatment option in interventional oncology. Radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA) are a standard of care in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Currently, there is an increasing interest in cryotherapy, one of the oldest ablation techniques. It has some unique characteristics with regard to technology and mechanism of action.

**Materials and Methods** A systematic literature search using the terms cryotherapy, cryosurgery and cryoablation was performed. Selected studies are presented dealing with the mechanism of action, cryobiology and clinical use of percutaneous, image-guided cryoablation. Recent developments and perspectives are presented.

**Results** Cryotherapy is increasingly used and has been included in guidelines for selected tumor entities such as renal cell carcinoma. Cryo-immunotherapy and combination treatments are future areas of interest.

**Conclusion** Cryoablation may be used in many indications. Its major advantages are its unique visualization and the anesthesiologic effects of cold. While there are only a few prospectively randomized trials, the existing data on the use of cryoablation is promising. Its use appears to be justified in selected tumors, oligometastatic patients and for palliative indications.

## Einleitung

Die Anwendung von extremer Kälte ist eine lange bekannte Methode zur Gewebedestruktion [1]. Heutzutage wird die Kryotherapie in zahlreichen Organregionen von Kopf bis Fuß eingesetzt. Obgleich auch Hirn, Auge, Herz, Ösophagus und Atemwege Zielstrukturen für die Kryotherapie sind, so sind für die Kryotherapie in der interventionellen Radiologie v. a. Malignome von Leber, Niere, Lunge, Prostata und Brust von Bedeutung. Mit der zunehmenden frühen Erkennung von Tumoren und der Expertise sowie Verfügbarkeit von bildgesteuerten Punktionstechniken hat sich die lokale Ablation von Tumoren zu einer Säule der Tumorthherapie entwickelt. Die Kryoablation ist dabei nur eine von vielen Techniken zur Gewebedestruktion, weist jedoch sehr spezifische Charakteristika auf, die für die Tumorthherapie von besonderem Interesse sind. Im Folgenden soll eine Übersicht über Wirkung und aktuellen Stand der perkutanen Kryotherapie gegeben werden.

## Geschichte der Kryotherapie

Die klinische Anwendung der Kryotherapie reicht bis in das 19. Jahrhundert zurück. Bereits vor 1850 wurden salzhaltige Flüssigkeitslösungen auf Temperaturen zwischen  $-18$  bis  $-24$  °C gekühlt und zur Therapie oberflächlich erreichbarer Tumore eingesetzt, z. B. im Bereich von Brust und Cervix [2]. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde dann mit Trockeneis (festes  $\text{CO}_2$ ) bei  $-78,5$  °C ein deutlich effektiveres Kryogen verfügbar und die Anwendung der Kryotherapie erweiterte sich deutlich, v. a. im dermatologischen Bereich [3]. Den Beginn der modernen Kryotherapie leitete die kommerzielle Verfügbarkeit von flüssigem Stickstoff ein. Mit Temperaturen von  $-196$  °C stand nun ein sehr effektives Kryogen zur Verfügung, das mit der Entwicklung verschiedener Applikatoren auch eine Wirkung in der Tiefe erreichen konnte.

Durch die Einführung eines vakuum-isolierten Applikators für die Neurochirurgie im Jahr 1961 erhielt die Kryotherapie den entscheidenden An Schub [4]. Aus einer ursprünglich dermatologischen Anwendung wurde damit eine ganze Gruppe von v. a. intraoperativen Anwendungen. Damit etablierte sich der Begriff der Kryochirurgie. Trotz vieler Entwicklungen, z. B. der Entwicklung von gasbasierten Kryotherapiegeräten [5], blieb die Routineanwendung jedoch auf wenige Indikationen beschränkt. Erst in den 1990er Jahren, mit moderner Bildgebung und Miniaturisierung der Applikatoren, erlangte die Kryotherapie wieder einen klinischen Stellenwert. Die heute in der interventionellen Radiologie bildgeführt eingesetzten Kryotherapiesysteme machen sich den Joule-Thomson-Effekt zu Nutze, der den isenthalpen Drosseloeffekt von Gasen beschreibt, d. h. die Fähigkeit eines Gases, der Umgebung bei schneller Expansion Wärmeenergie zu entziehen. Mit dieser Form der bildgesteuerten Therapie entwickelte sich der Begriff Kryoablation, sodass heute die Begriffe Kryotherapie, Kryochirurgie und Kryoablation sehr oft synonym eingesetzt werden.

## Wirkmechanismus und Kryobiologie

Art und Ausmaß der Gewebsreaktion hängen vom Schweregrad des Kälteschadens ab. Dieser wiederum wird durch die Anwendung der Frier- und Tautvorgänge sowie der erreichten Temperaturen maßgeblich gesteuert. Der gesamte Kälteschaden ist eine Mischung aus direkten und indirekten Effekten.

Mit einsetzender Kälte kommt es zunächst zur Ausbildung extrazellulärer Eiskristalle. Durch eine Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts wird Wasser aus dem intrazellulären Raum in das Interstitium verschoben, was zu einer Dehydrierung und ersten Zellschädigungen führt. Dieser Vorgang ist jedoch zumindest partiell reversibel. Geschieht der Friervorgang jedoch sehr schnell, verbleibt ein Großteil der Flüssigkeit intrazellulär, da die Zeit für die osmotischen Prozesse fehlt und es kommt zur Bildung intrazellulärer Eiskristalle. Diese wirken destruktiv auf Zellmembranen und Zellorganellen. Im Rahmen des Tautvorgangs kommt es dann aus dem hypotonen Interstitium zum Einstrom von Wasser in die Zellen und damit zu weiterer Zellschädigung bis hin zum förmlichen Platzen der Zellen. Weiterhin steht bei einem zweiten Friervorgang damit mehr intrazelluläres Wasser für die Bildung der besonders letalen intrazellulären Eiskristalle zur Verfügung [6].

Ein weiterer relevanter Faktor ist der Zusammenbruch der Blutversorgung auf mikrovaskulärer Ebene durch die Schädigung der Gefäßwand durch Eisbildung im Endothel. Nach dem Auftauen kommt das geschädigte Endothel in Kontakt mit den Thrombozyten, was zur Ausbildung einer Thrombose und damit lokalen Ischämie führt. Außerdem tragen die in Folge der Gefäßschädigung erhöhte kapilläre Permeabilität und lokale Ödembildung mit konsekutiver Schwellung des Gewebes zur Ischämie bei [7].

In den letzten Jahren wurde zudem die Apoptose als insbesondere im Randbereich der Ablationszone bedeutsamer Mechanismus zur lokalen Tumorthherapie erkannt. Für letztere wurden mitochondriale Schädigungen durch die Aktivierung von Caspase und bax-Protein identifiziert [8].

Die Empfindlichkeit unterschiedlicher Gewebe gegenüber Kälte unterscheidet sich deutlich. Während man davon ausgehen kann, dass die einmalige Applikation von  $-40$  bis  $-60$  °C ausreichend ist, um Gewebe sicher vollständig zu zerstören, ist dies im Bereich von  $-20$  °C anders. Hier kommen Gewebsunterschiede deutlicher zum Tragen. So sterben Osteozyten in diesem Temperaturbereich sicher ab, während bei einmaliger Kälteapplikation für gesunde Leber, Niere oder Prostata ein Überleben möglich ist. Tumorzellen weisen im Vergleich zu gesunden Zellen eine erhöhte, aber auch variable Resistenz gegenüber Kälte auf [9]. Außerdem überstehen Fibroblasten und Kollagenfasern regelhaft einen Friervorgang [10].

Über Geschwindigkeit, Dauer und Anzahl von Frier- und Tautvorgängen lässt sich das Ausmaß der vorgenannten Effekte und damit die Effektivität der Kryoablation beeinflussen. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist ein wenigstens zweimaliger Frier-Tautvorgang mit schnellem Frieren und langsamen Tauen besonders effektiv [11]. Die Dauer eines Friervorgangs sollte wenigstens 10 Minuten betragen, da erst nach 10–15 Minuten ein Äquilibrium zwischen Kälteerzeugung und Kälteabtransport am Randbereich der Ablationszone entstanden ist und der Eisball seine maximale Größe erreicht hat. Weiterhin nimmt die Geschwindigkeit des Friervorgangs vom Zentrum zur Peripherie ab, sodass die Gefrier-

dauer des peripheren Gewebes ansonsten zu kurz ist, um eine letale Schädigung zu erreichen. Dabei ist zu beachten, dass v. a. bei höheren Temperaturen ein prolongierter Friervorgang nötig ist, um einen ausgeprägten destruktiven Effekt zu erreichen. Der zweite Frier-Tau-Zyklus hilft dabei, die Grenze der letalen Effekte an den Rand des Eisballs heranzubringen. Weiterhin ist es essentiell, dass der Eisball die Grenzen des angestrebten Behandlungsareals überragt, da die 0°C-Isotherme als Grenze des sichtbaren Eisballs nicht der Grenze des effektiven Ablationsareals entspricht. Dieser muss die zu therapierende Läsion wenigstens um 5–8 mm überragen, damit diese sicher komplett von der -20°C-Zone erreicht ist.

