

Radiofrequenzablation bei benignen und malignen Veränderungen endokriner Organe (Schilddrüse und Nebenniere)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 56
ISSN-online: 1998-0469

Radiofrequenzablation bei benignen und malignen Veränderungen endokriner Organe (Schilddrüse und Nebenniere)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2012

Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

Projektbearbeitung: Stefan Fischer

Dr. rer. soc. oec Ingrid Zechmeister-Koss

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Univ. Prof. Dr. Michael Weissel, Facharzt für Innere Medizin (Endokrinologie und Stoffwechsel), Wien

Interne Begutachtung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

Korrespondenz

Stefan Fischer; stefan.fischer@hta.lbg.ac.at

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

Fischer S, Zechmeister-Koss I. Radiofrequenzablation bei benignen und malignen Veränderungen endokriner Organe (Schilddrüse und Nebenniere). Systematischer Review. Decision Support Dokument Nr. 56; 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.

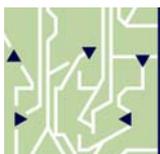
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

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.: 56
ISSN-online: 1998-0469

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Technologie/ Verfahren	7
1.1 Hintergrund	7
1.1.1 Schilddrüsenknoten.....	7
1.1.2 Nebennierentumore.....	8
1.2 Beschreibung der Leistung	9
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	12
1.3.1 Schilddrüsenknoten.....	12
1.3.2 Nebennierentumore.....	12
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten	13
2 Literatursuche und -auswahl	15
2.1 Fragestellung	15
2.2 Einschlusskriterien	15
2.3 Literatursuche	16
2.4 Literaturauswahl	17
2.4.1 Schilddrüsenknoten.....	17
2.4.2 Nebennierentumore.....	18
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	19
4 Datenextraktion.....	19
4.1 Darstellung der Studienergebnisse.....	19
4.1.1 Schilddrüsenknoten.....	19
4.1.2 Nebennierentumore.....	26
5 Qualität der Evidenz	31
5.1 Schilddrüsenknoten	31
5.2 Nebennierentumore	31
6 Diskussion.....	35
6.1 Schilddrüsenknoten	35
6.2 Nebennierentumore	36
7 Empfehlung.....	39
8 Literaturverzeichnis.....	41
Anhang	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	17
Abbildung 2.4-2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Übersicht der Hersteller von RFA-Generatoren und Elektroden.....	11
Tabelle 1.4-1: Preise von Radiofrequenz-Generatoren und Nadeln.....	14
Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria	15
Tabelle 4.1-1: Results from case series on radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules.....	21
Tabelle 4.1-2: Results from case series on radiofrequency ablation for the treatment of thyroid cancer	24
Tabelle 4.1-3: Results from case series on radiofrequency ablation for the treatment of benign (aldosterone-producing) adenomas of the adrenal gland	28
Tabelle 4.1-4: Results from case studies on radiofrequency ablation for the treatment of metastases of the adrenal gland.....	29
Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules	32
Tabelle 5-2: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for thyroid cancer	33
Tabelle 5-3: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for benign (aldosterone-producing) adenomas of the adrenal gland	34
Tabelle 5-4: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for the treatment of metastases of the adrenal gland.....	34
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	39

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine relativ neue, minimal-invasive Ablationsmethode, bei der z.B. Tumorgewebe durch lokale Applikation von Hitze thermal geschädigt und zerstört wird. In dieser Übersichtsarbeit wurden folgende Indikationen der RFA zur Behandlung von benignen und malignen Veränderungen endokriner Organe beleuchtet: gutartige Schilddrüsenknoten und Schilddrüsenkarzinome sowie Nebennierenrindenadenome und Nebennierenmetastasen.

RFA: minimal-invasive, thermale Schädigung von Knoten/Tumoren

Methode

Es wurde eine systematische Literatursuche in mehreren Datenbanken durchgeführt, die durch eine Handsuche ergänzt wurde. Zusätzlich wurden RFA-Hersteller bezüglich weiterer Informationen kontaktiert. Die Literaturauswahl erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte durch eine Person und wurde von einer zweiten Person kontrolliert. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder eine dritte Person gelöst. In Abwesenheit (randomisierter) kontrollierter Studien wurden als beste verfügbare Evidenz prospektive (unkontrollierte) Fallserien eingeschlossen. Die Qualität der Evidenz wurde anhand von GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Literatursuche + Herstellerinfos

prospektive Fallserien als beste verfügbare Evidenz

GRADE-Beurteilung der Qualität der Evidenz

Ergebnisse

Es wurden drei Fallserien zur Behandlung von *gutartigen Schilddrüsenknoten* und eine Fallserie zur Behandlung von *Schilddrüsenkarzinomen* mittels RFA ermittelt. Die Studien indizieren eine Wirksamkeit der RFA, auch scheint das Verfahren sicher zu sein.

Schilddrüse: 4 Fallserien

Für die Behandlung von Nebennierentumoren wurden insgesamt zwei Fallserien für den vorliegenden Bericht eingeschlossen, wobei eine die RFA zur Behandlung *gutartiger Adenome der Nebennierenrinde* und die andere die RFA zur Behandlung von *Nebennierenmetastasen* untersucht. In den Fallserien berichtete, entscheidungsrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit der RFA beschränkten sich auf die Rezidivrate bei Nebennierenmetastasen. Aufgrund der geringen Komplikationsraten in den Studien scheint die RFA zur Behandlung von Nebennierentumoren sicher zu sein.

Nebenniere: 2 Fallserien

Schlussfolgerung und Empfehlung

Aufgrund 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 gut- bzw. bösartigen Veränderungen der Schilddrüse und Nebennieren im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie beurteilen zu können. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit daher nicht empfohlen.

sehr niedrige Qualität der Evidenz

Executive Summary

Background and research question

RFA: minimally-invasive, thermal destruction of nodules/tumors

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 benign and malignant lesions of endocrine organs: benign thyroid nodules and thyroid cancer as well as adrenocortical adenomas and adrenal metastases.

Methods

**literature search + infos from manufacturers
best available evidence are prospective case-series
quality of evidence according to GRADE**

A systematic literature search in various databases was supplemented by a handsearch (manually and by using Scopus). Additionally, RFA-manufacturers were contacted for further information. Two review authors independently screened and selected the literature and included eligible studies. In cases of disagreement, consensus was achieved 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, prospective (uncontrolled) case-series were included as best available evidence and assessed the quality of evidence according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach.

Results

**benign and malignant thyroid nodules: 4 case series
adrenocortical adenoma and adrenal metastases: 2 case series**

Three case series were identified of RFA for the treatment of *benign thyroid nodules* and one case series of RFA for the treatment of *thyroid cancer*. The studies indicate that RFA is efficient and safe.

For the RFA-treatment of adrenal tumors, two case series, one of which was concerned with the treatment of *benign aldosteron-producing adrenocortical adenomas* and the other one was concerned with the treatment of *adrenal metastases* were identified. The reported efficacy outcomes in the included case series were limited to the recurrence rate associated with RFA of adrenal metastases. The low complication rate indicates that RFA for the treatment of adrenal tumors is safe.

Conclusion and recommendation

very low quality of evidence

According to GRADE, the quality of evidence is very low due to the uncontrolled study design of the included case series. Overall, the available evidence is insufficient to assess the efficacy and safety of RFA compared to the respective standard therapy for the treatment of benign and malignant lesions of endocrine organs. Currently, the inclusion into the hospital benefit catalogue is not recommended.

1 Technologie/ Verfahren

1.1 Hintergrund

1.1.1 Schilddrüsenknoten

Die Schilddrüse ist ventral im Hals, unterhalb des Adamsapfels und vor der Luftröhre gelegen. Die Schilddrüse dient, unter anderem, der Produktion der stoffwechselregulierenden Hormone Thyroxin (T₄) und Triiodthyronin (T₃), welche einerseits über einen negativen Rückkopplungsmechanismus über die TSH (Thyroid-stimulierendes Hormon)-Produktion des Hypophysenvorderlappens und andererseits über die TRH-Produktion (Thyroid-releasing hormone) des Hypothalamus gesteuert wird. Für die Produktion dieser Hormone benötigt die Schilddrüse Jod, das durch die Nahrung aufgenommen wird [1].

Die typischen Schilddrüsenerkrankungen sind eine Struma (eine (knotige) Vergrößerung der Schilddrüse), Entzündungen und Knoten. Schilddrüsenerkrankungen gehen oft einher mit Jodmangel und können zu einer Überfunktion (Hyperthyreose) oder Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose) führen [1]. Die für den vorliegenden Bericht infrage kommenden Krankheitsbilder sind Schilddrüsenknoten.

