

Radiofrequenzablation bei Tumoren der Lunge und mediastinalen Lymphknoten

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 53
ISSN-online: 1998-0469

Radiofrequenzablation bei Tumoren der Lunge und mediastinalen Lymphknoten

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2012

Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MPH

Projektbearbeitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MPH
Dr. med. Anna Nachtnebel, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Univ.-Doz. Dr. Michael Fiegl, Universitätsklinik für Innere Medizin V - Hämatologie und Onkologie, Medizinische Universität Innsbruck

Interne Begutachtung: PD Dr. phil. Claudia Wild

Korrespondenz

Marisa Warmuth, marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Warmuth M, Nachtnebel A. Radiofrequenzablation bei Tumoren der Lunge und mediastinalen Lymphknoten. Systematischer Review. Decision Support Dokument Nr. 53; 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

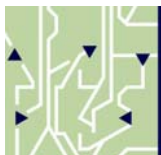
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstraße 64, 6. Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 53
ISSN-online: 1998-0469

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
Executive Summary	9
1 Technologie/ Verfahren	11
1.1 Hintergrund	11
1.1.1 Primäres Lungenkarzinom	11
1.1.2 Lungenmetastasen	12
1.1.3 Mediastinale Lymphknoten	12
1.2 Beschreibung der Leistung	12
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	15
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten	15
2 Literatursuche und -auswahl	17
2.1 Fragestellung	17
2.2 Einschlusskriterien	17
2.3 Literatursuche	18
2.4 Literatúrauswahl Lungentumore	19
2.5 Literatúrauswahl mediastinale Lymphknoten	20
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	21
4 Datenextraktion.....	21
4.1 Darstellung der Studienergebnisse.....	21
4.1.1 Lunge.....	21
4.1.2 Mediastinale Lymphknoten.....	34
5 Qualität der Evidenz	35
5.1 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und Lungenmetastasen.....	35
5.2 Mediastinale Lymphknoten.....	36
6 Diskussion.....	43
7 Empfehlung.....	47
8 Literaturverzeichnis.....	49
Anhang	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für Lungentumore.....	19
Abbildung 2.5-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für Tumore der mediastinalen Lymphknoten.....	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Übersicht der Hersteller von RFA-Generatoren und Elektroden.....	14
Tabelle 1.4-1: Preise von Radiofrequenz-Generatoren und Nadeln.....	16
Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria.....	17
Tabelle 4.1-1: Results from randomised controlled trials of radiofrequency ablation for lung tumors.....	23
Tabelle 4.1-2: Results from case-series of radiofrequency ablation for lung tumors	25
Tabelle 5.2-1: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for early, inoperable non-small cell lung cancer (clinical stage I).....	37
Tabelle 5.2-2: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for advanced, inoperable non-small cell lung cancer (clinical stage IIIB and IV).....	39
Tabelle 5.2-3: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for metastases and inoperable non-small cell lung cancer of unknown clinical stage.....	40
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	47

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
AE	Adverse event
C	Control group
CRC	Colorectal cancer
CT	Computed tomography
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung
GRADE	Grading of Recommendations Assess- ment, Development and Evaluation
I	Intervention group
iv	Intravenous
M	Median
mo	Month(s)
n	Number
N/A	Not applicable
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NYHA	New York Heart Association
P	Probability
PICOS	Population, Intervention, Control, Outcome, Study design
pts	Patients
RCT	Randomised controlled trial
RFA	Radiofrequenzablation
RT	Radiotherapie
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SCLC	Small cell lung cancer
SF-12	Short Form-12
SRS	Surgical Resection
TNM	Tumor, Node, Metastasis
WHO	World Health Organization
vs	Versus
yr(s)	Year(s)
Ø	Mean

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine relativ neue, minimal-invasive Ablationsmethode, bei der Tumorgewebe durch lokale Applikation von Hitze thermal geschädigt und zerstört wird. In dieser Übersichtsarbeit wurden folgende Indikationen der RFA zur Behandlung von Tumoren des Thorax untersucht: das primäre Lungenkarzinom, Lungenmetastasen, die im Rahmen verschiedener bösartiger Primärtumore (z.B. Brust, Prostata, Colon, Rektum) auftreten können, und Tumore mediastinaler Lymphknoten.

RFA: minimal-invasive, thermische Schädigung von Lungentumoren

Methode

Es wurde eine systematische Literatursuche in mehreren Datenbanken durchgeführt und durch eine (Scopus)-Handsuche ergänzt. Zusätzlich wurden RFA-Hersteller bezüglich weiterer Informationen kontaktiert. Die Literatursuche sowie der Studienein- bzw. ausschluss erfolgten durch zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Datenextraktion wurde von einer Autorin durchgeführt und von einer zweiten Autorin überprüft. Es wurden (randomisierte) kontrollierte Studien sowie prospektive (unkontrollierte) Fallserien mit einer Mindestzahl von 20 PatientInnen eingeschlossen. Die Qualität der Evidenz wurde anhand von GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Literatursuche + Herstellerinfos

1 RCT + prospektive Fallserien als beste verfügbare Evidenz

GRADE-Beurteilung der Qualität der Evidenz

Ergebnisse

Für die RFA zur Behandlung des *inoperablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im klinischen Stadium I* wurden 2 Fallserien mit 81 PatientInnen im Alter von 74-76 Jahren eingeschlossen. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 25-39%. Schwerwiegende Komplikationen traten in 5% der Fälle und ein behandlungsbedürftiger Pneumothorax bei 13% der PatientInnen auf. Es wurde keine interventionsassoziierte Mortalität beobachtet.

NSCLC Stadium I: 2 Fallserien, 81 PatientInnen

Für die RFA zur Behandlung des *inoperablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im klinischen Stadium IIIB und IV* wurde 1 RCT (mit schweren methodischen Mängeln) eingeschlossen, in dem bei insgesamt 80 PatientInnen die RFA in Kombination mit Chemotherapie mit alleiniger Chemotherapie in Hinblick auf einen zusammengesetzten Endpunktes zur Lebensqualität verglichen wurde. Dieser war in der RFA-Gruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe.

NSCLC Stadium IIIB/IV: 1 RCT mit 40 vs 40 PatientInnen

Für die RFA zur Behandlung des *inoperablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (unbekannten klinischen Stadiums) und von Lungenmetastasen* wurden 8 Fallserien mit 554 PatientInnen im Alter von 57-72 Jahren eingeschlossen. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 45%. Schwerwiegende Komplikationen traten bei 0-6% und ein behandlungsbedürftiger Pneumothorax bei 0-30% auf. Die interventionsassoziierte Mortalität war 0-2%.

NSCLC + Metastasen: 8 Fallserien, 554 PatientInnen

Für die RFA zur Behandlung von *Tumoren mediastinaler Lymphknotentumore* liegt keine Evidenz vor.

mediastinale LK: keine Evidenz

Schlussfolgerung und Empfehlung

**Lunge: sehr niedrige
Qualität der Evidenz**

**mediastinale
Lymphknoten: keine
Evidenz**

Aufgrund der schweren methodischen Mängel der randomisierten kontrollierten Studie sowie des unkontrollierten Studiendesigns der prospektiven Fallserien ist die Qualität der vorliegenden Evidenz gemäß GRADE als sehr niedrig zu bewerten. Insgesamt ist die vorhandene Evidenz nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung von Lungentumoren im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie beurteilen zu können. Des Weiteren fehlt jegliche Evidenz der RFA zur Behandlung mediastinaler Lymphknotentumore. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit daher nicht empfohlen.

Executive Summary

Background and research question

Radiofrequency ablation (RFA) is a relatively new, minimally-invasive ablation method that destroys tumors by local application of heat. This systematic review evaluates the following indications of RFA for the treatment of thoracic tumors: primary lung cancer, lung metastases (associated with primary carcinomas of the breast, prostate, colon and rectum) and tumors of mediastinal lymph nodes.

RFA: minimally-invasive, thermal destruction of lung tumors

Methods

A systematic literature search in various databases was supplemented by a handsearch (manually and by using Scopus). Additionally, we contacted RFA-manufacturers for further information. Two review authors independently screened and selected the literature and included eligible studies. In cases of disagreement, we achieved consensus through discussion or by involving a third person. The data was extracted by one author and checked by a second author. In the absence of (randomised) controlled trials, we included prospective (uncontrolled) case-series with a minimum of 20 participants as best available evidence and assessed the quality of evidence according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach.

literature search + infos from manufacturers

1 RCT + prospective case-series as best available evidence

quality of evidence according to GRADE

Results

In terms of RFA for the treatment of *inoperable, non-small cell lung cancer (NSCLC) stage I*, we included 2 case-series with a total of 81 patients aged 74-76 years. The 5-year-survival rate was 25-39%. Major adverse events were observed in 5% and a pneumothorax requiring drainage occurred in 13% of patients. There was no intervention-associated mortality.

NSCLC I: 2 case-series, 81 patients

Concerning RFA for the treatment of *inoperable, NSCLC stage IIIB and IV*, we included 1 RCT (with major methodological flaws) with 80 patients, which compared RFA in combination with chemotherapy to chemotherapy alone concerning a composite endpoint for quality of life. It was statistically significantly better in the RFA-group than in the control group.

NSCLC IIIB/IV: 1 RCT, 40 vs 40 pts

With respect to RFA for the treatment of inoperable, NSCLC (of unknown stage) and lung metastases we included 8 case-series with a total of 554 patients aged 57-72 years. The 5-year-survival rate was 45%. Major adverse events were observed in 0-6% and a pneumothorax requiring drainage occurred in 0-30% of patients. The intervention-associated mortality was 0-2%.

NSCLC + lung metastases: 8 case-series, 554 patients

There is no evidence concerning RFA for the treatment of *tumors of mediastinal lymph nodes*.

mediastinal lymph nodes: no evidence

Conclusion and recommendation

**lung: very low quality
of evidence**

**mediastinal lymph
nodes: no evidence**

According to GRADE, the quality of evidence of the included RCT is very low due to major methodological flaws. Moreover, the quality of evidence of the included case-series is very low due their uncontrolled study design. Overall, the available evidence is insufficient to assess the efficacy and safety of RFA compared to the respective standard therapy for the treatment of lung tumors. Additionally, there is no evidence concerning RFA for the treatment of tumors of mediastinal lymph nodes. Currently, the inclusion into the hospital benefit catalogue is not recommended.

1 Technologie/ Verfahren

1.1 Hintergrund

1.1.1 Primäres Lungenkarzinom

Bösartige Neubildungen der Lunge treten in Österreich mit einer Inzidenz von rund 29 pro 100.000 Personen pro Jahr auf, wobei Männer (41 pro 100.000 pro Jahr) häufiger betroffen sind als Frauen (18 pro 100.000 pro Jahr). Damit sind bösartige Neubildungen der Lunge die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern nach dem Prostatakarzinom sowie die viert-häufigste Krebserkrankung bei Frauen nach Brust-, Darm- und Gebärmutterkrebs [1]. Die Sterberate beträgt knapp 24 pro 100.000 Personen pro Jahr (Männer vs. Frauen: 35 vs. 15 pro 100.000 pro Jahr). Lungenkrebs stellt somit die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Frauen nach dem Brustkrebs dar [1]. Jedoch zeigt sich seit Beginn der 1990er Jahre, dass sowohl die Neuerkrankungs-, als auch die Sterberate bei Frauen zunehmen, während diese Raten bei Männer rückläufig sind [1]. Lungenkrebs verursacht weltweit die häufigsten Todesfälle aller Krebserkrankungen [2].

Laut World Health Organization (WHO) werden bösartige Neubildungen der Lunge in zwei Klassen eingeteilt, nämlich das in 85% der Fälle auftretende, nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer (NSCLC)) und das kleinzellige Lungenkarzinom (small cell lung cancer (SCLC)), das 15% der Fälle ausmacht. Histologisch handelt es sich beim NSCLC am häufigsten um Adenokarzinome [2].

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Lungenkrebs ist Nikotinkonsum (aktiv und passiv), der für rund 85-90% der Fälle von Lungenkrebs verantwortlich zeichnet [2]. Weitere Risikofaktoren sind Radon- und Asbestexposition, rezidivierende Entzündungen, Narbenbildungen nach Tuberkulose, positive Familienanamnese und Exposition gegenüber weiteren Karzinogenen, wie z.B. Arsen, Chrom, Nickel, etc. [2].

Gewöhnlich auftretende Symptome umfassen Husten, Dyspnoe, Gewichtsverlust und Thoraxschmerz, wobei die Diagnose häufig erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium gestellt wird [2].

Die Klassifikation des Lungenkarzinoms erfolgt anhand der Tumor, Node, Metastasis (TNM)-Klassifikation, wobei T die lokale Ausbreitung des Primärtumors, N die Metastasierung in regionale Lymphknoten und M die Fernmetastasierung beschreibt. In Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation erfolgt die klinische Stadieneinteilung in die Stadien I (A, B), II (A, B), III (A, B) und IV [2].

Die 5-Jahres-Überlebensraten (jeweils für das *postoperativ gesicherte* Tumorstadium, d.h. für *operable* Tumore) betragen [3]:

- ✿ Stadium IA: 69-89%
- ✿ Stadium IB: 52-75%
- ✿ Stadium IIA: 45-52%
- ✿ Stadium IIB: 33%
- ✿ Stadium IIIA: 24-44%

Ö:

- häufigste
Krebstodesursache bei
Männern, rückläufig

- zweithäufigste
Krebstodesursache bei
Frauen, ansteigend

- NSCLC: 85% (meist
Adenokarzinome)

- SCLC: 15%

Nikotin, Radon, Asbest,
Entzündungen,
Tuberkulose, etc.