## Anwendung

In der Umgebung eines in das Gewebe eingebrachten Applikators wird eine starke und sehr schnelle Abkühlung induziert. Für die derzeit verfügbaren perkutan einsetzbaren Systeme wird hierzu der Joule-Thomson-Effekt ausgenutzt. Dieser Effekt beschreibt das Verhalten von realen Gasen, nach schneller Ausdehnung eine Temperaturänderung zu erfahren. Gase mit einer hohen Inversionstemperatur, wie z. B. Argon, erfahren unter Expansion eine Abkühlung (Argon bis -185 °C). Gase mit einer niedrigen Inversionstemperatur, wie z. B. Helium, erfahren eine Erwärmung.

Die derzeit eingesetzten Kryoablationssysteme sind geschlossene Systeme, bei denen Gas unter Hochdruck in einen dünnen Applikator geleitet wird. In der Spitze des Applikators ist eine Expansionskammer, in der sich das Gas sehr schnell ausdehnen kann und somit der Joule-Thomson-Effekt zur Wirkung kommt. Um den Schaft des Kryo-Applikators ist proximal zur Expansionskammer eine Isolierung angebracht, welche eine Ausbreitung der Kälte entlang des Schaftes verhindern soll, um Kälteeffekte auf Gewebe außerhalb des Zielgewebes zu limitieren.

Derzeit sind 2 Systeme zur perkutanen Kryoablation verbreitet: Visual Ice (Galil-BTG, Farnham, UK) und Endocare Cryocare (Health Tronics, Austin, TX, USA). Beide Systeme verwenden jeweils die Edelgase Argon zur Kühlung und Helium zum Auftauen. Bei einigen neueren Sonden für das Visual-Ice-System kann die Sonde zudem elektrisch erwärmt werden. Dies erlaubt zum einen die Ablation des Punktionstraktes und zum anderen ermöglicht es den Verzicht auf teures Helium.

Zur Renaissance der Kryoablation in den späten 1990er Jahren hat die breite Verfügbarkeit von Bildsteuerungstechniken beigetragen. Der Eisball ist mit Ultraschall, Computertomografie und Magnetresonanztomografie gut sicht- und steuerbar (► **Abb. 1**). In der CT und der MRT kann der Eisball auch in seiner dreidimensionalen Ausdehnung visualisiert werden. Mittels MRT ist potenziell sogar eine Thermometrie innerhalb des Eises möglich [12]. Ultraschall hingegen zeigt lediglich die Oberfläche des Eises mit nachfolgender totaler Echoauslöschung. Dies limitiert den Einsatz der ultraschallgeführten Kryoablation.

Anwendungsrelevante Vorteile der Kryotherapie gegenüber anderen Techniken sind der anästhetische Effekt von Kälte, was eine Anwendung in Lokalanästhesie vereinfacht. Die Anwendung erfordert keine elektrischen Ströme, sodass die Kryoablation nicht mit der Bildgebung interagiert. Damit ist selbst unter MR-Steue-

rung ein kontinuierliches Monitoring der Ausdehnung des Eises möglich. Da jede Sonde für sich unabhängig agiert, können flexibler als beispielsweise bei der Radiofrequenzablation (RFA) multiple Sonden kombiniert eingesetzt werden. Weitere theoretische Vorteile sind der Erhalt von Fibroblasten, was die primäre Gewebestruktur oftmals erhält und damit eine Matrix für die Heilung ergibt. So sind beispielsweise Ablationen in direkter Nähe des Nierenbeckens ohne Destruktion des Nierenbeckens möglich [13]. Auch bei der Ablation an Nerven ist eine – wenn auch oftmals prolongierte – Heilung möglich, wenn die Nervenscheide erhalten bleibt (► **Abb. 2**) [14, 15]. Die im Vergleich zu anderen Ablationstechniken ausgeprägten immunstimulierenden Effekte der Kryoablation können ebenfalls als Vorteil angesehen werden.

Offensichtlicher Nachteil der Kryoablation sind die relativ hohen Kosten, nicht nur für Sonden, sondern auch für die Gase Helium und Argon. Die einzelnen Kryotherapie-sonden haben nur eine begrenzte Reichweite im Gewebe, sodass regelhaft mehrere Sonden benötigt werden. Dies schafft zwar eine medizinisch wünschenswerte Flexibilität hinsichtlich Größe und Form des Ablationsareals, ist aber im derzeitigen DRG-basierten Abrechnungssystem in Deutschland nicht abgebildet. Weiterhin führt die Kryoablation zu einer inflammatorischen Reaktion, die in Einzelfällen – v. a. bei der Ablation großer Lebertumore – bis zum systemischen zytokinvermittelten Kryoschock-Syndrom mit Hypotension, Dyspnoe und disseminierter intravasaler Gerinnung geführt hat. Außerdem kann die aggressive Manipulation an den Sonden im gefrorenen Gewebe zu Parenchymrissen und nachfolgender Blutung führen [16].

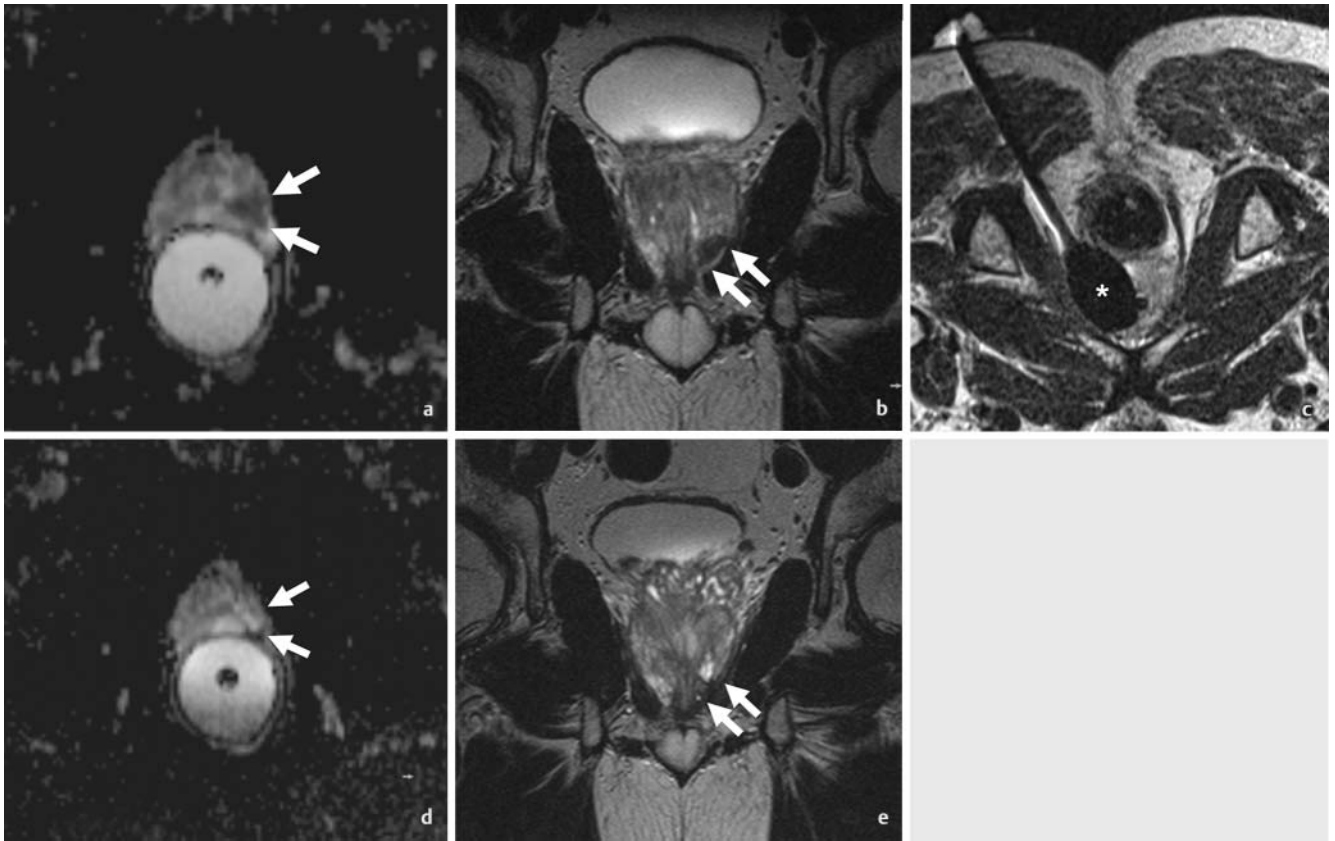
## Ergebnisse

Es liegen zahlreiche Anwendungsberichte der Kryoablation für nahezu alle Organbereiche und Körperregionen vor. Dabei handelt es sich zumeist um retrospektive Kohortenstudien mit einer hohen Variabilität bezüglich Patientenselektion, Prozedur und Nachsorge, sodass nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Daten besteht. Es existieren nur sehr wenige qualitativ hochwertige vergleichende Studien oder randomisierte, kontrollierte Studien. Im Folgenden werden für die am häufigsten therapierten Organregionen ausgewählte Studiendaten vorgestellt, um einen Überblick über den aktuellen Stand der Anwendung der perkutanen Kryotherapie zu demonstrieren.