Schilddrüsenknoten sind meist gutartig (benigne), können aber auch bösartig (maligne) sein. In Abhängigkeit von der Hormonproduktion unterscheidet man heiße, normofunktionelle und kalte Knoten. Die meisten Schilddrüsenknoten weisen eine normale Funktion auf. Heiße Knoten (z.B. autonomes Adenom) produzieren unabhängig von der zentralen Steuerung durch Hypothalamus bzw. Hypophyse Schilddrüsenhormone, was zu einer Schilddrüsenüberfunktion führt. Das Gewebe kalter Knoten hingegen übernimmt keine Funktion [2, 3].

Die Prävalenz von *gutartigen Schilddrüsenknoten* im Allgemeinen ist schwierig zu definieren, da dieses Krankheitsbild oftmals beschwerdefrei verläuft und nicht diagnostiziert wird. Es ist davon auszugehen, dass ca. 20-50% der Bevölkerung westlicher Länder benigne Schilddrüsenknoten aufweisen. Die Inzidenz für *Schilddrüsenkarzinome* hingegen ist eindeutig, sie beträgt in Österreich insgesamt rund 9 pro 100.000 Personen pro Jahr (Männer: 5 pro 100.000 pro Jahr; Frauen: 13 pro 100.000 pro Jahr). Die Erkrankungsrate steigt mit dem Alter. Die Sterberate hingegen macht rund 1 pro 100.000 pro Jahr aus. Im Jahr 2009 wurde bei 932 Menschen (250 Männer und 682 Frauen) in Österreich Schilddrüsenkrebs festgestellt. Insgesamt starben im Jahr 2009 knapp 80 Menschen an Schilddrüsenkrebs (27 Männer und 51 Frauen) [3-5].

Diagnostiziert werden können Schilddrüsenknoten durch eine Tastuntersuchung (Palpation) des Halses, Ultraschalluntersuchung, Laboruntersuchung (TSH) oder ein Szintigramm [6].

Die Therapie von Schilddrüsenknoten ist abhängig von deren Anzahl, Größe, und Lage sowie von der klinischen Symptomatik (z.B. lokale Beschwerden, Schilddrüsenüberfunktion) und kann durch Jodsubstitution, medikamentös, eine Radiojodtherapie (nur bei heißen Knoten) oder durch eine

Schilddrüse liegt ventral im Hals und produziert Hormone

typische Schilddrüsenerkrankungen: Struma, Entzündungen und Knoten

Schilddrüsenknoten können gut oder bösartig sein

Inzidenz Schilddrüsenkarzinome: 9 pro 100.000 pro Jahr

Sterberate: 1 pro 100.000 pro Jahr

verschiedene Diagnoseverfahren

Therapie: Jod, Medikamente, Radiojod oder OP

operative Entfernung der Knoten erfolgen [1, 6]. Gutartige solitary Knoten und einen Knotenstruma können auch beobachtet werden.

OP: maligne Knoten, lokale Beschwerden, Überfunktion

Eine Indikation zur Operation besteht bei Malignitätsverdacht (große und/oder wachsende Knoten), bei gleichzeitigem Vorkommen heißer und kalter Knoten, lokalen Beschwerden oder einer konservativ nicht beherrschbaren Überfunktion der Schilddrüse [1, 2, 7, 8].

Nichtbehandlung: Schmerzen, Schluckbeschwerden, kosmetische Beschwerden

Bei einer Nichtbehandlung von Schilddrüsenknoten kann es zu Schmerzen und Schluckbeschwerden sowie kosmetischen Beschwerden im Halsbereich durch Vergrößerung der Schilddrüse kommen. Nicht behandelte bösartige Knoten können zum Tod führen [1].

1.1.2 Nebennierentumore

Nebennieren bestehen aus Rinde und Mark

Die Nebennieren sind, wie die Schilddrüse, Hormondrüsen. Sie liegen den Nieren auf und bestehen aus der Nebennierenrinde und dem Nebennierenmark [9].

in Nebennierenrinde: Produktion Corticoide

Die Nebennierenrinde dient der Herstellung von Mineralocorticoiden (v.a. Aldosteron, das über die Niere den Elektrolyt- und Wasserhaushalt des Körpers reguliert), Glucocorticoiden (v.a. Kortisol, das den Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel reguliert) und kleiner Mengen Sexualhormone (z.B. Androgene, Östrogene) [9].

in Nebennierenmark: Produktion Adrenalin

Im Nebennierenmark, das dem sympathischen Nervensystem zugeordnet wird, werden Adrenalin und Noradrenalin produziert. Diese Hormone dienen der Bewältigung von Stresssituationen, wenn dem Organismus kurzfristig Energie bereitgestellt werden muss [9].

Erkrankungen Nebennieren: z.B. Blutungen, Zysten und Tumore

Erkrankungen der Nebennieren umfassen Fehlbildungen, Blutungen, Entzündungen, granulomatöse Veränderungen, Zysten, Atrophien, Hyperplasien oder, und für diesen Bericht von Interesse, gut- oder bösartige Tumore [10].

Tumore können hormonaktiv sein und zu Syndromen führen

Sowohl benigne als auch maligne Tumore der Nebennierenrinde können hormoninaktiv sein oder in Abhängigkeit einer bestehenden Hormonproduktion zu verschiedenen klinischen Syndromen führen (z.B. Conn-Syndrom bei aldosteronproduzierenden Tumoren, Cushing-Syndrom bei Cortisol-produzierenden Tumoren, Virilisierung bei Testosteronproduzierenden Tumoren) [9].

gutartige Tumore sind häufig, ca. bei 1% aller CTs als Zufallsbefund

Gutartige Tumore der Nebennierenrinde (meist Adenome) sind relativ häufig und werden bei ca. 9% aller obduzierten Menschen und bei ca. 1% aller computertomografischen Untersuchungen des Abdomen (als Zufallsbefund) festgestellt. Diese treten vorwiegend im mittleren Alter auf. Hormonproduzierende Tumore sollten operativ entfernt werden [10, 11].

bösartige Tumore sehr selten, Inzidenz 1-2 pro 1.000.000 Personen pro Jahr

Primäre Nebennierenrindenzinome werden oft nur zufällig diagnostiziert. Sie sind sehr selten und haben eine schlechte Prognose. Weder österreichische, deutsche, noch europäische Daten zu Häufigkeiten wurden gefunden. Vergleichbare Zahlen aus den USA gehen von einer Inzidenz von 1-2 pro 1.000.000 Personen pro Jahr aus. Nebennierenrindenzinome können praktisch in jedem Alter auftreten, wobei mehr als die Hälfte der PatientInnen jünger als 45 Jahre ist. Frauen sind ungefähr 1,5-mal häufiger betroffen als Männer [12]. Die Standardtherapie bei Nebennierenrindenzinomen

nomen ist die Operation. Dabei werden die Nebennieren teilweise bis vollständig entfernt [12].

Die Nebennieren sind außerdem ein bevorzugter Ort für *Metastasen* anderer Primärtumore, wie beispielsweise der Lunge, Brust, des Gastrointestinal- sowie Urogenitaltrakts [13].

Bei Nichtbehandlung von benignen und malignen Nebennierentumoren leiden die PatientInnen häufig unter den Raumforderungen des Tumors und – bei hormonproduzierenden Tumoren - unter den Folgen des Hormonexzesses. Unbehandelte Karzinome können zum Tod führen [12].

Nebennieren sind bevorzugter Ort für Metastasen

bei Nichtbehandlung hormonabhängige Symptome

1.2 Beschreibung der Leistung

Minimal-invasiven, thermalen Ablationsverfahren wird in der Tumorthera- pie 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 [14].

RFA ist minimal- invasives Tumor- ablationsverfahren

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 Tumorlokalisation, eines schlechten Allgemeinzustandes des Patienten/ der Patientin oder aufgrund von Begleiterkrankungen) oder bei Ablehnung einer chirurgischen Resektion seitens der PatientInnen [6, 15, 16].