Diagnose meist in
fortgeschrittenem
Stadium

TNM-Klassifikation,
klinische Stadien I-IV

5-J-Überlebensrate bei
postoperativ
gesichertem
Tumorstadium

**Therapie: Chirurgie,
Radio-/Chemotherapie,
multimodal**

Die Therapieoptionen von PatientInnen mit NSCLC sind mannigfaltig und umfassen je nach Tumorstadium operative Eingriffe, Radiotherapie, Chemotherapie sowie multimodale Therapiekonzepte. Die chirurgische Resektion ist Behandlungsform mit dem größten kurativen Potential, allerdings kann diese Art der Therapie bedingt durch Komorbidität oder Alter der PatientInnen, aber auch durch die Tumorage- und -größe, nicht durchführbar sein, sodass hauptsächlich PatientInnen mit weniger fortgeschrittenen Tumoren (Stadium I-IIIa) in Frage kommen [3].

1.1.2 Lungenmetastasen

**sekundär bei Brust-,
Prostata-,
Kolonrektalkarzinomen**

Adenokarzinome können in der Lunge auch sekundär im Rahmen von Metastasen anderer Primärtumore (z.B. Brust, Prostata, Kolon, Rektum) auftreten [2]. Weitere Tumore, die sich sekundär in der Lunge absiedeln können, sind z.B. Plattenepithelkarzinome (bei Kopf-/Hals-Tumoren), Sarkome, Melanome, etc..

**häufig asymptomatisch
Röntgen/CT Thorax**

Lungenmetastasen sind häufig asymptomatisch und werden meist im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen entdeckt, können aber in fortgeschrittenem Stadium zu Bluthusten, Schmerzen und Gewichtsverlust führen. Die Diagnose erfolgt mittels Röntgen bzw. Spiralcomputertomografie (CT) des Thorax [4].

**Chirurgie, ev.
neoadjuvante
Chemotherapie**

Die Therapie ist abhängig von der Resektabilität der Lungenmetastasen, d.h. von deren Anzahl und Lokalisation, einer bereits bestehenden Vorschädigung der Lunge (Zustand nach vorangegangenen Operationen, Emphysem) sowie dem zu erwartenden Restvolumen nach der Operation. Resektatable Lungenmetastasen sollten chirurgisch reseziert werden [4]. Wenn *isolierte* Lungenmetastasen primär inoperabel sind, wird eine systemische Chemotherapie empfohlen, um den Tumor zu verkleinern und so eine sekundäre Resektabilität mit potentiell kurativer Absicht zu erreichen [4].

1.1.3 Mediastinale Lymphknoten

**Lymphome und
Metastasen**

Die häufigsten Ursachen einer mediastinalen Lymphknotenvergrößerung sind Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome sowie Lymphknotenmetastasen im Rahmen von Lungenkarzinomen.

**keine Evidenz für RFA
bei Tumoren med. LK**

Die Therapie ist abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung bzw. beim Lungenkarzinom vom Lymphknotenstatus bzw. vom Stadium des Primärtumors (in fortgeschrittenen Tumorstadien, T4). Es wurde keine Evidenz der RFA zur Behandlung mediastinaler Lymphknotentumore identifiziert.

1.2 Beschreibung der Leistung

**RFA: minimal-invasive,
thermale Ablation**

Minimal-invasiven, thermalen Ablationsverfahren wird in der Tumortherapie eine zunehmende Bedeutung zugesprochen. Dabei setzt sich, neben der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT), der Kryotherapie und der Mikrowellenablation, vor allem die Radiofrequenzablation (RFA) immer mehr durch [5].

Die RFA wurde bisher überwiegend zur Behandlung bösartiger Lebertumore eingesetzt. In den letzten Jahren fand die Technologie aber auch Anwendung bei der Behandlung weiterer solider – sowohl primärer als auch sekundärer - Tumore, z.B. der Lunge, des Knochens oder der Niere. Gegenwärtig gilt die RFA hauptsächlich als alternative Intervention zur chirurgischen Resektion, beispielsweise bei inoperablen Tumoren (aufgrund der Tumorlokalisierung, eines schlechten Allgemeinzustandes des Patienten/ der Patientin oder aufgrund von Begleiterkrankungen) oder bei Ablehnung einer chirurgischen Resektion seitens der PatientInnen [6-8].

Die RFA kann perkutan, laparoskopisch oder intraoperativ erfolgen und wird entweder in Allgemeinanästhesie oder Lokalanästhesie durchgeführt. Dabei wird manuell unter bildgebender Überwachung (Ultraschall (US), Durchleuchtung, Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT)) eine Nadelelektrode in das Tumorgewebe eingebracht, über die mittels eines Radiofrequenzgenerators hochfrequente Wechselstromimpulse in das Gewebe emittiert werden. Die Wahl der Länge und Art der Elektrode ist von der Lage und Beschaffenheit des Tumors abhängig. Bei monopolaren Systemen müssen für die Herstellung eines Stromkreises Neutralelektroden an der Hautoberfläche (meist am Oberschenkel) angebracht werden. Im Gegensatz dazu sind bei bipolaren Ablationselektroden keine externen Neutralelektroden erforderlich, weil der Stromfluss ausschließlich an der Sondenspitze zwischen zwei getrennten Elektroden erfolgt. Die elektrische Energie wird durch Oszillation in thermische Energie (je nach Bedarf zwischen 40 und 100°C) an der Spitze der Nadelelektrode umgewandelt, welche eine Erhitzung des Gewebes bewirkt, die schließlich zu einer Koagulationsnekrose führt. Dieser Effekt – Thermoablation genannt – kann durch eine Erhöhung des applizierten Stroms und der Vergrößerung der Kontaktfläche der Neutralelektroden verstärkt werden. Die größte Hitze wird in der Mitte der Nadelelektrode erreicht, während an den Rändern die erzeugte Energie zu gering ist, um das Gewebe zu schädigen. Darum wird in der Praxis die RFA nur bis zu einer Tumorgöße von 5 cm (bei Wahrung eines Sicherheitsrandes von 1 cm) empfohlen. Läsionen von mehr als 7 cm können nur durch Neusetzen der Elektrode erreicht werden, wobei dabei die Gefahr steigt, dass angrenzende Organe oder Gewebe zerstört werden [8-11].

Nachteile der manuellen Elektrodenpositionierung umfassen das Fehlen einer Planungssoftware, eine nicht immer exakte Elektrodenplatzierung bzw. eindeutige Erfolgskontrolle der Elektrodenplatzierung sowie Tumorablation und die Abhängigkeit des Erfolges von der Erfahrung des/r behandelnden Arztes/Ärztin. Um diesen Nachteilen zu begegnen, wurden alternative Methoden entwickelt: die Stereotaxie und Robotik. Bei der stereotaktischen (robotergestützten) Radiofrequenzablation (SRFA) erfolgt die Platzierung der Elektrode auf Basis einer dreidimensionalen Pfadplanung mittels rahmenloser¹ stereotaktischer Navigationssysteme. Der Vorteil ist – neben einer höheren Genauigkeit – die Möglichkeit größere und irregulär geformte Tumore zu behandeln. Um zu gewährleisten, dass die in der Planung festgelegten Koordinaten nicht durch Bewegungen der PatientInnen und Organe (z.B. Atembewegungen) ungültig werden, kommen während der Behandlung Fixationssysteme sowie Systeme, die bewegungsbedingte Positionsänderun-

RFA bisher vor allem zur Behandlung von Lebertumoren, in letzten Jahren auch für andere Tumore

unter bildgebender Überwachung wird der Tumor über Elektrode erhitzt...

...was zur Koagulationsnekrose führt

Positionierung der Elektroden meist manuell unter Bildkontrolle, aber Einsatz von Stereotaxie und Robotik im Vormarsch

¹ computergestützte Instrumentenführung mit Hilfe mechanischer, optischer oder elektromagnetischer dreidimensionaler Koordinatenmesssysteme im Ggs. zur Rahmenstereotaxie mit invasiver Fixierung des Rahmens am Patienten/ an der Patientin

gen korrigieren können, zum Einsatz. Generell stellt der Einsatz stereotaktischer Systeme und Roboter einen Mehraufwand von Personal, Zeit und Kosten dar [5, 12].

**Ablationsprozess dauert
ca. 10-30 Minuten**

Der Prozess der Ablation nimmt ca. 10-30 Minuten (je nach Tumorgöße und -lage auch mehr oder weniger) in Anspruch. Nach dem Eingriff werden die PatientInnen für gewöhnlich mindestens eine Nacht im Krankenhaus aufgenommen und überwacht [8, 9, 11].

**neben technischen,
auch personelle
Ressourcen von Nöten**

Zur Durchführung einer RFA werden neben technischen Ressourcen (z.B. Geräte zur Durchführung der Anästhesie und Visualisierung, Radiofrequenzgenerator, Elektrodennadel) personelle Ressourcen (z.B. Anästhesist/Anästhesistin, interventionelle(r) Radiologe/Radiologin, AssistentInnen, Pflegepersonal) benötigt [8, 9].

**Erfolg der RFA hängt
von vielen Faktoren ab**

Der Erfolg der RFA scheint somit multifaktoriell zu sein und z.B. vom Behandlungsprotokoll, von der Größe, Form und Lokalisation des Tumors, der Beschaffenheit des Tumorgewebes sowie angrenzender Organe/Strukturen, der verwendeten Bildgebung und damit verbunden der Genauigkeit der Elektrodenpositionierung, dem Ablationsvolumen sowie der Erfahrung des/r behandelnden Arztes/Ärztin abzuhängen.

Hersteller

Eine Übersicht verschiedener Hersteller von RFA-Generatoren und Elektroden ist in der Tabelle 1.2-1 dargestellt.

Tabelle 1.2-1: Übersicht der Hersteller von RFA-Generatoren und Elektroden

Hersteller; Land	Modelle
AngioDynamics (RITA Medical Systems Inc.); US	<ul style="list-style-type: none"> ✿ StarBurst® Radiofrequency Ablation System ✿ StarBurst® XL & Semi-Flex RFA Devices ✿ StarBurst® Xli-e/Xli-e Semi-Flex RFA Devices ✿ StarBurst® MRI RFA Device ✿ StarBurst® SDE RFA Device ✿ StarBurst® Talon/Talon Semi-Flex RFA Devices ✿ UniBlate™ RFA Electrode ✿ Generator and Hardware (e.g. Model 1500X Electrosurgical RF Generator) ✿ Accessories and Supplies
Boston Scientific Corp. (Radiotherapeutics Corp.); US	<ul style="list-style-type: none"> ✿ RF 3000™ Radiofrequency Ablation System and RF Needle Electrode Families (LeVein™ Needle Electrodes, Soloist™ Single Needle Electrode)
Covidien (ValleyLab; Tyco Healthcare); US	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Cool-tip™ RF Ablation System (Generator) ✿ Cool-tip™ RF Ablation Single Electrode Kits ✿ Cool-tip™ RF Ablation Cluster Electrode Kits ✿ Cool-tip™ RF Ablation Multiple Electrode Kits ✿ Cool-tip™ Remote Temperature Probes
Medsphere International; CN	<ul style="list-style-type: none"> ✿ S-1500 RF Generator ✿ Oncology Electrode"Base" ✿ Oncology Electrode"Slim"

Hersteller; Land	Modelle
Olympus; US	☼ Olympus Celon Power Systems (RFITT = radiofrequency induced thermotherapy)
Radionics (Integra Life); US	☼ Cosman Coagulator (CC-1) System
RFA Medical, Inc.; US	☼ InCircle™

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Die RFA ist eine Behandlungsoption für primäre und sekundäre Lungentumore bei PatientInnen, die eine chirurgische Resektion ablehnen oder eine Operation aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes und/oder von kardiovaskulären und/oder pulmonalen Einschränkungen und/oder Begleiterkrankungen nicht durchgeführt werden kann. RFA kommt vor allem für PatientInnen infrage, die eine singuläre periphere Läsion mit einem Durchmesser von <3cm aufweisen [2].

Obwohl bei frühen Tumorstadien prinzipiell auch eine kurative Behandlungsabsicht denkbar ist, liegt das therapeutische Ziel der RFA primär in der Palliation, mit Reduktion der Mortalität und Morbidität, sowie einer Zunahme an Lebensqualität [2, 13].

Laut den evidenzbasierten klinischen Praxisleitlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) ist die chirurgische Resektion die Standardtherapie zur Behandlung des NSCLC im Stadium I und II. Die RFA bzw. stereotaktische Radiotherapie könnte für inoperable PatientInnen in Betracht gezogen werden. Für PatientInnen, die für eine Operation infrage kämen, sollten die RFA und die stereotaktische Radiotherapie ausschließlich in Form klinischer Studien durchgeführt werden [14].

RFA für inoperable primäre und sekundäre Lungentumore

solitäre Tu <3cm

palliativ

für inoperable PatientInnen: RFA oder stereotaktische RT

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Laut dem eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag zum Leistungskatalog des Bundesministeriums für Gesundheit wird die CT-gezielte RFA in der einreichenden Krankenanstalt zur Behandlung von Lungentumoren eingesetzt. Im Regelfall erfolgt die RFA einmalig, wird aber bis max. zwei Mal durchgeführt. Der stationäre Aufenthalt beträgt im Normalfall einen Tag, kann aber zwischen einem und fünf Tagen variieren.