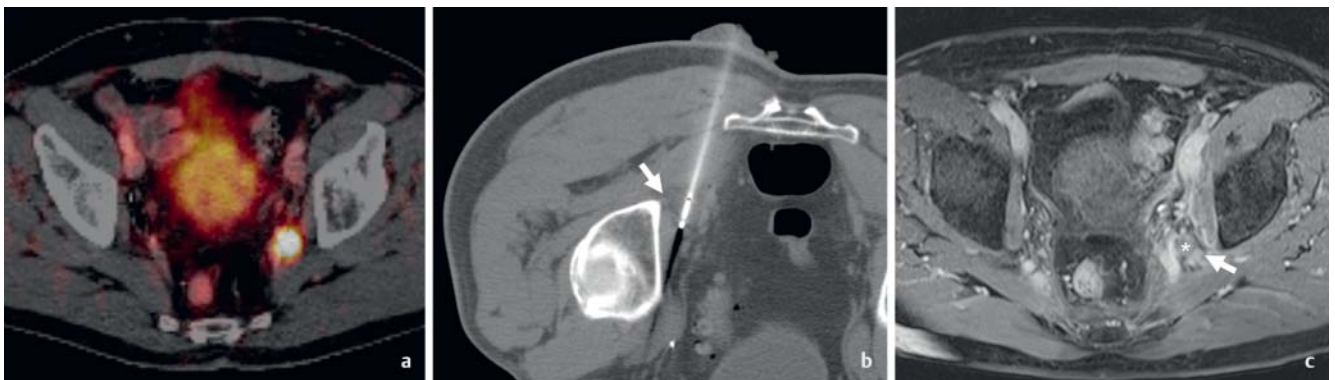
### Niere

Die Behandlung von Nierentumoren ist neben der Therapie des Prostatakarzinoms wahrscheinlich das am weitesten verbreitete Anwendungsgebiet der Kryoablation. Die Kryotherapie wird regelhaft sowohl perkutan als auch laparoskopisch durchgeführt. Die Indikation zur perkutanen Kryoablation liegt bei kleinen Tumoren (T1a), wobei in mehreren Studien auch T1b-Tumore eingeschlossen wurden. Angesichts der nur seltenen Lymphknotenmetastasierung in diesen organbeschränkten Läsionen besteht hier die Rationale für eine kurative Therapie.

Die onkologische Effektivität der perkutanen Kryoablation zur Therapie von T1-Nierenzellkarzinomen wurde wiederholt gezeigt. Beispielsweise konnten Breen et al. bei 171 T1a/b-Tumo-



► **Abb. 1** 59-jähriger Patient mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom (Gleason 4 + 4). Sowohl in der Biopsie als auch in der Prostata-MRT war der Befund links apikal nachweisbar. Entsprechend zeigt die präinterventionelle MRT in den diffusionsgewichteten (Pfeile, **a**) und T2-gewichteten Bildern das hypointens imponierende Karzinom (Pfeile, **b**). Die Kryoablation erfolgte unter MR-Steuerung. In den Echtzeit-Interventionssequenzen ist der Eisball (Stern) sehr gut als signalfreies Areal abgrenzbar. Die Kontrollbildgebung 1 Jahr nach der Intervention ergibt keinen Hinweis auf einen Tumorrest, mit einer Normalisierung des Signals in der ehemals tumortragenden Region (Pfeile; **d** & **e**). Auch nach biochemischen Kriterien zeigte sich eine vollständige Beseitigung des Tumors ohne Hinweis auf ein Residuum oder Rezidiv.



► **Abb. 2** Ein 68-jähriger Patient zeigte 10 Jahre nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom ein biochemisches Tumorrezidiv, das in der PSMA (Prostata-spezifisches Membranantigen)-PET/CT **a** als links-iliakale Lymphknotenmetastase gezeit und später histologisch gesichert werden konnte. Es erfolgte eine CT-gesteuerte Kryoablation der Lymphknotenmetastase **b**, die in unmittelbarer Nachbarschaft des N. ischiadicus lag (Pfeil). Die postinterventionelle MRT **c** zeigt den Lymphknoten ohne pathologische Kontrastmittelaufnahme (Stern) im Sinne einer erfolgreichen Therapie. Der N. ischiadicus ist geschwollen und temporäre periphere Sensibilitätsstörungen normalisierten sich mehrere Wochen nach Ende der Therapie. 9 Monate nach der Intervention ist der Patient nach biochemischen und bildgebenden Kriterien tumorfrei.

ren mit einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 20,1 Monaten zeigen, dass die Therapie auch bei Patienten mit relevanten Komorbiditäten (Charlson-Index -Score = 7,15) mit 4,6% Clavi-

Dindo-Grad-2-Komplikationen sicher ist. Dabei trat während der Nachbeobachtungsdauer lediglich ein lokales Tumorrezidiv auf, welches einer erneuten Kryotherapie zugänglich war [17]. Geor-

giades et al. fanden bei 134 histologisch gesicherten T1a/b-Nierenzellkarzinomen ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 97 % bei einem tumorspezifischen Gesamtüberleben von 100 %. Grad-3/4-Komplikationen gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 4.0) traten bei 6 % der Patienten auf [18]. Beide Serien zeigten kein signifikant schlechteres Ergebnis für die Behandlung von T1b-Tumoren, allerdings war die Patientenanzahl mit Tumoren >4 cm in beiden Serien beschränkt. Eine metaanalytische Aufarbeitung fand keine Unterschiede zwischen perkutaner oder laparoskopischer Kryoablation bezüglich der onkologischen Ergebnisse. Insbesondere hinsichtlich des Überlebens konnte kein Unterschied gezeigt werden, während die Hospitalisierungsdauer bei der perkutanen Anwendung kürzer war [19]. Die Daten zum Vergleich der perkutanen Kryotherapie mit der partiellen Nephrektomie sind schwieriger zu interpretieren. Einige Untersuchungen zeigen keinen Unterschied hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses [20, 21], während andere Daten – bei allerdings erheblichem Bias in der Patientenselektion zu Gunsten der partiellen Nephrektomie – einen Vorteil für die partielle Nephrektomie sehen [22]. Interessanterweise wurden die onkologischen Ergebnisse auch bei Behandlung von T1b-Tumoren in den vorgenannten Serien nicht relevant schlechter. Allerdings steigen bei Behandlung größerer Tumoren die Komplikationsraten auf 15 bis 17 % [23, 24], sodass gerade bei Risikopatienten die Kryotherapie auf Patienten mit T1a-Tumoren beschränkt werden sollte.

## Leber

Die Kryoablation der Leber wurde lange Zeit als problematisch angesehen, nachdem es Berichte über fatale Verläufe durch den sogenannten Kryoschock nach Ablation großer Leberläsionen gab [25]. Aktuellere Untersuchungen berichteten dieses Problem nicht mehr und es liegen insbesondere zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) mittlerweile qualitativ hochwertige Daten vor [16]. Dennoch ist die Bedeutung der Kryoablation von Lebertumoren im Vergleich zu RFA oder Mikrowellenablation (MWA) verschwindend gering.

Als derzeit wohl wichtigste Arbeit zur Kryoablation des HCC wurde von Wang et al. 2015 eine randomisierte, kontrollierte multizentrische Studie publiziert, in der je 180 Patienten mit 1 bis 2 HCC <4 cm und einem Child-Pugh-Stadium A oder B entweder mittels Kryoablation oder RFA behandelt wurden. Dabei konnte insbesondere für Tumoren >3 cm eine signifikant geringere lokale Progressionsrate nach Kryoablation (7,7 %) im Vergleich zur RFA (18,2 %;  $p=0,041$ ) gezeigt werden. Allerdings konnte kein Unterschied im Überleben nachgewiesen werden. Die 1-, 3-, und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten waren mit 97 %, 67 %, und 40 % für die Kryoablation im Vergleich zu 97 %, 66 %, und 38 % nach RFA nahezu identisch ( $p=0,747$ ). Als wichtiger Befund konnte die Sicherheit der hepatischen Kryoablation mit einer der RFA vergleichbaren Komplikationsrate von 3,9 % versus 3,3 % gezeigt werden ( $p=0,776$ ) [25].

Andere Fallserien haben die bessere lokale Kontrolle von frühen HCCs nach Kryoablation im Vergleich zur RFA bestätigen können [26]. Allerdings zeichnet eine ebenfalls aktuelle Meta-Analyse ein inhomogeneres Bild, u. a. mit einer höheren Komplikationsrate nach Kryoablation [27]. Auch wurde der Einsatz der Kryoablation

bei intermediären und fortgeschrittenen HCCs sowie bei unresektablen und Rezidivtumoren berichtet. Dies geht allerdings erwartungsgemäß mit schlechteren Ergebnissen als in früheren Stadien und bei kleineren Tumoren einher [28, 29].

Die Erfahrungen mit der perkutanen Kryotherapie von Lebermetastasen sind im Vergleich zum HCC problematischer. Zwar liegen aktuelle Serien mit hauptsächlich Lebermetastasen kolorektaler Tumore vor, jedoch existiert keine prospektiv randomisierte Studie. 2 aktuelle Serien mit zusammen 742 Lebertumoren zeigten zwar akzeptable Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit bei Tumoren <4 cm mit Grad- $\geq 3$ -Komplikationen in 5,8–8,7 % der Interventionen, aber einem signifikanten Anstieg der Komplikationsrate bei größeren Läsionen [30, 31]. Hinsichtlich der Ergebnisse gibt es deutliche Unterschiede; so zeigten Littrup et al. nach 1,8 Jahren bei Metastasen kolorektaler Tumore eine mit anderen Verfahren vergleichbare lokale Progressionsrate von 11,1 % [30], während die Progressionsrate bei Glazer et al. nach 2,5 Jahren bei 25,4 % lag [31]. Die Gruppe um Littrup berichtet in einer anderen Arbeit bei 59 Patienten mit 151 Lebermetastasen kolorektaler Karzinome über ein mittleres Überleben von 23,6 Monaten nach Kryotherapie [32]. Aufgrund unterschiedlicher Berichtstandards und unterschiedlicher Begleittherapien ist die Vergleichbarkeit der Daten schwierig; jedoch gilt auch hier, dass kleinere Tumoren eine erheblich bessere lokale Kontrolle zeigten.

Vielversprechende Ergebnisse liegen auch für Lebermetastasen des Mammakarzinoms [33], des Ovarialkarzinoms [34] und neuroendokriner Tumore [35] vor. Zahlreiche Serien bieten erste Hinweise auf die lokale Effektivität dieser Therapie auch bei Lebermetastasen anderer Tumorentitäten [30, 31]. Aus diesen wenigen Daten können bisher keine differenzierten Empfehlungen zur Kryoablation von Lebermetastasen abgeleitet werden.

## Lunge

In der Behandlung primärer Lungentumore liegen für nicht kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) wenige aktuelle, aber durchaus positive Daten vor. Zemlyak et al. konnten bei 64 Hochrisiko-Patienten mit NSCLC im Stadium I, die nicht für eine Lobektomie geeignet waren, im Vergleich von Kryoablation, Radiofrequenz-Ablation und sublobärer Resektion mit einem 3-Jahres-Gesamtüberleben von 77 %, 87,5 %, und 87,1 % ( $p>0,05$ ) keinen Unterschied im Überleben zeigen. Das tumorspezifische 3-Jahres-Gesamtüberleben zeigte mit 90,2 %, 90,6 % und 87,5 % noch geringere Unterschiede [36]. Erst unlängst konnten Moore et al. diese Ergebnisse mit einem 3-Jahres- und 5-Jahres-Gesamtüberleben von 78,1 % und 67,8 % bestätigen. Die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate betrug hier sogar 87,9 % [37].

Auch für die Behandlung fortgeschrittener NSCLC gibt es Erfahrungen zur Kryotherapie. Angesichts der zumeist palliativen Behandlungsintention und des Einsatzes mehrerer Behandlungsoptionen sind diese jedoch schwerer zu interpretieren. Niu et al. konnten in einer retrospektiven Analyse bei 54 Patienten (31 mit Kryoablation, 23 Patienten ohne Kryoablation) zeigen, dass auch im Stadium IV noch ein Überlebensvorteil für die Patienten gewonnen werden kann. In einer Nachsorgeperiode von 6,5 Jahren war das Überleben der Patienten, die zusätzlich eine intra- und/oder extrathorakale Kryoablation erhalten hatten, signifikant

besser als bei Patienten, die keine zusätzliche ablativ Therapie erhalten hatten. Das mittlere Gesamtüberleben beider Gruppen betrug 14 vs. 7 Monate ( $p < 0,01$ ) [38].

Die Datenlage für die Behandlung von Lungenmetastasen ist deutlich problematischer. Die bisher einzige prospektive Studie zu diesem Thema verfügt über nur 1 Therapiearm, in dem insgesamt 60 Läsionen verschiedener Entitäten, vornehmlich Lungenmetastasen kolorektaler Tumore (40 %), eingeschlossen wurden. Nach 1 Jahr wurden bei einem tumorspezifischen Überleben von 100 % bereits bei 40 % der Patienten neue Metastasen festgestellt. Obwohl nur bei 5,8 % der Patienten keine lokale Kontrolle erreicht werden konnte, besteht die systemische Problematik der Grunderkrankung weiter [39]. Zahlreiche retrospektive Studien bestätigen diese Daten, wobei eine beträchtliche Variabilität hinsichtlich lokaler Kontrolle und Überleben vorliegt [40–42].

Die Komplikationen der pulmonalen Ablation ähneln denen anderer nadelbasierter Ablationstechniken. So sind Pneumothorax und Pleuraerguss sowie Hämoptysen häufig und werden bei bis zu 60 % der Prozeduren berichtet. Zumeist sind diese jedoch nicht therapiepflichtig. Lediglich im Falle eines Pneumothorax wurde in bis zu 25 % der Fälle über die Notwendigkeit einer Thoraxdrainage berichtet. Dabei waren Tumorgroße und der Einsatz multipler Ablationselektroden unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Komplikation [43].

## Brust

Die Kryotherapie der Brust wurde zunächst vor allem erfolgreich zur Therapie symptomatischer Fibroadenome eingesetzt [44]. Die Behandlung führt hier zu einer deutlichen Volumenreduktion und mehr als 80 % der Fibroadenome sind 1 Jahr nach Therapie nicht mehr palpabel [45].

Der Einsatz der Kryotherapie beim Mammakarzinom hat sich ebenfalls etabliert, wobei jedoch einige Besonderheiten zu beachten sind. Zunächst besteht bei Tumoren  $> 2$  cm ein deutlich erhöhtes Risiko einer lokal inkompletten Ablation, sodass die Größe ein entscheidender Prognosefaktor ist [46, 47]. Weiterhin erfolgte die Mehrheit der Ablationen ultraschallgeführt. Da dies nur die Oberfläche des Eisballs ohne den dreidimensionalen Kontext zeigt, muss dies angesichts der bestehenden Techniken als suboptimale Technologie angesehen werden. In einer aktuellen Meta-Analyse konnte entsprechend gezeigt werden, dass die technische Erfolgsrate der Kryoablation bei 93 % lag (95 % CI 81–98 %). Gleichzeitig wies die Kryoablation mit nur 2 % (95 % CI 1–7 %) major-Komplikationen das günstigste Risikoprofil aller Ablationstechniken auf [48].

In einer aktuellen prospektiven Studie mit nachfolgender Resektion der Läsionen wurden 86 Patienten mit 87 Mammakarzinomen  $< 2$  cm eingeschlossen und mittels Kryotherapie mit einem auf flüssigen Stickstoff basierenden Ablationssystem behandelt. Dies sieht die ultraschallgeführte Positionierung nur einer Nadel vor. Unter diesen problematischen Bedingungen konnte bei 92 % der Fälle eine lokale Kontrolle erreicht werden, wobei das Ergebnis bei kleinen Tumoren bis 1 cm deutlich besser als bei größeren Tumoren war [49]. Eine andere Untersuchung zeigte bei Mammakarzinomen bis 3 cm nach 12 Monaten in 76,9 % der Fälle eine lokale Kontrolle. Dabei wird auf die Notwendigkeit hingewiesen,

insbesondere bei größeren Läsionen  $> 1,5$  cm multiple Nadeln einzusetzen [50]. Die Vorteile der Kryoablation liegen in der geringen Komplikationsrate und den guten kosmetischen Ergebnissen. Offensichtlicher Nachteil ist die fehlende Möglichkeit der axillären Lymphknotendisektion, sodass hier eine ausschließliche Abhängigkeit von der Bildgebung besteht. Auch nach hautsparender, brusterhaltender Resektion sind eine ausgesprochen variable, relevante Zahl lokaler und loko-regionärer Rezidive in 1,7 bis 20 % der Fälle beschrieben [51]. Angesichts der Datenlage erscheint eine lokale Kryotherapie des Mammakarzinoms daher bei Hochrisikopatienten mit kleinen Tumoren erwägenswert.

## Muskulo-skelettales System

Die Kryoablation ist vor allem in palliativer Intention zur Kontrolle symptomatischer muskulo-skelettaler Läsionen etabliert. Dabei konnte für unterschiedlichste Skelettbereiche, einschließlich der Wirbelsäule, gezeigt werden, dass innerhalb von nur 1 Woche sowohl eine Verbesserung des Schmerzscore als auch eine Reduktion der Schmerzmedikation erreicht werden kann [52, 53]. Callstrom et al. berichteten über eine Reduktion des Schmerzscore auf einer visuellen Analogskala von 7,1/10 vor Therapie auf 4/10 nach 4 Wochen [53]. Allerdings sind die Langzeiteffekte variabel. In einigen Studien wird über eine Verbesserung über 6 Monate und länger berichtet [53], während andere Autoren bereits nach 3 Monaten bei einzelnen Patienten ein Wiederauftreten der Schmerzen beschreiben [54]. Adjunktive Maßnahmen, wie z. B. selektive Nervenblockaden können den Effekt der Kryotherapie in palliativer Indikation unterstützen [52]. Sinnvoll ist die Kombination der Kryoablation in dieser Indikation mit einer Biphosphonat-Therapie, da die Effekte synergistisch sind [55]. Komplikationen sind selten und je nach Lage der Läsion werden temporäre Neuropathien mit bis zu 6 % am häufigsten beschrieben [52].

Der Einsatz der Kryoablation bei primären Knochentumoren ist in verschiedenen Konstellationen beschrieben. Bei benignen Läsionen, wie der aneurysmatischen Knochenzyste, kann dies effektiv sein [56, 57]. Ebenso wurde die Kryotherapie für benigne, lokal invasiv wachsende Desmoide erfolgreich evaluiert, mit guten Ansprechraten und einer Tumorprogression zwischen 0 bis 4 % über 2 Jahre nach Ablation [58, 59]. Für maligne Primärtumoren des muskulo-skelettalen Systems liegen nur vereinzelte Berichte vor [60], sodass die Kryoablation außerhalb von Studien als Primärtherapie nicht indiziert ist. Allerdings kann die Kryotherapie durchaus erfolgreich zum Management symptomatischer Sarkomrezidive, z. B. retroperitoneal, eingesetzt werden. So konnten Fan et al. bei 39 Patienten eine signifikante Schmerzreduktion von 7,49/10 auf 5,44/10 ( $p = 0,01$ ) auf einer visuellen Analogskala nach Kryotherapie retroperitonealer Sarkomrezidive berichten [61].

Auch die Behandlung von Knochen- und Weichteilmetastasen bei oligometastatischen Patienten mit bis zu 4 zu behandelnden muskulo-skelettalen Metastasen wurde in größeren retrospektiven Serien evaluiert, mit einer variablen lokalen Tumorkontrolle. So betrug diese nach 21 Monaten 67 % bei Knochenläsionen und 97 % bei Weichteilläsionen [62]. Eine andere Serie beschreibt eine lokale Rezidivrate von 10 % nach 11 Monaten, wobei es auch hier Unterschiede je nach Tumorlokalisation gab [63]. Vielverspre-

chend scheint die Therapie einer limitierten Anzahl von Knochenmetastasen zu sein. Deschamps et al. berichten in einem Kollektiv von 89 oligometastatischen Patienten mit 122 Knochenmetastasen unterschiedlicher Primärtumore nach Radiofrequenzablation oder Kryoablation eine lokale Tumorfreiheit von 67 % nach einem Jahr. Läsionen kleiner 2 cm ohne kortikale Arrosion waren dabei prognostisch besonders günstig. Hier wird eine lokale Tumorfreiheit nach einem Jahr bei 85 % der Fälle erreicht [64]. Ergänzende Maßnahmen wie eine Osteoplastie können unabhängig von der ablativen Therapie notwendig werden. Auch schließt diese Form der Behandlung eine spätere Radiotherapie nicht aus. Die Komplikationsraten sind sehr niedrig mit jeweils nur vereinzelt Grad-3-Komplikationen in den vorgenannten Serien.

## Prostata

Die fokale Behandlung des Prostatakarzinoms ist eine häufig durchgeführte, aber auch immer wieder kontrovers diskutierte Therapieoption [65, 66]. Die Kryotherapie stellt dabei eine von mehreren fokalen Behandlungsoptionen dar. Es ist sowohl die Behandlung der gesamten Prostata als auch die fokale Behandlung bildgebend und bioptisch gesicherter Tumoreareale möglich. Bei letzterem Ansatz ist allerdings zu bedenken, dass das Prostatakarzinom oftmals multifokal auftritt. Andererseits wird nicht jedes gesicherte Karzinom biologisch relevant. Eine weitere Rolle spielt die Kryotherapie der Prostata als Salvage-Option nach Strahlentherapie. In dieser Situation ist die Operation besonders komplex und mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate wie Rektumverletzungen (~2 %) und Inkontinenz assoziiert (~23 %) [67].

Als größte Einzelstudie zur Kryoablation der Prostata kann das COLD-Register herangezogen werden. Hier sind die Ergebnisse der fokalen Kryotherapie bei 1160 Patienten und der Ablation der gesamten Prostata bei 4099 Patienten dokumentiert. Das biochemisch rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren betrug 75,7 % nach fokaler Ablation und 75,1 % nach Ablation der gesamten Prostata. Die Komplikationsraten nach fokaler Ablation sind geringer als nach Kryoablation der gesamten Prostata. Insgesamt sind die Komplikationsraten jedoch niedriger als nach operativer Therapie [68]. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zur fokalen Therapie des Prostatakarzinoms identifizierte 11 auswertbare Publikationen zur fokalen Kryotherapie. Prospektiv randomisierte Arbeiten fehlen hier. Die Ablation erfolgte unter Steuerung mittels transrektalem Ultraschall. In einem medianen Nachsorgeintervall von 26 Monaten betrug tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben jeweils 100 %. Bei 7,6 % der Patienten wurde eine zweite fokale Therapie notwendig. Die Rate schwerwiegender Komplikationen war mit 2,5 % gering. Die Kontinenz konnte bei allen Patienten erhalten werden, die Erektionsfähigkeit blieb bei 81,5 % der Patienten erhalten [69].

Als Salvage-Therapie kann die Kryoablation der Prostata ebenfalls herangezogen werden. Das mit 297 berichteten Patienten in der Salvage-Situation größte Patientenkollektiv ist ebenfalls der Datenbank des COLD-Registers entnommen. Hier beträgt das 5-Jahres-Überleben nach Kryotherapie 97 % mit einem biochemisch tumorfreien 5-Jahres-Überleben von 58,9 % [70]. Die Komplikationsraten sind in dieser Situation höher als bei der nativen Ablation. In der letzten Aufarbeitung der Datenbank des COLD-

Registers betrug die Inkontinenzrate 1,6 % nach fokaler Ablation versus 12,3 % nach Ablation in der Salvage-Situation [68].

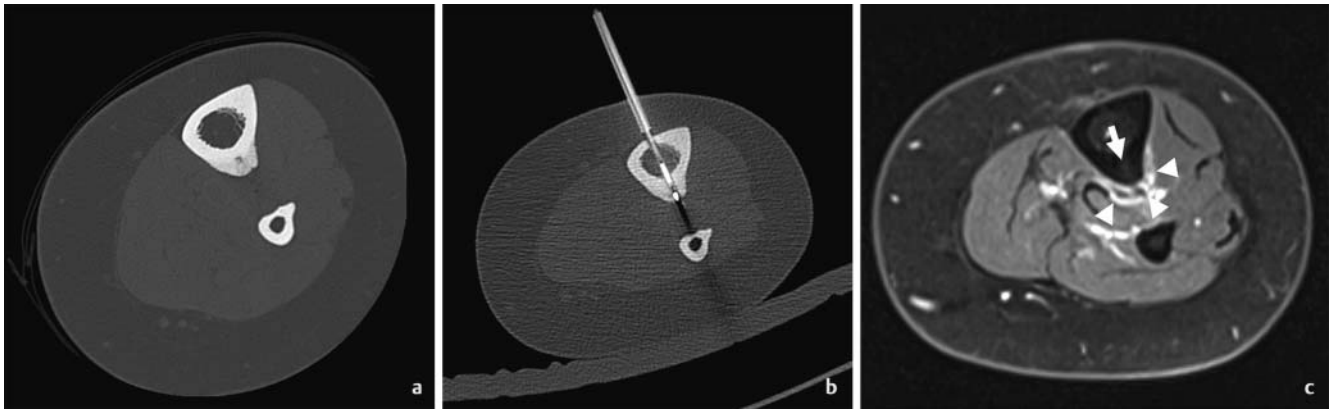
Als innovative Ansätze gibt es erste Daten zur MR-gesteuerten Kryoablation der Prostata. So berichtete Gangi et al. über 11 Patienten mit MR-gesteuerter Kryoablation der gesamten Prostata. Bei einem technischen Erfolg bei 10/11 Patienten kam es zu einer major-Komplikation mit einer spontan ausheilenden rektourethralen Fistel [71]. Bomers et al. berichteten Ähnliches über die fokale MR-gesteuerte Kryoablation beim Rezidiv nach Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Eine aktuelle Arbeit zur MR-gesteuerten Kryoablation bei Rezidiv nach Strahlentherapie bei 47 Patienten zeigt nach 12 Monaten nur bei 24 (51 %) der Patienten eine Kontrolle der Erkrankung, während bei den verbliebenen 23 Patienten residuelle oder rezidivierende Tumore nachweisbar waren [72]. Erste Daten zum Einsatz der fokalen MR-gesteuerten Kryoablation als Primärtherapie bei Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko zeigte bei 10 Patienten eine 100 % technische Erfolgsrate und bei 9/10 Patienten einen primären klinischen Erfolg (► **Abb. 1**). Bei 1 Patienten wurde eine Re-Intervention bei initial inkompletter Ablation erforderlich [73].

## Sonstige

Im onkologischen Feld wurde die Kryoablation auch erfolgreich zur Behandlung von Malignomen der Nebenniere oder im Kopfhals-Bereich beschrieben [74, 75]. Insbesondere in palliativer Indikation ist die niedrige Morbidität ein indikationsbestimmender Vorteil lokal-ablativer Therapien.

Besondere Beachtung verdient die Kryoablation der Bauchspeicheldrüse. Dieses Organ stellt aufgrund spezifischer und sehr schwerwiegender Komplikationsrisiken eine besondere Herausforderung dar. Die Kryoablation, mit dem Effekt der erhaltenen Fibroblasten und damit Bindegewebsstrukturen, bietet hier zumindest theoretisch einen Vorteil gegenüber anderen ablativen Techniken. Die erste klinische Fallserie zur pankreatischen Kryoablation wurde bereits 1991 veröffentlicht [76]. Seither wurden zahlreiche Berichte hierzu publiziert. Niu et al. berichten beispielsweise in einer retrospektiven Serie über 32 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ein 1-Jahres-Gesamtüberleben von 59,7 % nach Kryoablation des Pankreas. Besonders bedeutsam sind die positiven Nebeneffekte wie eine Reduktion der Schmerzmedikation (22/32) oder Verbesserung des Karnofsky-Index (16/32) [77]. Eine aktuelle Übersicht stellt den derzeitigen Stand der Kryotherapie der Bauchspeicheldrüse bei allerdings kleinen klinischen Fallserien als beachtenswerte Therapieoption dar [78].

Jenseits der vorstehend beschriebenen onkologischen Anwendungen ist die Kryotherapie auch zur erfolgreichen Behandlung zahlreicher benignen Entitäten beschrieben. So ist die Kryoablation beispielsweise in der Behandlung des Osteoid Osteoms ähnlich erfolgreich wie andere perkutane Ablationstechniken mit einem klinischen Erfolg von 90,5 % bis 100 % (► **Abb. 3a – c**) [79, 80]. Fallserien berichten auch über die erfolgreiche Behandlung von schmerzhaften Läsionen wie Morton Neuromen oder Neuromen nach Amputation [81, 82]. Als neuere Anwendung ist Kryotherapie als Monotherapie oder Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung von Gefäßmalformationen zu erwähnen [83, 84]. Die



► **Abb. 3** Eine 29-jährige Patientin mit dem typischen klinischen und CT-morphologischen Befund eines Osteoid Osteom am rechten Tibia (BA) wurde mittels Kryoablation behandelt. Hierzu erfolgte eine CT-gesteuerte Anbohrung des Befundes und die Platzierung einer Kryotherapie-sonde **b**. Bereits unmittelbar nach der Therapie war die Patientin beschwerdefrei. Die MRT am zweiten postinterventionellen Tag **c** zeigte keinerlei Kontrastmittelaufnahme im Nidus (Pfeil), jedoch eine lokale Periost- und Weichteilreaktion mit Kontrastmittelaufnahme im Randbereich der Ablationszone (Pfeilspitzen).

Wertigkeit der zuletzt genannten Indikationen der Kryotherapie bleibt derzeit noch offen, da bisher nur Fallserien niedriger Qualität berichtet wurden. Das große Potenzial dieser Behandlungsform außerhalb typisch onkologischer Anwendungen wird daran jedoch deutlich.

## Perspektiven

### Immunoablation

Seit Immuntherapeutika Eingang in die Routinetherapie verschiedener Malignome gefunden haben, besteht ein starkes Interesse an den seit langem bekannten immunmodulierenden Effekten der Kryoablation. Diese gehen letzten Endes darauf zurück, dass nach einer lokalen Ablation antigenes Material im Körper verbleibt. Nekrotisches Gewebe setzt sogenannte „Damage Associated Molecular Patterns“ (DAMPs) frei. Dabei handelt es sich unter anderem um Hitze-Schock-Proteine, S100-Proteine, nicht-proteinische Komponenten oder Nukleinsäuren. Über dendritische Zellen, die diese DAMPs phagozytieren, werden verschiedene Pfade zur Immunstimulation aktiviert. Von einigen Autoren wird dies auch als in-vivo-Impfung dendritischer Zellen bezeichnet [85]. Dabei zeigt die Kryoablation die stärkste immunstimulierende Antwort, wie an Interleukinen oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) abgelesen werden kann [86]. Allerdings kommt es über die ebenfalls hervorgerufene Apoptose auch zu immunsupprimierenden Wirkungen [87].

Verschiedene Kombinationen aus Kryoablation und Immuntherapie wurden bereits experimentell untersucht. So konnte bei Melanomen im Mausmodell gezeigt werden, dass die Kombination von Kryotherapie und CpG-B-Oligodeoxynukleotiden zu einer signifikant effektiveren Tumorkontrolle und sogar zu einer Regression sekundärer Tumore führt im Vergleich zur jeder Monotherapie [85]. Ähnliches konnte auch für die Kombination von Kryoablation mit Imiquimod, einem TLR7-Agonisten und Stimulator dendritischer Zellen, gezeigt werden [88]. Auch die Kombination

von Antikörpern gegen CTLA-4 und Kryoablation verstärken das Behandlungsergebnis [89]. Bei kolorektalem Karzinom im Mausmodell konnte ein Überlebensvorteil durch eine Kombination aus Kryotherapie und Cyclophosphamid gezeigt werden. Dabei kam es zu einer Unterdrückung regulatorischer T-Zellen, während tumorspezifische T-Zellen vermehrt nachweisbar waren [90]. Auch die Kombination von Kryoablation und anti-CTD25-Antikörpern hat einen synergistischen Effekt, der sich in verlängertem Überleben im Tier äußert [89].

Erste klinische Daten zur Kryo-Immuntherapie des Pankreaskarzinoms sind vielversprechend [91]. Die Untersuchung dieser Effekte und vor allem die Translation in die Klinik stellen wichtige Herausforderungen für die nahe Zukunft der lokalen Ablation dar.

### Kombinationstherapie

Aufgrund der zur Peripherie hin abnehmenden Effektivität der Kryotherapie mit nur partieller Zerstörung im Bereich zwischen  $-20$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ , bei hier gleichzeitig stattfindenden reparativen Prozessen mit Hyperämie und Inflammation, ist dies die ideale Zielregion für Kombinationstherapien. Hierzu liegen bisher nur sehr wenige Daten vor. Untersucht wurde in verschiedenen experimentellen Ansätzen die Kombination aus Kryotherapie und systemischer Chemotherapie. Dabei zeigte sich für verschiedene Substanzen, z. B. für Cyclophosphamid oder 5-Fluorouracil, ein Kombinationseffekt im Sinne eines verbesserten Überlebens im Tiermodell [90, 92]. Bei synchronisierter Gabe konnte im Gegensatz zur präinterventionellen Gabe für Peplomycin und Bleomycin ein „Trapping“ der Substanz in der Kryoläsion gezeigt werden [93, 94]. Auch eine Kombinationstherapie ähnlich einer Elektrochemotherapie scheint möglich, da eine lokale Kryoablation bei Melanomzellen zu einer Erhöhung der Permeabilität der Zellwände für Bleomycin führt [95].

Klinisch konnte in einer Fallserie für das metastasierte kolorektales Karzinom ein Überlebensvorteil mit einer Kombination aus Kryotherapie und Chemotherapie gegenüber der Chemotherapie alleine gezeigt werden [96].



Die Kombination mit transarteriellen Techniken ist nur unzureichend untersucht. Eine große Serie zur Kryotherapie kolorektaler Lebermetastasen kombinierte bei 280 von 526 mittels Kryotherapie behandelten Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Tumore die Kryotherapie mit der TACE. Die lokale Progressionsrate nach 32 Monaten lag bei 6,4% [97]. Weitere ermutigende Berichte liegen zur Kombinationstherapie von Sarkomen vor [98]. Obwohl diese Kombinationstherapie nach den Erfahrungen mit hyperthermen Ablationstechniken eine naheliegende Kombination ist, sind die Daten zur Beurteilung dieser Therapien unzureichend.

Die Kryotherapie hat auch das Potenzial, die Radiosensitivität von verschiedenen Geweben zu erhöhen. Aus in-vitro-Versuchen ist dies seit längerem bekannt [99] und wurde in kleinen Fallserien auch für das Pankreas- und Bronchialkarzinom klinisch bestätigt [100, 101].

## Zusammenfassung

Zusammenfassend besteht mittlerweile eine ausreichende Evidenz, die den Einsatz der perkutanen Kryotherapie als eine effektive und schmerzärmere Therapiealternative zu operativen oder anderen perkutanen Therapietechniken rechtfertigt. Die gute Visualisierbarkeit des Eisballs verbessert im Vergleich zu anderen ablativen Techniken die Kontrolle der Ablation und bietet das Potenzial, mit der Kryoablation auch in kritischen Tumorlokalisationen effektiv und sicher zu arbeiten. Es fehlen jedoch nach wie vor prospektiv randomisierte Studien zur Effektivität dieser Therapieform im Vergleich zu operativen Verfahren und zur Kombination mit systemischer Chemo- oder Immuntherapie. Gerade für die Kombinationstherapie, und hier insbesondere die Immunablation, lässt sich aus den wenigen verfügbaren Daten ein erheblicher Gewinn für Patienten erwarten.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Gage AA. History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 99–109
- [2] Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anaesthetic temperature. I. In *cancer*. *Lancet* 1850; 2: 257–259
- [3] Pusey WA. The use of carbon dioxide snow in the treatment of nevi and other lesions of the skin. *J Am Med Assoc* 1907; 49: 1354–1356
- [4] Cooper IS, Lee A. Cryostatic congelation: a system for producing a limited controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. *J Nerv Ment Dis* 1961; 133: 259–263
- [5] Torre D. Alternate cryogens for cryosurgery. *J Dermatol Surg* 1975; 1: 56–58
- [6] Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; 37: 171–186
- [7] Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 2002; 60 (Suppl. 1): 40–49
- [8] Wen J, Duan Y, Zou Y et al. Cryoablation induces necrosis and apoptosis in lung adenocarcinoma in mice. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 635–640
- [9] Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology* 2009; 59: 229–243
- [10] Shepherd JP, Dawber RP. Wound healing and scarring after cryosurgery. *Cryobiology* 1984; 21: 157–169
- [11] Gage AA, Guest K, Montes M et al. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 1985; 22: 175–182
- [12] Wansapura JP, Daniel BL, Vigen KK et al. In vivo MR thermometry of frozen tissue using R2\* and signal intensity. *Acad Radiol* 2005; 12: 1080–1084
- [13] Janzen NK, Perry KT, Han KR et al. The effects of intentional cryoablation and radio frequency ablation of renal tissue involving the collecting system in a porcine model. *J Urol* 2005; 173: 1368–1374
- [14] Whittaker DK. Degeneration and regeneration of nerves following cryosurgery. *Br J Exp Pathol* 1974; 55: 595–600
- [15] Beazley RM, Bagley DH, Ketcham AS. The effect of cryosurgery on peripheral nerves. *J Surg Res* 1974; 16: 231–234
- [16] Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999; 23: 109–114
- [17] Breen DJ, Bryant TJ, Abbas A et al. Percutaneous cryoablation of renal tumours: outcomes from 171 tumours in 147 patients. *BJU Int* 2013; 112: 758–765
- [18] Georgiades CS, Rodriguez R. Efficacy and safety of percutaneous cryoablation for stage 1A/B renal cell carcinoma: results of a prospective, single-arm, 5-year study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1494–1499
- [19] Jiang K, Tang K, Guo X et al. Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 27635–27644
- [20] Ko YH, Park HS, Moon duG et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 2008; 40: 184–189
- [21] Goyal J, Verma P, Sidana A et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *J Endourol* 2012; 26: 1413–1419
- [22] Thompson RH, Atwell T, Schmit G et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol* 2015; 67: 252–259
- [23] Atwell TD, Vlaminck JJ, Boorjian SA et al. Percutaneous cryoablation of stage T1b renal cell carcinoma: technique considerations, safety, and local tumor control. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 792–799
- [24] Moynagh MR, Schmit GD, Thompson RH et al. Percutaneous cryoablation of clinical T2 (≥7 cm) renal masses: technical considerations, complications, and short-term outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 800–806
- [25] 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
- [26] 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
- [27] Wu S, Hou J, Ding Y et al. Cryoablation versus radiofrequency ablation for hepatic malignancies: a systematic review and literature-based analysis. *Med (Baltimore)* 2015; 94: e2252
- [28] Zhou L, Yang YP, Feng YY. Efficacy of argon-helium cryosurgical ablation on primary hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *Ai Zheng* 2009; 28: 45–48
- [29] Chen HW, Lai EC, Zhen ZJ et al. Ultrasound-guided percutaneous cryotherapy of hepatocellular carcinoma. *Int J Surg* 2011; 9: 188–191
- [30] Littrup PJ, Aoun HD, Adam B et al. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U. S. series. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 767–780

- [31] 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* 2017; 209: 1381 – 1389
- [32] Bang HJ, Littrup PJ, Currier BP et al. Percutaneous Cryoablation of Metastatic Lesions from Colorectal Cancer: Efficacy and Feasibility with Survival and Cost-Effectiveness Observations. *ISRN Minim Invasive Surg* 2012: 2012
- [33] Zhang W, Yu H, Guo Z et al. Percutaneous cryoablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 17 patients. *Clin Radiol* 2014; 69: 231 – 238
- [34] Gao W, Guo Z, Zhang X et al. Percutaneous cryoablation of ovarian cancer metastasis to the liver: initial experience in 13 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 802 – 808
- [35] Bilchik AJ, Sarantou T, Foshag LJ et al. Cryosurgical palliation of metastatic neuroendocrine tumors resistant to conventional therapy. *Surgery* 1997; 122: 1040 – 1048
- [36] Zemlyak A, Moore WH, Bilfinger TV. Comparison of survival after sublobar resections and ablative therapies for stage I non-small cell lung cancer. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 68 – 72
- [37] Moore W, Talati R, Bhattacharji P et al. Five-year survival after cryoablation of stage I non-small cell lung cancer in medically inoperable patients. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 312 – 319
- [38] Niu L, Chen J, Yao F et al. Percutaneous cryoablation for stage IV lung cancer: a retrospective analysis. *Cryobiology* 2013; 67: 151 – 155
- [39] de Baere T, Tselikas L, Woodrum D et al. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients—Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial—Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1468 – 1474
- [40] Liu S, Ren R, Liu M et al. MR imaging-guided percutaneous cryotherapy for lung tumors: initial experience. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 1456 – 1462
- [41] Chou HP, Chen CK, Shen SH et al. Percutaneous cryoablation for inoperable malignant lung tumors: midterm results. *Cryobiology* 2015; 70: 60 – 65
- [42] Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PLoS One* 2011; 6: e27086
- [43] McDevitt JL, Mouli SK, Nemcek AA et al. Percutaneous Cryoablation for the Treatment of Primary and Metastatic Lung Tumors: Identification of Risk Factors for Recurrence and Major Complications. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 1371 – 1379
- [44] Edwards MJ, Broadwater R, Tafra L et al. Progressive adoption of cryoablative therapy for breast fibroadenoma in community practice. *Am J Surg* 2004; 188: 221 – 224
- [45] Kaufman CS, Littrup PJ, Freman-Gibb LA et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas: 12-month followup. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 914 – 923
- [46] Sabel MS, Kaufman CS, Whitworth P et al. Cryoablation of early-stage breast cancer: work-in-progress report of a multiinstitutional trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 542 – 549
- [47] Pflleiderer SO, Freesmeyer MG, Marx C et al. Cryotherapy of breast cancer under ultrasound guidance: initial results and limitations. *Eur Radiol* 2002; 12: 3009 – 3014
- [48] Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC et al. Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017; 27: 3199 – 3210
- [49] Simmons RM, Ballman KV, Cox C et al. A phase II trial exploring the success of cryoablation therapy in the treatment of invasive breast carcinoma: results from ACOSOG (Alliance) Z1072. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2438 – 2445
- [50] Cazzato RL, de Lara CT, Buy X et al. Single-centre experience with percutaneous cryoablation of breast cancer in 23 consecutive nonsurgical patients. *Cardiovasc Interv Radiol* 2015; 38: 1237 – 1243
- [51] Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg* 2005; 190: 918 – 922
- [52] Tomasian A, Wallace A, Northrup B et al. Spine cryoablation: pain palliation and local tumor control for vertebral metastases. *Am J Neuroradiol* 2016; 37: 189 – 195
- [53] Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. *Cancer* 2013; 119: 1033 – 1041
- [54] Prologo JD, Passalacqua M, Patel I et al. Image-guided cryoablation for the treatment of painful musculoskeletal metastatic disease: a single-center experience. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 1551 – 1559
- [55] Li F, Wang W, Li L et al. An effective therapy to painful bone metastases: cryoablation combined with zoledronic acid. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 885 – 891
- [56] Tsoumakidou G, Too CW, Garnon J et al. Treatment of a spinal aneurysmal bone cyst using combined image-guided cryoablation and cementoplasty. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 285 – 289
- [57] Griaudze J, Gemmete JJ, Farley F. Successful treatment of a Musculoskeletal Tumor Society grade 3 aneurysmal bone cyst with N-butyl cyanoacrylate embolization and percutaneous cryoablation. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 905 – 909
- [58] Havez M, Lippa N, Al-Ammari S et al. Percutaneous image-guided cryoablation in inoperable extra-abdominal desmoid tumors: a study of tolerability and efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1500 – 1506
- [59] Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD et al. Percutaneous cryoablation of extraabdominal desmoid tumors: a 10-year experience. *Am J Roentgenol* 2016; 207: 190 – 195
- [60] Fan W, Niu L, Wang Y et al. Percutaneous computed tomography-guided cryoablation for recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma: a study of safety and efficacy. *Oncotarget* 2016; 7: 42639 – 42649
- [61] Fan WZ, Niu LZ, Wang Y et al. Initial Experience: Alleviation of Pain with Percutaneous CT-Guided Cryoablation for Recurrent Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcoma. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 1798 – 1805
- [62] McMenemy BP, Kurup AN, Johnson GB et al. Percutaneous cryoablation of musculoskeletal oligometastatic disease for complete remission. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 207 – 213
- [63] Littrup PJ, Bang HJ, Currier BP et al. Soft-tissue cryoablation in diffuse locations: feasibility and intermediate term outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24 (12): 1817 – 1825
- [64] Deschamps F, Farouil G, Ternes N et al. Thermal ablation techniques: a curative treatment of bone metastases in selected patients? *Eur Radiol* 2014; 24: 1971 – 1980
- [65] Silva RD, Kim FJ. Focal Cryotherapy in Low-Risk Prostate Cancer: Are We Treating the Cancer or the Mind? – The Cancer. *Int Braz J Urol* 2015; 41: 5 – 9
- [66] Reis LO, Carter HB. The Mind: Focal Cryotherapy in Low-Risk Prostate Cancer: Are We Treating the Cancer or the Mind? *Int Braz J Urol* 2015; 41: 10 – 14
- [67] Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ Jr et al. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004; 172: 2239 – 2243
- [68] Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int* 2012; 109: 1648 – 1654
- [69] Valerio M, Cerantola Y, Eggner SE et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017; 71: 17 – 34
- [70] Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly B et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008; 180: 559 – 564

- [71] Gangi A, Tsoumakidou G, Abdelli O et al. Percutaneous MR-guided cryoablation of prostate cancer: initial experience. *Eur Radiol* 2012; 22: 1829–1835
- [72] Overduin CG, Jenniskens SFM, Sedelaar JPM et al. Percutaneous MR-guided focal cryoablation for recurrent prostate cancer following radiation therapy: retrospective analysis of iceball margins and outcomes. *Eur Radiol* 2017; 27: 4828–4836
- [73] Figiel J, Koenig A, Hegele A et al. MRI-guided percutaneous transgluteal ablation of unilateral prostate carcinoma: initial experiences and results. *Insights into Imaging* 2018; 9 (Suppl. 1): S 228
- [74] Welch BT, Atwell TD, Nichols DA et al. Percutaneous image-guided adrenal cryoablation: procedural considerations and technical success. *Radiology* 2011; 258: 301–307
- [75] Guenette JP, Tuncali K, Himes N et al. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Head and Neck Tumors for Local Control, Preservation of Functional Status, and Pain Relief. *Am J Roentgenol* 2017; 208: 453–458
- [76] Patiutko Iul, Barkanov AI, Kholikov TK et al. The combined treatment of locally disseminated pancreatic cancer using cryosurgery. *Vopr Onkol* 1991; 37: 695–700 [Russisch]
- [77] Niu L, He L, Zhou L et al. Percutaneous ultrasonography and computed tomography guided pancreatic cryoablation: feasibility and safety assessment. *Cryobiology* 2012; 65: 301–307
- [78] Luo XM, Niu LZ, Chen JB et al. Advances in cryoablation for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 790–800
- [79] Coupal TM, Mallinson PI, Munk PL et al. CT-guided percutaneous cryoablation for osteoid osteoma: initial experience in adults. *Am J Roentgenol* 2014; 202: 1136–1139
- [80] Whitmore MJ, Hawkins CM, Prologo JD et al. Cryoablation of Osteoid Osteoma in the Pediatric and Adolescent Population. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 232–237
- [81] Cazzato RL, Garnon J, Ramamurthy N et al. Percutaneous MR-Guided Cryoablation of Morton's Neuroma: Rationale and Technical Details After the First 20 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 1491–1498
- [82] Prologo JD, Gilliland CA, Miller M et al. Percutaneous Image-Guided Cryoablation for the Treatment of Phantom Limb Pain in Amputees: A Pilot Study. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28: 24–34.e4
- [83] Cornelis F, Havez M, Labrèze C. Percutaneous cryoablation of symptomatic localized venous malformations: preliminary short-term results. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 823–827
- [84] Woolen S, Gemmete JJ. Treatment of Residual Facial Arteriovenous Malformations after Embolization with Percutaneous Cryotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 1570–1575
- [85] den Brok MH, Suttmuller RP, Nierkens S et al. Synergy between in situ cryoablation and TLR9 stimulation results in a highly effective in vivo dendritic cell vaccine. *Cancer Res* 2006; 66: 7285–7292
- [86] Mehta A, Oklu R, Sheth RA. Thermal Ablative Therapies and Immune Checkpoint Modulation: Can Locoregional Approaches Effect a Systemic Response? *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9251375
- [87] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 199–208
- [88] Redondo P, del Olmo J, López-Díaz de Cerio A et al. Imiquimod enhances the systemic immunity attained by local cryosurgery destruction of melanoma lesions. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1673–1680
- [89] den Brok MH, Suttmuller RP, Nierkens S et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity. *Br J Cancer* 2006; 95: 896–905
- [90] Levy MY, Sidana A, Chowdhury WH et al. Cyclophosphamide unmasks an antimetastatic effect of local tumor cryoablation. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 596–601
- [91] Niu L, Chen J, He L et al. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreas* 2013; 42: 1143–1149
- [92] Le Pivert PJ, Morrison DR, Haddad RS et al. Percutaneous tumor ablation: microencapsulated echo-guided interstitial chemotherapy combined with cryosurgery increases necrosis in prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2009; 8: 207–216
- [93] Benson JW. Regional chemotherapy and local cryotherapy for cancer. *Oncology* 1972; 26: 134–151
- [94] Homasson JP, Pecking A, Roden S et al. Tumor fixation of bleomycin labeled with 57 cobalt before and after cryotherapy of bronchial carcinoma. *Cryobiology* 1992; 29: 543–548
- [95] Mir LM, Rubinsky B. Treatment of cancer with cryochemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 86: 1658–1660
- [96] Li Z, Fu Y, Li Q et al. Cryoablation plus chemotherapy in colorectal cancer patients with liver metastases. *Tumour Biol* 2014; 35: 10841–10848
- [97] Xu KC, Niu LZ, He WB et al. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1430–1436
- [98] Khanevich MD, Manikhas GM, Vashkurov SM et al. Combination of vessel embolization and cryotherapy in surgical treatment of soft tissue sarcomas. *Vestn Khir Im I I Grek* 2015; 174: 39–44 [Russisch]
- [99] Burton SA, Paljug WR, Kalnicki S et al. Hypothermia-enhanced human tumor cell radiosensitivity. *Cryobiology* 1997; 35: 70–78
- [100] Niu L, Zhou L, Xu K et al. Combination of cryosurgery and Iodine-125 seeds brachytherapy for lung cancer. *J Thorac Dis* 2012; 4: 504–507
- [101] Xu K, Niu L, Mu F et al. Cryosurgery in combination with brachytherapy of iodine-125 seeds for pancreatic cancer. *Gland Surg* 2013; 2: 91–99