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

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

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

...was zur Koagulationsnekrose führt

<p>Positionierung der Elektroden meist manuell unter Bildkontrolle, aber Einsatz von Stereotaxie und Robotik im Vormarsch</p>	<p>Neusetzen der Elektrode erreicht werden, wobei dabei die Gefahr steigt, dass angrenzende Organe oder Gewebe zerstört werden [13, 15, 17, 18].</p> <p>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 der Behandlung größerer und irregulär geformter Tumore. 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 Positionsänderungen korrigieren können, zum Einsatz. Generell stellt der Einsatz stereotaktischer Systeme und Roboter einen Mehraufwand von Personal, Zeit und Kosten dar [14, 19].</p>
<p>Ablationsprozess dauert ca. 10-30 Minuten</p>	<p>Der Prozess der Ablation nimmt ca. 10-30 Minuten (je nach Tumorgroße und -lage auch mehr oder weniger) in Anspruch. Nach dem Eingriff werden die PatientInnen für gewöhnlich mindestens eine Nacht im Krankenhaus aufgenommen und überwacht [13, 15, 18].</p>
<p>neben technischen, auch personelle Ressourcen von Nöten</p>	<p>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 [15, 18].</p>
<p>Erfolg der RFA hängt von vielen Faktoren ab</p>	<p>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.</p>

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

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"
Olympus; US	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Olympus Celon Power Systems (RFITT = radiofrequency induced thermotherapy)
Radionics (Integra Life); US	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Cosman Coagulator (CC-1) System
RFA Medical, Inc.; US	<ul style="list-style-type: none"> ✿ InCircle™

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

1.3.1 Schilddrüsenknoten

RFA bei Schilddrüsenknoten erstmals 2001 in Studie erwähnt

Die Radiofrequenzablation wurde, wie bereits unter 1.2 beschrieben, bisher vornehmlich zur alternativen Behandlung von Lebertumoren eingesetzt. Die ersten Experimente mit Schweinen zeigten, dass die Anwendung der RFA auch bei Schilddrüsenknoten eine erkennbare Wirkung aufweisen kann. Die Therapie von Schilddrüsenknoten beim Menschen wurde im Rahmen von Studien erstmals im Jahr 2001 erwähnt [16].

RFA bei gut- und bösartigen Knoten

KI: Tumore >5cm, kritische Lage

Standardtherapie: Operation

Die RFA kann sowohl für die Behandlung von gutartigen, als auch von bösartigen Schilddrüsenknoten verwendet werden [3]. Kontraindikationen umfassen Knoten, die größer als 5 cm im Durchmesser sind oder eine kritische Lage aufweisen (wenn z.B. wichtige Organe/ Gefäße/ Nerven durch den Eingriff beschädigt werden können). Für gewöhnlich wird die RFA erst zur Option, wenn die Standardtherapie (chirurgischer Eingriff oder Radiojodidtherapie bei benignen Knoten) keinen Erfolg verspricht bzw. zu riskant ist [3, 16].

therapeutisches Ziel abhängig von Indikation:

Das therapeutische Ziel der RFA bei Schilddrüsenknoten ist abhängig von der Indikation:

- gutartige Knoten: sichere Entfernung bei geringer Schädigung angrenzender Areale

Bei *gutartigen* Knoten, insbesondere hormonproduzierenden, ist die sichere und dauerhafte Entfernung der Knoten (um eine normale Stoffwechselfunktion oder Beschwerdefreiheit zu erreichen) primäres therapeutisches Ziel. Dabei sollen möglichst wenig angrenzende Areale beschädigt und somit das Risiko für Komplikationen reduziert werden. Zusätzlich sollen kosmetische Schädigungen minimiert werden [3, 8, 16].

- bösartige Knoten: abhängig von Stadium

Bei *bösartigen Knoten* ist in frühen bis fortgeschrittenen Stadien das Überleben der PatientInnen das Ziel der Intervention. In fortgeschrittenen Stadien und im Endstadium der Krankheit treten palliative Ziele in den Vordergrund [7, 20].

Nachteil OP: Schmerzen und längere Verweildauer im Krankenhaus

Bei der operativen Entfernung von Schilddrüsenknoten treten in ca. 7-10% der Fälle Komplikationen (v.a. Störungen der Kehlkopffunktion durch Nervenläsionen und der Nebenschilddrüse, Nachblutungen, Narbenbildung) auf, die Mortalitätsrate beträgt 0,5%. Die genannten Zahlen sind bei älteren PatientInnen höher. Nicht selten sind postoperative Schmerzen und die PatientInnen müssen mehrere Tage im Krankenhaus verweilen [3, 8].

alternative Therapieformen: Alkohol- und Laserablation

Zur Behandlung von Schilddrüsenknoten stehen auch andere alternative Therapieformen, wie die Alkohol- oder Laserablation zur Verfügung. Diese finden zwar in der Praxis Anwendung, sind aber nicht frei von unerwünschten Ereignissen/ Komplikationen und es fehlen kontrollierte Studien, die den Effekt einer spontane Knotenregression ausschließen können. Außerdem kann die Alkoholablation nicht für die Behandlung größerer Knoten eingesetzt werden [3, 16].

1.3.2 Nebennierentumore

RFA relativ neu

Die Radiofrequenztherapie wird ebenfalls erst seit einigen Jahren zur Behandlung von Tumoren der Nebennieren eingesetzt [21].

Bei der Behandlung von Nebennierentumoren durch die RFA gibt es, bis auf die Größe und die Lage der Tumore (wenn wichtige Organe/ Gefäße durch den Eingriff beschädigt werden könnten), keine Einschränkungen. Auch hier wird die RFA (wie bereits erwähnt) erst zur Option, wenn die Standardtherapie keinen Erfolg verspricht bzw. zur riskant ist [13, 22].

Das therapeutische Ziel der RFA bei Nebennierentumoren steht in Abhängigkeit zur Indikation: bei *gutartigen*, vor allem hormonproduzierenden Tumoren steht die Beseitigung der Erkrankung, d.h. der Symptomatik (verursacht durch Hormonexzess) bei möglichst geringer Beschädigung angrenzender Areale im Vordergrund [22]. Bei *bösartigen* Tumoren in fortgeschrittenen Stadium und Endstadium oder bei Metastasen werden das Überleben und auch die Schmerzreduktion als Behandlungsziele wichtiger [10, 21].

Als Standardtherapie von Nebennierentumoren gelten die teilweise oder totale, offene, operative Entfernung der Nebenniere (meist bei bösartigen Tumoren) und die endoskopische Resektion (minimal-invasive Chirurgie, vorwiegend bei gutartigen Tumoren). Die endoskopische Adrenalectomie kann transperitoneal oder retroperitoneal erfolgen. Indikation zur OP ist entweder die hormonelle Aktivität des Tumors oder eine kritische Größe mit Malignitätsverdacht. Die Radiotherapie bietet eine Option für inoperable PatientInnen, jedoch sprechen Nebennierentumore nicht gut auf diese Therapie an [13].

Die operative Entfernung von Nebennierentumoren birgt, wie jeder operative Eingriff, ein gewisses Risiko. Dennoch gilt die Therapieform als relativ sicher. Wenn eine Nebenniere entfernt wird, ist die verbleibende Nebenniere in der Lage die Gesamtfunktion zu übernehmen. Bei einer totalen Entfernung beider Nebennieren ist eine lebenslange medikamentöse Hormonsubstitution notwendig [21].

Außerdem stehen alternative minimal-invasive Methoden, wie die selektive arterielle Embolisation oder die Alkoholablation zur Verfügung. Bei diesen Verfahren sind jedoch nicht immer gute Behandlungsergebnisse gesichert. Die arterielle Embolisation ist bei der Behandlung von Nebennierentumoren schwierig durchzuführen, da die Nebennieren mit drei verschiedenen Arterien versorgt werden. Die Alkoholablation ist besonders für kleinere Tumore geeignet, bei größeren Tumoren sinkt die Wahrscheinlichkeit für einen Behandlungserfolg [21, 22].

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.

Für die RFA bei *benignen und malignen Veränderungen endokriner Organe* wurden keine Informationen übermittelt. Demnach sind weder die Häufigkeit der Durchführung in Österreich, noch die damit verbundenen Kosten bekannt.

keine Einschränkungen bei PatientInnenauswahl für RFA außer Tumorgröße und -lage

therapeutisches Ziel abhängig von Indikation

Standardtherapie: offene chirurgische oder endoskopische Entfernung

OP relativ sicher, bei vollständiger Entfernung Nebenniere Hormonsubstitution notwendig

alternative Behandlungsmethoden bei ÄrztInnen nicht durchweg anerkannt

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

keine Informationen für endokrine Organe

Durchführung RFA
kostet ca. 2.000 Euro
pro PatientIn

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

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.

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 Schilddrüsenkrebs/-knoten (thyroid cancer/ nodules) oder mit Adenomen/ Karzinomen oder Metastasen in den Nebennieren die Radiofrequenzablation im Vergleich zur Standard-/ konventionellen Therapie wirksamer und sicherer im Hinblick auf Überleben und Rezidivrate (bei malignen Veränderungen) sowie Lebensqualität (z.B. Verbesserung der Symptome), Morbidität und Mortalität?

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	1.) Patients with thyroid cancer/ nodules 2.) Patients with adrenocortical adenoma/ carcinoma or adrenal metastases
Intervention	Radiofrequency ablation
Control	Standard/conventional therapy
Outcomes	
Efficacy	Survival (malignant tumors) Recurrence (malignant tumors) Quality of life (e.g. symptoms improvement)
Safety	Morbidity Mortality
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

² Nachdem für die Indikationen Schilddrüsenkarzinome und Nebennierenmetastasen nur jeweils eine prospektive Fallserie mit weniger als 20 PatientInnen zur Verfügung stand, wurden diese als beste verfügbare Evidenz trotzdem eingeschlossen.

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken

Die systematische Literatursuche wurde vom 21. bis 29. Dezember 2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid (21.12.2011)
- ✿ Embase (23.12.2011)
- ✿ Cochrane CENTRAL (29.12.2011)

Literatursuche: 81 Zitate bei Schilddrüsenknoten und 56 bei Nebennierentumoren

Die systematische Suche wurde auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen für die RFA-Behandlung von Schilddrüsenknoten insgesamt 81 und für Nebennierentumore 56 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

Hersteller: keine Literatur

Aus den von den Herstellern (Covidien und RITA Medical/AngioDynamics) bereitgestellten Informationen wurden keine weiteren Quellen identifiziert.

Handsuche: 15 Zitate bei Schilddrüsenknoten und 29 bei Nebennierentumoren

Durch Handsuche, mittels SCOPUS und manuell, wurden zusätzlich 15 Arbeiten zur RFA bei der Behandlung von Schilddrüsenknoten bzw. 29 Arbeiten von Nebennierentumoren identifiziert. Somit erhöhte sich die Gesamtzahl der Treffer auf 96 zur Therapie von Schilddrüsenknoten und 85 zur Therapie von Nebennierentumoren mittels RFA.

2.4 Literatursuche und -auswahl

2.4.1 Schilddrüsenknoten

Insgesamt standen 96 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

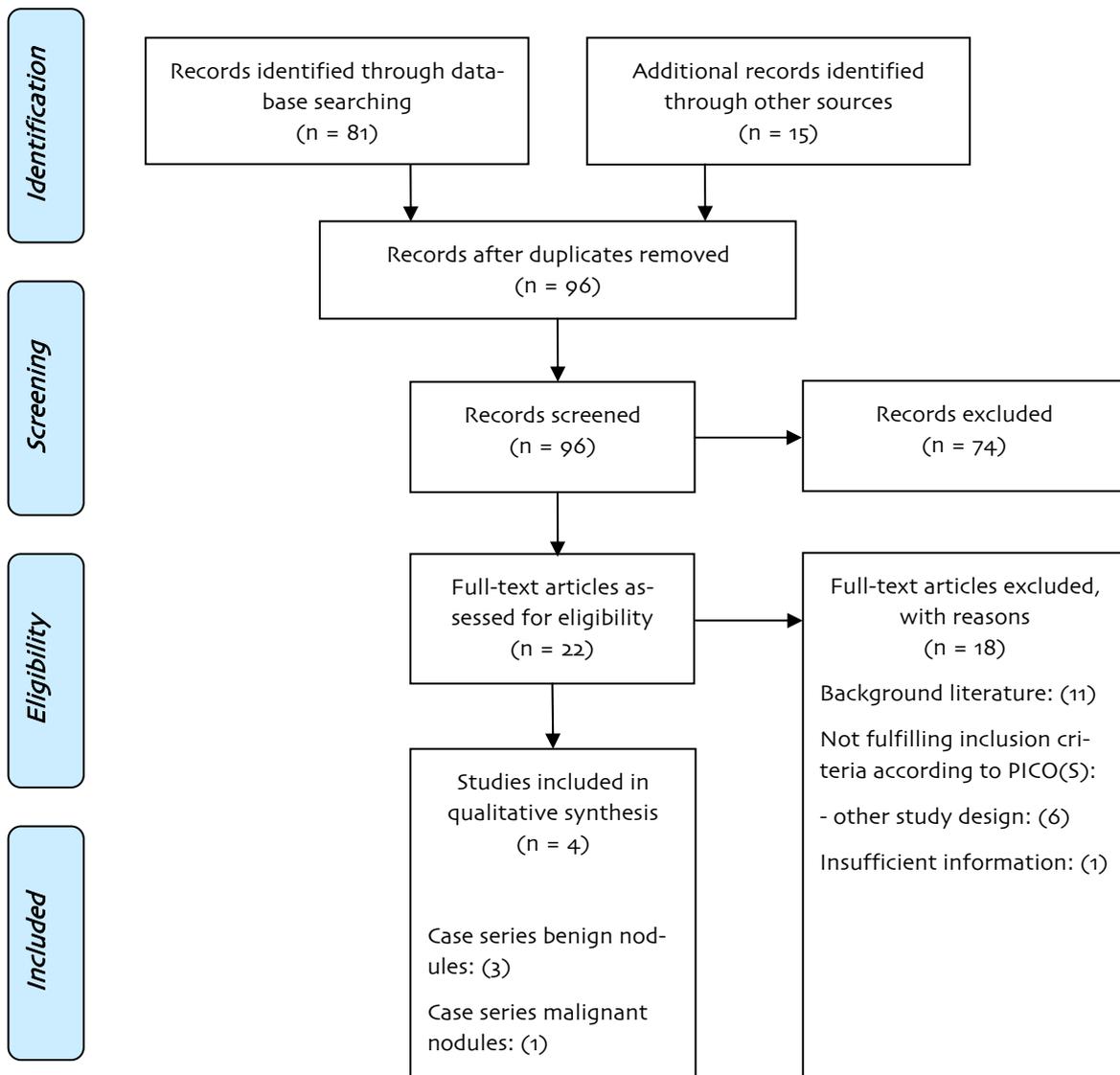


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

2.4.2 Nebennierentumore

Literatursauswahl

Insgesamt standen 85 Quellen für die Literatursauswahl 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. 2.4-2 dargestellt:

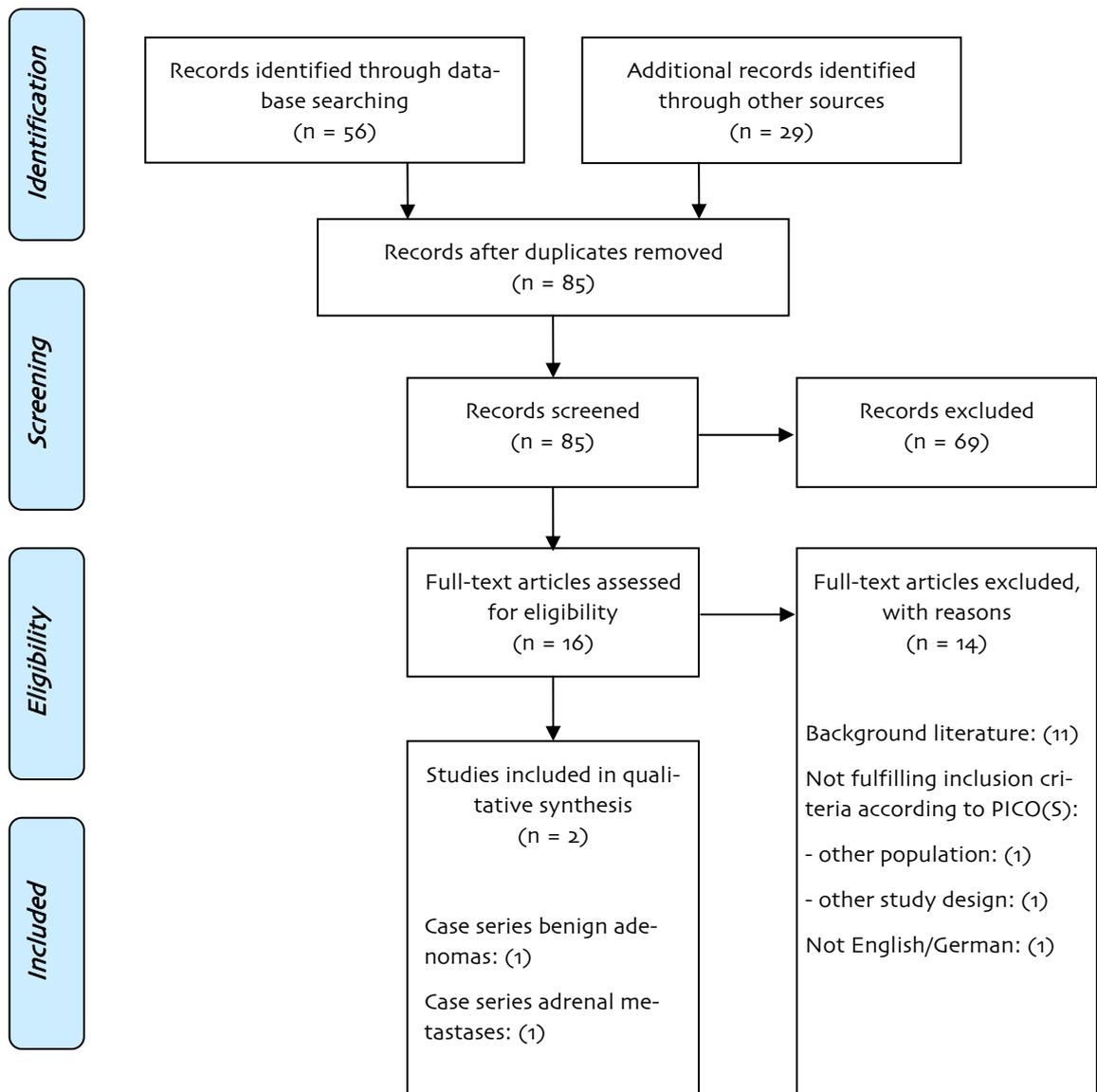


Abbildung 2.4-2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

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 [23].

**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
unabhängig von zwei
Personen**

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Wenn aus den vorliegenden Fallserien nicht eindeutig hervorging, ob diese prospektiv oder retrospektiv durchgeführt worden waren, wurden die AutorInnen per E-mail kontaktiert [24]. In diesem Fall wurde eine Studie, welche die RFA zur Behandlung von Nebennierentumoren evaluierte, eingeschlossen [24].

**Kontakt AutorInnen bei
nicht eindeutig
prospektiven Studien**

4.1.1 Schilddrüsenknoten

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor.

**keine randomisierten
kontrollierten Studien...**

Um aber den Status der Evidenz zu veranschaulichen, wurde die beste verfügbare Evidenz im Rahmen von drei Studien über die RFA zur Behandlung von gutartigen Schilddrüsenknoten [3, 16, 24] (siehe Tabelle 5-1) und einer Studie über die RFA zur Behandlung von Schilddrüsenkrebs [20] (siehe Tabelle 5-2) ermittelt. Die extrahierten Studien sind prospektive Fallserien mit mindestens 20 TeilnehmerInnen, wobei für die Behandlung von Schilddrüsenkrebs nur eine Studie mit 11 TeilnehmerInnen identifiziert wurde.

**...beste verfügbare
Evidenz: 4 Fallserien**

Bei den drei ermittelten Fallserien zur RFA bei gutartigen Schilddrüsenknoten erfolgte die bildgebende Überwachung der Therapie mit Ultraschall [3, 16, 24]. Bei einer der drei Studien gab es eine Kontrollgruppe, die jedoch keine Therapie erhielt und nur beobachtet wurde [16]. [16]. Somit ist anhand der vorliegenden Evidenz kein Vergleich der RFA mit anderen Therapieformen möglich.

**3 Studien zu RFA bei
gutartigen Knoten**

An der Einzelstudie zur RFA bei Schilddrüsenkrebs nahmen, wie bereits erwähnt, nur 11 TeilnehmerInnen teil. Die Studie wurde dennoch eingeschlossen, da es keine entsprechenden alternativen Studien über die Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen mit RFA gab. Die Überwachung der

**1 Studie zu RFA bei
bösartigen Knoten, mit
11 TeilnehmerInnen**

Eingriffe der Studie erfolgte ebenfalls durch Ultraschall [20].

Die Studiencharakteristika und Outcomes der ausgewählten Einzelstudien sind in Tabelle 4.1-1 (3 Fallserien zu RFA bei benignen Schilddrüsenknoten) und in Tabelle 4.1-2 (1 Fallserie zu RFA bei Schilddrüsenkarzinomen) zusammengefasst.

**wichtige Endpunkte für
Wirksamkeit**

Folgende *wichtige* Endpunkte zur *Wirksamkeit* wurden extrahiert:

- ✿ Überleben (bei Schilddrüsenkarzinom)
- ✿ Rezidivrate (bei Schilddrüsenkarzinom)
- ✿ Symptome (Symptomverbesserung/-verschlechterung)
- ✿ Kosmetische Veränderungen
- ✿ Knotenvolumen
- ✿ Schilddrüsenfunktion

**wichtige Endpunkte für
Sicherheit**

Folgende *wichtige* Endpunkte zur *Sicherheit* wurden extrahiert:

- ✿ Komplikationen
- ✿ Mortalität

Die Evidenzprofile der Wirksamkeit und Sicherheit für die Empfehlung der RFA bei benignen Schilddrüsenknoten sind in Tabelle 5-1 und der RFA bei Schilddrüsenkarzinomen in Tabelle 5-2 abgebildet.

**entscheidende End-
punkte für Wirksamkeit**

Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Endpunkte für die *Wirksamkeit* herangezogen:

- ✿ Überleben (bei Schilddrüsenkarzinom)
- ✿ Rezidivrate (bei Schilddrüsenkarzinom)
- ✿ Symptome (Symptomverbesserung/-verschlechterung)

**entscheidende End-
punkte für Sicherheit**

Weiters wurden als Evidenzgrundlage für die Empfehlung folgende *entscheidende* Endpunkte für die *Sicherheit* herangezogen:

- ✿ Komplikationen (Verbrennungen, Schwellungen, Schmerzen)
- ✿ Mortalität (interventionsbedingt)

Tabelle 4.1-1: Results from case series on radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules

Author, year, reference number	Baek (2010) [16]	Deandra (2008) [24]	Spieza (2009) [3]
Country	KR	IT	IT
Sponsor	n/a	no	no
Intervention	RFA	RFA	RFA
Product Monitoring system RF-Generator Electrode/needle	US: Aplio SSA-770A (Toshiba Medical Systems) Cool-tip (Radionics) Well-point RF (Taewoong Medical)	US: ATL HDI 500 (Philips Medical Systems) n/a RITA Starburst 14-gauge, 9-prong needle (RITA Medical Systems)	US: Technos MPX (Esaote Biomedica) n/a RITA Starburst Talon needle (RITA Medical Systems)
Comparator	none	none	none
Study design	prospective case series ³ with either - RFA or - no intervention (observation)	prospective case series	prospective case series
Number of patients	complete study: 30 (normal thyroid function) RFA: 15 observation : 15	31 (overall 33 nodules)	94
Age of patients (years)	RFA: \bar{X} 40,9 \pm 11,1 (range 29-66) observation : \bar{X} 47,5 \pm 9 (range 34-66)	\bar{X} 66,8 \pm 12,1 (range 31-84)	\bar{X} 72,5 \pm 0,5 (range 66-89)
Sex of patients (M/F)	RFA: 3/12 (20% / 80%) observation : 3/12 (20% / 80%)	12/19 (38.7% / 61.3%)	39/55 (41.5% / 58.5 %)
Size of nodules (in cm)	> 2	> 2	n/a
Indication	predominantly solid TNs (solid portion > 50%), re- fusal of/ ineligibility of surgery	compressive solid TNs, refusal of/ ineligibility for surgery or refusal of ra- dioiodine treatment	solid or predominantly solid TNs, refusal of/ ineligibility for surgery or refusal of ra- dioiodine treatment
Number of RFA sessions in number of patients	1 in 15 (100% of RFA group)	1 in 31 (100%)	1 in 94 (100%)
Incomplete ablation sessions	0 (=0%)	0 (=0%)	0 (=0%)
Follow up (months)	RFA: \bar{X} 6.43 \pm 0.62 (range 6-8) observation : \bar{X} 6.87 \pm 0.99 (range 6-9)	6	24

³ The study authors evaluated two interventions (RFA and observation) and presented the results individually for each intervention (outcomes after 6 months compared with baseline values). However, they did not present results comparing RFA with observation.

Author, year, reference number	Baek (2010) [16]	Deandra (2008) [24]	Spieza (2009) [3]
Drop-out rate	RFA: n/a observation 0 (= 0%)	0 (= 0%)	42 (= 44.7%)
Outcome			
Efficacy			
Symptom score	score: 10cm visual analogue score to rate pressure symptoms (scale not described) enrolment: observation : \bar{X} 3.13 \pm 1.51 (range 0-6) RFA: \bar{X} 3.33 \pm 0.9 (range 2-5) after 6 months: observation : \bar{X} 3.4 \pm 1.72 (range 1-7); p = 0.21 ⁴ RFA: \bar{X} 1.00 \pm 0.76 (range 0-2); p = 0.001 ⁵	score: 10-point visual analogue score to rate pressure symptoms (scale not described) enrolment: \bar{X} 6.1 \pm 1.4 after 6 months \bar{X} 2.2 \pm 1.9; p < 0.0001	score: sum of single scores (pressure symptoms, difficulty in swallowing, aesthetic complaint); ranging from 0-6 (0=no symptoms, 6=worst symptoms) enrolment: \bar{X} 3.4 \pm 0.2 after 12 months: \bar{X} 0.3 \pm 0.08; p < 0.001 complete disappearance of all symptoms: 88.3%
Cosmetic grade	recorded by physician (1= no palpable mass, 4= easily visible mass) enrolment: observation : \bar{X} 3.47 \pm 0.64 (range 2-4) RFA: \bar{X} 3.6 \pm 0.51 (range 3-4) after 6 months: observation : \bar{X} 3.6 \pm 0.63 (range 2-4); p = 0.16 ⁶ RFA: \bar{X} 1.53 \pm 0.52 (range 1-2); p = 0.001 ⁷	n/a	n/a, see above

⁴ Refers to symptom score of the observation group at 6 months follow-up compared to enrolment

⁵ Refers to symptom score of the RFA group at 6 months follow-up compared to enrolment

⁶ Refers to cosmetic grade of the observation group at 6 months follow-up compared to enrolment

⁷ Refers to cosmetic grade of the RFA group at 6 months follow-up compared to enrolment

Author, year, reference number	Baek (2010) [16]	Deandra (2008) [24]	Spieza (2009) [3]
Nodule volume (in ml; recorded by US)	<p>enrolment: observation : \bar{O} 6.9 \pm 4.0 (range 2.7-16.1) RFA: \bar{O} 7.5 \pm 4.9 (range 1.7-20)</p> <p>after 6 months: observation : \bar{O} 7.1 \pm 3.8 (range 3.1-16.2); p = 0.46⁸ RFA: \bar{O} 1.3 \pm 0.8 (range 0.2-2.6); p = 0.001⁹</p>	<p>enrolment: \bar{O} 27.4 \pm 21.5 after 1 month: \bar{O} 19.2 \pm 16; p < 0.0001 after 3 months: \bar{O} 15.9 \pm 14.1; p < 0.0001 after 6 months: \bar{O} 14.6 \pm 12.6; p < 0.0001</p>	<p>enrolment: \bar{O} 24.5 \pm 2.1 after 1 month: \bar{O} 13.8 \pm 1.7; p < 0.001 after 3 months: \bar{O} 11.1 \pm 1.6; p < 0.001 after 6 months: \bar{O} 8.9 \pm 1.4; p < 0.001 after 12 months: \bar{O} 7.5 \pm 1.2; p < 0.001</p>
Thyroid function	n/a	<p>enrolment: hyperthyroidism: 23 (69.7%) after 3 months: hyperthyroidism: 0 (0%); p=n/a, partial remission: 16 (48.5%); p=n/a</p>	<p>enrolment: pretoxic TN: 15 (16%) toxic TN: 13 (13.8%) after 24 months: pretoxic TN: 0 (0%); p=n/a toxic TN: 6 (6.4%); p=n/a</p>
Safety			
Complications	no major complications, only mild pain and feeling of heat in neck	<ul style="list-style-type: none"> - no major complications, only mild pain and feeling of heat in neck during RFA. - 3 (9.7%) patients required betamethasone to control edema after RFA. - few patients reported slight cervical pain 24 h after RFA. 	<ul style="list-style-type: none"> - 13 (15.7%) patients had slight transient cervical pain 24 h after RFA. - 5 (6%) patients had fever up to 38°C 24-36 h after RFA.
Procedure-related mortality	0 (= 0%)	0 (= 0%)	0 (= 0%)

M/F: male/female; n/a: not available; TNs: thyroid nodules; RF: radiofrequency; RFA: radiofrequency ablation; US: ultrasound

⁸ Refers to nodule volume of the observation group at 6 months follow-up compared to enrolment

⁹ Refers to nodule volume of the RFA group at 6 months follow-up compared to enrolment

Tabelle 4.1-2: Results from case series on radiofrequency ablation for the treatment of thyroid cancer

Author, year, reference number	Park (2011) [20]
Country	KR
Sponsor	grant from IN-SUNG Foundation for Medical Research, Korea
Intervention	RFA
Product	
Monitoring system	US (producer n/a)
RF-Generator	Cool-tip (Radionics/Covidien)
Electrode	Well-Point RF (Taewong Medical)
Comparator	none
Study design	prospective case series
Number of patients	11 (overall 16 tumors)
Age of patients (years)	Ø 69 (range 40-86)
Sex of patients (M/F)	3 / 8
Size of tumors (in cm)	Ø 2.9 (range 0.7 – 4.8)
Indication	recurrent, well-differentiated thyroid cancer; ineligible for surgery
Number of RFA sessions in number of patients	1 in 94 (100%)
Incomplete ablation sessions	overall 10 ablations (=62.5%): 1/16 (6.3%) failed RFA because of pain (probably from vagus nerve) 5/16 (31.3%) incomplete ablation because of pain 3/16 (18.8%) incomplete ablation because of tumor encasement of major vessels 1/16 (6.25%) incomplete ablation because of severe calcified lesion
Follow up (months)	Ø 6 (range 1-14)
Drop-out rate	1 (=9.1%)
Outcome	
Efficacy	
Survival	10/11 (91%) at 1 month
Recurrence	n/a
Symptoms (Enrollment / follow-up)	protruding mass; follow-up after 4-14 months: 45% (5/11) / 0% (0/10); p=n/a palpable mass; follow-up after 6 months: 9.1% (1/11) / 0% (0/10); p=n/a discomfort; follow-up after 1-5 months: 27.3% (3/11) / 18.2% (2/11); p=n/a dysphagia; follow-up after 4 months: 18.2% (2/11) / 18.2% (2/11); p=n/a
Cosmetic grade	n/a
Nodule Volume (in ml; recorded by US)	enrolment: Ø 8.5 after 1-14 months: Ø 5.2; p=n/a
Thyroid function	n/a
Safety	
Complications	1/11 (9.1%) skin burn 11/11 (100%) self-limited neck swelling and regional discomfort (resolved after 1-2 weeks)
Overall mortality	1/11 (9.1%) patients (1 month after RFA because of respiratory failure)
Procedure-related mortality	0 (=0%)

M/F: male/female; n/a: not available; RF: radiofrequency; RFA: radiofrequency ablation; US: ultrasound

Benigne Schilddrüsenknoten

In den drei prospektiven Fallserien der RFA zur Behandlung von benignen Schilddrüsenknoten wurden insgesamt 155 PatientInnen eingeschlossen, die inoperabel waren oder eine chirurgische Resektion, bzw. eine Radiojodtherapie ablehnten [3, 16, 24]. Davon wurden 140 PatientInnen mittels RFA behandelt [3, 16, 24] und die verbleibenden 15 TeilnehmerInnen einer Fallserie wurden observiert – ein Vergleich der Ergebnisse dieser 15 PatientInnen mit den 15 RFA-Behandelten dieser Studie erfolgte jedoch nicht [16]. Die PatientInnen waren durchschnittlich 41-73 Jahre alt, der Anteil der Frauen machte 59-80% aus [3, 16, 24]. Die Tumorgöße wurde in zwei Fallserien angegeben und betrug mehr als 2cm [16, 24]. Alle PatientInnen wurden einmalig mittels RFA behandelt [3, 16, 24]. Die Nachbeobachtungszeit variierte von durchschnittlich 6 bis zu 24 Monaten [3, 16, 24], in einer Studie machte die Drop-out Rate knapp 45% aus [3].

Wirksamkeit

Die in den Studien dargestellten entscheidungsrelevanten Wirksamkeitsparameter beschränkten sich auf symptomatische und kosmetische Veränderungen. In allen drei Studien zur Behandlung gutartiger Schilddrüsenknoten mit RFA konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome (Druckgefühl, Schluckbeschwerden) 6-12 Monate nach der Behandlung festgestellt werden [3, 16, 24]. Kosmetische Veränderungen mittels einer Skala mit vier Ausprägungen (beste Ausprägung: nicht tastbarer Knoten; schlechteste Ausprägung: sichtbarer Knoten) wurden explizit nur in einer Studie beschrieben. Die kosmetischen Verbesserungen 6 Monate nach der RFA waren signifikant [16].

Sicherheit

Die durch die RFA hervorgerufenen Komplikationen (Schmerzen) bei der Behandlung von gutartigen Schilddrüsenknoten waren nicht schwerwiegend und relativ selten (siehe Tabelle 5-1). In einigen Fällen traten leichte Kopfschmerzen innerhalb der nächsten 24 Stunden nach der Behandlung auf [3, 16, 24]. Es traten keine interventionsassoziierten Todesfälle auf [3, 16, 24].

Schilddrüsenkarzinome

Es wurde eine prospektive Fallserie identifiziert, die insgesamt 11 PatientInnen mit rezidivierenden, gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mittels RFA behandelte. Alle PatientInnen waren inoperabel oder lehnten eine Operation ab. Die TeilnehmerInnen waren durchschnittlich 69 Jahre alt und zum Großteil (73%) weiblich. Alle PatientInnen wurden einmalig mit RFA behandelt. Die Nachbeobachtungszeit betrug durchschnittlich 6 Monate, die Drop-out Rate machte rund 9% aus [20].

Wirksamkeit

Die Überlebensrate nach 1 Monat betrug 91%, d.h. ein/e Patient/in verstarb innerhalb dieses Zeitraums. Die Rezidivrate wurde nicht erhoben [20].

In der Fallserie waren die beobachteten Symptome Schmerzen/Beschwerden („discomfort“) und Schluckstörungen. Eine signifikante Verbesserung 1-5 Monate nach RFA wurde nicht beschrieben [20].

3 Fallserien: 140 PatientInnen, 41-73 Jahre, 59-80% Frauen, Tumor >2cm, follow-up 6-24 Mo, drop-out 45%

signifikante Verbesserung der Symptome und des kosmetischen Erscheinungsbildes, aber sehr niedrige Qualität der Evidenz

Schmerzen selten

Mortalität 0%

1 Fallserie: 11 PatientInnen, 69 Jahre, 73% Frauen, follow-up 6 Mo, drop-out 9%

Überleben: 91% nach 1 Monat

keine signifikante Verbesserung von Schmerzen und Schluckbeschwerden

<p>kleinere Komplikationen: 9% Hautverbrennungen; 100% Schmerzen</p> <p>keine interventions- bedingte Mortalität</p> <p>Wirksamkeit: nicht beurteilbar</p> <p>Sicherheit: sehr niedrige Qualität der Evidenz</p>	<p>Sicherheit</p> <p>Die Komplikationen bei der Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen (siehe Tabelle 5-2) beschränkten sich auf Hautverbrennungen in rund 9% der Fälle und Halsschwellungen und leichte Schmerzen bei 100% der PatientInnen [20].</p> <p>Bei keiner Studie wurde eine durch die RFA bedingte Mortalität festgestellt [3, 16, 20, 24]. Es trat jedoch ein Todesfall einen Monat nach der RFA wegen respiratorischer Insuffizienz auf [20].</p> <p>Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien der RFA zur Behandlung von Schilddrüsenknoten im Vergleich zu etablierten Therapieoptionen (benigne Knoten: medikamentöse Behandlung, Operation, Radiojodtherapie; maligne Knoten: Operation, Radiojodtherapie), ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA nicht möglich. Insgesamt traten bei der RFA nur kleinere Komplikationen auf, die ohne bleibende Schäden beseitigt werden konnten. Es können aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz jedoch keine gesicherten Aussagen über die Sicherheit der RFA zur Behandlung von benignen oder malignen Schilddrüsenknoten gemacht werden.</p>
--	--

4.1.2 Nebennierentumore

<p>keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert</p> <p>beste Evidenz: je 1 Fallserie zur Behand- lung gutartiger Neben- nierenrindentumore und Nebennieren- metastasen mittels RFA</p> <p>keine Studien zu bösartigen Nebennierenrindentum- oren identifiziert</p>	<p>Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der RFA bei Nebennierentumoren sind derzeit ebenfalls keine randomisierten kontrollierten Studien vorhanden.</p> <p>Um den Status der Evidenz zu veranschaulichen, wurde die beste verfügbare Evidenz im Rahmen von zwei Studien ermittelt. Dafür wurden die Daten einer Fallserie zur RFA von benignen (aldosteronproduzierenden) Nebennierenrindenadenomen mit 24 TeilnehmerInnen [22] (siehe Tabelle 5-3) und einer Fallserie mit 6 PatientInnen zu Nebennierenmetastasen von Primärtumoren anderer Organe (Niere, Brust, Lunge und Eierstöcke) [21] (siehe Tabelle 5-4) extrahiert.</p> <p>Die Studie mit lediglich 6 TeilnehmerInnen wurde eingeschlossen, da es keine entsprechenden alternativen Studien über die Behandlung von Nebennierenmetastasen mit RFA gab. Es wurden keine Studien zur Behandlung bösartiger Nebennierenrindentumore mit RFA identifiziert.</p> <p>Die Studiencharakteristika und Outcomes der ausgewählten Einzelstudien sind in Tabelle 4.1-3 (1 Fallserie zur RFA bei benignen Nebennierenrindenadenomen) und in Tabelle 4.1-4 (1 Fallserie zur RFA bei Nebennierenmetastasen) zusammengefasst.</p> <p>Folgende <i>wichtige</i> Endpunkte zur <i>Wirksamkeit</i> wurden extrahiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Überleben (bei Nebennierenmetastasen) ✿ Rezidivrate (bei Nebennierenmetastasen) ✿ Aldosteronismus ✿ Lebensqualität
--	--

Folgende *wichtige* Endpunkte zur *Sicherheit* wurden extrahiert:

- ✿ Postoperative Morbidität
- ✿ Hypertensive Krise
- ✿ Mortalität

wichtige Endpunkte für Sicherheit

Die Evidenzprofile der Wirksamkeit und Sicherheit für die Empfehlung der RFA bei Nebennierenrindenadenomen sind in Tabelle 5-1 und der RFA bei Nebennierenmetastasen in Tabelle 5-2 abgebildet.

Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Endpunkte für die *Wirksamkeit* herangezogen:

- ✿ Überleben (bei Nebennierenmetastasen)
- ✿ Rezidivrate (bei Nebennierenmetastasen)
- ✿ Lebensqualität

entscheidende Endpunkte für Wirksamkeit

Weiters wurden als Evidenzgrundlage für die Empfehlung folgende *entscheidende* Endpunkte für die *Sicherheit* herangezogen:

- ✿ Komplikationen (Schmerzen, Hämatome, Pneumothorax)
- ✿ Mortalität (interventionsbedingt)

entscheidende Endpunkte für Sicherheit

Tabelle 4.1-3: Results from case series on radiofrequency ablation for the treatment of benign (aldosterone-producing) adenomas of the adrenal gland

Author, year, reference number	Liu (2010) [22]
Country	CN
Sponsor	n/a
Intervention	RFA
Product	
Monitoring system	CT (fluoroscopic guidance); manufacturer n/a
RF-Generator	Cool-tip, Valleylab
Electrode	Cool-tip, Valleylab
Comparator	no
Study design	prospective case series
Number of patients	24
Age of patients (years)	Ø 51.5 (range 34-63)
Sex of patients (M/F)	11 / 13
Size of tumors (in cm)	Ø 1.6 (range 0.4-2.5)
Indication	aldosterone-producing adenoma
Number of RFA sessions in number of patients	1 in 23 patients (96%), 2 in 1 patient (4%)
Incomplete ablation sessions	0 (=0%)
Follow up (months)	25.5 (range 7.5-45.9)
Drop-out rate	0 (=0%)
Outcome	
Efficacy	
Aldosteronism	enrolment: 24 (100%) after Ø 21.2 months: 1 (4.2%); p<0.001
Quality of life	n/a
Safety	
Post-interventional (minor) morbidity	overall: 4 (16.7%) small pneumothorax (self-limiting): 1 (4.2%) retroperitoneal hematomas (resolved spontaneously): 3 (12.5%)
Hypertensive crisis	0 (0%)
Procedure-related mortality	0 (0%)

CT: computed tomography; M/F: male/female; n/a: not available; RF: radiofrequency; RFA: radiofrequency ablation

Tabelle 4.1-4: Results from case studies on radiofrequency ablation for the treatment of metastases of the adrenal gland

Author, year, reference number	Carrafiello (2010) [21]
Country	IT
Sponsor	n/a
Intervention	RFA
Product	
Monitoring system	4 patients: CT; Light Speed Plus R (GE Medical Systems); Aquilon 64 (Toshiba)
RF-Generator	2 patients: US; Technos MPW (Esaote)
Electrode	RF 3000 (Boston Scientific) Coaxial LeVein (Boston Scientific)
Comparator	no
Study design	prospective case series
Number of patients	6 (with 6 adrenal metastases)
Age of patients (years)	Ø 67 (range 55-74)
Sex of patients (M/F)	2 / 4
Size of metastasis (cm)	Ø 2.9 (range 1.5-4.0)
Indication	inoperable, adrenal metastases
Number of RFA sessions in number of patients	1 in 5 patients (83.3%), 2 in 1 patient (16.7%)
Incomplete ablation sessions	0 (=0%)
Follow up (months)	Ø 21 (range 6-36)
Drop-out rate	0 (=0%)
Outcome	
Efficacy	
Survival	n/a
Recurrence	1/6 (16.7%)
Safety	
Post-interventional (minor) morbidity	overall: 2 (33.3%) pain and fever (post-RFA): 1 (16.7%) hypertension (post-RFA): 1 (16.7%)
Hypertensive crisis	1 (16.7%)
Mortality	n/a
Procedure-related mortality	n/a

CT: computed tomography; M/F: male/female; n/a: not available; RF: radiofrequency; RFA: radiofrequency ablation; US: ultrasound

Aldosteronproduzierende Nebennierenrindenadenome

1 Fallserien, 24 PatientInnen, 52 Jahre alt, Tumor <2cm, follow-up 26 Mo, drop-out Null

Es wurde eine prospektive Fallserie identifiziert, die 24 *operable* PatientInnen (54% Frauen) mit aldosteronproduzierenden Nebennierenrindenadenomen mittels RFA behandelte. Die PatientInnen waren durchschnittlich 52 Jahre alt, die Tumorgöße betrug meist weniger als 2cm. Ein Patient/eine Patientin wurde zweimal mit RFA behandelt, die verbleibenden 23 PatientInnen erhielten eine RFA. Die Nachbeobachtungszeit betrug rund 26 Monate und die Drop-out Rate war gleich Null [22].

Wirksamkeit

Wirksamkeit: keine Evidenz

Es wurden bei der Studie keine entscheidungsrelevanten Outcomes für die Wirksamkeit identifiziert. Aufgrund der fehlenden Evidenz können somit keine Aussagen über die Wirksamkeit der RFA zur Behandlung von aldosteronproduzierenden Nebennierenrindenadenomen gemacht werden.

Sicherheit

geringe Komplikationen: Pneumothorax, retroperitoneale Hämatome; Mortalität 0%

Die durch die RFA hervorgerufenen Komplikationen (kleiner Pneumothorax und retroperitoneale Hämatome) bei der Behandlung von Nebennierenrindenadenomen (siehe Tabelle 5-3) waren nicht schwerwiegend und relativ selten. Ein Pneumothorax trat in 4% und retroperitoneale Hämatome traten in 13% der Fälle auf. Alle unerwünschten Ereignisse heilten selbstständig [22]. Es traten keine Todesfälle auf.

Nebennierenmetastasen

1 Fallserie: 6 PatientInnen, 67% Frauen, 67 Jahre alt, Tumor ~3cm, follow-up 21 Mo, drop-out Null

Es wurde eine prospektive Fallserie gefunden, welche 6 inoperable PatientInnen (67% Frauen) im Alter von rund 67 Jahren mit Nebennierenmetastasen mittels RFA behandelte. Die Metastasen waren knapp 3cm groß und wurden in einem Patienten/einer Patientin in zwei RFA-Sitzungen behandelt, während alle anderen PatientInnen nur eine Sitzung erhielten. Die Nachbeobachtungszeit betrug durchschnittlich 21 Monate, die Drop-out Rate war gleich Null [21].

Wirksamkeit

Rezidivrate 17%

Die Überlebensrate der in die Fallserie eingeschlossenen PatientInnen wurde nicht angegeben. Die Rezidivrate betrug rund 17%.

Sicherheit

je 17% Fieber und Bluthochdruck; Mortalität nicht erhoben

Die Komplikationen bei der Behandlung von Nebennierenmetastasen (siehe Tabelle 5-4) beschränkten sich auf Schmerzen und Bluthochdruck in jeweils 17% der Fälle. Alle Komplikationen konnten durch Medikamentengabe umgehend beseitigt werden [21]. Die Mortalität wurde nicht erhoben.

Wirksamkeit: nicht beurteilbar

Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien im Vergleich zu etablierten Therapieoptionen (chirurgische Resektion, bzw. Radiotherapie bei inoperablen PatientInnen mit Nebennierenmetastasen) ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA zur Behandlung von benignen und malignen Nebennierentumoren nicht möglich. Zwar konnte in den analysierten Studien eine geringe Komplikationsrate nachgewiesen werden, jedoch kann anhand der geringen internen Validität der Studien und sehr niedrigen Qualität der Evidenz keine gesicherte Aussage über die Sicherheit der RFA zur Behandlung von Nebennierentumoren getroffen werden.

Sicherheit: sehr niedrige Qualität der Evidenz

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.¹⁰ 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 Schilddrüsenknoten

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5-1 und 5-2 dargestellt. Insgesamt ist die Qualität der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der RFA bei

- ✿ benignen Schilddrüsenknoten *sehr niedrig*,
- ✿ Schilddrüsenkarzinomen *sehr niedrig*.

keine Evidenz zur Wirksamkeit, sehr niedrige Qualität der Evidenz zur Sicherheit

Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA bei gutartigen und bösartigen Knoten der Schilddrüse im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie nicht möglich.

5.2 Nebennierentumore

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5-3 und 5-4 dargestellt. Entscheidende Outcomes zu Effektivität wurden nicht identifiziert. Die Evidenz zur Sicherheit der RFA ist bei

- ✿ aldosteronproduzierenden Nebennierenrindenadenomen *sehr niedrig*,
- ✿ Nebennierenmetastasen *sehr niedrig*.

keine Evidenz zur Wirksamkeit, sehr niedrige Qualität der Evidenz zur Sicherheit

Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA bei gutartigen und bösartigen Tumoren der Nebenniere im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie nicht möglich.

¹⁰ 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].

Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
Outcome: symptoms (pressure)							
2/46	case series	serious limitations	some inconsistency	direct	10-point scale: Ø 5.2 at enrolment; Ø 1.8 after 6 months (-3.4); p<0.001	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: symptoms (pressure, swallowing, aesthetic complaint)							
1/94	case series	serious limitations	only 1 trial	direct	score ranging from 0 to 6: Ø 3.4 at enrolment; Ø 0.3 after 12 months (-3.1); p<0.001	sparse data	very low
Outcome: symptoms (cosmetic grade)							
1/15	case series	serious limitations	only 1 trial	direct	score ranging from 0 to 4: Ø 3.6 at enrolment; Ø 1.53 after 6 months (-2.07); p=0.001	sparse data	very low
Safety							
Outcome: complications (pain)							
1/15	case series	serious limitations	only 1 trial	direct	few patients	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: procedure-related mortality							
3/140	case series	serious limitations	no 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

Tabelle 5-2: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for thyroid cancer

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
Outcome: Survival							
1/11	case series	serious limitations	only 1 trial	direct	91% at 1 month (10 of 11 patients)	sparse data	very low
Outcome: Recurrence							
no evidence							
Outcome: symptoms (discomfort/dysphagia)							
1/11	case series	serious limitations	only 1 trial	direct	enrolment: 27.2% discomfort; 18.1% dysphagia after 1-5 months: 18.1% (-9.1%) discomfort; 18.1 % (-0%) dysphagia; p=n/a	sparse data	very low
Safety							
Outcome: complications (skin burn, neck swelling and discomfort)							
1/11	case series	serious limitations	only 1 trial	direct	skin burn: 9.1% (1 of 11 patients) neck swelling and regional discomfort: 100% (11 of 11 patients)	sparse data	very low
Outcome: procedure-related mortality							
1/11	case series	serious limitations	only 1 trial	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

Tabelle 5-3: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for benign (aldosteron-producing) adenomas of the adrenal gland

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
no evidence							
Safety							
Outcome: complications (pneumothorax, hematomas)							
1/24	case series	serious limitations	only 1 trial	direct	small pneumothorax (self-limiting): 4.2% (1 of 24 patients) retroperitoneal hematomas (resolved spontaneously): 12.5 % (3 of 24 patients)	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: procedure-related mortality							
1/24	case series	serious limitations	only 1 trial	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

Tabelle 5-4: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation for the treatment of metastases of the adrenal gland

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
Outcome: Survival							
no evidence							
Outcome: Recurrence							
1/6	case series	serious limitations	only 1 trial	direct	16.7% (1 of 6 patients)	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: Quality of life							
no evidence							
Safety							
Outcome: complications (pain and hematomas)							
1/6	case series	serious limitations	only 1 trial	direct	pain: 16.7% (1 of 6 patients) hypertension (post-RFA): 16.7% (1 of 6 patients)	lack of precise data, sparse data	very low
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

6 Diskussion

6.1 Schilddrüsenknoten

Die Radiofrequenzablation stellt, neben anderen Ablationsverfahren, eine relativ neue Methode zur Behandlung von Schilddrüsenknoten dar.

In den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien wurde zwar eine Wirksamkeit der RFA bei benignen, wie auch malignen Schilddrüsenknoten festgestellt, jedoch sind diese Resultate sehr kritisch zu betrachten.

Bei den analysierten Studien zur Behandlung gutartiger Schilddrüsenknoten mittels RFA handelt es sich um zwei unkontrollierte Fallserien und eine Fallserie bei der zwar eine Kontrollgruppe vorhanden war, diese jedoch keine Intervention erhielt, sondern lediglich beobachtet wurden. Somit ist anhand der vorliegenden Evidenz kein Vergleich der RFA mit anderen Therapieformen möglich. