

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

Das Risiko persistierender Luftleckagen nach perkutaner Kryoablation und Mikrowellenablation peripherer Lungentumore

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Maya Abrishami Kashani
aus Düsseldorf

promoviert am 14. März 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. A. Bunck
2. Gutachterin: Professor Dr. med. K. Hekmat

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen:

Herr Professor Dr. med. A. Bunck und Herr Professor Dr. F. Fintelmann

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde in den Departments of Radiology des Massachusetts General Hospital und des Brigham and Womens Hospital (Boston, MA, USA) erhoben. Klinische und demographische Daten wurden von mir durch Zugriff auf die elektronische Patientenakte beider Zentren erhoben. Die Auswertung der radiologischen Bildgebung erfolgte gemeinsam mit Assistant Professor of Radiology Florian J. Fintelmann und Dr. Mark C. Murphy. Die statistische Analyse des Datensatzes wurde mittels RStudio Version 4.13.0 (R Studio Inc., Boston, MA, USA) durch mich durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Düsseldorf, den 23. November 2024

Unterschrift:

.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein tiefster und aufrichtigster Dank gilt meinen Eltern. Ihre bedingungslose Unterstützung in jeder Lebenslage war und ist das Fundament meines Weges. Ohne sie wäre diese Dissertation in keiner Weise möglich gewesen.

Darüber hinaus danke ich meinem Onkel Jak Kashani und meiner Tante Kharman Kasraei für ihre kontinuierliche Unterstützung, ihre Großzügigkeit und ihre herzliche Gastfreundschaft. Besonders schätze ich, dass ihre Tür mir stets offensteht und ich jederzeit auf ihre Hilfe zählen kann.

Mein besonderer Dank gilt ebenfalls meinen Freunden, insbesondere Jonas Böhnlein, Kayleen Shi und Anna Diop, die mich während meines Promotionsvorhabens in schwierigen Zeiten unterstützt und mir bei fachlichen Fragen stets zur Seite standen. Ebenso danke ich meinem Schwager Jonne Kamphorst für seine Hilfe bei der Anwendung des Softwareprogramms R.

Ich danke auch Prof. Karl Lamers für seine unschätzbare Hilfe bei der Beschaffung meines US-Visums. Sein Engagement hat mein Promotionsvorhaben in den USA überhaupt erst ermöglicht.

Weiterhin gilt mein Dank meinem Team in Boston für die hervorragende Zusammenarbeit und Unterstützung.

Letztlich danke ich Prof. Bunck für seine herausragende Betreuung als Doktorvater. Seine wertvollen Ratschläge und seine kontinuierliche Unterstützung haben diese Arbeit erheblich bereichert.

Vielen Dank an alle, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, Reza Abrishami Kashani und Kanako Onuki.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. Primäre Neoplasien der Lunge	11
2.2. Sekundäre Neoplasien der Lunge	11
2.3. Therapiemöglichkeiten	12
2.3.1. Chirurgische Resektion	12
2.3.2. Stereotaktische Bestrahlung	13
2.3.3. Bildgesteuerte thermische Ablationsverfahren im Überblick	13
1) Mikrowellenablation	14
2) Kryoablation	14
3. PUBLIKATION	17
3.1. Kurzzusammenfassung	30
3.1.1. Ziel	30
3.1.2. Material und Methoden	30
3.1.3. Ergebnisse	30
3.1.4. Fazit	30
4. ERGEBNISSE	31
4.1. Übersicht der Ergebnisse	31
4.1.1. PatientInnen-, Verfahrens- und Tumoreigenschaften	31
4.1.2. Komplikationen	32
4.1.3. Lokaler Tumorprogress	32
4.1.4. Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse	33
5. DISKUSSION	
5.1. Zugrundeliegende Pathophysiologie	33
5.2. Limitationen	34
5.3. Ausblick	35

6.	LITERATURVERZEICHNIS	36
7.	ANHANG	41
7.1.	Abbildungsverzeichnis	41
7.2.	Tabellenverzeichnis	45

Abkürzungsverzeichnis

CT	–	Computertomographie
HIPAA	–	Health insurance portability and accountability act
HU	–	Hounsfield units
IGTA	–	Image-guided thermal ablation
KI	–	Konfidenzintervall
LTP	–	Lokale Tumorprogression
MWA	–	Mikrowellenablation
NSCLC	–	Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
OR	–	Odds ratio
OS	–	Gesamtüberleben
PAL	–	Anhaltende Luftleckage
SCLC	–	Kleinzelliges Bronchialkarzinom

1. Zusammenfassung

Lungenkrebs ist nach wie vor die am häufigsten gestellte Krebsdiagnose weltweit und macht mit etwa 18% den größten Anteil aller Krebstodesfälle aus.¹ Weiterhin ist die Lunge das zweithäufigste Organ, in dem sich Metastasen bösartiger Tumoren entwickeln.² Die Behandlung dieser primären und sekundären Lungenneoplasien stellt eine bedeutende Herausforderung in der modernen Medizin dar. Bei PatientInnen mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) im Frühstadium (American Joint Committee on Cancer T1-2, N0) ist der derzeitige Behandlungsstandard die chirurgische Resektion. Häufig finden sich bei PatientInnen mit Lungentumoren jedoch gleichzeitig medizinische Begleiterkrankungen, die eine chirurgische Resektion unmöglich machen. Für solche HochrisikopatientInnen werden vermehrt minimalinvasive bis nichtinvasive Behandlungsoptionen eingesetzt. Diese bieten erhebliche Vorteile, darunter ein erhöhter PatientInnenkomfort durch eine mögliche Behandlung im ambulanten Umfeld und geringere Nebenwirkungen.³ Zu den häufig angewandten minimal-invasiven Methoden gehören die Kryoablation und die Mikrowellenablation (MWA). Beide Ablationsmodalitäten zielen darauf ab, Tumorgewebe lokal durch gezielte Kälte- oder Hitzeanwendung zu zerstören.⁴ Eine der Hauptkomplikationen bei diesen Verfahren sind Pneumothorax und als Folge dessen anhaltende Luftleckagen (PAL), die auftreten können, wenn die Ablationszone die Pleura einschließt.^{5,6} Solche PALs können mit erheblicher Morbidität, verlängerten Krankenhausaufenthalten und sogar Mortalität verbunden sein.⁷⁻¹³

Für die lokale Therapie peripherer Lungentumoren sprechen sich verschiedene Autoren für die Anwendung von Kryoablation im Vergleich zu der MWA aus, da das Verfahren eine analgetische Wirkung auf die parietale Pleura sowie das Weichgewebe der Brustwand hat und vor allem das Risiko von PALs geringer sein soll.¹⁴⁻¹⁹ Obwohl es in der Literatur einen Konsens über die Bevorzugung der Kryoablation bei peripheren Lungentumoren aufgrund eines geringeren Risikos für PALs zu geben scheint, fehlen noch Daten zur Unterstützung der zugrunde liegenden Hypothese.

Die vorliegende Arbeit untersucht daher die Häufigkeit von PALs infolge von Kryoablation und MWA peripherer Lungentumoren, bei der die Ablationszone die Pleura einschließt. Weiterhin erfolgt ein Vergleich beider Methoden hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit. Ziel ist dabei, eine fundierte Grundlage für die Wahl der geeigneten Ablationstechnik bei der Behandlung peripherer Lungentumoren zu schaffen.

In eine bi-institutionelle retrospektive Kohortenstudie wurden 116 PatientInnen (Durchschnittsalter, 61,1 Jahre $\pm$ 15,3; 60 Frauen) mit insgesamt 260 peripheren Lungentumoren (durchschnittlicher Durchmesser, 13,1 mm $\pm$ 7,4; durchschnittlicher Abstand zur Pleura, 3,6 mm $\pm$ 5,2) eingeschlossen, die zwischen 2006 und 2021 in insgesamt 173 Sitzungen (112 Kryoablationen, 61 MWA) an zwei nordamerikanischen akademischen medizinischen Zentren behandelt wurden. Die Definition von PAL umfasste dabei alle Luftleckagen, die länger als 24 Stunden nach der Anlage einer Thoraxdrainage bestehen blieben oder sich zu vergrößernden postprozeduralen Pneumothoraces entwickelten und die Anlage einer Thoraxdrainage notwendig machten. Die Größe der durch die Ablationszone eingeschlossene Pleuraoberfläche wurde auf CT-Bildern mittels semi-automatisierter Segmentierung quantifiziert. Wir verglichen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von PAL zwischen den Ablationsmethoden indem wir ein einfaches multivariates Modell mit Verwendung generalisierter Schätzgleichungen und einer gezielten Auswahl vordefinierter Kovariaten entwickelten. Die Zeit bis zur lokalen Tumorprogression (LTP) wurde zwischen den Ablationsmethoden unter Verwendung von Fine-Gray-Modellen verglichen, wobei der PatientInnentod als konkurrierendes Risiko betrachtet wurde.

PALs traten in 25 von 173 (15 %) aller Sitzungen auf. Die Inzidenz von PAL war signifikant niedriger nach Kryoablation (9 %) im Vergleich zur MWA (25 %) ($p = 0,006$). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines PALs, angepasst an die Anzahl der in einer Sitzung behandelten Tumoren, war nach der Kryoablation um 67 % niedriger (Odds Ratio (OR) = 0,33

[95 % Konfidenzintervall (KI), 0,14–0,82]; $p = 0,02$) im Vergleich zur MWA. Zudem war die durchschnittliche Verweildauer der Thoraxdrainage um 54 % kürzer bei der Kryoablation (Kryoablation, 1.32 ± 0.58 Tage; MWA, 3.50 ± 4.49 Tage, $p = 0,04$). Hinsichtlich der Zeit bis zur LTP gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Ablationsmethoden ($p = 0,36$).

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse zeigen, dass die Kryoablation bei peripheren Lungentumoren ein geringeres Risiko für PALs birgt als die MWA, ohne die Zeit bis zur LTP negativ zu beeinflussen. Dies bestätigt die bevorzugte Anwendung der Kryoablation gegenüber der MWA, wenn die Ablationszone die Pleura einschließt.²⁰

2. Einleitung

2.1. Primäre Neoplasien der Lunge

Lungenkrebs ist aktuell mit etwa 1,35 Millionen Fällen pro Jahr die weltweit am häufigsten diagnostizierte Krebsart (11,6% aller Fälle) und die führende Ursache für krebsbedingte Todesfälle (18,4% aller Krebstodesfälle).²¹ Trotz bedeutender Fortschritte in der Medizin bleibt die Prognose für Lungenkrebs schlecht. In den Vereinigten Staaten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich 15,6%, obwohl neue diagnostische Verfahren, verbesserte genetische Analysen, fortschrittliche Operationstechniken und innovative biologische Therapien zur Verfügung stehen. In Europa, China und Entwicklungsländern liegt die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate bei weniger als 9%. Die Inzidenzraten bei Männern sind in den letzten Jahrzehnten in den meisten Ländern zwar gesunken, bei Frauen hingegen steigen sie weiterhin an. In Entwicklungsländern ist ein relativer Anstieg der Fallzahlen zu beobachten. Ungefähr die Hälfte (49,9 %) der Fälle tritt heutzutage in Entwicklungsländern auf, während 1980 noch 69 % der Fälle in Industrieländern vorkamen.²²

Die Weltgesundheitsorganisation prognostiziert insgesamt einen weiteren Anstieg der weltweiten Todesfälle durch Lungenkrebs. Dies ist hauptsächlich auf den zunehmenden globalen Tabakkonsum zurückzuführen, insbesondere in Asien.²³

Lungenkrebs ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der das Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischer Veranlagung eine wichtige Rolle spielt. Wichtige Risikofaktoren für die Entstehung von Lungenkrebs sind Tabakkonsum, die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen wie Asbest, Arsen, Chrom und Nickel sowie Luftverschmutzung und ionisierende Strahlung.^{22,24-27} Etwa 10-15% der Lungenkrebsfälle treten bei Nie-Rauchern auf. Bei diesen spielen genetische Prädisposition und andere Umweltfaktoren eine größere Rolle.^{28,29}

Tabakkonsum gilt jedoch als Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs, und ein Großteil aller Lungenkarzinome wird den Auswirkungen des Zigarettenrauchens zugeschrieben.³⁰⁻³² Tabakrauch enthält über 60 bekannte Kanzerogene, die DNA-Schäden verursachen können. Häufige genetische Veränderungen betreffen Tumorsuppressorgene wie p53 und Onkogene wie KRAS.³³⁻³⁵ Trotz Bemühungen, das Rauchen einzudämmen, gibt es weltweit etwa 1,1 Milliarden Raucher. Bei Fortsetzung der aktuellen Trends könnte diese Zahl bis 2025 auf 1,9 Milliarden ansteigen.³⁶ Diese Entwicklungen verdeutlichen die Dringlichkeit, effektive Präventions- und Behandlungsstrategien zu entwickeln, um die globale Belastung durch Lungenkrebs zu verringern.

Lungenkrebs entsteht aus den Zellen des respiratorischen Epithels und kann in zwei große Kategorien unterteilt werden. Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) ist ein hochmaligner Tumor, der von Zellen mit neuroendokrinen Eigenschaften abstammt und in Deutschland 15% der Lungenkrebsfälle ausmacht. Das NSCLC, welches ungefähr 85% der Fälle ausmacht, wird weiter in 3 wichtige pathologische Subtypen unterteilt: das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das großzellige Karzinom. Das Adenokarzinom allein macht ungefähr 44% aller Lungenkrebsfälle aus, während das Plattenepithelkarzinom 21% und das großzellige Karzinom 5% ausmachen. In den letzten Jahrzehnten hat die Inzidenz des Adenokarzinoms stark zugenommen, und das Adenokarzinom hat das Plattenepithelkarzinom als häufigsten Typ des NSCLC abgelöst.³⁷

2.2. Sekundäre Neoplasien der Lunge

Lungenmetastasen sind eine häufige Komplikation bei Krebserkrankungen außerhalb der Lunge. Die Lunge ist aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften besonders anfällig für Metastasen: Sie erhält das gesamte Herzminutenvolumen, hat das dichteste Kapillarnetz im Körper und ist das erste Kapillarbett, das der Großteil der Lymphe nach Eintritt in das

Venensystem erreicht. Darüber hinaus besteht die Lunge aus einem feinen Netzwerk dünner Membranen, in denen sich Tumorzellen leicht verfangen können. Diese Zellen haben dann direkten Zugang zum sauerstoffreichen Luftraum der Lunge, was ihr Überleben und Wachstum begünstigt.³⁸ Weiterhin spielen verschiedene biochemische Faktoren eine wichtige Rolle, darunter VEGF, Interleukin-8 und Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1.^{39,40}

Bis zu 50% der PatientInnen, die an Krebs sterben, haben bei der Autopsie Lungenmetastasen.^{41,42} Die Häufigkeit von Lungenmetastasen variiert je nach Primärtumor. Besonders häufig sind Metastasen von Sarkomen, Keimzelltumoren und Kopf-Hals-Tumoren. Auch Kolon-, Brust- und urogenitale Karzinome metastasieren oft in die Lunge.^{42,43} Insgesamt ist die Lunge eine der häufigsten Orte für Metastasen.³⁸

2.3. Therapiemöglichkeiten

2.3.1. Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion ist derzeit die Hauptbehandlungsmethode für PatientInnen mit operablem NSCLC im Frühstadium. Im Stadium I des NSCLC liegt das Gesamtüberleben (OS) nach 5 Jahren hierbei bei 60% bis 80%, im Stadium II bei 40% bis 60%.⁴⁴⁻⁴⁶

Auch für ausgewählte PatientInnen mit pulmonalen Metastasen ist die chirurgische Resektion eine Behandlungsoption. Für die meisten KrebspatientInnen ist eine pulmonale Metastasierung ein Indikator für eine systemische Ausbreitung der Erkrankung, aber für bestimmte Tumoren und bestimmte PatientInnen ist die pulmonale Metastasierung der einzige Krankheitsherd. Bei solchen PatientInnen mit einer begrenzten Anzahl von Metastasen in der Lunge und einem Tumor mit günstigen biologischen Eigenschaften (z.B. Sarkom, Nierenzellkarzinom, kolorektales Karzinom, Mammakarzinom) kann eine Resektion die Prognose verbessern, abhängig von der Tumorgroße, der Vollständigkeit der Resektion und dem Lymphknotenstatus.⁴⁷⁻⁴⁹ Bei PatientInnen mit ausschließlich pulmonalen Metastasen eines kolorektalem Karzinoms zeigten Pfannschmidt et al. beispielsweise ein OS von über 50% nach 5 Jahren.⁵⁰

Seit den ersten am Anfang des 20. Jahrhunderts beschriebenen Lungenresektionen, galten Pneumonektomie und später Lobektomie als Standardoperationen bei Lungenkrebs.⁵¹ Eine Studie aus dem Jahr 1999 deutete darauf hin, dass über 20% der PatientInnen mit NSCLC im Stadium I oder II aufgrund von Begleiterkrankungen und einem dadurch wesentlich erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen keine Lobektomie durchführen lassen können.⁵² Solchen PatientInnen kann auch eine begrenzte Resektion angeboten werden, um die Auswirkungen auf die Lungenfunktion zu reduzieren und die Lebensqualität der PatientInnen zu erhalten. Jedoch wurde die sublobäre Resektion für NSCLC im Stadium I in einer randomisierten Studie der Lung Cancer Study Group Ende der 1980er und Anfang der 1990er Jahre mit einer dreifach erhöhten lokalen Rezidivrate in Verbindung gebracht.⁴⁵ Seit der Veröffentlichung dieser Studienergebnisse betrachten die meisten Chirurgen sublobäre Resektionen wie die Keilresektion und Segmentektomie als Kompromissoperation. Diese sollte PatientInnen vorbehalten sein, bei denen ein erhöhtes Risiko für Morbidität und Mortalität nach einer Lobektomie angenommen wird, die aber dennoch eine kleinere Lungenresektion tolerieren können.^{4,46,53} Begrenzte Resektionen werden in der Regel PatientInnen mit schlechter kardio-pulmonaler Ausgangsleistung und Tumoren < 2 cm Durchmesser angeboten. Bei PatientInnen mit kleinen Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen kann eine begrenzte Resektion mit negativem Resektionsrand zu einer lokalen Kontrolle, einem OS und einer krankheitsspezifischen Überlebensrate führen, die mit denen einer Lobektomie vergleichbar sind.^{46,53-55}