Insgesamt wurde die RFA zur Behandlung von Lungentumoren im Jahr 2011 in der einreichenden Krankenanstalt drei Mal durchgeführt, wobei die jährliche Häufigkeit der Intervention auf fünf geschätzt wird.

Die Kosten der RFA (bei Lungentumoren) pro PatientIn betragen laut Änderungs- und Ergänzungsvorschlag knapp 2.000 Euro. Davon entfallen ca. 270 Euro auf Personal, 1.630 auf Material und 100 Euro auf Geräte.

lt. einreichender KA erfolgt RFA meist einmalig; stationärer Aufenthalt Ø 1 Tag

Leistungsumfang/ Jahr: 5 in der einreichenden KA

Durchführung RFA kostet ca. 2.000 Euro pro PatientIn

Generatoren: 13.800 – 15.000 Euro; Nadeln: 1.000 – 2.450 Euro

Die Kosten der für die RFA benötigten Geräte belaufen sich je nach Hersteller und Modell auf 13.800 bis 15.000 Euro für die Generatoren und knapp 1.000 bis 2.450 Euro für die Nadeln (diese sind wiederverwendbar). Die Preise verstehen sich exklusive Mehrwertsteuer.

In der nachstehenden Tabelle 1.4-1 sind jene Hersteller gelistet, die eine Auskunft über den Preis ihrer Produkte erteilt haben.

Tabelle 1.4-1: Preise von Radiofrequenz-Generatoren und Nadeln

Hersteller	Produktname	Preis (in Euro)
Covidien	Cool-tip™ RF Ablation Full System (Generator, verschiedene Elektroden und Wagen)	53.500
	Cool-tip™ RF Ablation System (Generator)	15.000
	Cool-tip™ RF Ablation Single Electrodes (Nadeln für 0,7-3 cm Ablation)	1.200
	Cool-tip™ RF Ablation Cluster Electrodes (Nadeln für 2,5 cm Ablation)	1.400
	Cool-tip™ RF Ablation Multiple Electrodes (Nadeln für 3-4 cm Ablation)	1.800 – 2.450
	Cool-tip™ Temperature Probes	350 – 1.250
	Cool-tip™ Accessories	1.600
RITA (Vertrieb: Werfen Austria)	RITA Generator Model 1500 X	13.800
	RITA IntelliFlow Pump (Pumpe für perfundierte Kanüle)	4.500
	StarBurst UniBlate™ Singlenadel (Nadel bis 3x2,5 cm Ablation)	985
	StarBurst™ SDE (Nadel für 2 cm Ablation)	985
	StarBurst™ TALON / TALON semiflex (Nadeln für 2-4 cm Ablation)	1.380 / 1.490
	StarBurst™ XL / SEMI-FLEX / MRI / XLI-enhanced Semi-Flex (Nadeln für 3-5 cm Ablation)	1.450 / 1.560 / 1.560 / 1.890
	StarBurst XLI-enhanced (Nadel für 5-7 cm Ablation)	1.850

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit Tumoren der Lunge oder mediastinaler Lymphknoten die Radiofrequenzablation im Vergleich zur Standardtherapie wirksamer und sicherer in Hinblick auf Überleben, Lebensqualität, Mortalität und Morbidität?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

Population	Patients with - lung tumors - tumors of mediastinal lymph nodes
Intervention	Radiofrequency ablation
Control	Standard of care
Outcomes	
Efficacy	Overall survival Progression-free survival Quality of life
Safety	Mortality Morbidity
Study design	
Efficacy	Randomised controlled trials Prospective, non-randomised, controlled trials
Safety	Randomised controlled trials Prospective, non-randomised, controlled trials Prospective case-series, n \geq 20 patients

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken	Die systematische Literatursuche wurde vom 21. bis 29. Dezember 2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt: <ul style="list-style-type: none">✿ Medline via Ovid (21.12.2011)✿ Embase (23.12.2011)✿ Cochrane CENTRAL (29.12.2011)
Literatursuche eingeschränkt auf klinische Studien	Die systematische Suche wurde auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 335 bibliographische Zitate für Lungentumore sowie 15 bibliographische Zitate für Tumore mediastinaler Lymphknoten vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.
Herstellerinfos	Aus den von den Herstellern (AngioDynamics/RITA Medical und Covidien) bereitgestellten Informationen wurden keine weiteren Quellen identifiziert.
(Scopus)-Handsuche insgesamt 391 für Lunge, 23 für med. LK	Durch (Scopus)-Handsuche wurden zusätzliche 56 Arbeiten für Lungentumore sowie zusätzliche 8 Arbeiten für mediastinale Lymphknoten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer für Lungentumore auf 391 und für Tumore mediastinaler Lymphknoten auf 23 erhöhte.

2.4 Literatursuche und -auswahl Lungentumore

Insgesamt standen 391 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Es wurden nur englisch- und deutschsprachige Studien berücksichtigt, die seit dem Jahr 2005 publiziert wurden. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche

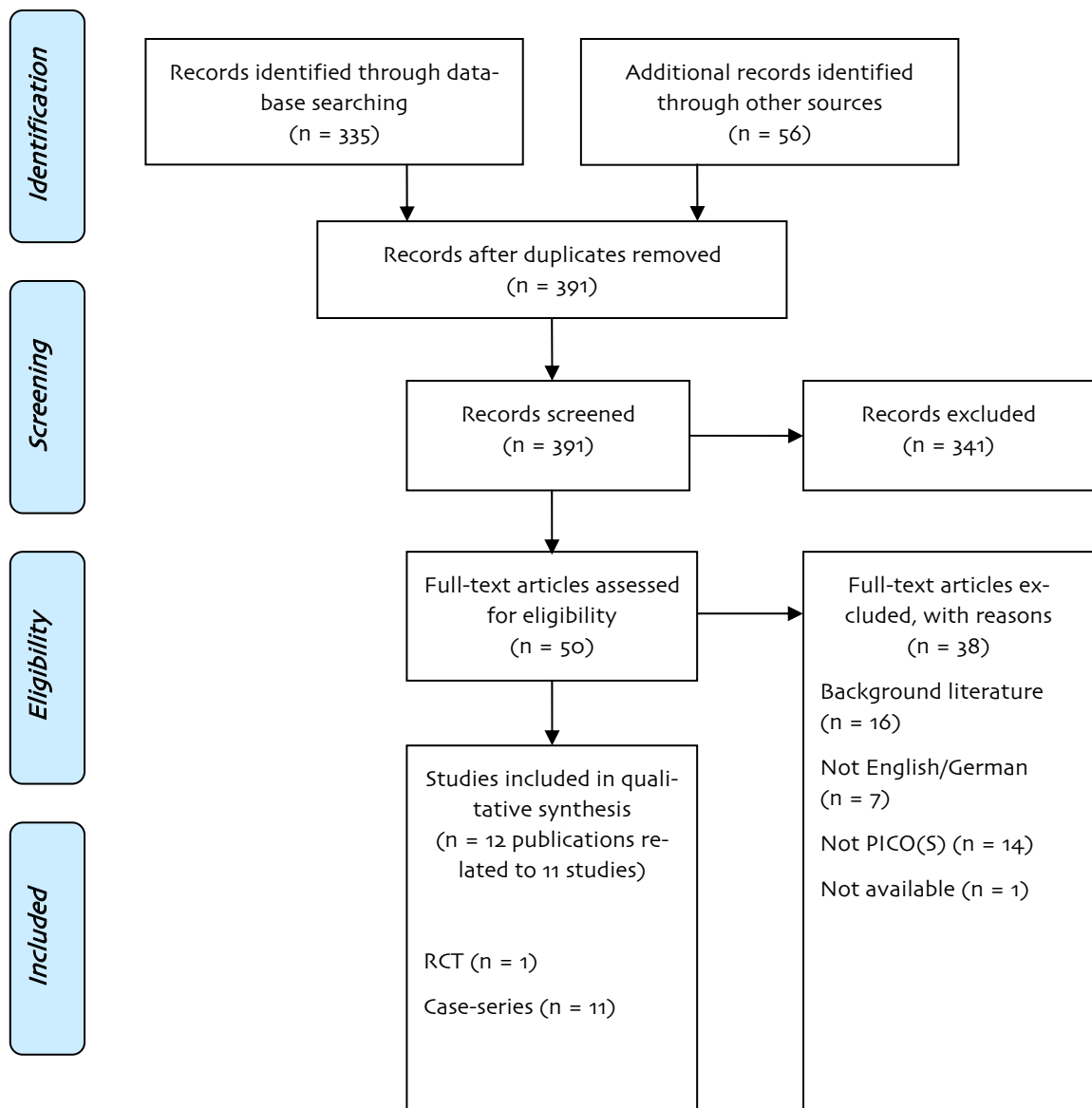


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für Lungentumore

2.5 Literatursuche mediastinale Lymphknoten

Literatursuche

Insgesamt standen 15 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.5-1 dargestellt:

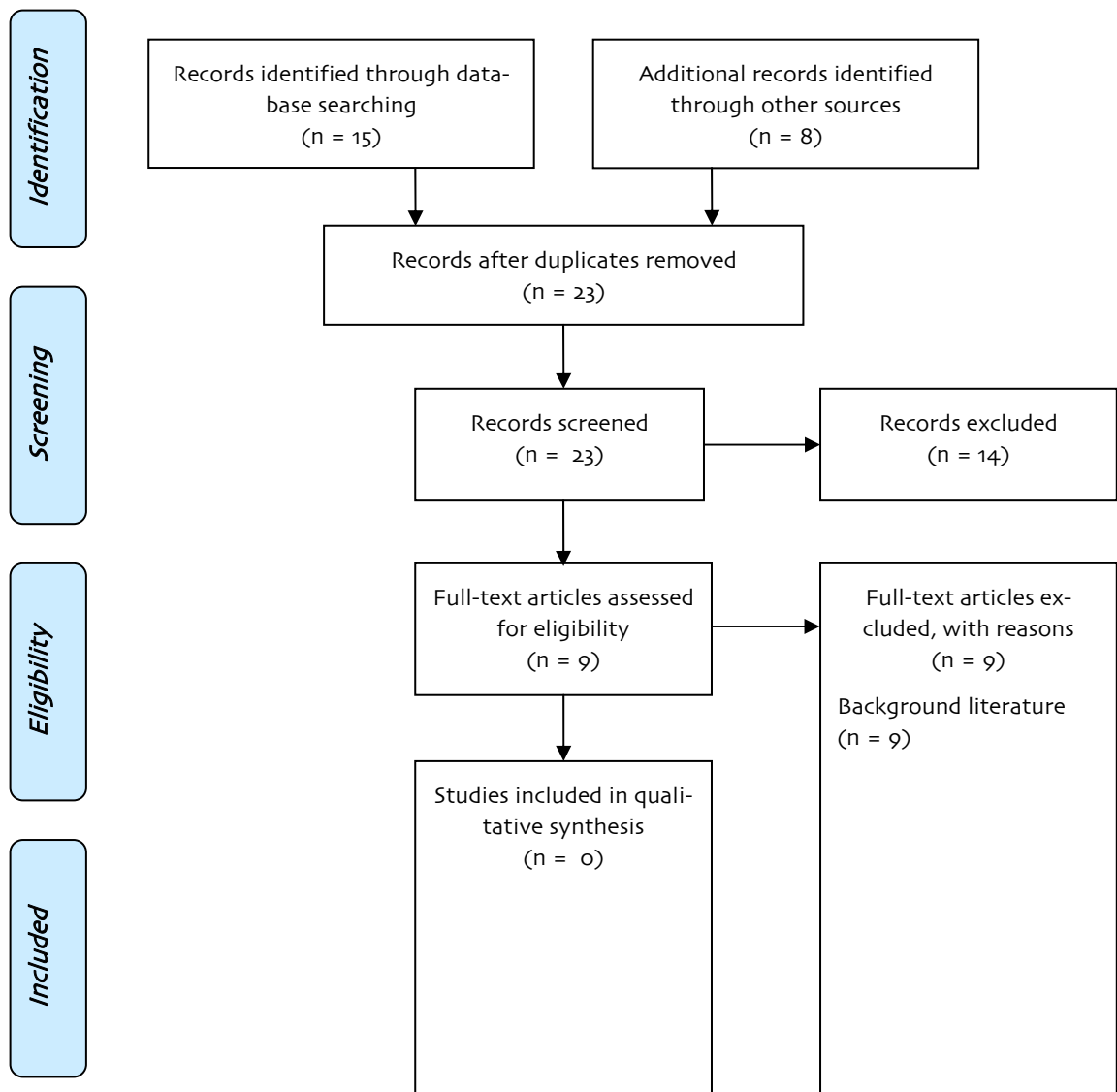


Abbildung 2.5-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für Tumore der mediastinalen Lymphknoten

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [15].

Qualitätsbeurteilung der Studien

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite Person überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

4.1.1 Lunge

Zur Beantwortung der Fragestellung liegt 1 randomisierte kontrollierte Studie vor [16]. Darüberhinaus liegen keine nicht randomisierten, kontrollierten Studien vor. Zusätzlich konnten 10 Fallserien (in 11 Publikationen) mit einer Mindestzahl von 20 PatientInnen identifiziert werden [17-27]. Wenn aus den Fallserien nicht eindeutig hervorging, ob diese prospektiv oder retrospektiv durchgeführt worden waren, wurden die StudienautorInnen per E-mail kontaktiert [17, 18, 20, 25-30]. Bei Ausbleiben einer Antwort wurden diese Studien nach erneuter Begutachtung durch die AutorInnen dieses Reviews konsensuell ein- oder ausgeschlossen. Insgesamt waren 9 Fallserien prospektiv durchgeführt worden [17-26], bei 1 Fallserie bleibt unklar, ob diese prospektiv oder retrospektiv durchgeführt worden war [27], diese wurde ebenfalls eingeschlossen.

1 RCT

10 Fallserien (in 11 Publikationen)

- 9 prospektiv

- 1 wahrscheinlich prospektiv

Zur RFA bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom wurden 1 randomisierte kontrollierte Studie (bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom) [16] sowie 2 Fallserien (bei frühem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom) [19, 20] identifiziert. In 3 Fallserien (berichtet in 4 Publikationen) wurden PatientInnen mit Lungenmetastasen behandelt [17, 18, 21, 27]. Die verbleibenden 5 Fallserien inkludierten sowohl PatientInnen mit primärem Lungenkarzinom bzw. nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, als auch PatientInnen mit Lungenmetastasen [22-26].

NSCLC: 1 RCT, 2 Fallserien

Lungenmeta: 3 Fallserien (in 4 Publikationen)

primärer Lungentu + Meta: 5 Fallserien

Aufgrund von Mehrfachpublikationen identer PatientInnenserien wurden einzelne Fallserien zusammengefasst berichtet bzw. ausgeschlossen: Die Ergebnisse von zwei Fallserien einer Studiengruppe wurden zusammengefasst berichtet, weil diese idente PatientInnen evaluierten [17, 18]. Eine weitere

Mehrfachpublikation:

- 3 Publikationen zu 1 Fallserie

Publikation dieser Studiengruppe wurde ausgeschlossen [31], weil die Ergebnisse der dort eingeschlossenen 30 PatientInnen bereits in einer der oben genannten Publikationen enthalten waren [18].

**- 2 Fallserien
behandelten z.T. idente
PatientInnen**

Zwei der eingeschlossenen Fallserien einer Studiengruppe stellen teilweise Ergebnisse identer PatientInnen dar [19, 25]. So wurden in der Publikation des Jahres 2006 (Laufzeit der Studie Oktober 2001 - Juni 2005) Ergebnisse der RFA von 32 nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (und von 32 Lungenmetastasen) präsentiert [25] und diese in der Publikation des Jahres 2011 (Laufzeit der Studie 2001-2009) mit Daten von weiteren PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom aktualisiert [19].

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie sind in Tabelle 4.1-1, jene der Fallserien sind in Tabelle 4.1-2 zusammengefasst.

wichtige Endpunkte

Folgende *wichtige* Endpunkte wurden aus den Studien extrahiert und in den Tabellen 4.1-1 und 4.1-2 zusammengefasst:

- ✿ Wirksamkeit:
 - ✿ Gesamtüberleben (Monate, Rate)
 - ✿ Progressionsfreies Überleben (Monate, Rate)
 - ✿ Tumoransprechen: Komplette Remission, Partielle Remission, Stabile Erkrankung, Progression
 - ✿ Lebensqualität
- ✿ Sicherheit:
 - ✿ Morbidität
 - ✿ Mortalität

**entscheidende
Endpunkte**

Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Endpunkte (Tabellen 5.2-1, 5.2-2 und 5.2-3) herangezogen:

- ✿ Wirksamkeit:
 - ✿ Gesamtüberleben (Monate, Rate)
 - ✿ Progressionsfreies Überleben (Monate, Rate)
 - ✿ Lebensqualität
- ✿ Sicherheit:
 - ✿ Gesamtkomplikationsrate
 - ✿ Intra-/ postoperative Schmerzen
 - ✿ Pneumothorax (gesamt bzw. mit Thoraxdrainage)
 - ✿ Pleuraerguß
 - ✿ Blutung
 - ✿ Infektion
 - ✿ Interventions-assoziierte Mortalität

Tabelle 4.1-1: Results from randomised controlled trials of radiofrequency ablation for lung tumors

Author, year, reference number	Shen et al (2011) [16]
Country	CHN
Sponsor	N/A
Intervention	RFA + GP chemotherapy regimen (= 1,000 mg/m ² Gemcitabine iv on day 1 and 8 and 80 mg/m ² Cisplatin iv on day 1 every three weeks for four cycles)
Comparator	single GP chemotherapy regimen (= 1,000 mg/m ² Gemcitabine iv on day 1 and 8 and 80 mg/m ² Cisplatin iv on day 1 every three weeks for four cycles)
Study design	phase II - RCT
Number of pts randomised (I vs C)	80 (40 vs 40)
Inclusion criteria	confirmed advanced NSCLC, ECOG PS ² ≤ 1, previously treated (80% pre-treated with 1st-line platinum-based chemotherapy ± irradiation) and previously untreated patients
Patient characteristics	
Age of pts in yrs	61 vs 59
Men/women (I vs C, %)	80/20 vs 75/25
Stage (I vs C, %)	NSCLC stage IIIB: 35 vs 40 NSCLC stage IV: 65 vs 60
Tumor size (cm)	N/A
Follow up (mo)	N/A
Loss to follow up, n (%)	N/A
Outcome	
Efficacy (I vs C)	
Complete remission, n (%)	1 (3) vs 0 (0); P > 0.05
Partial remission, n (%)	18 (45) vs 17 (43); P > 0.05
Stable disease, n (%)	18 (45) vs 19 (48); P > 0.05
Progressive disease, n (%)	3 (8) vs 4 (10); P > 0.05
Quality of life	Clinical benefit response rate: I 83 vs C 48%, p < 0.05 ³
Safety (I vs C)	
Haematological toxicity ⁴ , n of pts	
Grade I	27 vs 26, P = N/A
Grade II	17 vs 21, P = N/A
Grade III	15 vs 12, P = N/A
Grade IV	0 vs 2, P = N/A

² ECOG Grade 0-5, where 0 indicates full activity without any restriction and 5 indicates death

³ but no significant differences within the various components of the clinical benefit response, including analgesics reduction, pain easing, performance status improvement and weight increase

⁴ including anaemia, neutropenia, thrombopenia

Author, year, reference number	Shen et al (2011) [16]
Non-haematological toxicity ⁵ , n of pts	
Grade I	33 vs 38, P=N/A
Grade II	17 vs 12, P=N/A
Grade III	5 vs 4, P=N/A
Grade IV	0 vs 0
(Procedure-related) mortality, n (%)	N/A

⁵including nausea and vomiting, diarrhoea, renal function, hepatic function, constipation, macule, dyspnoea

Tabelle 4.1-2: Results from case-series of radiofrequency ablation for lung tumors

Author, year, reference number	Ambrogi et al (2011) [19] ⁶	Dupuy et al (2006) [20]	von Meyenfeldt et al (2011) [27]	Chua et al (2010) [21]	Yan et al (2007) [18] Yan et al (2006) [17]	Lencioni et al (2008) [23]	Ambrogi et al (2006) [25] ⁶	de Baère et al (2006) [22]	Gadaleta et al (2006) [26]	Rossi et al (2006) [24]
Country	IT	US	NL	AU	AU	AU, DE, IT, UK, US	IT	FR	IT	IT
Sponsor	Italian Ministry of University and Research (MIUR)	N/A	N/A	N/A	N/A	AngioDynammics, Queensbury, New York, US	N/A	N/A	N/A	N/A
Intervention (Pro-duct; Company)	RFA (RITA Model 1500 and 1500 X; AngioDynamics, Latham, New York, US)	RFA (Radionics CC-1; Radionics, Valley Lab, Boulder, Colorado, US) followed by RT	RFA (Model RF 3000; Radio Therapeutics Corporation, Sunnyvale, California, US/ Cool-tip RF tissue ablation system; Covidien, Boulder, Colorado, US)	RFA (Model 1500; RITA Medical, Mountain View, California, US)	RFA (Model RITA 1500; RITA Medical, Mountain View, California, US)	RFA (Model 1000 and 1500X; AngioDynamics, Queensbury, New York, US)	RFA (Model 1500; RITA Medical System, Mountain View, California, US)	RFA (N/A)	RFA (N/A)	RFA (Model RF 3000™; Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, US and Model TAG 100 W; In-vatec s.r.l., Concesio, IT)
Comparator	none	none	none	none	none	none	none	none	none	none
Study design	prospective case-series	prospective case-series; consecutive	case-series; consecutive; unclear if retro- or prospective	prospective case-series	prospective case-series	prospective case-series; multicenter	prospective case-series	prospective case-series	prospective case-series	prospective case-series
Number of pts	57	24	46	148	55	106	54	60	54	31

⁶ Ambrogi et al (2011) and Ambrogi et al (2006) partly included the same patient population.

Author, year, reference number	Ambrogi et al (2011) [19] ⁶	Dupuy et al (2006) [20]	von Meyenfeldt et al (2011) [27]	Chua et al (2010) [21]	Yan et al (2007) [18] Yan et al (2006) [17]	Lencioni et al (2008) [23]	Ambrogi et al (2006) [25] ⁶	de Baère et al (2006) [22]	Gadaleta et al (2006) [26]	Rossi et al (2006) [24]
Inclusion criteria	unresectable, early stage NSCLC ≤ 5 cm, previously treated (37% including chemoradiotherapy, lobectomy) and previously untreated, pts refusing surgery	biopsy-proven NSCLC, stage T1-T3, No, Mo, inoperable or refusal of surgery	pulmonary metastases were eligible for RFA if they had limited (recurrent) pulmonary metastatic disease with peripheral location(s), previously treated and previously untreated	pts with primary and secondary lung cancer, with early-stage NSCLC pulmonary metastases, diameter of metastases ≤ 5 cm, cardiac risk (NYHA ≥ 3), ECOG PS ≥ 2 , refusal of surgery	non surgical candidates with pulmonary metastases from colorectal cancer ≤ 5 cm, pts refusing surgery	biopsy-proven NSCLC or lung metastasis, pts considered unfit for radio- or chemotherapy or rejected for surgery, ≤ 3 lesions of ≤ 3.5 cm in diameter, ECOG PS ≤ 2	lung malignancy ≤ 5 cm in diameter, inoperable or refusal of surgery	unresectable primary or secondary lung tumors measuring up to a maximum diameter of 4 cm and ≤ 5 lesions	unresectable lung metastases/NSCLC, ECOG PS ≤ 1 , pts refusing surgery	pts with pathologically confirmed NSCLC or pulmonary metastases from colorectal cancer, maximum tumor diameter ≤ 3.5 cm, number of tumor nodules ≤ 2 , unresectable due to surgical risk or pts refusal
Age of pts in yrs (range)	$\bar{O}74$ (40-88)	M76 (58-85)	M57 (32-78)	$\bar{O}63 \pm 12$ (30-85)	$\bar{O}62 \pm 11$	$\bar{O}65 \pm 12$ (29-85)	$\bar{O}72$ (51-89)	$\bar{O}66$ (27-81)	N/A	$\bar{O}66 \pm 8$ (50-80)
Men vs women (%)	79 vs 21	42 vs 58	41 vs 59	56 vs 44	60 vs 40	66 vs 34	72 vs 28	57 vs 43	N/A	90 vs 10
Indication, n (%)	NSCLC stage I: 57 (100)	NSCLC stage I: 24 (100)	- metastases: 46 (100)	- metastasis: 148 (100)	- metastasis: 55 (100)	- NSCLC: 33 (31) - metastasis: 73 (69)	- NSCLC: 32 (50) - metastasis: 32 (50)	- primary lung tumor: 9 (15) - metastasis: 51 (85)	- NSCLC: 9 (17) - metastasis: 45 (83)	- NSCLC: 15 (48) - metastasis: 16 (52)
Tumor size (cm)	$\bar{O}3$ (1-5)	1-8	M2 (1-8)	of largest lesion $\bar{O}4 \pm 1$	of largest lesion $\bar{O}2 \pm 1$	$\bar{O}2 \pm 1$ (1-3)	$\bar{O}2$ (1-5)	$\bar{O}2 \pm 1$	<10	$\bar{O}2 \pm 1$ (1-4)
Contraindication to/ refusal of surgery, n (%)	57 (100)	24 (100)	N/A	148 (100)	55 (100)	106 (100)	54 (100)	60 (100)	54 (100)	31 (100)
Number of RFA sessions in number (%) of pts	1 in 43 (75) 2-5 in 14 (25)	N/A	1 in 33 (72) 2 in 10 (22) ≥ 3 in 3 (6)	1 in 120 (81) 2 in 22 (15) 3 in 2 (1) 4 in 4 (3)	1 in 40 (73) 2 in 13 (24) 3 in 2 (4)	N/A	1 in 44 (81) 2-4 in 10 (19)	1 in 50 (83) 2 in 10 (17)	N/A	N/A
Follow up (mo)	$\bar{O}47$ (12-82)	$\bar{O}27$ (6-65)	M22 (2-65)	M29 (2-103)	M24 (6-40)	$\bar{O}15 \pm 8$ (1-30)	$\bar{O}24$ (6-50)	minimum 12	M18	$\bar{O}11 \pm 8$ (3-36)
Loss to follow up, n (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	0	11 (10)	1 (2)	N/A	N/A	N/A

Author, year, reference number	Ambrogi et al (2011) [19] ⁶	Dupuy et al (2006) [20]	von Meyenfeldt et al (2011) [27]	Chua et al (2010) [21]	Yan et al (2007) [18] Yan et al (2006) [17]	Lencioni et al (2008) [23]	Ambrogi et al (2006) [25] ⁶	de Baère et al (2006) [22]	Gadaleta et al (2006) [26]	Rossi et al (2006) [24]
Outcome										
Efficacy										
Overall survival (mo)	M33	N/A	M55 (95% CI 26,84)	M51 (95%CI 19, 83)	M33 (4-40)	N/A	Ø17 M29	N/A	N/A	N/A
Overall survival rate (%)	83 at 1 yr 40 at 3 yrs 25 at 5 yrs	83 at 1 yr 50 at 2 yrs 39 at 5 yrs	84 at 1 yr 69 at 3 yrs	60 at 3 yrs 45 at 5 yrs	85 at 1 yr 64 at 2 yrs 46 at 3 yrs	- NSCLC: 70 at 1 yr 48 at 2 yrs - CRC metastases: 89 at 1 yr 66 at 2 yrs - other metastases: 92 at 1 yr 64 at 2 yrs	60 at N/A	71 at 1.5 yrs	N/A	N/A
Progression-free survival (mo)	- stage IA: Ø30 - stage IB: Ø13	N/A	M4 (95% CI 3, 5) per procedure	M11 (95%CI 9, 14)	M15 (3-40)	N/A	Ø13 M24	N/A	N/A	N/A
Progression-free survival rate (%)	N/A	N/A	33 at 1 yr (per procedure) 11 at 3 yrs (per procedure)	N/A	- local: 74 at 1 yr 56 at 2 yrs - overall: 61 at 1 yr 34 at 2 yrs	N/A	- local: 24/31 (77) pts at Ø2 yrs	N/A	N/A	N/A
Complete response, n (%)	N/A	N/A	30/46 (65) pts	38/146 (26) pts	N/A	75/85 (88) pts	39/63 (62) tumors	N/A	N/A	N/A
Partial response, n (%)	N/A	N/A	N/A	30/146 (20) pts	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Stable disease, n (%)	N/A	N/A	N/A	57/146 (39) pts	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Author, year, reference number	Ambrogi et al (2011) [19] ⁶	Dupuy et al (2006) [20]	von Meyenfeldt et al (2011) [27]	Chua et al (2010) [21]	Yan et al (2007) [18] Yan et al (2006) [17]	Lencioni et al (2008) [23]	Ambrogi et al (2006) [25] ⁶	de Baère et al (2006) [22]	Gadaleta et al (2006) [26]	Rossi et al (2006) [24]
Progressive disease, n (%)	N/49	- systemic: 9/24 (38) pts	25/65 (38) procedures	23/146 (16) pts	36/55 (65)	10/85 (12) pts	N/A	N/A	N/A	N/A
Quality of life	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	SF-12 ⁷ and FACT-L ⁸ scores: no significant differences before and after treatment	N/A	N/A	N/A	N/A
Safety										
Overall complications, n (%)	- major: 4/80 (5) procedures (=pneumothorax + drainage) - minor: 16/80 (20) procedures (all other AEs reported)	N/A	- major: 4/65 (6) procedures - minor: 5/65 (8) procedures	N/A (45)	23/55 (42) pts	N/A	12/54 (22) pts	N/A	N/A	- major: 0
Intra- or postoperative pain, n (%)	5/80 (6) procedures	N/A	yes (N/A)	12/148 (8) pts	2/55 (4) pts	N/A	5/54 (9) pts	7/74 (9) procedures	15/67 (23) procedures	6/31 (19) pts
Pneumothorax										
overall, n (%)	9/80 (11) procedures	7/24 (29)	22/65 (34) procedures	66/148 (45) pts	16/55 (29) pts	55/137 (40) procedures	10/79 (13) procedures	40/74 (54) procedures	N/A	5/39 (13) procedures
n (%) of pneumothoraces requiring pleural drainage/ chest-tube placement	4/80 (5) procedures	3/24 (13) pts	16/65 (25) procedures	45/148 (30) pts	9/55 (16) pts	27/137 (20) procedures	6/79 (8) procedures	17/74 (23) procedures	8/67 (12) procedures	0
Pleural effusion, n (%)	3/80 (4) procedures	6/24 (25) pts	yes (N/A)	16/148 (11) pts	4/55 (7) pts	15/137 (11) ⁹ procedures	1/79 (1) procedures	7-45/74 (9-61) procedures	20/67 (30) procedures	N/A

⁷ including physical component summary and mental component summary

⁸ Including functional assessment of cancer therapy-general, lung-cancer subscale and trial outcome index

⁹ 11/137 (8%) did not require treatment, 4/137 (3%) required pleural drainage

Author, year, reference number	Ambrogi et al (2011) [19] ⁶	Dupuy et al (2006) [20]	von Meyenfeldt et al (2011) [27]	Chua et al (2010) [21]	Yan et al (2007) [18] Yan et al (2006) [17]	Lencioni et al (2008) [23]	Ambrogi et al (2006) [25] ⁶	de Baère et al (2006) [22]	Gadaleta et al (2006) [26]	Rossi et al (2006) [24]
Bleeding, n (%)	N/A	N/A	3/46 (7) pts	1/148 (1) pts	5/55 (9) pts	N/A	N/A	8/74 (11) ¹⁰ procedures	N/A	N/A
Haematoma, n (%)	1/80 (1) procedures	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1/79 (1) procedures	N/A	N/A	N/A
Haemoptysis, n (%)	2/80 (3) procedures	1/24 (4) pts	yes (N/A)	N/A	N/A	N/A	N/A	7/74 (9) procedures	18/67 (28) procedures	2/39 (5) procedures
Haematothorax, n (%)	N/A	N/A	1/46 (2) pts	N/A	N/A	3/137 (2) procedures	N/A	N/A	N/A	N/A
Fever/ infection/ pneumonia, n (%)	N/A	N/A	3/46 (7) pts	10/148 (7) pts	N/A	N/A	N/A	4/74 (5) procedures	10/67 (15) procedures	8/39 (21) procedures
Overall mortality, n (%)	34/57 (60) pts	14/24 (58) pts	12/46 (26) pts	N/A	N/A	33/106 (31) pts	23/54 (43) pts	N/A	N/A	12/31 (39) pts
Procedure-related mortality, n (%)	o	o	1/46 (2) pts	o	o	o	o	N/A	o	o

¹⁰ alveolar haemorrhage

Inoperables, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Frühes, inoperables nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (klinisches Stadium I)

**2 Fallserien: 81
PatientInnen, 74-76 J
alt, 42-79% Männer, Ø
TumorgroÙe 3 cm,
follow-up 27 bzw. 47
Mo**

Es wurden insgesamt 2 Fallserien mit insgesamt 81 PatientInnen identifiziert, welche die RFA zur Behandlung des frühen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms evaluierten [19, 20]. Das durchschnittliche Alter der PatientInnen betrug 74-76 Jahre, der Anteil der Männer machte rund 42% bzw. 79% aus [19, 20]. Die durchschnittliche TumorgroÙe betrug in einer Studie 3 cm [19] und variierte in beiden Studien zwischen 1 und 8 cm [19, 20]. In einer Studie wurden 75% der PatientInnen ein Mal mit RFA behandelt, während ein Viertel zwei bis fünf RFA-Sitzungen erhielten [19]. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Durchschnitt 27 bzw. 47 Monate [19, 20].

Wirksamkeit

Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA beim inoperablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium I (im Vergleich zur Radiotherapie und/oder Chemotherapie) nicht möglich.

Gesamtüberleben

**25-39% nach 5 J
ØÜberleben ~33 Mo**

Die *Gesamtüberlebensrate* betrug in zwei Fallserien mit 81 PatientInnen 83% nach 1 Jahr, 50% nach 2 Jahren, 40% nach 3 Jahren sowie 25-39% nach 5 Jahren [19, 20]. Das *Gesamtüberleben in Monaten* wurde in einer Fallserie mit 57 PatientInnen mit medianen 33 Monaten angegeben [19].

Progressionsfreies Überleben

**ØÜberleben ~30 Mo
(Stadium IA), ~13 Mo
(Stadium IB)**

Während es zur *progressionsfreien Überlebensrate* keine Evidenz gibt, betrug das *progressionsfreie Überleben in Monaten* in einer Fallserie mit 57 PatientInnen im Stadium IA durchschnittlich 30 Monate und im Stadium IB durchschnittlich 13 Monate [19].

Lebensqualität

keine Evidenz

Die Lebensqualität wurde in keiner der beiden Studien erhoben [19, 20].

Sicherheit

Gesamtkomplikationsrate

**major AE: 5%
minor AE: 20%**

Die Gesamtkomplikationsrate wurde in einer Fallserie mit 57 PatientInnen angegeben. Demnach traten bei 5% der Prozeduren schwerwiegende Komplikationen ("major adverse events") und bei 20% der Prozeduren geringfügige ("minor adverse events") Komplikationen auf [19].

Intra-/postoperative Schmerzen

in 6% der Fälle

In einer Fallserie mit 57 PatientInnen traten bei rund 6% der Prozeduren intra- bzw. postoperative Schmerzen auf [19].

Pneumothorax

**behandlungsbedürftig
bei 13% der
PatientInnen**

In zwei Fallserien mit 81 PatientInnen trat ein *Pneumothorax* nach 11% der Prozeduren auf [19] bzw. wurde eine Gesamtrate von 29% berichtet [20], wobei unklar verbleibt, ob sich diese Rate auf die Anzahl PatientInnen oder Prozeduren bezieht. Des Weiteren wurde eine *Thoraxdrainage* (aufgrund

eines Pneumothorax) bei 5% der Prozeduren bzw. 13% der PatientInnen benötigt [19, 20].

Pleuraerguß

Ein Pleuraerguß trat in zwei Fallserien mit 81 PatientInnen bei 25% der PatientInnen bzw. 4% der Prozeduren auf [19, 20].

25% der PatientInnen

Blutung

Von Blutungen, wie Hämatomen und Hämoptysis, waren in einer Fallserie mit 57 PatientInnen bzw. zwei Fallserien mit 81 PatientInnen rund 4% der PatientInnen bzw. 1-3% der Prozeduren betroffen [19, 20].

4% der PatientInnen

Infektion

In keiner der beiden Fallserien wurde die Infektionsrate erhoben [19, 20].

keine Evidenz

Interventions-assoziierte Mortalität

Die interventionsassoziierte Mortalität wurde in zwei Fallserien mit 81 PatientInnen mit 0% angegeben [19, 20].

keine interventionsassoziierte Mortalität

Fortgeschrittenes, inoperables nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (klinisches Stadium IIIB und IV)

Eine randomisierte kontrollierte Studie (mit schweren methodischen Mängeln) verglich die RFA in Kombination mit Chemotherapie (mit Gemcitabine und Cisplatin) mit alleiniger Chemotherapie (mit Gemcitabine und Cisplatin) in einer Population von insgesamt 80 PatientInnen, von denen jeweils 40 PatientInnen der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt wurden [16]. Rund 80% aller PatientInnen waren bereits mit einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung vorbehandelt worden. Das durchschnittliche Alter der PatientInnen in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe betrug 61 bzw. 59 Jahre, 80% (Intervention) bzw. 75% (Kontrolle) waren Männer und der Anteil der PatientInnen im klinischen Stadium IIIB bzw. IV betrug 35% bzw. 65% (Intervention) und 40% bzw. 60% (Kontrolle) [16]. Zur Tumorgröße, der Nachbeobachtungsdauer bzw. dem Anteil der PatientInnen, die der Nachbeobachtung verloren gingen, wurden keine Angaben gemacht [16].

**1 RCT: RFA+CT vs CT
40 vs 40 PatientInnen,
~60 Jahre alt, 75-80%
Männer, Stadium IIIB
und IV**

Wirksamkeit

Aufgrund des Fehlens von qualitativ hochwertigen, (randomisierten) kontrollierten Studien ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA beim inoperablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IIIB und IV (im Vergleich zur Radiotherapie und/oder Chemotherapie) nicht möglich.

Neben der Lebensqualität wurden in der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie auch Surrogatparameter der Wirksamkeit, wie das Tumoransprechen (komplette/partielle Remission, stabile/fortschreitende Erkrankung), erhoben. Diese zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Interventionsgruppe (RFA in Kombination mit Chemotherapie) und der Kontrollgruppe (alleinige Chemotherapie) [16].

**kein signifikanter
Gruppenunterschied
beim Tumoransprechen**

Gesamtüberleben

Keine Evidenz.

keine Evidenz

Progressionsfreies Überleben

keine Evidenz	Keine Evidenz.
	<i>Lebensqualität</i>
zusammengesetzter Endpunkt: signifikant besser in I als in C, Erhebungszeitpunkt unklar	Die Lebensqualität wurde anhand eines zusammengesetzten Endpunktes, der <i>Clinical benefit response rate</i> , gemessen, der sich aus einer Dosisreduktion von Analgetika von $\geq 50\%$, Reduktion der Schmerzintensität gemessen anhand der <i>Memorial Pain Assessment Card</i> $\geq 50\%$, Verbesserung des Performance Status ≥ 20 und der Zunahme des Körpergewichts von $\geq 7\%$ ergibt. Dabei schnitt die Interventionsgruppe signifikant besser ab als die Kontrollgruppe (83% vs. 48%, $P < 0.05$), wobei der Zeitpunkt der Erhebung nicht angegeben wurde [16].

Sicherheit

keine Evidenz	Keine Evidenz.
---------------	----------------

Inoperables, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (unbekannten klinischen Stadiums) und Lungenmetastasen

8 Fallserien (in 9 Publikationen)	Es wurden insgesamt 9 Publikationen identifiziert, welche Ergebnisse von 8 Fallserien mit insgesamt 554 PatientInnen präsentierten [17, 18, 21-27]. 3 Fallserien (in 4 Publikationen) inkludierten ausschließlich PatientInnen mit Lungenmetastasen [17, 18, 21, 27], während die verbleibenden 5 Fallserien sowohl PatientInnen mit Lungenmetastasen unterschiedlicher Primärtumore (50-85% der StudienteilnehmerInnen), als auch solche mit primärem Lungentumor bzw. nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (15-50% der StudienteilnehmerInnen) inkludierten [22-26]. Die StudienteilnehmerInnen waren durchschnittlich 57-72 Jahre alt [17, 18, 21-25, 27], der männliche Anteil betrug rund 41-90% [17, 18, 21-25, 27]. In einer Fallserie mit 54 PatientInnen fehlen diese Informationen vollständig [26]. Die Tumorgöße betrug rund 2-4 cm [17, 18, 21-25, 27] bzw. wurde in einer Studie mit < 10 cm angegeben [26]. In 5 Fallserien (6 Publikationen) mit einer Gesamtzahl von 363 PatientInnen wurden 72-83% der TeilnehmerInnen ein Mal mit RFA behandelt, während 17-28% zwei bis maximal vier RFA-Sitzungen erhielten [17, 18, 21, 22, 25, 27]. In den verbleibenden drei Fallserien wurden dazu keine Angaben gemacht [23, 24, 26]. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer machte 11-29 Monate aus [17, 18, 21-27], der Anteil der der Nachbeobachtung verlorengegangenen PatientInnen variierte in 3 Fallserien (in 4 Publikationen) mit 215 PatientInnen zwischen 0-10% [17, 18, 23, 25], in den verbleibenden Fallserien fehlte diese Information [21, 22, 24, 26, 27].
- Lungenmeta: 3 Fallserien	
- primärer Lungentumor + Lungenmeta: 5 Fallserien	
554 PatientInnen, 57-72 J alt, 41-90% Männer, Tumorgöße \varnothing 2-4 cm, follow-up 11-29 Mo, loss to follow-up 0-10%	

Wirksamkeit

Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA beim inoperablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom sowie bei Lungenmetastasen (im Vergleich zur Radiotherapie und/oder Chemotherapie) nicht möglich.

Gesamtüberleben

45% nach 5 J ØÜberleben 29-55 Mo	Die <i>Gesamtüberlebensrate</i> wurde in 6 Fallserien mit 469 PatientInnen angegeben und betrug 70-92% nach 1 Jahr, 48-66% nach 2 Jahren, 46-69% nach 3 Jahren sowie 45% nach 5 Jahren [17, 18, 21-23, 25, 27]. Das <i>Gesamt-</i>
-------------------------------------	--

überleben in Monaten variierte in 4 Fallserien mit 303 StudienteilnehmerInnen zwischen 29 und 55 Monaten [17, 18, 21, 25, 27].

Progressionsfreies Überleben

In insgesamt 3 Fallserien mit 155 Behandelten wurde die progressionsfreie Überlebensrate erhoben [17, 18, 25, 27]. Dabei zeigte sich eine *gesamte progressionsfreie Überlebensrate* von 33% (Basis: Prozeduren) bzw. 61% (Basis: PatientInnen) nach 1 Jahr, 34% (Basis: PatientInnen) nach 2 Jahren sowie 11% (Basis: Prozeduren) nach 3 Jahren. Die *lokale progressionsfreie Überlebensrate* (Basis: PatientInnen) machte 74% nach 1 Jahr und 57-77% nach 2 Jahren aus. Das *progressionsfreie Überleben in Monaten* wurde in 4 Fallserien mit 303 PatientInnen mit durchschnittlich 4 Monaten (Basis: Prozeduren) bzw. 11-24 Monaten (Basis: PatientInnen) angegeben [17, 18, 21, 25, 27].

gesamt 11% nach 3 J
lokal 57-77% nach 2 J
progressionsfreies Überleben 11-24 Mo

Lebensqualität

In einer Fallserie mit 106 StudienteilnehmerInnen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität (erhoben mit SF-12 und FACT-L) vor bzw. nach der RFA [23].

pre- vs post-RFA n.s.

Sicherheit

Gesamtkomplikationsrate

Die Gesamtkomplikationsrate wurde in 5 Fallserien mit 334 PatientInnen erhoben und betrug rund 0-45%, [17, 18, 21, 24, 25, 27], wobei schwerwiegende Komplikationen ("major adverse events") bei 0-6% der Prozeduren und geringfügige Komplikationen ("minor adverse events") bei rund 8% der Prozeduren auftraten.

gesamt 0-45%
- major AE: 0-6%
- minor AE: 8%

Intra-/ postoperative Schmerzen

Intra- bzw. postoperative Schmerzen wurden in 6 Fallserien mit 402 Behandelten bei 4-19% der PatientInnen bzw. bei 9-23% der Prozeduren beobachtet [17, 18, 21, 22, 24-26]. In einer weiteren Fallserien mit 46 PatientInnen gaben die AutorInnen zwar an, dass intra- bzw. postoperative Schmerzen auftraten, ohne dies jedoch zu quantifizieren [27].

4-19% der PatientInnen

Pneumothorax

Die Häufigkeit eines Pneumothorax und einer Thoraxdrainage wurde in 7 bzw. 8 Fallserien mit 500-531 PatientInnen erhoben [17, 18, 21-27]. Demnach trat ein *Pneumothorax* bei 29-45% der Behandelten bzw. bei 13-54% der Prozeduren auf. Eine *Thoraxdrainage* (aufgrund eines Pneumothorax) war bei 0-30% der PatientInnen bzw. bei 8-25% der Prozeduren erforderlich.

behandlungsbedürftig bei 0-30% der PatientInnen

Pleuraerguß

In 6 Fallserien mit 477 PatientInnen kam es bei 7-11% der Behandelten bzw. bei 1-61% der Prozeduren zu einem Pleuraerguß [17, 18, 21-23, 25, 26]. In einer weiteren Fallserie mit 46 PatientInnen gaben die AutorInnen zwar an, dass ein Pleuraerguß auftrat, ohne dies jedoch zu quantifizieren [27].

1-61% der RFA-Prozeduren

	<i>Blutung</i>
1-28% der RFA-Prozeduren	Das Auftreten einer Blutung, wie z.B. intrapulmonale Blutung, Hämatom, Hämoptysis und Hämatothorax, wurde in 1-4 Fallserien mit 54-309 PatientInnen erhoben und betraf 1-9% der Behandelten bzw. 1-28% der Prozeduren [17, 18, 21-27].
	<i>Infektion</i>
5-21% der RFA-Prozeduren	Eine Infektion wurde in 5 Fallserien mit 339 PatientInnen bei 7% der PatientInnen bzw. 5-21% der Prozeduren beobachtet [21, 22, 24, 26, 27].
	<i>Interventions-assoziierte Mortalität</i>
0-2%	Die interventionsassoziierte Mortalität machte in 7 Fallserien mit 494 PatientInnen 0-2% aus [17, 18, 21, 23-27].

4.1.2 Mediastinale Lymphknoten

keine Evidenz	Es konnten keine Studien identifiziert werden, welche die RFA zur Behandlung mediastinaler Lymphknoten evaluierten.
----------------------	---

5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group verwendet.¹¹ GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Qualität der Evidenz nach GRADE

5.1 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und Lungenmetastasen

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.2-1, 5.2-2 und 5.2-3 dargestellt. Insgesamt ist die Qualität der vorliegenden Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit der RFA

NSCLC und Lungenmetastasen

- ✿ zur Behandlung des frühen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (klinisches Stadium I) sehr niedrig;
- ✿ zur Behandlung des fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (klinisches Stadium IIIB und IV) sehr niedrig in Bezug auf Wirksamkeit (hinsichtlich Sicherheit fehlt jegliche Evidenz);
- ✿ zur Behandlung des inoperablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (unklaren klinischen Stadiums) und Lungenmetastasen *sehr niedrig*.

sehr niedrige Qualität der Evidenz

Aufgrund einer qualitativ schlechten, randomisierten kontrollierten Studie [16], die zwar einerseits Surrogatparameter zur Wirksamkeit (Tumoransprechen: komplette/partielle Remission, stabile/fortschreitende Tumorerkrankung) erhob, welche keinen signifikanten Gruppenunterschied zeigten, und andererseits nur einen PatientInnen-relevanten, zusammengesetzten Endpunkt (Lebensqualität) untersuchte, liegt für die Beurteilung der *Wirksamkeit* der RFA im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie in Abhängigkeit von Tumorstadium, Allgemeinzustand und Ko-Morbiditäten der PatientInnen keine Evidenz vor. Eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA ist daher nicht möglich.

¹¹ Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64:383-94. Available from: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0895-4356/PIIS0895435610003306.pdf> [Accessed on 27 February 2012].

5.2 Mediastinale Lymphknoten

keine Evidenz In Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung von mediastinalen Lymphknotentumoren fehlt jegliche Evidenz.

Tabelle 5.2-1: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for early, inoperable non-small cell lung cancer (clinical stage I)

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
Outcome: overall survival rate (%)							
2/81	case-series	serious limitations ¹² (-1)	no important inconsistency	direct	83% of pts at 1 yr 50% of pts at 2 yrs 40% of pts at 3 yrs 25-39% of pts at 5 yrs	sparse data	very low
Outcome: overall survival (months)							
1/57	case-series	serious limitations ¹² (-1)	only one trial	direct	M33	sparse data	very low
Outcome: progression-free survival rate (%)							
no evidence							
Outcome: progression-free survival (months)							
1/57	case-series	serious limitations ¹² (-1)	only one trial	direct	- stage IA: Ø30 - stage IB: Ø13	sparse data	very low
Outcome: quality of life							
no evidence							
Safety							
Outcome: overall complications							
1/57	case-series	serious limitations ¹² (-1)	only one trial	direct	- major AE: 5% of procedures - minor AE: 20% of procedures	sparse data	very low
Outcome: intra-/ postoperative pain							
1/57	case-series	serious limitations ¹² (-1)	only one trial	direct	6% of procedures	sparse data	very low
Outcome: pneumothorax							
2/81	case-series	serious limitations ¹² (-1)	important inconsistency	direct	- overall: 11% of procedures; 29% in total ¹³ - requiring drainage: 5% of procedures; 13% of pts	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: pleural effusion							
2/81	case-series	serious limitations ¹² (-1)	important inconsistency	direct	25% of pts 4% of procedures	lack of precise data, sparse data	very low

¹² All case-series were downgraded from low to very low quality of evidence because of lack of control group.

¹³ not stated, if percentage of patients or procedures

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Outcome: hemorrhage¹⁴							
1/57 - 2/81	case-series	serious limitations ¹² (-1)	no important inconsistency	direct	4% of pts 1-3% of procedures	sparse data	very low
Outcome: infection¹⁵							
no evidence							
Outcome: procedure-related mortality							
2/81	case-series	serious limitations ¹² (-1)	no important inconsistency	direct	0%	sparse data	very low

* low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

¹⁴ including haematoma and haemoptysis

¹⁵ including fever, infection, pneumonia

Tabelle 5.2-2: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for advanced, inoperable non-small cell lung cancer (clinical stage IIIB and IV)

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
Outcome: overall survival							
no evidence							
Outcome: progression-free survival							
no evidence							
Outcome: quality of life							
1/80	RCT	very serious limitations (-2) ¹⁶	only one trial	direct	clinical benefit response rate (I vs C): 83 vs 48%, P<0.05	sparse data	very low
Safety							
Outcome: overall complications							
no evidence							
Outcome: intra-/ postoperative pain							
no evidence							
Outcome: pneumothorax							
no evidence							
Outcome: pleural effusion							
no evidence							
Outcome: hemorrhage							
no evidence							
Outcome: infection							
no evidence							
Outcome: procedure-related mortality							
no evidence							

* low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

¹⁶ No information on randomisation procedure, allocation concealment, outcome assessment, follow-up.

Tabelle 5.2-3: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for metastases and inoperable non-small cell lung cancer of unknown clinical stage

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
Outcome: overall survival rate (%)							
6/469	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	70-92% of pts at 1 yr 48-66% of pts at 2 yrs 46-69% of pts at 3 yrs 45% of pts at 5 yrs	no	very low
Outcome: overall survival (months)							
4/303	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	M29-55	no	very low
Outcome: progression-free survival rate (%)							
3/155	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	- overall: 33% at 1 yr (on a per-procedure-basis) 61% of pts at 1 yr 34% of pts at 2 yrs 11% at 3 yrs (on a per-procedure-basis) - local: 74% of pts at 1 yr 57-77% of pts at 2 yrs	sparse data	very low
Outcome: progression-free survival (months)							
4/303	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	M4 (on a per-procedure-basis) M11-24 (on a per patient-basis)	no	very low
Outcome: quality of life							
1/106	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	only one trial	direct	before vs after treatment: n.s.	sparse data	very low
Safety							
Outcome: overall complications							
5/334	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	- overall AE: 22-45% - major AE: 0-6% of procedures - minor AE: 8% of procedures	no	very low
Outcome: intra-/ postoperative pain							
6/402	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	4-19% of pts 9-23% of procedures	no	very low

¹⁷ All case-series were downgraded from low to very low quality of evidence because of lack of control group.

¹⁸ The differences in outcomes can be explained by the heterogeneous (in terms of age, lung cancer stage, co-morbidities) patient population assessed.

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Outcome: pneumothorax							
7/500 – 8/531	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	- overall: 29-45% of pts; 13-54% of procedures - requiring drainage: 0-30% of pts; 8-25% of procedures	no	very low
Outcome: pleural effusion							
6/477	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	7-11% of pts 1-61% of procedures	no	very low
Outcome: hemorrhage¹⁹							
1/54 - 4/309	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	1-9% of pts 1-28% of procedures	sparse data	very low
Outcome: infection²⁰							
5/339	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency ¹⁸	direct	7% of pts 5-21% of procedures	no	very low
Outcome: procedure-related mortality							
7/494	case-series	serious limitations ¹⁷ (-1)	no important inconsistency	direct	0-2%	no	very low

** low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible*

¹⁹ including bleeding, haematoma, haemoptysis and haematothorax (not all outcomes were assessed in all studies)

²⁰ including fever, infection, pneumonia (not all outcomes were assessed in all studies)

6 Diskussion

Die RFA zur Behandlung von Lungentumoren wurde erstmals im Jahr 2000 durchgeführt [32]. Die potentiellen Vorteile der RFA liegen vor allem in der minimalen Invasivität, sodass dieses Verfahren auch für PatientInnen geeignet ist, die etwa aufgrund von Komorbiditäten oder hohem Alter nicht operabel sind oder die eine Operation ablehnen. Andere therapeutischen Möglichkeiten für diese Population wären eine Radiotherapie, SBRT oder palliative Chemotherapie. Prinzipiell wird eine Verbesserung der Mortalität und Morbidität sowie eine Zunahme an Lebensqualität erhofft.

Obwohl die RFA bei Lungentumoren seit über einem Jahrzehnt zum Einsatz kommt, konnten wir nur 1 randomisierte kontrollierte Studie (mit schweren methodischen Mängeln) identifizieren, in welcher PatientInnen mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IV) sowohl in der Interventions-, als auch in der Kontrollgruppe eine cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie erhielten und PatientInnen in der Interventionsgruppe zusätzlich mittels RFA behandelt wurden [16]. Hinsichtlich Wirksamkeit der RFA wurden in dieser Studie einerseits Surrogatparameter erhoben, nämlich das Tumoransprechen in Form einer kompletten/partiellen Remission bzw. einer stabilen oder fortschreitenden Tumorerkrankung, welche keinen signifikanten Gruppenunterschied zeigten, und andererseits wurde als einziger PatientInnen-relevanter Endpunkt die Lebensqualität in Form eines zusammengesetzten Endpunktes beleuchtet.

Weitere nicht randomisierte, kontrollierte Studien liegen nicht vor, sodass als beste verfügbare Evidenz auf 10 Fallserien (in 11 Publikationen) zurückgegriffen werden musste [17-27], von denen 9 prospektiv durchgeführt worden waren und bei einer Studie unklar verbleibt, ob diese pro- oder retrospektiv durchgeführt worden war [27]. Ein Sponsor wurde nur in zwei der vorliegenden Studien genannt [19, 23], wobei es sich in einem Fall um einen RFA-Hersteller handelte [23].

In den vorliegenden Fallserien zeigte sich, dass sehr heterogene PatientInnenpopulationen eingeschlossen wurden: 2 Fallserien schlossen PatientInnen mit NSCLC im Stadium I ein [20, 25], 3 weitere Fallserien (in 4 Publikationen) behandelten PatientInnen mit Lungenmetastasen [17, 18, 21, 27], während die verbleibenden 5 Fallserien sowohl PatientInnen mit NSCLC bzw. primären Lungenkarzinomen, als auch solche mit Lungenmetastasen behandelten [22-26]. Wie eingangs aber erwähnt, handelte es sich in allen Fallserien um inoperable PatientInnen oder um jene, die eine Operation ablehnten [17-26]. Nur in einer Studie mit 46 PatientInnen wurden dazu keine Angaben gemacht [27].

Wie auch durch die Studienlage abgebildet wird, kann die RFA potentiell zwar in zahlreichen, unterschiedlichen Settings zur Anwendung kommen, aus klinischer Sicht dürften aber in erster Linie de novo (neu aufgetretene) NSCLC im Stadium I und PatientInnen mit singulären bzw. bis maximal 3 Lungenmetastasen einer zuvor in kurativer Absicht behandelten Tumorerkrankung für diese Intervention in Frage kommen.

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden die in den Fallserien erhobenen (PatientInnen-relevanten) Wirksamkeitsendpunkte vollständigshalber in den Evidenztabelle dargestellt, allerdings kann die Wirksamkeit einer Intervention ausschließlich im direkten Vergleich zu einer Kontrollin-

**RFA für Lungentumore
seit dem Jahr 2000**

**Alternative für
inoperable PatientInnen**

**1 RCT mit schweren
methodischen Mängeln**

**- kein signifikanter
Unterschied im
Tumoransprechen**

**- 1 PatientInnen-
relevanter Endpunkt**

**10 Fallserien (in 11
Publikationen) als beste
verfügbare Evidenz**

**heterogene
PatientInnen-
populationen**

inoperable PatientInnen

**RFA aus klinischer
Sicht:**

- de novo NSCLC I

- 1-3 Lungenmetastasen

**(R)CTs für
Wirksamkeitsnachweis
essentiell**

	<p>tervention erhoben werden. Aufgrund dessen sind (randomisierte) kontrollierte Studien der RFA im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie (z.B. RFA vs Radiotherapie und/oder systemische Chemotherapie) unumgänglich, um den Stellenwert der RFA zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms beurteilen zu können.</p>
<p>Therapie bei Lungenmetastasen abh. von - Muster der Metastasierung - Tumorlast</p>	<p>Ein Problem vergleichende Studien zu initiieren, könnte sich allerdings gerade bei PatientInnen mit Lungenmetastasen verschiedener Primärtumore ergeben, da sich die Vorgehensweise v.a. am Muster der Metastasierung und der Tumorlast („tumor load“) orientiert. Beispielsweise steht bei ausgedehnter Metastasierung in verschiedenen Organen die systemische Therapie mit dem Ziel der Lebensverlängerung und Lebensqualitätsverbesserung im Vordergrund. Im Gegensatz dazu wird bei geringer Tumorlast, wie z.B. einer singulären Lungenmetastase, häufig versucht, diese zu entfernen und eine systemische Therapie für einen späteren Zeitpunkt hintanzuhalten. Die optimale Methode zur Entfernung singulärer Lungenmetastasen (chirurgische Entfernung, SBRT, lokal-ablative Verfahren) ist wissenschaftlich derzeit nicht zu beantworten und dürfte wohl auch von der entsprechenden lokalen Expertise abhängen. Aufgrund des Fehlens einer Standardtherapie kann daher die Möglichkeit der Durchführung kontrollierter Studien in diesem Setting in Frage gestellt werden, was sich auch darin widerspiegelt, dass zur Beurteilung eines therapeutischen Benefits der operativen Entfernung von Lungenmetastasen bisher ausschließlich Daten aus retrospektiven Fallserien und Registerdaten herangezogen wurden. Trotz allem muss festgehalten werden, dass solange keine prospektiven, vergleichenden Daten der RFA mit anderen Therapieoptionen (z.B. chirurgische Resektion, SBRT, anderen lokal-ablativen Verfahren) vorhanden sind, keine Einschätzung möglich ist, inwieweit PatientInnen durch die RFA profitieren können.</p>
<p>Fehlen einer Standardtherapie bisher keine prospektiven, vergleichenden Studien</p>	<p>Im Gegensatz dazu ist die Standardtherapie bei operablen PatientInnen mit NSCLC im Stadium I die Operation (Lobektomie und mediastinale Lymphknotenentfernung) und bei inoperablen PatientInnen die konventionelle Radiotherapie des Primärtumors unter Einschluss des Mediastinums. Obwohl für diese Indikationen zwar auch keine prospektiven, vergleichenden Studien identifiziert wurden und laut Clinicaltrials auch keine derartigen Studien geplant sind, sind solche Studien doch möglich und daher angezeigt.</p>
<p>Standardtherapie bei operablem/inoperablem NSCLC I bisher keine prospektiven, vergleichenden Studien</p>	<p>Die Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte, die in mehreren hundert PatientInnen erhoben wurden, legen allerdings nahe, dass es sich bei der RFA um eine relativ sichere Intervention handelt: die Interventionsbezogene Mortalität betrug maximal 2%, schwerwiegendere Komplikationen wurden in bis zu 6% beobachtet. Deutlich häufiger trat hingegen ein behandlungsbedürftiger Pneumothorax auf (bis 30%) und auch Blutungen und Infektionen wurden in bis zu einem Viertel aller Behandelten genannt.</p>
<p>RFA relativ sicher: Interventionsassoziierte Mortalität 2%, major AE 6%, Pneumothorax 30%, Blutungen/Infektionen ca. 25%</p>	<p>Neben Faktoren wie z.B. Größe, Form und Lokalisation des Tumors, Art der verwendeten Bildgebung und somit der Genauigkeit der Elektrodenpositionierung wird dadurch die Bedeutung der Erfahrung des/r behandelnden Arztes/Ärztin unterstrichen. Die RFA sollte daher ausschließlich in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die ein Mindestaufkommen von für die RFA infrage kommenden PatientInnen aufweisen können, um so auch eine Mindestanzahl an Interventionen pro interventionellem Radiologen/interventioneller Radiologin zu ermöglichen.</p>
<p>Erfolg der RFA ist multifaktoriell in Zentren mit Mindestanzahl an PatientInnen</p>	

Kontinuierliche Weiterentwicklungen im Bereich der RFA, wie z.B. die stereotaktische RFA (SRFA), könnten durch eine Erhöhung der Genauigkeit zu Verbesserungen dieser Methode führen. Allerdings liegen zur SRFA derzeit ausschließlich retrospektive Fallserien vor [35-37].

SRFA: bisher nur retrospektive Fallserien

7 Empfehlung

Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird *derzeit* nicht empfohlen. In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung

- ✱ des (*inoperablen*), *nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I*,
- ✱ des (*inoperablen*), *nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB und IV*,
- ✱ von *Lungenmetastasen und inoperablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen unbekanntem Stadiums*,

im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie beurteilen zu können.

Zur RFA zur Behandlung von *mediastinalen Lymphknotentumoren* fehlt jegliche Evidenz.

Es wird empfohlen, die RFA ausschließlich in spezialisierten Zentren durchzuführen, die ein jährliches Mindestaufkommen von für die RFA infrage kommenden PatientInnen aufweisen können. Weiters wird eine prospektive Datenerhebung, idealerweise in Form (randomisierter) kontrollierter Studien (bei inoperablen PatientInnen wie in den vorliegenden Studien: Vergleich der RFA mit Radiotherapie und/oder systemischer Chemotherapie) empfohlen.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov²¹ sind derzeit folgende Studien zur RFA bei Lungentumoren registriert:

- ✱ NCT01051037: US; unkontrollierte Phase II Studie; stereotaktische Radiotherapie + RFA bei inoperablen und rezidivierenden Lungentumoren; 35 PatientInnen; Fertigstellung (primary completion date) Februar 2013; dzt. Rekrutierung von PatientInnen.

Evidenz nicht ausreichend

RFA in Zentren mit Mindestanzahl an PatientInnen, prospektive (kontrollierte) Datenerhebung

dzt. 5 registrierte Fallserien

²¹ Zugriff am 1.3.2012

- ✿ NCT00280189: US; prospektive Fallserie; RFA von NSCLC und Lungenmetastasen; 72 PatientInnen; Fertigstellung nicht angegeben; dzt. Rekrutierung von PatientInnen.
- ✿ NCT00641238: US; prospektive Fallserie; RFA von NSCLC im Stadium I; 20 PatientInnen; abgeschlossen seit Februar 2011.
- ✿ NCT00499447: US; unkontrollierte Phase II Studie; RFA + Radiotherapie bei inoperablem NSCLC im Stadium I; 52 PatientInnen; Fertigstellung März 2010; dzt. laufend.
- ✿ NCT01105182: CN; prospektive Fallserie; RFA + Chemotherapie von NSCLC und Lungenmetastasen; 48 PatientInnen; Fertigstellung Juni 2011; dzt. Status unbekannt.

**neuerliche Evaluierung
bei Vorliegen
kontrollierter Studien**

Eine neuerliche Evaluierung der RFA bei Lungentumoren wird bei Vorliegen (randomisierter) kontrollierter Studien empfohlen, welche die RFA mit der jeweiligen Standardtherapie (in Abhängigkeit vom Tumorstadium) vergleichen. In Abwesenheit laufender Studien, können allerdings keine näheren zeitlichen Angaben gemacht werden.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Zielonke N, Hackl M, Baldaszi E. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich Wien: Statistik Austria; 2010.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2012. 2012 [cited 2012 January 30]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- [3] Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Krebsgesellschaft. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. 2010 [cited 2012 February 22]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf
- [4] Schmiegl W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, et al. S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" 2004/2008. Z Gastroenterol. 2008;46:1-73.
- [5] Bale R, Widman G, Stoffner DIR. Stereotaxy: Breaking the limits of current radiofrequency ablation techniques. Eur J Radiol. 2010;75:5.
- [6] Baek JH, Kim YS, Lee D, Huh JY, Lee JH. Benign predominantly solid thyroid nodules: Prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. American Journal of Roentgenology. 2010;194(4):1137-42.
- [7] Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal ablation for benign thyroid nodules: Radiofrequency and laser. Korean Journal of Radiology. 2011;12(5):525-40.
- [8] Vogl TJ, Naguib NNN, Lehnert T, Nour-Eldin N-EA. Radiofrequency, microwave and laser ablation of pulmonary neoplasms: clinical studies and technical considerations--review article. Eur J Radiol. 2011 Feb;77(2):346-57.
- [9] Sommer OJ. Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2004;2:6.
- [10] Mahnken AH, Tacke JA, Wildberger JE, Günther RW. Radiofrequenzablation zur Behandlung des Osteoid-Osteoms. Deutsches Ärzteblatt. 2006;103(18):A1227-32.
- [11] Brook OR, Mendiratta-Lala M, Brennan D, Siewert B, Faintuch S, Goldberg SN. Imaging findings after radiofrequency ablation of adrenal tumors. American Journal of Roentgenology. 2011;196(2):382-8.
- [12] Bale R, Widmann G, Jaschke W. [Stereotaxy and robotics for ablation - toy or tool?]. Radiologe. 2012 Jan;52(1):56-62.
- [13] Casal RF, Tam AL, Eapen GA. Radiofrequency Ablation of Lung Tumors. Clinics in Chest Medicine. 2010;31(1):151-63.
- [14] Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007(132):234S-42S.
- [15] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2009.

- [16] Shen H, Li XD, Wu CP, Yin YM, Wang RS, Shu YQ. The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2011;27-32.
- [17] Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Prognostic determinants for survival. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(11):1529-37.
- [18] Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Al-Kindy A, et al. Treatment failure after percutaneous radiofrequency ablation for nonsurgical candidates with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(5):1718-26.
- [19] Ambroggi MC, Fanucchi O, Cioni R, Dini P, De Liperi A, Cappelli C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: A prospective intention-to-treat study. *Journal of Thoracic Oncology.* 2011;6(12):2044-51.
- [20] Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S, Ready N, Ng T, Donat W, et al. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2006;129(3):738-45.
- [21] Chua TC, Sarkar A, Saxena A, Glenn D, Zhao J, Morris DL. Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol.* 2010 Oct;21(10):2017-22.
- [22] de Baere T, Palussiere J, Auperin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology.* 2006 Aug;240(2):587-96.
- [23] Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008 Jul;9(7):621-8.
- [24] Rossi S, Dore R, Cascina A, Vespro V, Garbagnati F, Rosa L, et al. Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency thermal ablation of small unresectable lung tumours. *European Respiratory Journal.* 2006;27(3):556-63.
- [25] Ambroggi MC, Lucchi M, Dini P, Melfi F, Fontanini G, Faviana P, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2006;30(1):177-83.
- [26] Gadaleta C, Catino A, Mattioli V. Radiofrequency thermal ablation in the treatment of lung malignancies. *In Vivo.* 2006;20(6 A):765-8.
- [27] von Meyenfeldt EM, Prevoo W, Peyrot D, Lai A Fat N, Burgers SJA, Wouters MW, et al. Local progression after radiofrequency ablation for pulmonary metastases. *Cancer.* 2011 Aug 15;117(16):3781-7.
- [28] Choe YH, Kim SR, Lee KS, Lee KY, Park SJ, Jin GY, et al. The use of PTC and RFA as treatment alternatives with low procedural morbidity in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer.* 2009;45(10):1773-9.
- [29] Thanos L, Mylona S, Pomoni M, Athanassiadi K, Theakos N, Zoganas L, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and metastatic lung tumors. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2006;30(5):797-800.

- [30] Thanos L, Mylona S, Ptohis N, Tsiouris S, Sotiropoulou E, Pomoni A, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation in the management of lung tumors: Presentation of clinical experience on a series of 35 patients. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2009;15(4):290-6.
- [31] Yan TD, King J, Ebrahimi A, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, et al. Hepatectomy and lung radiofrequency ablation for hepatic and subsequent pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2007;96(5):367-73.
- [32] Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Technical innovation: Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *American Journal of Roentgenology*. 2000;174(1):57-9.
- [33] Lanuti M, Sharma A, Willers H, Digumarthy SR, Mathisen DJ, Shepard JAO. Radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer: management of locoregional recurrence. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:921-8.
- [34] Das M, Abdelmaksoud MHK, Loo Jr BW, Kothary N. Alternatives to surgery for early stage non-small cell lung cancer-ready for prime time? *Curr Treat Options Oncol*. 2010;11:24-35.
- [35] Widman G, Schullian P, Haidu M, Bale R. Stereotactic radiofrequency ablation (SRFA) of liver lesions: Technique effectiveness, safety, and interoperator performance. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011 ePub ahead of print June 14 [cited 2012 February 29]; Available from: <http://www.springerlink.com/content/p277378575x2w23t/>
- [36] Haidu M, Dobrozemsky G, Schullian P, Widmann G, Klaus A, Weiss H, et al. Stereotactic radiofrequency ablation of unresectable intrahepatic cholangiocarcinomas: A retrospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011 ePub ahead of print October 18 [cited 2012 February 29]; Available from: <http://www.springerlink.com/content/y157305m641x3783/>
- [37] Bale R, Widmann G, Schullian P, Haidu M, Pall G, Klaus A, et al. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2011 ePub ahead of print November 11 [cited 2012 February 29]; Available from: <http://www.springerlink.com/content/3k38lqr7441p1857/>

Anhang

Literatursuche Lungentumore

Appendix 1: Search strategy (lung tumor) for Cochrane CENTRAL (29.12.2011)

Search Name: Radiofrequency Ablation for Lung Cancer	
Comments: MEL 2012 (MW/AN)	
Save Date: 2011-12-29 06:35:48.4	
ID	Search
#1	radiofrequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*)
#2	radio-frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*)
#3	radio frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*)
#4	MeSH descriptor Catheter Ablation explode all trees
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	MeSH descriptor Lung Neoplasms explode all trees
#7	lung cancer*
#8	Lung Carcinoma*
#9	Lung Tumor*
#10	Lung Tumour*
#11	Lung Neoplasm*
#12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
#13	(#5 AND #12)
#14	(#13)
5 Hits	

Appendix 2: Search strategy (lung tumor) for Embase (23.12.2011)

Embase		
Session Results		
No. Query Results		Re-
sults Date		
#15. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR	311	23 Dec
2011		
treatment* OR intervention* OR program*) OR		
'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR		
treatment* OR intervention* OR program* OR		
procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('lung		
tumor'/exp OR 'lung tumor' OR 'lung neoplasm' OR		
'lung neoplasms' OR 'lung cancer' OR 'lung		
cancers' OR 'lung carcinoma' OR 'lung carcinomas'		
OR 'lung tumors' OR 'lung tumour' OR 'lung		
tumours') AND ('clinical trial'/de OR		
'comparative study'/de OR 'controlled clinical		
trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major		
clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR		
'randomized controlled trial (topic)'/de OR		
'retrospective study'/de) AND 'human'/de		

#14. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR 2011	347	23 Dec
treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('lung tumor'/exp OR 'lung tumor' OR 'lung neoplasm' OR 'lung neoplasms' OR 'lung cancer' OR 'lung cancers' OR 'lung carcinoma' OR 'lung carcinomas' OR 'lung tumors' OR 'lung tumour' OR 'lung tumours') AND ('clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de)		
#13. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR 2011	950	23 Dec
treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('lung tumor'/exp OR 'lung tumor' OR 'lung neoplasm' OR 'lung neoplasms' OR 'lung cancer' OR 'lung cancers' OR 'lung carcinoma' OR 'lung carcinomas' OR 'lung tumors' OR 'lung tumour' OR 'lung tumours')		
#12. 'lung tumor'/exp OR 'lung tumor' OR 'lung 2011	226,471	23 Dec
neoplasm' OR 'lung neoplasms' OR 'lung cancer' OR 'lung cancers' OR 'lung carcinoma' OR 'lung carcinomas' OR 'lung tumors' OR 'lung tumour' OR 'lung tumours'		
#11. 'lung tumours' Dec 2011	1,217	23
#10. 'lung tumour' Dec 2011	813	23
#9. 'lung tumors' Dec 2011	5,411	23
#8. 'lung carcinomas' Dec 2011	2,864	23
#7. 'lung carcinoma' Dec 2011	92,217	23
#6. 'lung cancers' Dec 2011	7,051	23
#5. 'lung cancer' Dec 2011	183,465	23
#4. 'lung neoplasms' Dec 2011	4,950	23
#3. 'lung neoplasm' Dec 2011	629	23
#2. 'lung tumor'/exp OR 'lung tumor' 2011	210,971	23 Dec

#1. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR 29,035 23 Dec
2011

treatment* OR intervention* OR program*) OR
'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR
treatment* OR intervention* OR program* OR
procedure*) OR 'catheter ablation'/exp

Appendix 3: Search strategy (lung tumor) for Medline via Ovid (21.12.2011)

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 3 2011>, Ovid
MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December
20, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 16, 2011>,
Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

- 1 (radiofrequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or interven-
tion* or program* or procedure*)).mp. (10203)
 - 2 (radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or interven-
tion* or program* or procedure*)).mp. (686)
 - 3 exp Catheter Ablation/ (17201)
 - 4 1 or 2 or 3 (19937)
 - 5 exp Lung Neoplasms/ or lung cancer*.mp. (171336)
 - 6 Lung Carcinoma*.mp. (14456)
 - 7 Lung Tumo?r*.mp. (9342)
 - 8 Lung Neoplasm*.mp. (143848)
 - 9 5 or 6 or 7 or 8 (176514)
 - 10 4 and 9 (467)
 - 11 exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or ran-
domized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as
Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical
adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or
mask*))) .ti,ab. (990159)
 - 12 10 and 11 (53)
- 21.12.2011

Literatursuche mediastinale Lymphknoten

*Appendix 4: Search strategy (mediastinal lymph nodes) for Cochrane
CENTRAL (29.12.2011)*

Search Name: Radiofrequency Ablation for metastatic mediastinal
Lymph Nodes

Comments: MEL 2012 (MW/AN)

Save Date: 2011-12-29 06:46:02.843

ID Search

- #1 radiofrequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR
intervention* OR program* OR procedure*)
- #2 radio-frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR
intervention* OR program* OR procedure*)
- #3 radio frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR
intervention* OR program* OR procedure*)
- #4 MeSH descriptor Catheter Ablation explode all trees
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)

#6	MeSH descriptor Lymph Nodes explode all trees
#7	mediastin*
#8	(#6 AND #7)
#9	mediastinal NEAR lymph node*
#10	(#8 OR #9)
#11	(#5 AND #10)
0	Hits

Appendix 5: Search strategy (mediastinal lymph nodes) for Embase (23.12.2011)

Embase
Session Results
No. Query Results
Results Date
#11. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR
14 23 Dec 2011
treatment* OR intervention* OR program*) OR
'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR
treatment* OR intervention* OR program* OR
procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND
('lymph node'/exp OR 'lymph node' OR 'lymph
nodes' AND mediastin* OR mediastinal NEAR/3
('lymph node' OR 'lymph nodes')) AND ('clinical
trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major
clinical study'/de OR 'multicenter study
(topic)/de OR 'phase 1 clinical trial
(topic)/de OR 'phase 2 clinical trial
(topic)/de OR 'prospective study'/de OR
'retrospective study'/de) AND 'human'/de
#10. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR
16 23 Dec 2011
treatment* OR intervention* OR program*) OR
'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR
treatment* OR intervention* OR program* OR
procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND
('lymph node'/exp OR 'lymph node' OR 'lymph
nodes' AND mediastin* OR mediastinal NEAR/3
('lymph node' OR 'lymph nodes')) AND ('clinical
trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major
clinical study'/de OR 'multicenter study
(topic)/de OR 'phase 1 clinical trial
(topic)/de OR 'phase 2 clinical trial
(topic)/de OR 'prospective study'/de OR
'retrospective study'/de)
#9. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR
41 23 Dec 2011
treatment* OR intervention* OR program*) OR
'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR
treatment* OR intervention* OR program* OR
procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND
('lymph node'/exp OR 'lymph node' OR 'lymph
nodes' AND mediastin* OR mediastinal NEAR/3
('lymph node' OR 'lymph nodes'))

#8. 'lymph node'/exp OR 'lymph node' OR 'lymph nodes' 23 Dec 2011 AND mediastin* OR mediastinal NEAR/3 ('lymph node' OR 'lymph nodes')	12,749
#7. mediastinal NEAR/3 ('lymph node' OR 'lymph nodes') 23 Dec 2011	5,567
#6. 'lymph node'/exp OR 'lymph node' OR 'lymph nodes' 23 Dec 2011 AND mediastin*	12,749
#5. mediastin* 58,034 23 Dec 2011	
#4. 'lymph node'/exp OR 'lymph node' OR 'lymph nodes' 23 Dec 2011	225,292
#3. 'lymph nodes' 80,639 23 Dec 2011	
#2. 'lymph node'/exp OR 'lymph node' 23 Dec 2011	200,081
#1. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR 23 Dec 2011 treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp	29,035

*Appendix 6: Search strategy (mediastinal lymph nodes) for Medline via Ovid
(21.12.2011)*

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 20, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 16, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

- 1 (radiofrequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (10203)
- 2 (radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (686)
- 3 exp Catheter Ablation/ (17201)
- 4 1 or 2 or 3 (19937)
- 5 exp Lymph Nodes/ (65313)
- 6 mediastin*.mp. (46419)
- 7 5 and 6 (2872)
- 8 (mediastinal adj5 lymph node*).mp. (4756)
- 9 7 or 8 (6188)
- 10 4 and 9 (11)
- 11 exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (990159)
- 12 10 and 11 (2)

21.12.2011