Es wird jedoch geschätzt, dass mehr als 15% aller PatientInnen und 30% derjenigen im Alter von 75 Jahren oder älter mit der Diagnose eines NSCLC im Stadium I oder II als inoperabel angesehen werden.⁵² Die medizinische Operabilität ist ein entscheidender Faktor, für den es derzeit jedoch keine allgemein anerkannten Definitionen gibt.^{56,57} Faktoren wie das Alter der

PatientInnen, die kardio-pulmonale Reserve, das Vorhandensein und der Umfang medizinischer Begleiterkrankungen sowie der allgemeine Leistungsstatus werden in die präoperative Bewertung einbezogen.⁵⁸ Neben der Bestimmung der Operabilität wird eine genaue Beurteilung der Lymphknoten als entscheidend angesehen, da das Staging der Lymphknoten sowohl die primären als auch die adjuvanten Behandlungsoptionen für die Erkrankung im frühen Stadium beeinflusst.³

2.3.2. Stereotaktische Bestrahlung

Für solche PatientInnen, die als medizinisch inoperabel gelten, war die Standard-Lokaltherapieoption für Lungenkrebs lange Zeit die externe Strahlentherapie.^{59,60} Bradley et al. berichtete beispielsweise eine 2-Jahres OS von 51% nach Bestrahlung von 56 Fällen mit Stage I NSCLC. In jüngster Zeit werden zunehmend stereotaktische Körperbestrahlungstechniken (z.B. Cyberknife, TomoTherapy, Trilogy) eingesetzt, die fortschrittliche bildgesteuerte Zielerfassung und Atemunterdrückung und/oder -steuerung nutzen, da sich zunehmend Belege für eine bessere lokale Kontrolle durch diese therapeutischen Ansätze ansammeln, bei denen höhere Dosen und weniger Fraktionen verwendet werden.⁶¹ Diese fortschrittlichen bildgesteuerten Behandlungsmethoden können mit bis zu 70 präzisen überlappenden Behandlungsfeldern die Gesamtziel-dosis erhöhen, während normales Lungengewebe geschont wird.⁶²

Obwohl die stereotaktische Körperbestrahlung eine nicht-invasive Behandlungsmethode ist, ist sie dennoch nicht frei von Komplikationen. Die Strahlungspneumonitis ist eine der häufigsten Komplikation der Strahlentherapie bei Lungenkrebs. Die Inzidenz der symptomatischen Strahlenpneumonitis nach stereotaktischer Bestrahlung von Lungentumoren liegt bei etwa 15-40%.⁶³ Die Art und Schwere der Komplikation hängt auch von der Lage des Tumors in der Lunge ab. Bei zentral gelegenen Tumoren können Schäden an den zentralen Atemwegen, der Speiseröhre und den Gefäßen auftreten, die in seltenen Fällen tödlich sein können.^{64,65} Bei peripher gelegenen Tumoren besteht das Risiko für toxische Effekte an der Thoraxwand, einschließlich Schmerzen, Rippenbrüchen sowie Schädigungen der Haut und des Plexus brachialis.⁶⁶

2.3.3. Bildgesteuerte thermische Ablationsverfahren im Überblick

Eine Alternative zu den Strahlentherapietechniken, ist die perkutane bildgesteuerte Tumorablation. Diese wird bei einer Vielzahl von soliden Tumoren angewendet, beispielsweise bei Tumoren in der Leber, Niere, Brust und Knochen.⁶⁷⁻⁷⁰ Diese Technik erwies sich auch als wichtiges Instrument bei der Behandlung von primären und sekundären Lungenneoplasien. Die bildgesteuerte thermische Ablation bietet ÄrztInnen und PatientInnen eine wiederholbare, effektive, kostengünstige und sichere Behandlung zur wirksamen Palliation und in einigen Fällen zur Heilung sowohl inoperabler primärer als auch metastatischer thorakaler Malignome, entweder vor oder gleichzeitig mit systemischer Therapie und Strahlentherapie.⁴

Aufgrund der immer früheren Erkennung von Tumoren, der Expertise im Umgang mit bildgesteuerten Punktionstechniken und der breiten Verfügbarkeit dieser Verfahren ist die lokale Ablation von Tumoren zu einer tragenden Säule der Tumorthherapie geworden. Sie wird vorwiegend von RadiologInnen angewendet, die traditionell bildgesteuerte therapeutische oder diagnostische Verfahren für KrebspatientInnen durchführen. Darüber hinaus integrieren ÄrztInnen aus den Bereichen Chirurgie, medizinische und Strahlenonkologie diese neue Behandlung in die Versorgung ihrer PatientInnen.

Die bildgesteuerte perkutane thermische Ablation umfasst verschiedene Technologien, darunter hauptsächlich die Radiofrequenzablation (RFA), die MWA und die Kryablation. Die RFA gilt als die bis heute am häufigsten evaluierte Methode zur lokalen Behandlung von Lungentumoren. Die MWA und Kryotherapie sind neuere Technologien, die sich durch Eigenschaften auszeichnen, die sie besonders interessant für die Tumorbehandlung in der Lunge machen. Denn im Gegensatz zu anderen Organen weist die belüftete Lunge eine hohe

elektrische Impedanz auf, da Luft ein thermischer Isolator ist. Aus diesem Grund kann die RFA in der Lunge selbst dann eingeschränkte Wirksamkeit haben, wenn die Elektroden korrekt im Tumor platziert sind. MWA und Kryoablation können diese inhärente Einschränkung der RFA in der belüfteten Lunge überwinden.^{71,72}

1) Mikrowellenablation

Die MWA ist eine relativ neue Technologie, die vor circa zwei Jahrzehnten erstmals eingeführt wurde.¹⁵ Sie verwendet eine Antenne, um fokussierte Energie direkt in die Lunge zu übertragen und Tumore zu zerstören. Ähnlich wie bei der RFA erzeugt die MWA durch elektromagnetische Wellen eine Erwärmung des Gewebes. Im Gegensatz zur RFA nutzt die MWA jedoch elektromagnetische Energie in einem deutlich höheren Frequenzbereich (300 MHz bis 300 GHz). Klinisch verfügbare Mikrowellenantennen arbeiten in der Regel im Frequenzbereich von 900–2450 MHz.⁷³ Die Erwärmung des Gewebes durch Mikrowellen erfolgt durch die Induktion kinetischer Energie in den umgebenden Wassermolekülen. Aufgrund ihrer Elektronenkonfiguration haben Wassermoleküle stark polare Eigenschaften und fungieren als kleine elektrische Dipole, wobei die negativen Ladungen bevorzugt um den Sauerstoffkern lokalisiert sind. Das schnell wechselnde elektrische Feld der Mikrowellen bewirkt, dass sich die Wassermoleküle rasch drehen, um sich mit den elektromagnetischen Ladungen entgegengesetzter Polarität auszurichten. Diese rotierenden Wassermoleküle interagieren mit benachbarten Geweben und übertragen dabei einen Teil ihrer kinetischen Energie. Der stattfindende Energietransfer führt dann zu einer lokalen Hyperthermie des Gewebes.⁴ Der wesentliche Unterschied zwischen Mikrowellen- und Radiofrequenz-Erwärmung besteht darin, dass die Erwärmung bei Mikrowellen in einem Volumen um die Mikrowellenantenne herum erfolgt, während die Radiofrequenz-Erwärmung auf Bereiche mit hoher Stromdichte beschränkt ist. Denn Radiofrequenz-Erwärmung erfordert einen elektrisch leitfähigen Pfad, während Mikrowellen dies nicht tun; Mikrowellen sind in der Lage, sich durch Materialien mit geringer oder keiner Leitfähigkeit zu verbreiten. Das bedeutet, dass Gewebe mit geringer Leitfähigkeit den Stromfluss durch Radiofrequenz hemmen, aber eine bessere Ausbreitung von Mikrowellen ermöglichen. Mikrowellenenergie hingegen kann auch durch Gewebe mit hoher elektrischer Impedanz, wie bspw. die Lunge, durchdringen.⁷⁴

Dies ermöglicht es mit MWA größere Ablationszonen zu erzeugen, die weniger anfällig für den sogenannten Heat-Sink-Effekt sind.⁷³⁻⁷⁵ Letztere Eigenschaft ist besonders vorteilhaft bei der Behandlung von Läsionen in der Nähe großer Blutgefäße, da sie das Risiko von verbleibendem Tumorgewebe und lokalem Tumorwachstum verringert. Darüber hinaus führen die größeren Ablationszonen dazu, dass weniger Antennen benötigt werden, um große Tumoren zu behandeln. Dies, zusammen mit kürzeren Eingriffszeiten, verringert die Komplikationsrate und verbessert den PatientInnenkomfort.⁷⁶

2) Kryoablation

Die Anwendung der Kryotherapie in der klinischen Praxis geht bis ins 19. Jahrhundert zurück. Bereits vor 1850 wurden Salzlösungen auf Temperaturen zwischen -18 und -24 °C herabgekühlt und zur Behandlung von oberflächlichen Tumoren eingesetzt.⁷⁷ Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde Trockeneis mit einer Temperatur von -78,5 °C eingeführt, was zu einer erheblichen Ausweitung der Anwendung, insbesondere in der Dermatologie, führte.⁷⁸ Der Beginn der modernen Kryotherapie wurde durch die kommerzielle Verfügbarkeit von flüssigem Stickstoff mit einer Temperatur von bis zu -196°C eingeleitet. Die Entwicklung verschiedener Applikatoren machte es zudem möglich, tiefere Gewebeschichten zu behandeln.⁷¹

In den 1990er Jahren gewann die Kryotherapie durch den Einsatz moderner Bildgebungstechnologien und der Optimierung von Applikatoren weiter an klinischer Bedeutung. Die in der interventionellen Radiologie eingesetzten, bildgesteuerten Kryotherapiesysteme nutzen den Joule-Thomson-Effekt. Dieser Effekt beschreibt, wie Gase wie Argon bei schneller Expansion stark abkühlen (bis zu -185 °C). Die verwendeten

Kryoablationssysteme leiten Gas unter hohem Druck in einen Applikator, wo es sich in einer Expansionskammer schnell ausdehnt und die Kälte im Gewebe gezielt freisetzt. Diese Technik wird als Kryoablation bezeichnet.⁷¹

Die Art und das Ausmaß der Gewebereaktion hängen von der Schwere der Kälteschädigung ab. Diese wird maßgeblich durch die Anwendung wiederholter Gefrier- und Auftauvorgänge sowie durch die erreichten Temperaturen gesteuert. Der Gesamtschaden durch Kälte ist dabei eine Mischung aus direkten und indirekten Effekten.

Die Anwendung von Kälte führt zunächst zur Bildung von extrazellulären Eiskristallen. Durch eine Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts bewegt sich Wasser aus dem intrazellulären Raum in das Interstitium, was zu Dehydration und anfänglicher Zellschädigung führt. Dieser Prozess ist zumindest teilweise reversibel. Wenn das Gefrieren jedoch sehr schnell erfolgt, verbleibt ein Großteil der Flüssigkeit intrazellulär, da nicht genügend Zeit für osmotische Prozesse bleibt, was zur Bildung von intrazellulären Eiskristallen führt. Diese haben eine destruktive Wirkung auf die Zellmembran und Zellorganellen. Während des Auftauens fließt Wasser aus dem hypotonen Interstitium in die Zellen zurück, was zu weiterer Zellschädigung oder sogar zum Platzen der Zellen führen kann. In einem zweiten Gefrierprozess steht daher mehr intrazelluläres Wasser für die Bildung besonders tödlicher intrazellulärer Eiskristalle zur Verfügung.⁷⁹

Ein weiterer relevanter Faktor ist der Zusammenbruch der Blutversorgung auf mikrovaskulärer Ebene aufgrund von Schäden an der Gefäßwand infolge von Eisbildung im Endothel. Nach dem Auftauprozess kommt das geschädigte Endothel mit Thrombozyten in Kontakt, was zur Bildung von Thromben und somit zu lokaler Ischämie führt. Darüber hinaus trägt die erhöhte Kapillarpermeabilität, die durch den Gefäßschaden und Gewebeswellung verursacht wird, zur Ischämie bei.⁸⁰

Auch die Apoptose wurde als ein wichtiger Mechanismus für die lokale Kryoablation anerkannt, insbesondere in der Peripherie der Ablationszone. Dabei wurde eine Schädigung der Mitochondrien durch die Aktivierung von Caspase-3 und das Bax-Protein festgestellt.⁸¹

Die Empfindlichkeit verschiedener Gewebe gegenüber Kälte variiert stark. Eine einmalige Kryoablation mit einer Temperatur von -40 °C bis -60 °C kann Gewebe vollständig zerstören, dies ist jedoch bei einer Temperatur von -20 °C nicht der Fall. Gewebeunterschiede haben bei Temperaturen um -20 °C einen größeren Einfluss auf die Wirksamkeit der Ablation. Beispielsweise sterben Osteozyten in diesem Temperaturbereich definitiv ab, während Gewebe aus einer gesunden Leber, Niere oder Prostata eine einmalige Anwendung dieser Temperatur überleben kann. Weiterhin haben Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen eine höhere und variable Resistenz gegen Kälte.⁸²

Das Ausmaß der oben genannten Effekte und somit die Wirksamkeit der Kryoablation können durch die Geschwindigkeit, Dauer und Anzahl der Gefrier- und Auftauvorgänge beeinflusst werden. Nach aktuellem Kenntnisstand ist die Anwendung von mindestens zwei Gefrier-Auftau-Zyklen mit schnellem Gefrieren und langsamem Auftauen besonders effektiv.⁸³ Die Eiskugel erreicht nach 10 bis 15 Minuten ihre maximale Größe. Der Gefriervorgang sollte deshalb mindestens 10 Minuten dauern. Die 0 °C-Isotherme entspricht der Grenze des in der Computertomographie sichtbaren Eisballs, jedoch nicht der Grenze des effektiven Ablationsbereichs. Somit ist zu beachten, dass der Umriss des Eisballs über die Grenzen des zu behandelnden Bereichs hinausreicht. Wenn der Eisball die zu behandelnde Läsion um mindestens 5 bis 8 mm überschreitet, erreicht die -20 °C Isotherme die gesamte Läsion.⁷¹

Ein Nachteil der Kryoablation sind die hohen Kosten für Sonden und Gase. Jede Sonde hat eine begrenzte Reichweite im Gewebe, weshalb oft mehrere Sonden benötigt werden, was im deutschen DRG-System nicht abgedeckt ist. Zudem kann die Kryoablation in seltenen Fällen durch die plötzliche Freisetzung von intrazellulären Inhalten zu einem Kryoschocksyndrom, einer systemischen inflammatorischen und vasoaktiven Reaktion, führen.⁷¹ Weiterhin birgt die Kryoablation ein erhöhtes Blutungsrisiko. Obwohl Lungenblutungen nach der Kryoablation in der Regel selbstlimitierend sind, gibt es Fallberichte über unkontrollierbare Blutungen, die zum Tod führten.¹⁴

Vorteile der Kryotherapie sind die Möglichkeit der Anwendung unter lokaler Anästhesie, da die Kälte an sich bereits anästhetische Eigenschaften besitzt. Weiterhin ermöglicht die fehlende Interferenz mit Bildgebungsverfahren die kontinuierliche Darstellung des Eisballs. Zusätzliche theoretische Vorteile sind die Erhaltung von Fibroblasten, die oft die primäre Gewebestruktur bewahren und somit eine Matrix für die Heilung schaffen. Eine Heilung, wenn auch oft verzögert, ist sogar bei der Ablation von Nerven möglich, sofern die Nervenscheide erhalten bleibt.^{84,85} Die ausgeprägten immunstimulierenden Effekte der Kryoablation im Vergleich zu anderen Ablationstechniken können ebenfalls als Vorteil angesehen werden. Zudem ermöglichen mehrere unabhängige Sonden eine flexible Behandlung.⁷¹

Weiterhin wird in der verfügbaren Literatur bei der Auswahl einer geeigneten perkutanen Ablationsmethode die Kryoablation gegenüber der MWA für periphere Lungentumoren empfohlen, da nicht nur ein analgetischer Effekt auf die parietale Pleura und das Weichgewebe der Brustwand besteht, sondern ein geringeres Risiko für Luftleckagen vermutet werden.¹⁴⁻¹⁹

Allerdings fehlen Daten, die diese Vermutung stützen. Ziel dieser bi-institutionellen Kohortenstudie war es, retrospektiv die Inzidenz von anhaltenden Luftleckagen nach Kryoablation im Vergleich zu MWA bei peripheren Lungentumoren zu vergleichen, wenn die Ablationszone die Pleura einschließt. Gleichzeitig wurde die Zeit bis zum lokalen Tumorprogress zwischen den verschiedenen Ablationsmethoden verglichen.

3. Publikation



Risk of persistent air leaks following percutaneous cryoablation and microwave ablation of peripheral lung tumors

Maya Abrishami Kashani^{1,2,3} · Mark C. Murphy¹ · Jonathan A. Saenger^{1,4} · Maria M. Wrobel¹ ·
Ismail Tahir¹ · Sofiane Mrah¹ · Stefan Ringer¹ · Alexander C. Bunck³ · Stuart G. Silverman⁵ · Paul B. Shyn⁵ ·
Dessislava A. Pachamanova^{6,7} · Florian J. Fintelmann¹

Received: 4 May 2022 / Revised: 13 January 2023 / Accepted: 8 February 2023 / Published online: 9 March 2023
© The Author(s), under exclusive licence to European Society of Radiology 2023

Abstract

Objectives To compare the incidence of persistent air leak (PAL) following cryoablation vs MWA of lung tumors when the ablation zone includes the pleura.

Methods This bi-institutional retrospective cohort study evaluated consecutive peripheral lung tumors treated with cryoablation or MWA from 2006 to 2021. PAL was defined as an air leak for more than 24 h after chest tube placement or an enlarging postprocedural pneumothorax requiring chest tube placement. The pleural area included by the ablation zone was quantified on CT using semi-automated segmentation. PAL incidence was compared between ablation modalities and a parsimonious multivariable model was developed to assess the odds of PAL using generalized estimating equations and purposeful selection of predefined covariates. Time-to-local tumor progression (LTP) was compared between ablation modalities using Fine-Gray models, with death as a competing risk.

Results In total, 260 tumors (mean diameter, 13.1 mm ± 7.4; mean distance to pleura, 3.6 mm ± 5.2) in 116 patients (mean age, 61.1 years ± 15.3; 60 women) and 173 sessions (112 cryoablations, 61 MWA) were included. PAL occurred after 25/173 (15%) sessions. The incidence was significantly lower following cryoablation compared to MWA (10 [9%] vs 15 [25%]; $p = .006$). The odds of PAL adjusted for the number of treated tumors per session were 67% lower following cryoablation (odds ratio = 0.33 [95% CI, 0.14–0.82]; $p = .02$) vs MWA. There was no significant difference in time-to-LTP between ablation modalities ($p = .36$).

Conclusions Cryoablation of peripheral lung tumors bears a lower risk of PAL compared to MWA when the ablation zone includes the pleura, without adversely affecting time-to-LTP.

Key Points

- The incidence of persistent air leaks after percutaneous ablation of peripheral lung tumors was lower following cryoablation compared to microwave ablation (9% vs 25%; $p = .006$).
- The mean chest tube dwell time was 54% shorter following cryoablation compared to MWA ($p = .04$).
- Local tumor progression did not differ between lung tumors treated with percutaneous cryoablation compared to microwave ablation ($p = .36$).

Keywords Cryoablation · Microwaves · Lung neoplasms · Pleura · Pneumothorax

✉ Florian J. Fintelmann
fintelmann@mgh.harvard.edu

¹ Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

² University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

³ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany

⁴ Faculty of Medicine, Sigmund Freud University, Vienna, Austria

⁵ Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

⁶ Division of Mathematics and Science, Babson College, Wellesley, MA, USA

⁷ Sloan School of Management, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA

Abbreviations

CI	Confidence interval
HU	Hounsfield units
IGTA	Image-guided thermal ablation
LTP	Local tumor progression
MWA	Microwave ablation
OR	Odds ratio
PAL	Persistent air leak

Introduction

Thermal and mechanical injury associated with image-guided thermal ablation (IGTA) of lung tumors can cause an abnormal communication of alveoli or airways with the pleural space resulting in an air leak [1]. Air leaks have been linked to heat-based IGTA when the ablation zone includes part of the pleura [1–6]. While most air leaks resolve spontaneously, some persist for more than 24 h due to a fistula between the pleura and the alveoli or bronchial tree [7, 8]. Persistent air leaks are associated with significant morbidity, prolonged hospital length of stay, and mortality [2, 7, 9, 10].

When selecting a percutaneous thermal ablation modality, cryoablation has been recommended over heat-based microwave ablation (MWA) for peripheral lung tumors due to a purported lower risk of air leaks and the analgesic effect on the parietal pleura and chest wall soft tissues [5, 11–15]. However, data supporting this recommendation are lacking.

The purpose of this bi-institutional cohort study was to retrospectively compare the incidence of persistent air leak (PAL) following cryoablation vs MWA of peripheral lung tumors when the ablation zone includes the pleura.

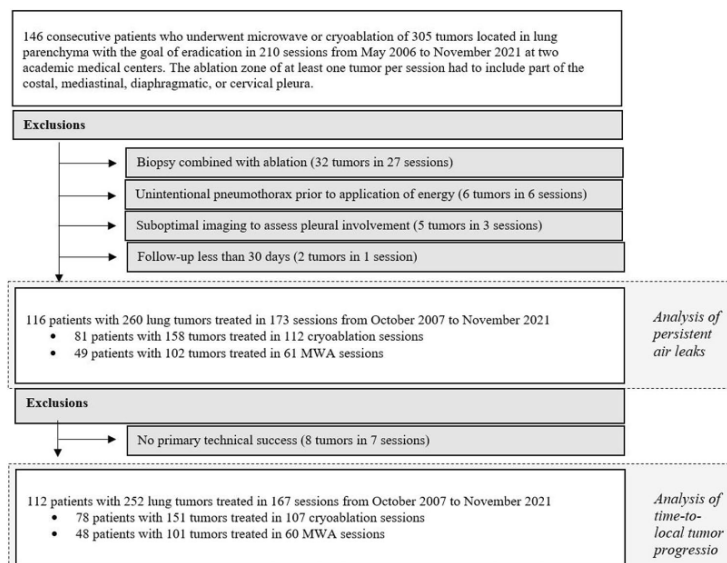
Materials and methods

This HIPAA-compliant retrospective cohort study was approved by the institutional review board and the need for informed consent was waived.

Patient selection

We reviewed prospectively maintained registries at two academic medical centers (Massachusetts General Hospital, Brigham and Women's Hospital) of percutaneous thermal lung ablations performed between May 2006 and December 2021. Ninety tumors in 37 patients were part of prior investigations which focused on different aspects [16, 17]. We included consecutive sessions of percutaneous cryoablation or MWA targeting one or more lung tumors with the goal of eradication (Fig. 1). In each session, at least one ablation zone had to include part of the pleura. Sessions were excluded if a needle biopsy was performed together with the ablation, if an unintentional pneumothorax occurred before the application of energy, if pleural contact with the ablation zone could not be determined due to bleeding or image artifacts, or if

Fig. 1 Flowchart shows study inclusion and exclusion criteria. Fifteen patients underwent both cryoablation and microwave ablation in separate sessions. MWA = microwave ablation



follow-up was less than 30 days. Included intraprocedural pneumothoraxes for all cryoablation sessions and MWA sessions targeting a single lesion occurred prior to applicator removal. For MWA sessions targeting multiple lesions with a single applicator, included intraprocedural pneumothoraxes occurred either prior to or following applicator removal.

Outcome measures

The primary outcome was the incidence of PAL within 30 days after each ablation session. PAL was defined as an air leak for more than 24 h after chest tube placement or an enlarging postprocedural pneumothorax (unintentional or intentional) requiring chest tube placement. Air leak after chest tube placement was defined as air bubbles in the water seal chamber of the chest drainage system. A pneumothorax was categorized as enlarging if the report of consecutive portable upright chest radiographs concluded that a preexisting pneumothorax had increased in size. Criteria for chest tube placement at both institutions were a moderate to large pneumothorax or respiratory distress caused by a pneumothorax.

Secondary outcomes were chest tube dwell time, hospital length of stay, and time-to-local tumor progression (LTP). LTP was defined as reappearing viable tumor provided that at least one contrast-enhanced follow-up study did not reveal a residual viable tumor at the ablative margin [18]. Time-to-LTP was only analyzed for tumors treated with primary technical success.

Data collection and image analysis

We abstracted the incidence, time of onset, and duration of pneumothorax, chest tube placement and dwell time, air leak, and hospital length of stay from each center's registry. A board-certified thoracic radiologist not involved with the ablation procedures reviewed procedural images and serial post-procedure chest radiographs of all instances of enlarging postprocedural pneumothorax requiring chest tube placement to confirm that the air gap enlarged at least 2 cm prior to chest tube placement.

The registry also included age, sex, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, smoking history, treatment history (prior lung resection or thoracotomy, systemic therapy), treatment goal (eradication, debulking, palliation), histology, axial tumor dimensions, tumor location, procedural characteristics (anesthesia type and ventilation strategy, number of probes, probe type, treatment protocol, number of tumors, concurrent needle biopsy). Fully automated lung densitometry of pretreatment diagnostic chest CT scans was performed using the Chest Imaging Platform extension of 3D Slicer (version 4.13.0) [19].

A trained analyst (M.A.K., one year of experience in lung ablation research), measured the longest axial tumor

diameter and shortest distance to pleura on planning CT images using electronic calipers and lung window settings (width, 1500 HU; level, −600 HU). The analyst also measured the total length of aerated lung traversed by probes and categorized the pleural area included by ablation zones as costal, mediastinal, diaphragmatic, or cervical (Fig. 2). The pleural area included by ablation zones was quantified using the open-source software package 3D Slicer (version 4.13.0) on lung window settings (width, 1500 HU; level, −600 HU). For cryoablation, the ablation zone was defined as the predicted −20 °C isotherm in relation to the probe tip as per the manufacturer manual [20, 21] and visualized by superimposing a spherical 3D object onto intraprocedural CT images (Fig. 3). For MWA, the ablation zone was defined as peritumoral ground glass and visualized by segmenting CT images obtained within 10 min after MWA with a lower threshold of −600 HU; no upper threshold was used [22, 23]. For sessions with multiple probes, the total (summed) length of aerated lung traversed, and the total (summed) pleural area included by ablation zones was calculated. Measurements were verified and corrected as necessary by a board-certified radiologist with 2 years of experience (M.C.M.). All measurements were repeated for 10% of randomly selected cases by the analyst and a secondary analyst (J.A.S., 1 year of experience in lung ablation research) to assess inter- and intrareader agreement. Procedure time was defined as the time between the localizer image and the last intraprocedural CT acquisition.

Primary technical success, LTP, and prior ipsilateral lung resection or thoracotomy were assessed by a board-certified radiologist with 2 years of experience (M.C.M.) who was blinded to outcomes and not involved in the ablation procedures. Primary technical success was defined as the completion of the planned ablation protocol and tumor coverage with a margin of at least 5 mm from the tumor edge to the edge of the ablation zone [18].

Patient evaluation and ablation procedure

Patients were referred for ablation following evaluation by thoracic surgery, interventional radiology, radiation oncology, and medical oncology. Potential ablation targets were observed for at least 3 months to ensure that nodules did not decrease in size or increase in number. The diagnosis of lung metastases was established either by biopsy or based on new and enlarging lung nodules on CT in patients who had undergone resection of lung metastases or known metastases in other organs. Ablations were performed by one of 7 fellowship-trained radiologists with 2–12 years of experience. The ablation modality (cryoablation, MWA) was based on operator preference. Depending on comorbidities and technical considerations, moderate sedation, monitored anesthesia care, or general endotracheal anesthesia was used.

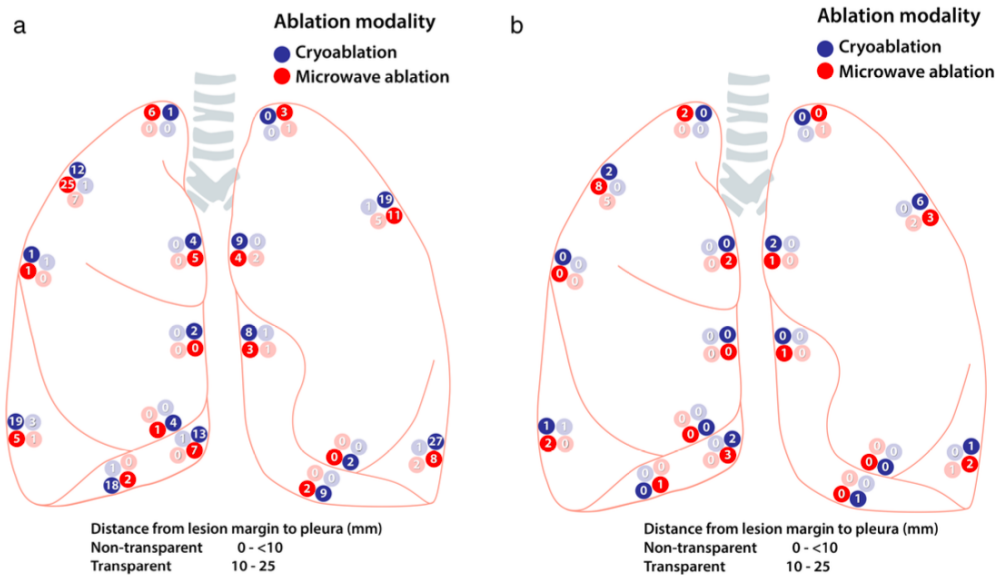


Fig. 2 Location of lung tumors included in the study in relation to lobe and pleura. **a** Distribution of all tumors. **b** Distribution of the subset of tumors that resulted in a persistent air leak. Numbers in circles represent tumors treated with cryoablation (blue) and microwave

ablation (red). Transparency encodes the distance from the tumor margin to the pleura with a distance of 0 to <10 mm in non-transparent circles and a distance of 10 to 25 mm in transparent circles

Patients were placed in either prone, supine, or lateral decubitus position on the table of a CT scanner (LightSpeed [GE Healthcare] or Sensation Open [Siemens Healthineers]). Only one lung was treated per session. Under sterile precautions and local anesthesia, one or more applicators were introduced percutaneously under CT guidance. A single applicator was used during all MWA sessions, whereas one or more applicators were used during cryoablation sessions. One or more 22-gauge fine needles were placed to guide insertion in some cases. Applicator type and number, percutaneous entry route, and MWA treatment protocol were based on tumor size, number, and location. MWA was performed using the 2.45 GHz AMICA system (HS Hospital Service S.P.A.), 915 MHz MicroTherm X system (Siemens Healthineers), or 2.45 GHz Certus 140 system (Johnson and Johnson) using a 14- or 16-gauge AMICA (HS Hospital Service S.P.A.), 16-gauge SynchroWave® ST (Siemens Healthineers) or 17-gauge NEUWAVE™ PR XT (Johnson and Johnson) antennae. Cryoablations were performed using the Visual ICE system (Boston Scientific) or the Cryocare® (Siemens Healthineers) system using 14-gauge (IceForce 2.1 CX, IcePearl 2.1 CX), 17-gauge (IceRod 1.5 CX, IceSphere 1.5 CX, Boston Scientific), PERC-24 or PERC-17 probes (Siemens Healthineers). Of 129 cryoablations, 98

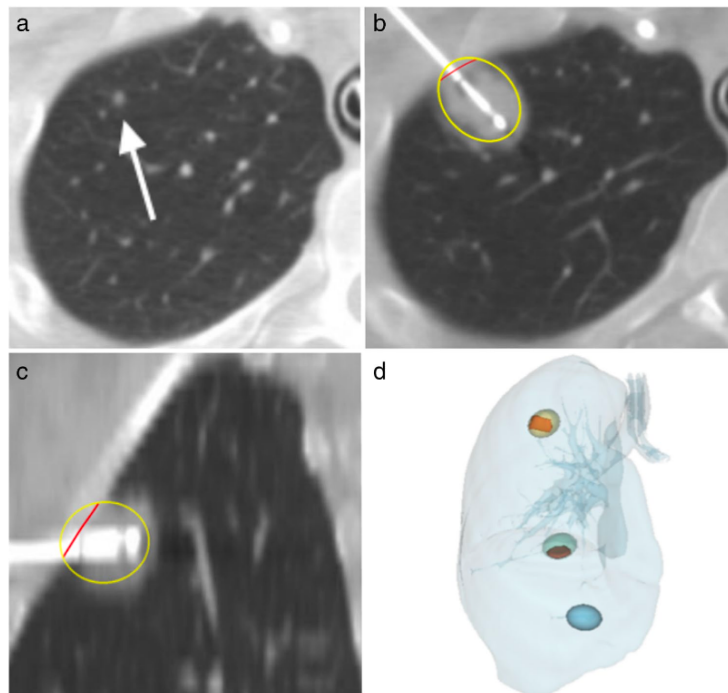
were performed with a triple freeze protocol and 30 with a dual freeze protocol. After the last freeze and before probe removal, either a passive thaw or a 0.5–5-min active thaw was applied. No track ablation was performed following MWA. In 20 sessions, a pneumothorax was intentionally created to ensure the protection of the heart, nerves, and parietal pleura. Post ablation, patients were routinely admitted for overnight observation at one institution. At the other institution, 7 patients were discharged on the same day.

Statistical analysis

We calculated inter- and intraclass correlation coefficients to determine inter- and intrareader agreement for the longest axial tumor diameter, the shortest distance to pleura, the total length of aerated lung traversed by probes, and the total pleural area included by ablation zones.

To explore risk factors for the incidence of PAL, we defined 11 candidate variables a priori on the basis of clinical experience and existing literature: ablation modality (explanatory variable), age, sex, number of targeted tumors, number of pleural punctures, number of pleural puncture sites included by ablation zones, total length of aerated lung traversed by applicators, ventilation strategy,

Fig. 3 A 33-year-old male who underwent percutaneous cryoablation of colorectal carcinoma metastases in the right upper lobe, right middle lobe, and right lower lobe. **a** Axial planning image obtained at the beginning of the procedure demonstrating a metastasis (arrow). **b**, **c** Axial (**b**) and sagittal (**c**) CT images show the -20°C isotherm (yellow) of the right upper lobe ablation zone in relation to the ablation probe and the included pleural area (red line). **d** 3D visualization of pleural area (red) included by the -20°C isotherms during cryoablation of the right upper lobe, right middle lobe, and right lower lobe metastases. Note that the right lower lobe tumor (blue) was not included in the study because the ablation zone did not include the pleura



total pleural area included by ablation zones, absence of prior ipsilateral lung resection or thoracotomy, chemotherapy within six weeks prior to ablation [1, 4, 6, 24, 25].

Because some patients underwent multiple sessions for the treatment of unique lung tumors, we explored associations of each candidate variable with the outcome using generalized estimating equations with an independent working covariance structure. We developed a parsimonious multivariable model using a purposeful selection approach as described by Bursac et al. [26, 27], followed by bootstrap resampling with 10,000 replicates [28, 29].

We used Fine-Gray models to estimate the association between the time-to-LTP and ablation modality on a per-tumor basis [30]. We included death as a competing risk and accounted for within-patient correlations using clustering. Patients without evidence of death based on the review of the electronic health record and online obituaries were censored at either the time of last contact or December 08, 2021, whichever occurred first.

A p value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. All analyses were performed using R Software Version 4.13.0 (Foundation for Statistical Computing) and supervised by D.A.P.

Results

Patient, procedural, and tumor characteristics

Of 305 lung tumors treated in 210 sessions in 146 patients, we excluded 28 ablation sessions that were combined with biopsy, 6 sessions due to the development of unintentional pneumothorax prior to application of energy (3 cryoablation, 3 MWA), 3 sessions due to suboptimal imaging to assess pleural involvement and 1 session due to follow-up less than 30 days (Fig. 1). A total of 260 lung tumors treated in 173 sessions (112 cryoablation, 61 MWA) in 116 patients (mean age, $63.8 \text{ years} \pm 12.4$; 60 women) were included (Table 1). There was no significant difference between the groups regarding the 15th percentile of lung attenuation (median -893 HU vs -897 HU ; $p = 0.14$). Fifteen patients underwent both cryoablation and MWA in separate sessions. After exclusion of eight tumors ablated without primary technical success, we assessed LTP in a subset of 252 tumors treated in 167 sessions (107 cryoablation, 60 MWA) in 112 patients (Fig. 1).

While the longest axial tumor diameter did not differ between cryoablation and MWA, tumors treated with

Table 1 Procedural details and characteristics of 116 patients with 260 lung tumors treated with the intent of eradication in 112 cryoablation and 61 microwave ablation sessions, stratified per ablation session

Characteristic	All sessions (n = 173)	Cryoablation sessions (n = 112)	MWA Sessions (n = 61)	p ^a
Female sex	94 (54)	60 (54)	34 (56)	.80
Age at treatment (y), median [Q1, Q3]	65 [53, 71]	63 [50, 70]	65 [58, 71]	.12
ECOG performance status				.76
0	68 (39)	43 (38)	25 (41)	
≥ 1	105 (61)	69 (62)	36 (59)	
Smoking status				.29
Never smoker	67 (39)	47 (42)	20 (33)	
Former smoker	97 (56)	61 (54)	36 (59)	
Active Smoker	9 (5)	4 (4)	5 (8)	
15 th percentile of lung attenuation value [Q1, Q3]	-893 [-912, -873]	-893 [-910, -873]	-897 [-918, -876]	.14
Pack years, median [Q1, Q3]	1.50 [0, 12.5]	1.50 [0, 10.6]	3.00 [0, 15.0]	.30
Diagnosis				.33
Non-small cell lung cancer	32 (18)	18 (16)	14 (23)	
Lung metastases from extrathoracic primary	141 (82)	94 (84)	47 (77)	
Chemotherapy within 6 weeks prior to ablation	13 (8)	9 (8)	4 (7)	.75
Prior ipsilateral lung resection or thoracotomy	73 (42)	53 (47)	20 (33)	.07
No. of targeted tumors, median [Q1, Q3]	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 2.0]	.23
1	100 (58)	61 (54)	39 (64)	
2–3	56 (32)	43 (38)	13 (21)	
> 3	17 (10)	8 (7)	9 (15)	
Total no. of pleural punctures, median [Q1, Q3]	2.0 [1.0, 3.0]	2.0 [2.0, 4.0]	1.0 [1.0, 2.0]	.08
1	57 (33)	22 (20)	35 (57)	
2–3	49 (28)	37 (33)	12 (20)	
> 3	67 (39)	53 (47)	14 (23)	
Total no. of applicators per session, median [Q1, Q3]	2 [1.0, 3.0]	2 [2.0, 3.0]	1 [1.0, 1.0]	<.001
No. of pleural punctures included by the ablation zone, median [Q1, Q3]	1.0 [0.0, 1.0]	0.0 [0.0, 1.0]	1.0 [0.0, 1.0]	.84
0	82 (47)	57 (51)	25 (41)	
1–2	76 (44)	45 (40)	31 (51)	
≥ 3	15 (9)	10 (9)	5 (8)	
Total length of aerated lung traversed by applicator (mm), median [Q1, Q3]	93.0 [49.9, 158.0]	107.0 [62.0, 188.0]	63.9 [40.9, 134.0]	.08
Location(s) of pleura included by the ablation zone*				
Costal	151	93	58	.03
Diaphragmatic	32	26	6	.03
Mediastinal	60	41	19	.48
Cervical	9	1	8	.009
Pleural area included by the ablation zone (cm ²), median [Q1, Q3]	7.1 [3.6, 12.7]	7.3 [4.7, 12.6]	6.4 [2.3, 13.1]	.93
Ventilation Support				0.012
None/Spontaneous breathing	64 (37)	35 (31)	29 (48)	
HFJV	29 (16)	28 (25)	1 (2)	
Positive pressure other than HFJV	80 (46)	49 (44)	31 (51)	
Total procedure time (min), median [Q1, Q3]	103.0 [80.0, 135.0]	111.0 [85.0, 156.0]	89.0 [61.0, 114.0]	<.001

Note— Unless otherwise indicated, values represent the number of ablation sessions followed by the percentage of ablation sessions in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HFJV, high-frequency jet ventilation; Q1, first quartile; Q3, third quartile

^aBased on estimating modeling parameters with generalized estimating equations; boldface indicates that *p* value is statistically significant at *p* < .05

*Ablation zone could contribute to more than one pleural location

cryoablation were significantly closer to the pleura (median 0 mm vs 4 mm; $p < 0.001$) (Fig. 2, Table 2). High-frequency jet ventilation was more frequently used for cryoablations and cryoablation procedure times were longer (Table 1). Primary technical success did not differ significantly between ablation modalities and was achieved for 252 of 260 (97%) tumors, including 151 of 158 (96%) that underwent cryoablation and 101 of 102 (99%) that underwent MWA. The average cryo-probe was 15.8 gauge, and the average MWA antenna was 15.9 gauge. The cryoablation zone did not manifest as focal consolidation following the third freeze in 3 of 112 instances (3%).

Inter- and intraclass correlation coefficients for the measurements of pleural area included by the ablation zone were excellent: the interclass correlation coefficient was 0.91 (95%

CI, 0.67–0.97) and the intraclass correlation coefficient was 0.95 (95% CI, 0.87–0.98). Inter- and intraclass correlation coefficients for the measurements of the longest axial tumor diameter, the shortest distance to pleura, the total length of aerated lung traversed by probes ranged from 0.85 to 0.98 (mean, 0.92).

Incidence of pneumothorax, persistent air leak, chest tube placement, chest tube dwell time, and hospital length of stay

An intentional intraprocedural pneumothorax was created in 13 of 112 (12%) cryoablations and 7 of 61 (11%) MWA sessions ($p = 0.98$). An unintentional intraprocedural

Table 2 Procedural details and characteristics of 260 lung tumors in 116 patients treated with 112 cryoablation and 61 microwave ablation sessions, stratified per ablated tumor

Characteristic	Overall (<i>n</i> = 260)	Cryoablation (<i>n</i> = 158)	MWA (<i>n</i> = 102)	<i>p</i> ^a
Maximum axial tumor diameter (mm), mean ± SD	13.1 ± 7.44	13.2 ± 8.08	12.8 ± 6.37	.69
≤ 2 cm	223 (86)	134 (85)	89 (87)	
> 2 cm	37 (14)	24 (15)	13 (13)	
Distance to pleura (mm), median [Q1, Q3]	0.0 [0.0, 6.0]	0.0 [0.0, 4.0]	4.0 [0.0, 9.0]	< .001
Tumor location				< .001
Right upper lobe	61 (23)	18 (11)	43 (42)	
Right middle lobe	10 (4)	8 (5)	2 (2)	
Right lower lobe	70 (27)	55 (35)	15 (15)	
Left upper lobe	56 (22)	31 (20)	25 (25)	
Left lower lobe	63 (24)	46 (29)	17 (17)	
Histology				
Metastatic sarcoma	63 (24)	44 (28)	19 (19)	
Metastatic colorectal carcinoma	50 (19)	28 (18)	22 (22)	.46
Non-small cell lung cancer	40 (15)	23 (15)	17 (17)	.43
Metastatic neck and salivary gland carcinoma	15 (6)	8 (5)	7 (7)	.20
Other	92 (35)	55 (35)	37 (36)	.51
Cryoablation				
Final thaw mode				
Passive thaw	...	66 (42)	...	...
Active thaw/track ablation	...	92 (58)	...	...
Cryoablation protocol				
Dual freeze	...	30 (19)	...	...
Triple freeze	...	128 (81)	...	...
Total freeze time (min), median [Q1, Q3]	...	20.0 [20.0, 25.0]	...	...
Microwave ablation				
Maximum wattage, median [Q1, Q3]	...	...	40.0 [40.0, 60.0]	...
Duration of heat application (min), median [Q1, Q3]	...	...	6.00 [5.00, 10.0]	...
Primary technical success	252 (97)	151 (96)	101 (99)	.06

Note— Unless otherwise indicated, values represent the number of ablation sessions followed by the percentage of ablation sessions in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding

Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation

^aBased on estimating modeling parameters with generalized estimating equations; boldface indicates that *p* value is statistically significant at $p < .05$

pneumothorax occurred during 17 of 112 (15%) cryoablation and 20 of 61 (33%) MWA sessions ($p=0.007$) (Table 3). During 11 MWA sessions targeting multiple lesions with a single applicator, one intraprocedural pneumothorax occurred prior to and 10 following applicator removal.

A post-procedure pneumothorax within 24 h after ablation occurred after 17 of 112 (15%) cryoablation and ten of 61 (16%) MWA sessions ($p=0.83$). A pneumothorax more than 24 h after ablation occurred following four of 112 (4%) cryoablation and five of 61 (8%) MWA sessions ($p=0.21$).

Chest tube placement for unintentional intraprocedural pneumothorax was required during 13 of 112 (12%) cryoablations and 12 of 61 (20%) MWA sessions ($p=0.16$). Chest tube placement for enlarging postprocedural pneumothorax was required after six of 112 (5%) cryoablations and nine of 61 (15%) MWA sessions ($p=0.03$). Independent review of procedural images and serial post-procedure chest radiographs by a board-certified thoracic radiologist not involved with the ablation procedures confirmed air gap enlargement in all 15 instances (100%) prior to chest tube placement.

Two patients treated with MWA underwent chest tube placement for an unintentional intraprocedural pneumothorax which resolved initially but re-appeared and enlarged after chest tube removal. These patients underwent subsequent repeat chest tube placement.

An air leak in the chest drainage system 24 h after chest tube placement was detected following five (4%) cryoablation and 11 (18%) MWA sessions ($p=0.007$). Therefore, the primary outcome occurred after a total of 10 of 112 (9%)

cryoablations and 15 of 61 (25%) MWA sessions ($p=0.006$), of which six (24%) instances met both criteria for PAL.

Chest tube dwell time was 62% shorter for cryoablation compared to MWA (mean 1.3 days vs 3.5 days; $p=0.003$). Hospital length of stay was 37% shorter for cryoablation compared to MWA (mean 1.21 days vs 1.90 days; $p=0.006$). An average of 4 chest radiographs (standard deviation, 3.3) were obtained following each ablation session.

Univariable analysis showed no significant association between the 11 a priori defined risk factors and PAL other than ablation modality ($p=0.006$) and the number of targeted tumors per session ($p=0.004$). Univariable analysis showed that the odds of PAL were 70% lower following cryoablation compared to MWA (odds ratio [OR], 0.30 [95% CI, 0.13–0.71]; $p=0.006$) (Table 4). The number of pleural puncture sites included by ablation zones was not significantly associated with PAL ($p=0.84$). However, insignificant trends were observed for decreased PAL when pleural puncture sites were included by cryoablation zones (OR, 0.77 [95% CI, 0.52–1.14]; $p=0.20$) in comparison to increased odds of PAL when pleural puncture sites were included by microwave ablation zones (OR, 1.21 [95% CI, 0.65–2.23]; $p=0.55$). Multivariable analysis showed that for the same number of lesions treated per session, the odds of PAL were 67% lower following cryoablation (OR, 0.33 [95% CI, 0.14–0.82]; $p=0.02$) compared to MWA (Table 4). Predictors of univariable and multivariable analyses are reported together with bootstrapped CIs in Table 4.

Table 3 Incidence of pneumothorax, persistent air leak, chest tube placement, chest tube dwell time, and hospital length of stay after 112 cryoablation and 61 microwave ablation sessions of 260 lung tumors in 116 patients, stratified per ablation session

Event	All Sessions (<i>n</i> = 173)	Cryoablation Sessions (<i>n</i> = 112)	MWA Sessions (<i>n</i> = 61)	<i>p</i> ^a
Intentional pneumothorax	20 (12)	13 (12)	7 (12)	.98
Unintentional pneumothorax, by time of detection				
Intraprocedural	37 (21)	17 (15)	20 (33)	.007
Postprocedural, within 24 h after ablation	27 (16)	17 (15)	10 (16)	.83
Postprocedural, more than 24 h after ablation	9 (5)	4 (4)	5 (8)	.21
Persistent air leak	25 (14)	10 (9)	15 (25)	.006
Enlarging postprocedural pneumothorax requiring chest tube placement	15 (9)	6 (5)	9 (15)	.03
Air leak in chest tube drainage system > 24 h after chest tube placement	16 (9)	5 (4)	11 (18)	.007
Chest tube placement for unintentional pneumothorax	37 (21)	19 (17)	18 (30)	.06
Chest tube dwell time in days, mean ± SD	2.38 ± 3.30	1.32 ± 0.58	3.50 ± 4.49	.003
Hospital length of stay in days, mean ± SD	1.45 ± 1.68	1.21 ± 0.70	1.90 ± 2.62	.006

Note— Unless otherwise indicated, values represent the number of ablation sessions followed by the percentage of ablation sessions in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding

SD, standard deviation

^aComparison of distribution of complications of any grade between the cryoablation and microwave ablation group based on estimating modeling parameters with generalized estimating equations using an independent correlation structure; boldface indicates that *p* value is statistically significant at $p < .05$

Table 4 Univariable and multivariable regression models with selected predictors for the incidence of persistent air leaks after 112 percutaneous cryoablation and 61 microwave ablation sessions of 260 lung tumors in 116 patients

Predictor	PAL (n=25)	Univariable model			Multivariable model		
		<i>p</i> ^a	Coeff ^b	Bootstrapped CI ^c	<i>p</i> ^a	Coeff ^b	Bootstrapped CI ^c
Ablation Modality		.006					
Microwave Ablation	15 (25)		...	...	Ref	...	
Cryoablation	10 (9)		−1.20 (−2.06, −0.34)	−2.23, −0.39	.02	−1.10 (−2.00, −0.19)	−2.16, −0.18
Age		.96	0.001 (−0.03, 0.03)	−0.03, 0.03			
Sex		.15					
Male	15 (19)		...	...			
Female	10 (11)		−0.68 (−1.61, 0.25)	−1.66, 0.21			
No. of targeted tumors		.004	0.35 (0.11, 0.58)	0.04, 0.67	.03	0.30 (0.03, 0.56)	0.00, 0.68
No. of pleural punctures		.42	0.08 (−0.11, 0.27)	−0.15, 0.27			
No. of pleural puncture sites included by ablation zones		.84	−0.03 (−0.35, 0.28)	−0.45, 0.28			
Total length of aerated lung traversed by applicators		.20	0.002 (−0.001, 0.01)	−0.002, 0.01			
Ventilation strategy		.58					
None/Spontaneous breathing	7 (11)		...	...			
HFJV	4 (14)		0.27 (−1.01, 1.54)	−1.71, 1.69			
Positive pressure other than HFJV	14 (18)		0.55 (−0.48, 1.57)	−0.40, 1.77			
Total pleural area included by ablation zones		.70	−0.0001 (−0.001, 0.0003)	−0.001, 0.0002			
Absence of prior ipsilateral lung resection or thoracotomy	18 (18)	.12	0.73 (−0.20, 1.65)	−1.94, 0.14			
Chemotherapy within six weeks prior to ablation	3 (23)	.47	0.63 (−1.09, 2.35)	−40.75, 1.93			

Note— Unless otherwise indicated, values represent the number of ablation sessions followed by the percentage of ablation sessions in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding

CI, Confidence Interval; *Coeff*, coefficient; *HFJV*, high-frequency jet ventilation; *PAL*, persistent air leak; *Ref*, reference

^aBoldface indicates that *p* value is statistically significant at *p* < .05

^bNumbers in parentheses are 95% CI

^cNumbers are 95% percentile CI

Local tumor progression

Throughout the follow-up period of 5 years after ablation (range, 0–60 months; Q1, Q3, 6, 37), 57 of 252 tumors (23%) showed LTP at a median of 10 months (range, 2–82 months; Q1, Q3, 6, 21). Of these, 25 were treated with cryoablation and 32 with MWA. In the Fine-Gray model with ablation modality as the predictor and death as a competing risk, ablation modality was insignificant (cryoablation vs MWA [Reference]; hazard ratio = 0.77 [95% CI 0.43–1.36]; *p* = 0.36) (Fig. 4).

Discussion

Cryoablation has been recommended for percutaneous ablation of lung tumors close to the pleura due to a purported lower risk of PAL and bronchopleural fistulas compared to MWA [5, 11–13]. However, data supporting this recommendation are lacking. This bi-institutional retrospective cohort study of 260 lung tumors shows that after percutaneous ablation with ablation zones including the pleura, the incidence of PAL was significantly lower following cryoablation (9%) compared to MWA (25%) (*p* = 0.006). Adjusted

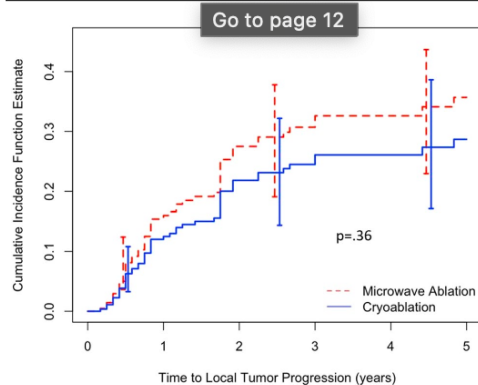


Fig. 4 Cumulative incidence curves of local tumor progression by ablation modality with death as a competing risk. No significant difference in progression was detected between cryoablation and microwave ablation ($p=.36$)

for the number of tumors treated per session, cryoablation decreased the odds of PAL by 67% compared to MWA ($p=0.02$). Furthermore, the mean chest tube dwell time was significantly shorter following cryoablation compared to MWA ($p=0.003$). The pleural area included by the ablation zone was not significantly associated with PAL ($p=0.70$).

Our findings support the recommendations made by several groups to use cryoablation for peripheral lung tumors, specifically whenever the ablation zone is expected to include the pleura [5, 11–13, 15]. Importantly, we did not observe a difference in LTP between cryoablation and MWA in this study ($p=0.36$), suggesting that cryoablation, while safer than MWA in this setting, is equally effective.

In the surgical literature, PAL is defined as an air leak that lasts longer than 5 days [31]. This definition is based on the expected hospital length of stay following lobectomy but has not been clearly defined in the context of lung ablation [31]. Since patients are frequently discharged within 24 h following percutaneous IGTA of lung tumors, we chose to define a PAL as any air leak prolonging the hospital length of stay, i.e., air leak for more than 24 h after chest tube placement or an enlarging postprocedural pneumothorax requiring chest tube placement.

Case series of radiofrequency ablation and MWA have linked PALs to heat-based ablation of lung tumors located close to the pleura or ablation zones including the pleura [2, 32, 33], including four instances of bronchopleural fistula out of 1,000 lung radiofrequency ablation sessions (0.4%) [3]. Although most PALs resolve spontaneously, Sakurai et al. linked a death to a PAL complicated by pneumonia

following lung radiofrequency ablation [2]. Managing PALs can be challenging, and treatments range from endobronchial valves, pleurodesis, to lung resection [10, 31–33]. The need for surgical intervention can be particularly problematic for patients referred for IGTA who often have poor cardiopulmonary reserve [32].

When an ablation zone includes the visceral pleura, thermal as well as mechanical injury can lead to communication of the alveoli or airways with the intrapleural space, resulting in a pneumothorax [1]. A potential reason for the higher risk of PAL following MWA could be dehydration which reduces the elasticity of lung parenchyma and results in tissue contraction [34]. The antenna insertion site may retract from the pleura and tissue channels may persist due to cauterization and air-flow through the leaking track [1, 34]. Cryoablation, on the other hand, preserves the collagenous architecture of frozen tissue, potentially facilitating the natural closing of cryoprobe tracks and thus decreasing the risk of PAL [35] even when pleural tumors are targeted [36]. For thermal ablation of peripheral lung tumors, applicator insertion tangential to the pleura has been recommended to avoid having the ablation zone extend to the pleural puncture site [1, 5]. Our model therefore accounted not only for the total number of pleural punctures per session but also for the total number of pleural puncture sites included by the ablation zone. Neither variable was significantly associated with PAL, however. Compared to MWA, cryoablation sessions were longer and required more applicators. As a result, cryoablation may not be suited for all healthcare settings.

These data must be interpreted in the context of the study design. First, selection bias is a limitation in the absence of randomization to the ablation modality. However, these real-life data suggest high generalizability. Second, despite pooling prospectively collected data from two medical centers, multivariable analysis was limited due to a relatively low number of events. Third, while inter- and intrareader agreement showed that the semi-automated measurements of the pleural area included by the ablation zone were objective and reliable, histopathologic correlation with pleural injury was not possible in this study. We relied on the predicted $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ isotherm to estimate the cryoablation zone extent since peritumoral consolidation and ground glass do not necessarily reflect lethal ice given that cryoablation treatment protocols for lung tumors are specifically designed to induce alveolar hemorrhage.

In conclusion, the incidence of PAL after percutaneous IGTA of lung tumors with ablation zones including the pleura is lower following cryoablation compared to MWA, without adversely affecting LTP.

Acknowledgements M.A.K. is grateful for support from the Rolf W. Günther Stiftung für Radiologische Wissenschaften.

Funding The authors state that this work has not received any funding.

Declarations

Guarantor The scientific guarantor of this publication is Florian J. Fintelmann.

Conflict of interest Florian J. Fintelmann received salary support from the William M. Wood Foundation for related research during the study period and is a consultant for Pfizer. The other authors have no relevant conflicts of interest to report.

Statistics and biometry One of the authors has significant statistical expertise.

Informed consent Written informed consent was waived by the Institutional Review Board.

Ethical approval Institutional Review Board approval was obtained.

Study subjects or cohorts overlap: The cohort (but not the analysis) of the current study overlaps with two previously published reports in that 125 tumors in 37 patients were part of prior investigations.

a) Reference #16

Comparison of Percutaneous Image-Guided Microwave Ablation and Cryoablation for Sarcoma Lung Metastases: A 10-Year Experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Mar;218(3):494–504. <https://doi.org/10.2214/AJR.21.26551>. Epub 2021 Oct 6. Bourgouin PP, Wrobel MM, Mercaldo ND, Murphy MC, Leppelmann KS, Levesque VM, Muniappan A, Silverman SG, Shepard JO, Shyn PB, Fintelmann FJ.

Here we assessed overall survival and local tumor progression of pulmonary sarcoma metastases treated with percutaneous microwave and cryoablation.

b) Reference #17

Outcomes Following Percutaneous Microwave and Cryoablation of Lung Metastases from Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Bi-Institutional Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2021 Oct;28(11):5829–5839. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09714-4>. Epub 2021 Feb 23. Leppelmann KS, Levesque VM, Bunck AC, Cahalane AM, Lanuti M, Silverman SG, Shyn PB, Fintelmann FJ.

Here we assessed overall survival and local tumor progression of Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck metastases treated with percutaneous microwave and cryoablation.

The current study differs in that the focus is persistent air leaks following percutaneous lung ablation of peripheral lung tumors, regardless of histology.

Methodology

- retrospective
- observational
- multicenter study

References

1. Lee KS, Takaki H, Yarmohammadi H et al (2015) Pleural puncture that excludes the ablation zone decreases the risk of pneumothorax after percutaneous microwave ablation in porcine lung. *J Vasc Interv Radiol* 7:1052–1058
2. Sakurai J, Hiraki T, Mukai T et al (2007) Intractable pneumothorax due to bronchopleural fistula after radiofrequency ablation of lung tumors. *J Vasc Interv Radiol* 1(Pt 1):141–145
3. Kashima M, Yamakado K, Takaki H et al (2011) Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol* 4:W576–W580
4. Yoshimatsu R, Yamagami T, Terayama K, Matsumoto T, Miura H, Nishimura T (2009) Delayed and recurrent pneumothorax after radiofrequency ablation of lung tumors. *Chest* 4:1002–1009
5. Lee KS, Erinjeri JP (2017) Decision making in interventional oncology: ablative options in the lung. *Semin Intervent Radiol* 2:176–181
6. Xu S, Qi J, Li B, Bie ZX, Li YM, Li XG (2021) Risk prediction of pneumothorax in lung malignancy patients treated with percutaneous microwave ablation: development of nomogram model. *Int J Hyperthermia* 1:488–497
7. Abu-Hijleh M, Blundin M (2010) Emergency use of an endobronchial one-way valve in the management of severe air leak and massive subcutaneous emphysema. *Lung* 3:253–257
8. Clasen S, Kettenbach J, Kosan B et al (2009) Delayed development of pneumothorax after pulmonary radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 3:484–490
9. Zheng A, Yang X, Ye X et al (2015) Bronchopleural fistula after lung ablation: experience in two cases and literature review. *Indian J Cancer* 52 Suppl 2:e41–e46
10. Lois M, Noppen M (2005) Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 6:3955–3965
11. Tafti BA, Genshaft S, Suh R, Abtin F (2019) Lung ablation: indications and techniques. *Semin Intervent Radiol* 3:163–175
12. Abtin F, De Baere T, Dupuy DE et al (2019) Updates on current role and practice of lung ablation. *J Thorac Imaging* 4:266–277
13. Quirk MT, Lee S, Murali N, Genshaft S, Abtin F, Suh R (2020) Alternatives to Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Thermal Ablation. *Clin Chest Med* 2:197–210
14. Kawamura M, Izumi Y, Tsukada N et al (2006) Percutaneous cryoablation of small pulmonary malignant tumors under computed tomographic guidance with local anesthesia for nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 5:1007–1013
15. Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F et al (2021) Society of Interventional Radiology Quality Improvement Standards on Percutaneous Ablation of Non-Small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs. *J Vasc Interv Radiol* 8:1242.e1–e10
16. Bourgouin PP, Wrobel MM, Mercaldo ND et al (2022) Comparison of percutaneous image-guided microwave ablation and cryoablation for sarcoma lung metastases: a 10-year experience. *AJR Am J Roentgenol* 3:494–504
17. Leppelmann KS, Levesque VM, Bunck AC et al (2021) Outcomes following percutaneous microwave and cryoablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a bi-institutional retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 11:5829–5839
18. Puijk RS, Ahmed M, Adam A et al (2021) Consensus guidelines for the definition of time-to-event end points in image-guided tumor ablation: results of the SIO and DATECAN Initiative. *Radiology* 3:533–540
19. Virdee S, Tan WC, Hogg JC et al (2021) Spatial dependence of CT emphysema in chronic obstructive pulmonary disease quantified by using join-count statistics. *Radiology* 3:702–709
20. Hinshaw JL, Lee FT Jr, Laeseke PF, Sampson LA, Brace C (2010) Temperature isotherms during pulmonary cryoablation and their correlation with the zone of ablation. *J Vasc Interv Radiol* 9:1424–1428
21. Boston Scientific (2020) Cryoablation treatment planning. Available via: Web site. <https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/pdf-documents/PI-814202-AB%20Cryoablation%20Treatment%20Planning%20-%20FINAL%20CORRECTED.pdf>. Accessed Jan 21 2022
22. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, McLoud TC (1996) Radio-frequency tissue ablation of VX2 tumor nodules in the rabbit lung. *Acad Radiol* 11:929–935

23. Zhu Y, Tan Y, Hua Y, Zhang G, Zhang J (2012) Automatic segmentation of ground-glass opacities in lung CT images by using Markov random field-based algorithms. *J Digit Imaging* 3:409–422
24. Nachiappan AC, Sharma A, Shepard JA, Lanuti M (2010) Radiofrequency ablation in the lung complicated by positive airway pressure ventilation. *Ann Thorac Surg* 5:1665–1667
25. Kennedy SA, Milovanovic L, Dao D, Farrokhyar F, Midia M (2014) Risk factors for pneumothorax complicating radiofrequency ablation for lung malignancy: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 11:1671–81.e1
26. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW (2008) Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* 16:3:17
27. Gönen M, Panageas KS, Larson SM (2001) Statistical issues in analysis of diagnostic imaging experiments with multiple observations per patient. *Radiology* 3:763–767
28. Davison AC, Hinkley DV (1997) *Bootstrap Methods and their application*. Cambridge University Press, Cambridge
29. DiCiccio TJ, Efron B (1996) Bootstrap confidence intervals. *Stat Sci* 3(189–228):40
30. Therneau T, Crowson C, Atkinson E (2021) Multi-state models and competing risks. Available via: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/compete.pdf>. Accessed Jan 21 2022
31. Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK (2017) Management of Persistent Air Leaks. *Chest* 2:417–423
32. Alexander ES, Healey TT, Martin DW, Dupuy DE (2012) Use of endobronchial valves for the treatment of bronchopleural fistulas after thermal ablation of lung neoplasms. *J Vasc Interv Radiol* 9:1236–1240
33. Cannella M, Cornelis F, Descat E et al (2011) Bronchopleural fistula after radiofrequency ablation of lung tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34 Suppl 2:S171–S174.
34. Brace CL, Diaz TA, Hinshaw JL, Lee FT Jr (2010) Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: a laboratory study in liver and lung. *J Vasc Interv Radiol* 8:1280–1286
35. Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z (2005) Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology* 1:289–298
36. Fintelmann FJ, Braun P, Mirzan SH et al (2020) Percutaneous cryoablation: safety and efficacy for pain palliation of metastases to pleura and chest wall. *J Vasc Interv Radiol* 2:294–300

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

3.1. Kurzzusammenfassung

3.1.1. Ziel

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Inzidenz von PALs nach Kryoablation und MWA von Lungentumoren zu vergleichen, wenn die Ablationszone die Pleura einschließt.

Der primäre Endpunkt war die Inzidenz von PALs innerhalb von 30 Tagen nach jeder Ablationssitzung. Die Definition eines PALs war entweder eine Luftleckage für mehr als 24 Stunden nach Anlage einer Thoraxdrainage oder ein sich vergrößerter postoperativer Pneumothorax (unbeabsichtigt oder beabsichtigt), der eine Thoraxdrainage erforderlich machte. Eine Luftleckage nach Anlage einer Thoraxdrainage wurde als Vorhandensein von Luftblasen in der Wasserschlosskammer des Thoraxdrainagesystems definiert. Ein Pneumothorax wurde als vergrößert eingestuft, wenn aufeinanderfolgende Röntgenaufnahmen des Brustkorbs ergaben, dass ein bereits bestehender Pneumothorax an Größe zugenommen hatte. Die Kriterien für die Anlage einer Thoraxdrainage an beiden Institutionen waren ein mittelgroßer bis großer Pneumothorax oder Atemnot aufgrund eines Pneumothorax.

Sekundäre Endpunkte waren die Verweildauer der Thoraxdrainage, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Zeit bis zum LTP. LTP wurde definiert als das Wiederauftreten eines Tumors, sofern mindestens eine Kontrastmittel-unterstützte Nachuntersuchung keinen verbleibenden lebensfähigen Tumor am Rand der Ablationszone zeigte.⁸⁶ Die Zeit bis zum LTP wurde nur für Tumoren analysiert, die mit primärem technischen Erfolg behandelt wurden.

3.1.2. Material und Methoden

Die lokale Ethikkommission genehmigte die vorliegende, den Vorgaben des HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) entsprechende retrospektive Kohortenstudie. Auf die Einholung einer Einwilligungserklärung zur retrospektiven Datenanalyse der elektronischen Krankenakten sowie der Nachuntersuchungsbildgebung wurde verzichtet.

Die bi-institutionelle retrospektive Kohortenstudie untersuchte konsekutive periphere Lungentumoren, die von 2006 bis 2021 mit Kryoablation oder MWA behandelt wurden. Der von der Ablationszone eingeschlossene Pleurabereich wurde auf CT-Aufnahmen mittels semi-automatisierter Segmentierung quantifiziert. Die Inzidenz von PAL wurde zwischen den Ablationsmethoden verglichen, und ein sparsames multivariates Modell wurde entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit von PAL unter Verwendung von generalisierten Schätzgleichungen und gezielter Auswahl vordefinierter Kovariaten zu bewerten. Die Zeit bis zum LTP wurde zwischen den Ablationsmethoden unter Verwendung von Fine-Gray-Modellen verglichen, wobei der Tod als konkurrierendes Risiko berücksichtigt wurde.

3.1.3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 260 Tumore (mittlerer Durchmesser 13,1 mm $\pm$ 7,4; mittlerer Abstand zur Pleura 3,6 mm $\pm$ 5,2) bei 116 PatientInnen (durchschnittliches Alter 61,1 Jahre $\pm$ 15,3; 60 Frauen) und 173 Sitzungen (112 Kryoablationen, 61 MWA) in die Studie eingeschlossen. Nach 25 von 173 Sitzungen (15 %) trat ein PAL auf. Die Inzidenz war nach Kryoablation signifikant niedriger im Vergleich zu MWA (10 [9 %] vs. 15 [25 %]; $p = 0,006$). Die Wahrscheinlichkeit eines PAL, angepasst an die Anzahl der pro Sitzung behandelten Tumoren, war nach Kryoablation um 67 % niedriger (OR = 0,33 [95 % KI, 0,14–0,82]; $p = 0,02$) im Vergleich zu MWA. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum LTP zwischen den Ablationsmethoden ($p = 0,36$).

3.1.4. Fazit

Die Kryoablation peripherer Lungentumoren birgt ein geringeres Risiko für PAL im Vergleich zur MWA, wenn die Ablationszone die Pleura einschließt, ohne die Zeit bis zum LTP negativ zu beeinflussen.

4. Ergebnisse

4.1. Übersicht der Ergebnisse

Die Kryoablation wurde in der Vergangenheit von mehreren Autoren für die perkutane Ablation von Lungentumoren in der Nähe der Pleura empfohlen, da sie ein angeblich geringeres Risiko für PALs und bronchopleurale Fisteln im Vergleich zur MWA aufweist.¹⁴⁻¹⁹ Es fehlen jedoch Daten, die diese Empfehlung unterstützen.

4.1.1. PatientInnen-, Verfahrens- und Tumoreigenschaften

Zur Beantwortung der Fragestellung führten wir eine bi-institutionelle retrospektive Kohortenstudie bei 146 PatientInnen mit 305 Lungentumoren durch, die in 210 Sitzungen behandelt wurden.

Wir schlossen 28 Ablationssitzungen aus, in denen die Ablation mit einer Biopsie kombiniert wurden. Sechs Sitzungen schlossen wir aufgrund der Entwicklung eines unbeabsichtigten Pneumothorax bereits vor der Energieanwendung (drei Kryoablation, drei MWA) aus. Drei Sitzungen schlossen wir aufgrund suboptimaler Bildgebung, die eine Beurteilung der Pleura-Beteiligung verhinderte aus, und eine Sitzung aufgrund einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 30 Tagen. Insgesamt wurden 260 Lungentumoren in 173 Sitzungen (112 Kryoablation, 61 MWA) bei 116 PatientInnen (Durchschnittsalter 63,8 Jahre $\pm$ 12,4; 60 Frauen) eingeschlossen.

Fünfzehn PatientInnen unterzogen sich sowohl einer Kryoablation als auch MWA in separaten Sitzungen. Nach dem Ausschluss von acht Tumoren, bei denen kein primär technischer Erfolg erzielt werden konnte, bewerteten wir den LTP in einer Untergruppe von 252 Tumoren, die in 167 Sitzungen (107 Kryoablation, 60 MWA) bei 112 PatientInnen behandelt wurden.

Der primäre technische Erfolg beschreibt, ob der Tumor gemäß Protokoll behandelt und unmittelbar nach dem Eingriff vollständig von der Ablationszone abgedeckt wurde.¹¹ Dieser unterschied sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant zwischen den Ablationsmethoden und wurde bei 252 von 260 (97 %) Tumoren erreicht. Primärer technischer Erfolg konnte bei 151 von 158 (96 %) Tumoren, die kryoablatiert und 101 von 102 (99 %) Tumoren, die mit MWA behandelt wurden, erzielt werden. Der primäre technische Erfolg dieser Studie ist übereinstimmend mit den Daten bisher publizierten Studien. Diese betrugen 83% bis 100% für Kryoablationen und 80 bis 100% für die MWA.⁸⁷⁻⁹¹

Obwohl sich der längste axiale Tumordurchmesser zwischen Kryoablation und MWA nicht unterschied, lagen die mit Kryoablation behandelten Tumoren signifikant näher an der Pleura (Median 0 mm vs. 4 mm; $p < 0,001$). Hochfrequenz-Jet-Ventilation wurde häufiger bei Kryoablationen verwendet, und die Prozedurzeiten für Kryoablationen waren länger (Tabelle X). Die durchschnittliche Kryosonde hatte eine Größe von 15,8 Gauge, und die durchschnittliche MWA-Antenne hatte eine Größe von 15,9 Gauge. In 3 von 112 Fällen (3 %) zeigte sich die Kryoablation nach dem dritten Gefriervorgang nicht als fokale Konsolidierung.

Die Inter- und Intraklassenkorrelationskoeffizienten für die Messungen des von der Ablationszone eingeschlossenen Pleurabereichs waren ausgezeichnet: Der Interklassenkorrelationskoeffizient betrug 0,91 (95 % KI, 0,67 - 0,97) und der Intraklassenkorrelationskoeffizient betrug 0,95 (95 % KI, 0,87 - 0,98). Die Korrelationskoeffizienten für die Messungen des längsten axialen Tumordurchmessers, des kürzesten Abstands zur Pleura und der Gesamtlänge der von den Sonden durchdrungenen belüfteten Lunge lagen zwischen 0,85 und 0,98 (Mittelwert 0,92).

4.1.2. Komplikationen

In 12 % der Kryoablationen (13 von 112) und 11 % der MWA-Sitzungen (7 von 61) wurde absichtlich ein intraoperativer Pneumothorax erzeugt ($p = 0,98$). In 11 MWA-Sitzungen, bei denen mehrere Läsionen mit einem einzelnen Applikator behandelt wurden, trat ein Pneumothorax vor und zehn nach der Entfernung des Applikators auf. Ein unbeabsichtigter intraoperativer Pneumothorax trat bei 15 % der Kryoablationen (17 von 112) und 33 % der MWA-Sitzungen (20 von 61) auf ($p = 0,007$). Die in dieser Studie erhobenen Pneumothoraxraten liegen im Bereich bisheriger Publikationen, die Pneumothoraxraten 12% - 62% bei Kryoablation und 8.5 - 63 % bei MWA berichten.^{86,87,91-98}

Ein postoperativer Pneumothorax innerhalb von 24 Stunden nach der Ablation trat in 15 % der Kryoablationen (17 von 112) und 16 % der MWA-Sitzungen (10 von 61) auf ($p = 0,83$). Ein Pneumothorax mehr als 24 Stunden nach der Ablation trat in 4 % der Kryoablationen (4 von 112) und 8 % der MWA-Sitzungen (5 von 61) auf ($p = 0,21$).

Eine Thoraxdrainage aufgrund eines unbeabsichtigten intraoperativen Pneumothorax war bei 12 % der Kryoablationen (13 von 112) und 20 % der MWA-Sitzungen (12 von 61) erforderlich ($p = 0,16$). Eine Thoraxdrainage wegen eines sich vergrößernden postoperativen Pneumothorax war nach 5 % der Kryoablationen (6 von 112) und 15 % der MWA-Sitzungen (9 von 61) erforderlich ($p = 0,03$). Eine unabhängige Überprüfung der intraoperativen Bildgebung und serieller postoperativer Thoraxröntgenaufnahmen durch einen zertifizierten Thoraxradiologen bestätigte in allen 15 Fällen (100 %) eine Vergrößerung des Luftspalts vor der Einlage der Thoraxdrainage. Zwei PatientInnen, die mit MWA behandelt wurden, benötigten nach einem zunächst behobenen, aber später wieder auftretenden und vergrößerten Pneumothorax eine erneute Thoraxdrainage.

In der chirurgischen Literatur wird PAL als eine Luftleckage definiert, welche länger als 5 Tage anhält. Diese Definition basiert auf der erwarteten Krankenhausaufenthaltsdauer nach einer Lobektomie. Sie wurde jedoch im Zusammenhang mit der Lungenablation nicht klar definiert.⁹⁹ Da PatientInnen in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach einer perkutanen IGTA von Lungentumoren entlassen werden, haben wir ein PAL als jede Luftleckage definiert, die den Krankenhausaufenthalt verlängert. Das sind solche Luftleckagen, die länger als 24 Stunden nach Anlage einer Thoraxdrainage anhalten oder solche, die sich in der Bildgebung als sich vergrößernde postoperative Pneumothoraces zeigen und die Anlage einer Thoraxdrainage notwendig machen. Fallserien zur RFA und MWA haben PALs mit der wärmebasierten Ablation von Lungentumoren in der Nähe der Pleura oder mit Ablationszonen, die die Pleura einschließen, in Verbindung gebracht.^{7,100,101} Kashima et al. berichteten außerdem von vier Fällen einer bronchopleuralen Fistel, die nach Lungen-RFA (0,4 %) auftraten.⁵ Obwohl sich die meisten PALs spontan auflösen, haben Sakurai et al. einen Todesfall mit einem PAL in Verbindung gebracht. In diesem Fall erkrankte der Patient in Folge einer Lungen-RFA an einer Pneumonie.⁷ Die Behandlung von PALs kann herausfordernd sein und reicht von endobronchialen Ventilen, Pleurodese bis hin zur Lungenresektion.^{10,99-101} Für PatientInnen, die zur IGTA überwiesen werden und oft eine eingeschränkte kardiopulmonale Reserve haben, kann ein chirurgischer Eingriff besonders problematisch sein.¹⁰⁰

4.1.3. Lokaler Tumorprogress

Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums von 5 Jahren nach der Ablation (Spanne, 0 - 60 Monate; Q1, Q3, 6, 37) zeigten 57 von 252 Tumoren (23 %) einen LTP nach einer medianen Zeit von 10 Monaten (Spanne, 2 - 82 Monate; Q1, Q3, 6, 21). Von diesen 57 Tumoren mit LTP wurden 25 mit Kryoablation und 32 mit MWA behandelt. Im Fine-Gray-Modell, bei dem die Ablationsmethode als Prädiktor und der Tod als konkurrierendes Risiko betrachtet wurden, war die Ablationsmethode kein signifikanter Prädiktor (Kryoablation vs. MWA: Hazard Ratio = 0,77 [95% KI 0,43 - 1,36]; $p = 0,36$).

Auch in der einschlägigen Literatur finden sich meist keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des LTP zwischen den beiden Ablationsmethoden.^{6,102,103}

4.1.4. Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse

Die der Arbeit zugrundeliegende bi-institutionelle retrospektive Kohortenstudie mit 260 Lungentumoren zeigt, dass nach perkutaner Ablation mit Einschluss der Pleura in der Ablationszone die Inzidenz von PAL nach Kryoablation signifikant niedriger war (9 %) im Vergleich zu MWA (25 %) ($p = 0,006$). Nach Anpassung an die Anzahl der pro Sitzung behandelten Tumoren verringerte die Kryoablation die Wahrscheinlichkeit eines PAL um 67 % im Vergleich zu MWA ($p = 0,02$). Darüber hinaus war die mittlere Verweildauer der Thoraxdrainage nach Kryoablation signifikant kürzer im Vergleich zu MWA ($p = 0,003$). Der von der Ablationszone eingeschlossene Pleurabereich war nicht signifikant mit PAL assoziiert ($p = 0,70$).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen und erweitern die bisherigen Erfahrungen, die aus der klinischen Anwendung perkutaner CT-gesteuerter thermischer Ablationsverfahren zur Behandlung von Lungentumoren gewonnen wurden. Vor allem die Empfehlungen mehrerer Autoren, die Kryoablation für die lokale Behandlung peripherer Lungentumoren zu verwenden, insbesondere wenn die Ablationszone voraussichtlich die Pleura einschließt, wird durch unsere Ergebnisse gestützt.¹⁴⁻¹⁹ Wichtig ist, dass wir in dieser Studie keinen Unterschied im LTP zwischen Kryoablation und MWA beobachteten ($p = 0,36$), was darauf hindeutet, dass die Kryoablation in bei der Behandlung solcher peripherer Lungentumoren zwar sicherer, aber genauso effektiv wie die MWA ist.

5. Diskussion

5.1. Zugrundeliegende Pathophysiologie

Die viszerale Pleura besteht aus einer einzelnen Schicht von Mesothelzellen und einer Schicht Bindegewebe, die hauptsächlich aus Kollagen besteht. Wenn die Ablationszone die Pleurapunktionsstelle einschließt, kommt es zu einer doppelten Schädigung der Pleura in Form einer thermischen Verletzung und einem mechanischen Trauma durch die Sonde bzw. den Applikator. Ebenso kommt es zu mechanischen und thermischen Verletzungen der umliegenden Alveolen, was zu deren Ruptur führen kann. Diese Verletzungen können eine Verbindung zwischen den Alveolen bzw. den Atemwegen und dem Pleuraspalt herstellen. Diese Verbindung ermöglicht einen Luftstrom aus den luftgefüllten Alveolen bzw. den Atemwegen in den Pleuraspalt, bis der Druckunterschied durch den Unterdruck im Pleuraspalt ausgeglichen ist. Dies führt zu einem Pneumothorax oder auch in seltenen Fällen zu einer bronchopleuralen Fistel.¹⁰⁴

Ein möglicher Grund für das höhere Risiko eines PAL nach MWA könnte die Dehydrierung des Gewebes sein. Hierdurch wird die Elastizität des Lungenparenchyms verringert und es kommt möglicherweise zu einer Gewebekontraktion.⁷⁴ Die Antennen-Einführstelle kann sich so von der Pleura zurückziehen und der durch die Punktion entstandene Gewebekanal kann aufgrund von Kauterisation und dem Luftstrom durch die undichte Stelle bestehen bleiben.^{104,105}

Die Kryoablation hingegen bewahrt die kollagene Architektur des gefrorenen Gewebes und die Fibroblasten und damit eine Matrix für die Heilung. So wird möglicherweise das natürliche Verschließen der durch die Kryosonden verursachten Gewebekanäle erleichtert und damit das Risiko eines PAL verringert.⁹⁷

Für die thermische Ablation peripherer Lungentumore wurde empfohlen, den Applikator tangential zur Pleura einzuführen, um zu vermeiden, dass sich die Ablationszone bis zur Pleurapunktionsstelle ausdehnt.^{14,104} Denn eine Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2015, bringt eine von der Ablationszone eingeschlossene Pleurapunktionsstelle bei MWA von Schweinelungen mit Pneumothorax in Verbindung.¹⁰⁴ Unser Modell berücksichtigte daher nicht nur die Gesamtzahl der Pleurapunkturen pro Sitzung, sondern auch die Gesamtzahl der Pleurapunktionsstellen, die von der Ablationszone eingeschlossen wurden. Jedoch war keine

dieser Variablen in der vorliegenden Arbeit signifikant mit PAL assoziiert. Dies könnte auf methodische Unterschiede zwischen unserer Studie und der von Lee et al. zurückzuführen sein. Weiterhin ist ein PAL nicht direkt mit einem Pneumothorax gleichzusetzen. Weitere Studien sind nötig um die Beziehung von Pleurapunktionsstellen, die von einer Ablationszone eingeschlossen sind, und PAL genauer zu untersuchen.

Im Vergleich zu MWA waren die Kryoablationssitzungen länger und erforderten mehr Applikatoren. Aufgrund der längeren Sitzungsdauer und der Notwendigkeit mehrerer Applikatoren könnte die Kryoablation logistisch anspruchsvoller und schwieriger umzusetzen sein. Einrichtungen müssen sicherstellen, dass sie über die notwendige Ausrüstung und das Personal verfügen, um diese komplexe Prozedur durchzuführen. Dies kann die Implementierung der Kryoablation in Einrichtungen mit eingeschränkten Ressourcen oder in solchen, die eine hohe Patientendurchlaufzahl benötigen, erschweren. Da diese und frühere Studien keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Kryoablation und MWA bei Lungentumoren gezeigt haben, könnten Operateure wegen vorheriger Gründe die MWA bevorzugen, selbst wenn erwartet wird, dass die Ablationszone die Pleura einschließt. Andererseits könnte die signifikant höhere Rate an PAL und der damit einhergehenden Anlagen von Thoraxdrainagen und längeren Krankenhausaufenthalten den Vorteil eines kürzeren und kostengünstigeren Verfahrens durchaus aufheben.

5.2. Limitationen

Diese Daten müssen im Kontext des Studiendesigns interpretiert werden.

Eine mögliche Stichprobenverzerrung der vorliegenden Studie stellt eine Einschränkung dar, da keine Randomisierung der Ablationsmodalitäten erfolgt ist. Die Auswahl der Ablationsmodalität erfolgte in beiden medizinischen Zentren durch den behandelnden interventionellen Radiologen. Unterschiede im Interventionsablauf und der Nachsorge bspw. Kriterien zur Anlage einer Drainage, sowie der Datenerfassung, -speicherung und -qualität beider Institutionen müssen berücksichtigt werden. Diese realen Daten deuten jedoch auf eine hohe Generalisierbarkeit der Studienergebnisse hin.

Weiterhin war die multivariate Analyse trotz der Zusammenführung prospektiv erhobener Daten aus zwei medizinischen Zentren aufgrund der relativ geringen Anzahl von Ereignissen begrenzt.

Die Inter- und Intraklassenkorrelationskoeffizienten zeigten zwar, dass die semi-automatisierten Messungen des durch die Ablationszone eingeschlossenen Pleurabereichs objektiv und zuverlässig waren. Eine histopathologische Korrelation war in dieser Studie jedoch nicht möglich. Wir stützten uns auf die vom Hersteller des Kryoablationsgerät vorhergesagte -20°C Isotherme, um das Ausmaß der Kryoablation zu schätzen. Denn bei der Kryoablation spiegeln im Gegensatz zur MWA die peritumorale Konsolidierung und Milchglastrübungen im intraprozeduralen CT nicht unbedingt den Bereich, in dem das Gewebe effektiv zerstört wird, wider. In der Lunge besteht die Herausforderung bei der Definition der Kryoablationszone auf prozeduralen CT-Bildern darin, dass nur ein Teil der von Konsolidierungen betroffenen Lunge einen Bereich des Zelltods darstellt. Tatsächlich wurden Behandlungsprotokolle für Lungentumore absichtlich so konzipiert, dass sie durch eine Reihe von Gefrier-Auftau-Zyklen eine alveoläre Blutung hervorrufen. Diese stellen sich ebenfalls als peritumorale Konsolidierung und Milchglastrübung dar und sind somit nicht zuverlässig von der Ablationszone zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu sind bei der pulmonalen MWA peritumorale Milchglastrübungen ein zuverlässiger Indikator für die Ablationszone.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Inzidenz von PAL nach perkutaner IGTA von Lungentumoren mit Ablationszonen, die die Pleura einschließen, nach Kryoablation im Vergleich zu MWA geringer ist. Die Zeit bis zum LTP unterscheidet sich dabei zwischen beiden Modalitäten nicht.

5.3. Ausblick

Die Behandlung von Lungentumoren bleibt eine bedeutende Herausforderung, insbesondere bei inoperablen PatientInnen. Lokale Therapien gewinnen zunehmend an Bedeutung, da sie eine wichtige Option in der personalisierten Behandlung darstellen. Die sorgfältige Indikationsstellung ist dabei essenziell, um die Vorteile und Grenzen der verschiedenen Verfahren optimal zu nutzen. Ziel ist es, auf Grundlage solider Datenlage präzise Behandlungsempfehlungen zu entwickeln, die es Ärzten ermöglichen, eine optimale, individuelle Versorgung zu gewährleisten. Zukünftige Studien sollten idealerweise prospektiv und multizentrisch angelegt sein, um robuste, generalisierbare Ergebnisse zu liefern und die Evidenzbasis weiter zu stärken.

6. Literaturverzeichnis

1. Wild CP WE, Stewart BW, editors World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, (2020).
2. Qi H, Fan W. Value of ablation therapy in the treatment of lung metastases. *Thorac Cancer* 2018; **9**(2): 199-207.
3. Jones GC, Kehrer JD, Kahn J, et al. Primary Treatment Options for High-Risk/Medically Inoperable Early Stage NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer* 2015; **16**(6): 413-30.
4. Dupuy DE. Image-guided thermal ablation of lung malignancies. *Radiology* 2011; **260**(3): 633-55.
5. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol* 2011; **197**(4): W576-80.
6. Palussière J, Catena V, Buy X. Percutaneous thermal ablation of lung tumors - Radiofrequency, microwave and cryotherapy: Where are we going? *Diagn Interv Imaging* 2017; **98**(9): 619-25.
7. Sakurai J, Hiraki T, Mukai T, et al. Intractable pneumothorax due to bronchopleural fistula after radiofrequency ablation of lung tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2007; **18**(1 Pt 1): 141-5.
8. Abu-Hijleh M, Blundin M. Emergency use of an endobronchial one-way valve in the management of severe air leak and massive subcutaneous emphysema. *Lung* 2010; **188**(3): 253-7.
9. Zheng A, Yang X, Ye X, et al. Bronchopleural fistula after lung ablation: Experience in two cases and literature review. *Indian J Cancer* 2015; **52 Suppl 2**: e41-6.
10. Lois M, Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 2005; **128**(6): 3955-65.
11. 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**(1): 241-60.
12. Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. *J Vasc Interv Radiol* 2012; **23**(3): 295-302; quiz 5.
13. Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PLoS One* 2011; **6**(11): e27086.
14. Lee KS, Erinjeri JP. Decision Making in Interventional Oncology: Ablative Options in the Lung. *Semin Intervent Radiol* 2017; **34**(2): 176-81.
15. Tafti BA, Genshaft S, Suh R, Abtin F. Lung Ablation: Indications and Techniques. *Semin Intervent Radiol* 2019; **36**(3): 163-75.
16. Abtin F, De Baere T, Dupuy DE, et al. Updates on Current Role and Practice of Lung Ablation. *J Thorac Imaging* 2019; **34**(4): 266-77.
17. Quirk MT, Lee S, Murali N, Genshaft S, Abtin F, Suh R. Alternatives to Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Thermal Ablation. *Clin Chest Med* 2020; **41**(2): 197-210.
18. Kawamura M, Izumi Y, Tsukada N, et al. Percutaneous cryoablation of small pulmonary malignant tumors under computed tomographic guidance with local anesthesia for nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; **131**(5): 1007-13.
19. Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F, et al. Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Position Statement on Percutaneous Ablation of Non-small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and the Society of Interventional Oncology. *J Vasc Interv Radiol* 2021; **32**(8): 1241.e1-.e12.
20. Abrishami Kashani M, Murphy MC, Saenger JA, et al. Risk of persistent air leaks following percutaneous cryoablation and microwave ablation of peripheral lung tumors. *Eur Radiol* 2023; **33**(8): 5740-51.
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**(6): 394-424.
22. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; **32**(4): 605-44.

23. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; **59**(4): 494-504.
24. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 1996; **29**(5): 474-90.
25. Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax* 2005; **60**(5): 433-6.
26. Samet JM, Eradze GR. Radon and lung cancer risk: taking stock at the millenium. *Environ Health Perspect* 2000; **108 Suppl 4**(Suppl 4): 635-41.
27. Huang Y, Zhu M, Ji M, et al. Air Pollution, Genetic Factors, and the Risk of Lung Cancer: A Prospective Study in the UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204**(7): 817-25.
28. Rudin CM, Avila-Tang E, Samet JM. Lung cancer in never smokers: a call to action. *Clin Cancer Res* 2009; **15**(18): 5622-5.
29. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; **7**(10): 778-90.
30. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *Bmj* 2004; **328**(7431): 72.
31. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* 1987; **77**(4): 425-31.
32. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res* 1984; **44**(12 Pt 1): 5940-58.
33. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996; **274**(5286): 430-2.
34. Veluswamy R, Mack PC, Houldsworth J, Elkhoully E, Hirsch FR. KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Biology, Developmental Therapeutics, and Molecular Testing. *J Mol Diagn* 2021; **23**(5): 507-20.
35. Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, et al. Lung cancer in never smokers: molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2009; **15**(18): 5646-61.
36. Boisclair DG, G. Emmanuel. Past, current and future trend in tobacco. Washington, DC: International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank, 2009.
37. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Berlin (DE): Robert Koch-Institut.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html (Zuletzt abgerufen am 04. September 2024)
38. Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. *Eur Radiol* 1996; **6**(5): 596-606.
39. Duda DG, Duyverman AM, Kohno M, et al. Malignant cells facilitate lung metastasis by bringing their own soil. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**(50): 21677-82.
40. Huh SJ, Liang S, Sharma A, Dong C, Robertson GP. Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development. *Cancer Res* 2010; **70**(14): 6071-82.
41. Hirakata K, Nakata H, Nakagawa T. CT of pulmonary metastases with pathological correlation. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; **16**(5): 379-94.
42. Gerull WD, Puri V, Kozower BD. The epidemiology and biology of pulmonary metastases. *J Thorac Dis* 2021; **13**(4): 2585-9.
43. Detterbeck FC SJ. Pulmonary metastases from extrapulmonary cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski M, et al. Diagnosis and treatment of lung cancer An evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia; 2001.
44. Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer* 2007; **57**(3): 253-60.
45. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**(3): 615-22; discussion 22-3.

46. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; **113**(4): 691-8; discussion 8-700.
47. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005; **10**(2): 81-5.
48. Todd TR. The surgical treatment of pulmonary metastases. *Chest* 1997; **112**(4 Suppl): 287s-90s.
49. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**(4): 1082-7.
50. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**(1): 324-38.
51. Churchill ED, Sweet RH, Soutter L, Scannell JG. The surgical management of carcinoma of the lung; a study of the cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1930 to 1950. *J Thorac Surg* 1950; **20**(3): 349-65.
52. Bach PB, Cramer LD, Warren JL, Begg CB. Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer. *N Engl J Med* 1999; **341**(16): 1198-205.
53. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **107**(4): 1087-93; discussion 93-4.
54. Errett LE, Wilson J, Chiu RC, Munro DD. Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; **90**(5): 656-61.
55. Shennib H. Sublobar resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; **16 Suppl 1**: S61-3.
56. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003; **123**(6): 2096-103.
57. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 1s-19s.
58. Leonard CT, Whyte RI, Lillington GA. Primary non-small-cell lung cancer: determining the suitability of the patient and tumor for resection. *Curr Opin Pulm Med* 2000; **6**(4): 391-5.
59. Zierhut D, Bettscheider C, Schubert K, van Kampen M, Wannenmacher M. Radiation therapy of stage I and II non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2001; **34 Suppl 3**: S39-43.
60. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; **56**(8): 628-38.
61. Chang BK, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy: a comprehensive review. *Am J Clin Oncol* 2007; **30**(6): 637-44.
62. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **75**(3): 677-82.
63. Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **85**(2): 444-50.
64. Kang KH, Okoye CC, Patel RB, et al. Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2015; **7**(2): 981-1004.
65. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol* 2016; **6**(2): e27-33.
66. Park Y, Kim HJ, Chang AR. Predictors of chest wall toxicity after stereotactic ablative radiotherapy using real-time tumor tracking for lung tumors. *Radiat Oncol* 2017; **12**(1): 66.

67. Frandon J, Akessoul P, Kammoun T, et al. Microwave Ablation of Liver, Kidney and Lung Lesions: One-Month Response and Manufacturer's Charts' Reliability in Clinical Practice. *Sensors (Basel)* 2022; **22**(11).
68. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2005; **185**(1): 64-71.
69. 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**(3): 961-7.
70. Izzo F, Thomas R, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients. *Cancer* 2001; **92**(8): 2036-44.
71. Mahnken AH, König AM, Figiel JH. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofo* 2018; **190**(9): 836-46.
72. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary non-small cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology* 2010; **254**(1): 301-7.
73. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005; **25** Suppl 1: S69-83.
74. Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; **38**(3): 135-43.
75. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, Sherar MD. A theoretical comparison of energy sources--microwave, ultrasound and laser--for interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol* 1998; **43**(12): 3535-47.
76. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Jr., Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation--what should you use and why? *Radiographics* 2014; **34**(5): 1344-62.
77. Arnott J. Practical Illustrations of the Remedial Efficacy of a Very Low or Anæsthetic Temperature in Cancer. *West J Med Surg* 1851; **7**(2): 154-60.
78. PUSEY WA. THE USE OF CARBON DIOXID SNOW IN THE TREATMENT OF NEVI AND OTHER LESIONS OF THE SKIN.A PRELIMINARY REPORT. *Journal of the American Medical Association* 1907; **XLIX**(16): 1354-6.
79. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; **37**(3): 171-86.
80. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 2002; **60**(2 Suppl 1): 40-9.
81. Wen J, Duan Y, Zou Y, et al. Cryoablation induces necrosis and apoptosis in lung adenocarcinoma in mice. *Technol Cancer Res Treat* 2007; **6**(6): 635-40.
82. Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology* 2009; **59**(3): 229-43.
83. Gage AA, Guest K, Montes M, Caruana JA, Whalen DA, Jr. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 1985; **22**(2): 175-82.
84. Whittaker DK. Degeneration and regeneration of nerves following cryosurgery. *Br J Exp Pathol* 1974; **55**(6): 595-600.
85. Beazley RM, Bagley DH, Ketcham AS. The effect of cryosurgery on peripheral nerves. *J Surg Res* 1974; **16**(3): 231-4.
86. Puijk RS, Ahmed M, Adam A, et al. Consensus Guidelines for the Definition of Time-to-Event End Points in Image-guided Tumor Ablation: Results of the SIO and DATECAN Initiative. *Radiology* 2021; **301**(3): 533-40.
87. Pusceddu C, Sotgia B, Fele RM, Melis L. CT-guided thin needles percutaneous cryoablation (PCA) in patients with primary and secondary lung tumors: a preliminary experience. *Eur J Radiol* 2013; **82**(5): e246-53.
88. Leppelmann KS, Levesque VM, Bunck AC, et al. Outcomes Following Percutaneous Microwave and Cryoablation of Lung Metastases from Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Bi-Institutional Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2021.

89. Wang FM, Luo R, Tian JM, Liu H, Yang JJ. CT-Guided Percutaneous Cryoablation for Lung Metastasis of Colorectal Cancer: A Case Series. *Technol Cancer Res Treat* 2023; **22**: 15330338231201508.
90. Nelson DB, Tam AL, Mitchell KG, et al. Local Recurrence After Microwave Ablation of Lung Malignancies: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2019; **107**(6): 1876-83.
91. Belfiore G, Ronza F, Belfiore MP, et al. Patients' survival in lung malignancies treated by microwave ablation: our experience on 56 patients. *Eur J Radiol* 2013; **82**(1): 177-81.
92. Moussa AM, Ziv E, Solomon SB, Camacho JC. Microwave Ablation in Primary Lung Malignancies. *Semin Intervent Radiol* 2019; **36**(4): 326-33.
93. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, Dipetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology* 2008; **247**(3): 871-9.
94. Wei Z, Ye X, Yang X, et al. Microwave ablation in combination with chemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; **38**(1): 135-42.
95. Yang X, Ye X, Zheng A, et al. Percutaneous microwave ablation of stage I medically inoperable non-small cell lung cancer: clinical evaluation of 47 cases. *J Surg Oncol* 2014; **110**(6): 758-63.
96. Zhang X, Tian J, Zhao L, et al. CT-guided conformal cryoablation for peripheral NSCLC: initial experience. *Eur J Radiol* 2012; **81**(11): 3354-62.
97. Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology* 2005; **235**(1): 289-98.
98. 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**(1): 68-72.
99. Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. *Chest* 2017; **152**(2): 417-23.
100. Alexander ES, Healey TT, Martin DW, Dupuy DE. Use of endobronchial valves for the treatment of bronchopleural fistulas after thermal ablation of lung neoplasms. *J Vasc Interv Radiol* 2012; **23**(9): 1236-40.
101. Cannella M, Cornelis F, Descat E, et al. Bronchopleural fistula after radiofrequency ablation of lung tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; **34 Suppl 2**: S171-4.
102. Li HW, Long YJ, Yan GW, et al. Microwave ablation vs. cryoablation for treatment of primary and metastatic pulmonary malignant tumors. *Mol Clin Oncol* 2022; **16**(3): 62.
103. Das SK, Huang YY, Li B, Yu XX, Xiao RH, Yang HF. Comparing cryoablation and microwave ablation for the treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2020; **19**(1): 1031-41.
104. Lee KS, Takaki H, Yarmohammadi H, et al. Pleural puncture that excludes the ablation zone decreases the risk of pneumothorax after percutaneous microwave ablation in porcine lung. *J Vasc Interv Radiol* 2015; **26**(7): 1052-8.
105. Brace CL, Diaz TA, Hinshaw JL, Lee FT, Jr. Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: a laboratory study in liver and lung. *J Vasc Interv Radiol* 2010; **21**(8): 1280-6.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Das Flussdiagramm zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. 15 PatientInnen unterzogen sich sowohl der Kryoablation als auch der Mikrowellenablation in getrennten Sitzungen.

MWA = Mikrowellenablation

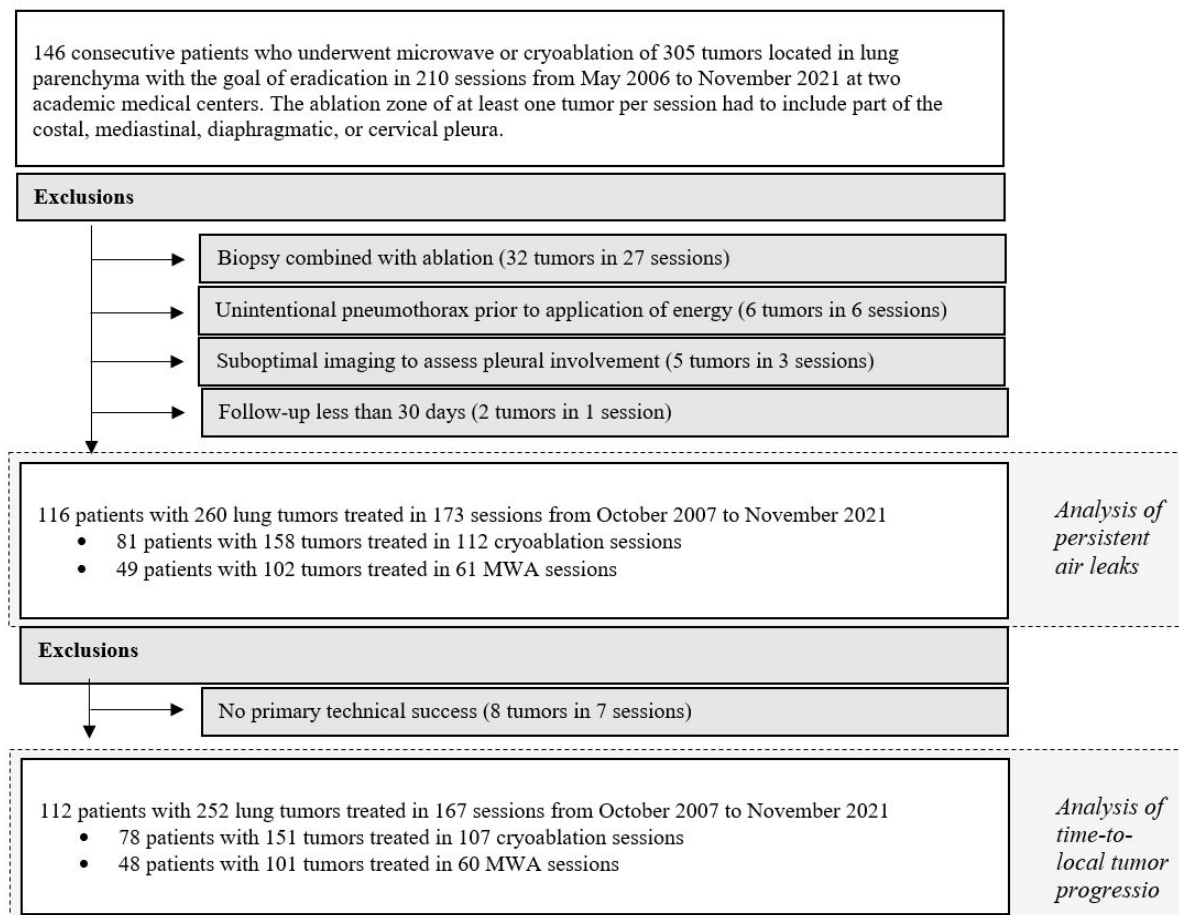


Abbildung 2. Lage der in der Studie eingeschlossenen Lungentumoren in Relation zu Lungenlappen und Pleura.

a. Verteilung aller Tumoren.

b. Verteilung der Untergruppe von Tumoren, die zu einer anhaltenden Luftleckage führten. Die Zahlen in den Kreisen repräsentieren Tumoren, die mit Kryoablation (blau) und Mikrowellenablation (rot) behandelt wurden. Die Transparenz repräsentiert den Abstand vom Tumorrand zur Pleura, wobei ein Abstand von 0 bis < 10 mm in nicht-transparenten Kreisen und ein Abstand von 10 bis 25 mm in transparenten Kreisen dargestellt ist.

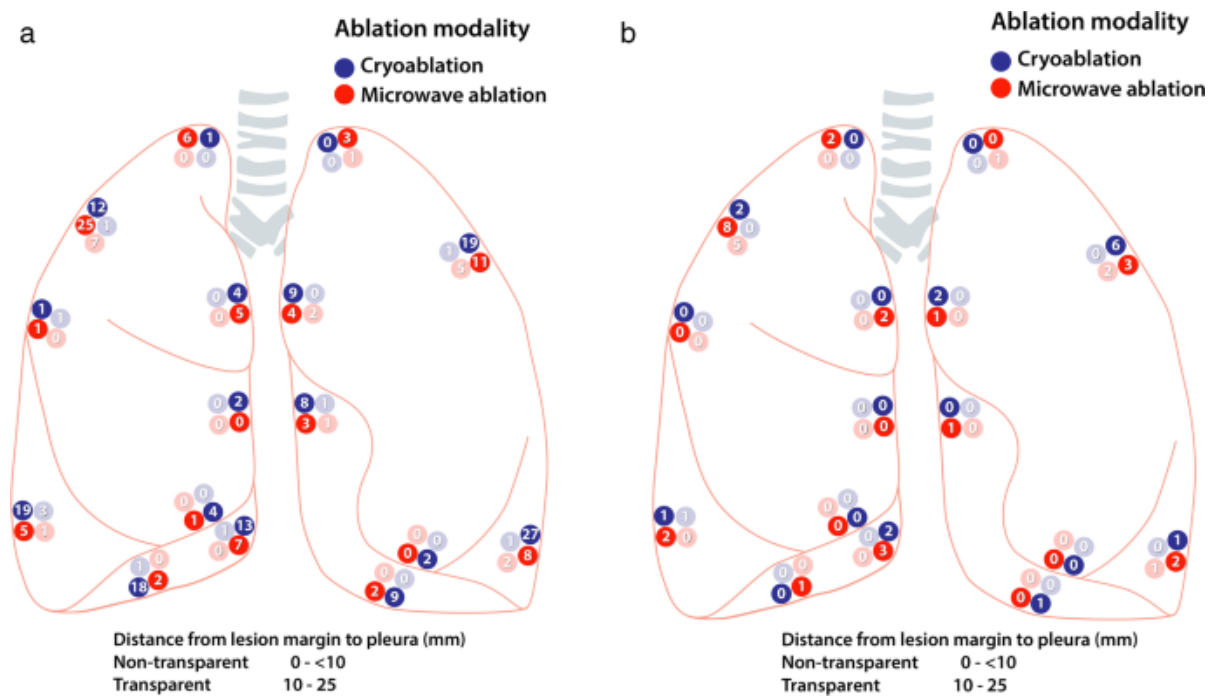


Abbildung 3. Ein 33-jähriger Mann, der sich einer perkutanen Kryoablation von Metastasen eines kolorektalen Karzinoms im rechten Oberlappen, rechten Mittellappen und rechten Unterlappen unterzog.

- a.** Axiales Planungsbild zu Beginn des Eingriffs, das eine Metastase (Pfeil) zeigt.
b, c. Axiale (b) und sagittale (c) CT-Bilder zeigen die $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ Isotherme (gelb) der Ablationszone im rechten Oberlappen in Relation zur Ablationssonde und dem eingeschlossenen Pleuraareal (rote Linie).
d. 3D-Visualisierung des Pleuraareals (rot), das von den $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ Isothermen während der Kryoablation der Metastasen im rechten Oberlappen, rechten Mittellappen und rechten Unterlappen eingeschlossen wurde. Der Tumor im rechten Unterlappen (blau) wurde nicht in die Studie einbezogen, da die Ablationszone die Pleura nicht einschloss.

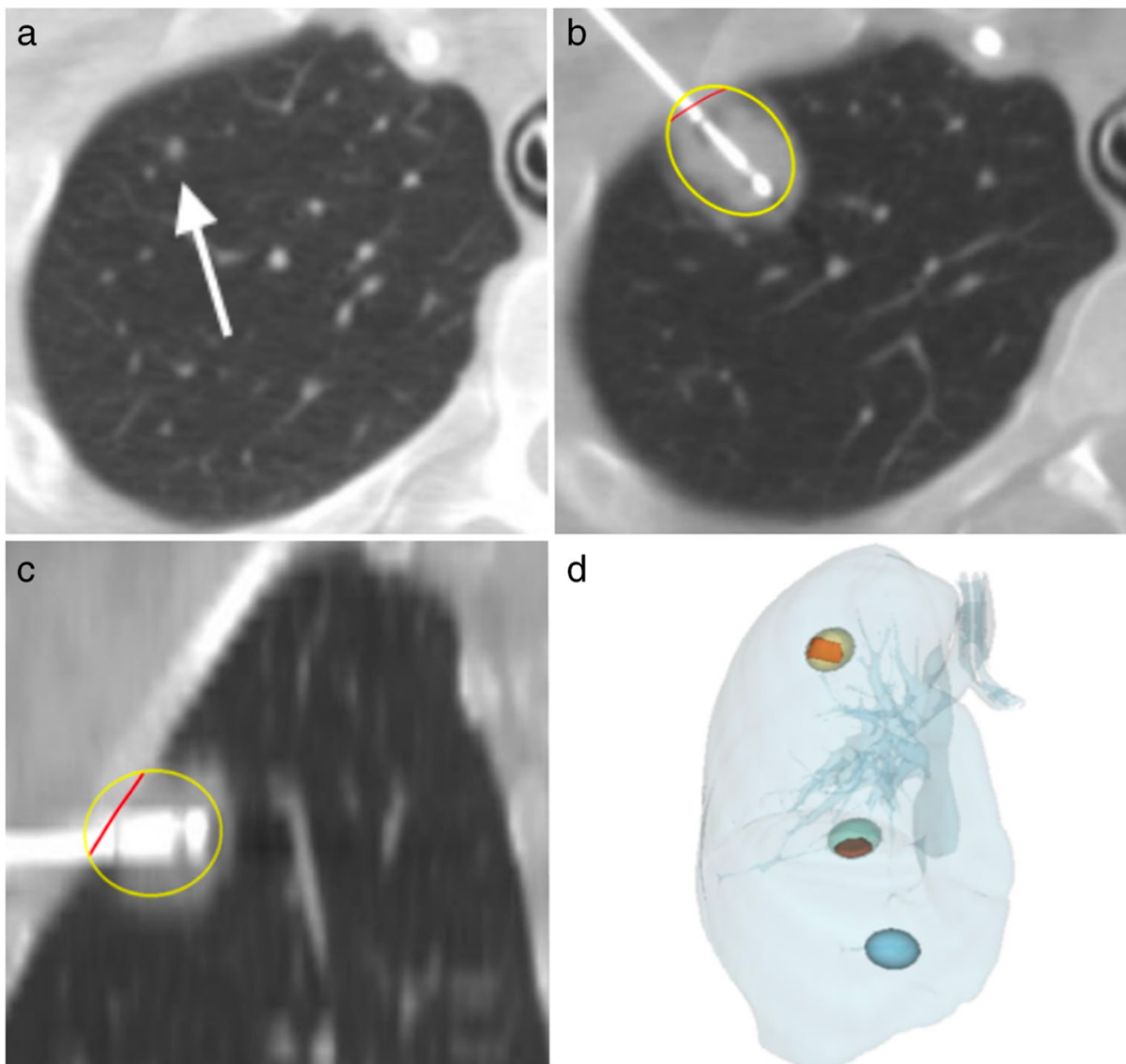
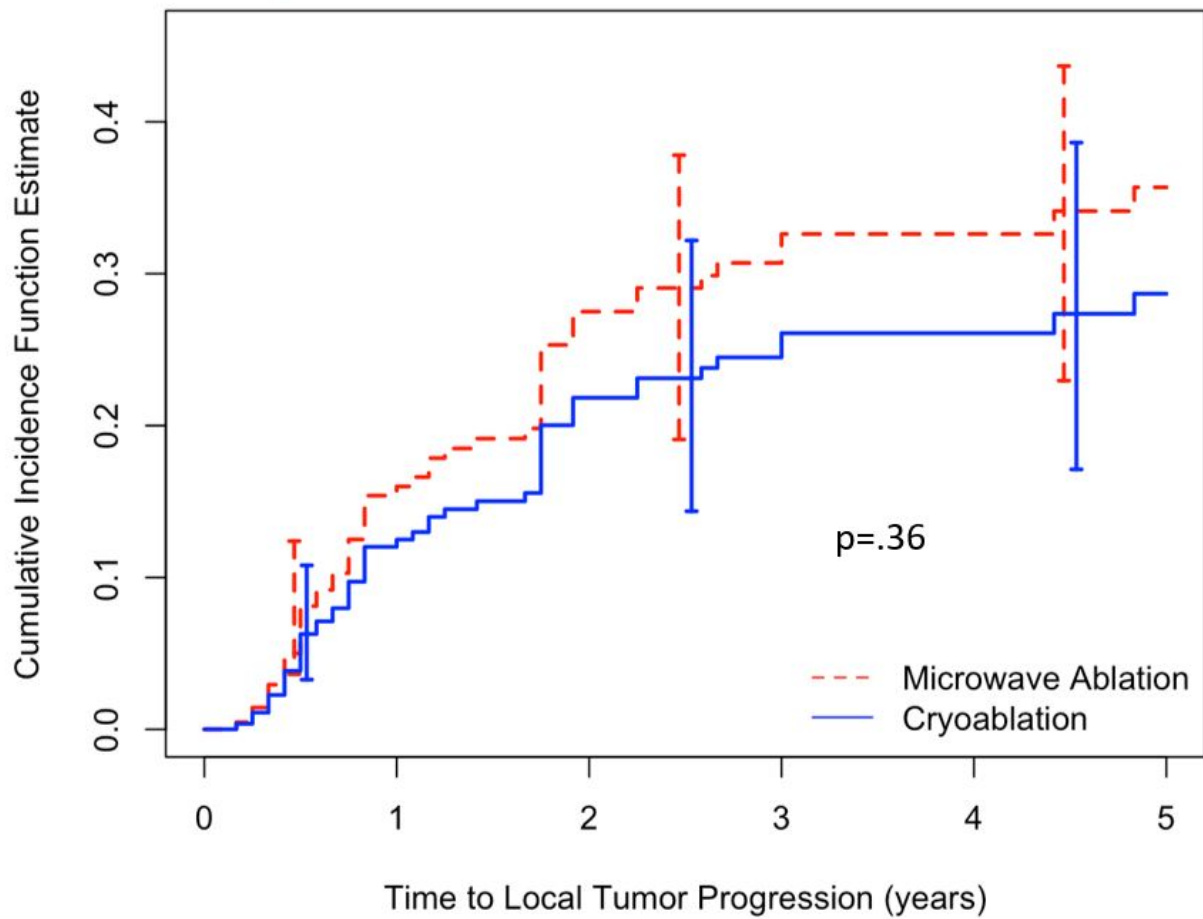


Abbildung 4. Kumulative Inzidenzkurven der lokalen Tumorprogression beider Ablationsmodalitäten, mit Tod als konkurrierendem Risiko. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Progression zwischen Kryoablation und Mikrowellenablation festgestellt ($p = 0,36$).



7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Verfahrensdetails und Charakteristika von 116 PatientInnen mit 260 Lungentumoren, die mit dem Ziel der Eradikation in 112 Kryoablation- und 61 Mikrowellenablation-Sitzungen behandelt wurden, stratifiziert nach Ablationssitzung.

Characteristic	All sessions (n = 173)	Cryoablation sessions (n = 112)	MWA Sessions (n = 61)	p ^a
Female sex	94 (54)	60 (54)	34 (56)	.80
Age at treatment (y), median [Q1, Q3]	65 [53, 71]	63 [50, 70]	65 [58, 71]	.12
ECOG performance status				.76
0	68 (39)	43 (38)	25 (41)	
≥ 1	105 (61)	69 (62)	36 (59)	
Smoking status				.29
Never smoker	67 (39)	47 (42)	20 (33)	
Former smoker	97 (56)	61 (54)	36 (59)	
Active Smoker	9 (5)	4 (4)	5 (8)	
15 th percentile of lung attenuation value [Q1, Q3]	-893 [-912, -873]	-893 [-910, -873]	-897 [-918, -876]	.14
Pack years, median [Q1, Q3]	1.50 [0, 12.5]	1.50 [0, 10.6]	3.00 [0, 15.0]	.30
Diagnosis				.33
Non-small cell lung cancer	32 (18)	18 (16)	14 (23)	
Lung metastases from extrathoracic primary	141 (82)	94 (84)	47 (77)	
Chemotherapy within 6 weeks prior to ablation	13 (8)	9 (8)	4 (7)	.75
Prior ipsilateral lung resection or thoracotomy	73 (42)	53 (47)	20 (33)	.07
No. of targeted tumors, median [Q1, Q3]	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 2.0]	.23
1	100 (58)	61 (54)	39 (64)	
2–3	56 (32)	43 (38)	13 (21)	
> 3	17 (10)	8 (7)	9 (15)	
Total no. of pleural punctures, median [Q1, Q3]	2.0 [1.0, 3.0]	2.0 [2.0, 4.0]	1.0 [1.0, 2.0]	.08
1	57 (33)	22 (20)	35 (57)	
2–3	49 (28)	37 (33)	12 (20)	
> 3	67 (39)	53 (47)	14 (23)	
Total no. of applicators per session, median [Q1, Q3]	2 [1.0, 3.0]	2 [2.0, 3.0]	1 [1.0, 1.0]	< .001
No. of pleural punctures included by the ablation zone, median [Q1, Q3]	1.0 [0.0, 1.0]	0.0 [0.0, 1.0]	1.0 [0.0, 1.0]	.84
0	82 (47)	57 (51)	25 (41)	
1–2	76 (44)	45 (40)	31 (51)	
≥ 3	15 (9)	10 (9)	5 (8)	
Total length of aerated lung traversed by applicator (mm), median [Q1, Q3]	93.0 [49.9, 158.0]	107.0 [62.0, 188.0]	63.9 [40.9, 134.0]	.08
Location(s) of pleura included by the ablation zone*				
Costal	151	93	58	.03
Diaphragmatic	32	26	6	.03
Mediastinal	60	41	19	.48
Cervical	9	1	8	.009
Pleural area included by the ablation zone (cm ²), median [Q1, Q3]	7.1 [3.6, 12.7]	7.3 [4.7, 12.6]	6.4 [2.3, 13.1]	.93
Ventilation Support				0.012
None/Spontaneous breathing	64 (37)	35 (31)	29 (48)	
HFJV	29 (16)	28 (25)	1 (2)	
Positive pressure other than HFJV	80 (46)	49 (44)	31 (51)	
Total procedure time (min), median [Q1, Q3]	103.0 [80.0, 135.0]	111.0 [85.0, 156.0]	89.0 [61.0, 114.0]	< .001

Note— Unless otherwise indicated, values represent the number of ablation sessions followed by the percentage of ablation sessions in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HFJV, high-frequency jet ventilation; Q1, first quartile; Q3, third quartile

^aBased on estimating modeling parameters with generalized estimating equations; boldface indicates that *p* value is statistically significant at *p* < .05

* Ablation zone could contribute to more than one pleural location

Tabelle 2. Verfahrensdetails und Charakteristika von 260 Lungentumoren bei 116 Patienten, die in 112 Kryoablation- und 61 Mikrowellenablation-Sitzungen behandelt wurden, stratifiziert nach ablatiertem Tumor.

Characteristic	Overall (n = 260)	Cryoablation (n = 158)	MWA (n = 102)	<i>p</i> ^a
Maximum axial tumor diameter (mm), mean ± SD	13.1 ± 7.44	13.2 ± 8.08	12.8 ± 6.37	.69
≤ 2 cm	223 (86)	134 (85)	89 (87)	
> 2 cm	37 (14)	24 (15)	13 (13)	
Distance to pleura (mm), median [Q1, Q3]	0.0 [0.0, 6.0]	0.0 [0.0, 4.0]	4.0 [0.0, 9.0]	< .001
Tumor location				< .001
Right upper lobe	61 (23)	18 (11)	43 (42)	
Right middle lobe	10 (4)	8 (5)	2 (2)	
Right lower lobe	70 (27)	55 (35)	15 (15)	
Left upper lobe	56 (22)	31 (20)	25 (25)	
Left lower lobe	63 (24)	46 (29)	17 (17)	
Histology				
Metastatic sarcoma	63 (24)	44 (28)	19 (19)	
Metastatic colorectal carcinoma	50 (19)	28 (18)	22 (22)	.46
Non-small cell lung cancer	40 (15)	23 (15)	17 (17)	.43
Metastatic neck and salivary gland carcinoma	15 (6)	8 (5)	7 (7)	.20
Other	92 (35)	55 (35)	37 (36)	.51
Cryoablation				
Final thaw mode				
Passive thaw	...	66 (42)	...	...
Active thaw/track ablation	...	92 (58)	...	...
Cryoablation protocol				
Dual freeze	...	30 (19)	...	...
Triple freeze	...	128 (81)	...	...
Total freeze time (min), median [Q1, Q3]	...	20.0 [20.0, 25.0]	...	...
Microwave ablation				
Maximum wattage, median [Q1, Q3]	...	...	40.0 [40.0, 60.0]	...
Duration of heat application (min), median [Q1, Q3]	...	...	6.00 [5.00, 10.0]	...
Primary technical success	252 (97)	151 (96)	101 (99)	.06

Note— Unless otherwise indicated, values represent the number of ablation sessions followed by the percentage of ablation sessions in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding

Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation

^aBased on estimating modeling parameters with generalized estimating equations; boldface indicates that *p* value is statistically significant at *p* < .05

Tabelle 3. Inzidenz von Pneumothorax, persistierender Luftleckage, Anlage einer Thoraxdrainage, Verweildauer der Thoraxdrainage und Krankenhausaufenthaltsdauer nach 112 Kryoablation- und 61 Mikrowellenablation-Sitzungen bei 260 Lungentumoren in 116 Patienten, stratifiziert nach Ablationssitzung.

Event	All Sessions (n = 173)	Cryoablation Sessions (n = 112)	MWA Sessions (n = 61)	<i>p</i> ^a
Intentional pneumothorax	20 (12)	13 (12)	7 (12)	.98
Unintentional pneumothorax, by time of detection				
Intraprocedural	37 (21)	17 (15)	20 (33)	.007
Postprocedural, within 24 h after ablation	27 (16)	17 (15)	10 (16)	.83
Postprocedural, more than 24 h after ablation	9 (5)	4 (4)	5 (8)	.21
Persistent air leak	25 (14)	10 (9)	15 (25)	.006
Enlarging postprocedural pneumothorax requiring chest tube placement	15 (9)	6 (5)	9 (15)	.03
Air leak in chest tube drainage system > 24 h after chest tube placement	16 (9)	5 (4)	11 (18)	.007
Chest tube placement for unintentional pneumothorax	37 (21)	19 (17)	18 (30)	.06
Chest tube dwell time in days, mean ± SD	2.38 ± 3.30	1.32 ± 0.58	3.50 ± 4.49	.003
Hospital length of stay in days, mean ± SD	1.45 ± 1.68	1.21 ± 0.70	1.90 ± 2.62	.006

Note— Unless otherwise indicated, values represent the number of ablation sessions followed by the percentage of ablation sessions in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding

SD, standard deviation

^aComparison of distribution of complications of any grade between the cryoablation and microwave ablation group based on estimating modeling parameters with generalized estimating equations using an independent correlation structure; boldface indicates that *p* value is statistically significant at *p* < .05

Tabelle 4. Univariate und multivariate Regressionsmodelle mit ausgewählten Prädiktoren für die Inzidenz von persistierenden Luftleckagen nach 112 perkutanen Kryoablation- und 61 Mikrowellenablation-Sitzungen bei 260 Lungentumoren in 116 Patienten.

Predictor	PAL (<i>n</i> =25)	Univariable model			Multivariable model		
		<i>p</i> ^a	Coeff ^b	Bootstrapped CI ^c	<i>p</i> ^a	Coeff ^b	Bootstrapped CI ^c
Ablation Modality		.006					
Microwave Ablation	15 (25)		...	...	Ref	...	
Cryoablation	10 (9)		− 1.20 (− 2.06, − 0.34)	− 2.23, − 0.39	.02	− 1.10 (− 2.00, − 0.19)	− 2.16, − 0.18
Age		.96	0.001 (− 0.03, 0.03)	− 0.03, 0.03			
Sex		.15					
Male	15 (19)		...	...			
Female	10 (11)		− 0.68 (− 1.61, 0.25)	− 1.66, 0.21			
No. of targeted tumors		.004	0.35 (0.11, 0.58)	0.04, 0.67	.03	0.30 (0.03, 0.56)	0.00, 0.68
No. of pleural punctures		.42	0.08 (− 0.11, 0.27)	− 0.15, 0.27			
No. of pleural puncture sites included by ablation zones		.84	− 0.03 (− 0.35, 0.28)	− 0.45, 0.28			
Total length of aerated lung traversed by applicators		.20	0.002 (− 0.001, 0.01)	− 0.002, 0.01			
Ventilation strategy		.58					
None/Spontaneous breathing	7 (11)		...	...			
HFJV	4 (14)		0.27 (− 1.01, 1.54)	− 1.71, 1.69			
Positive pressure other than HFJV	14 (18)		0.55 (− 0.48, 1.57)	− 0.40, 1.77			
Total pleural area included by ablation zones		.70	− 0.0001 (− 0.001, 0.0003)	− 0.001, 0.0002			
Absence of prior ipsilateral lung resection or thoracotomy	18 (18)	.12	0.73 (− 0.20, 1.65)	− 1.94, 0.14			
Chemotherapy within six weeks prior to ablation	3 (23)	.47	0.63 (− 1.09, 2.35)	− 40.75, 1.93			

Note— Unless otherwise indicated, values represent the number of ablation sessions followed by the percentage of ablation sessions in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding

CI, Confidence Interval; *Coeff*, coefficient; *HFJV*, high-frequency jet ventilation; *PAL*, persistent air leak; *Ref*, reference

^aBoldface indicates that *p* value is statistically significant at *p* < .05

^bNumbers in parentheses are 95% CI

^cNumbers are 95% percentile CI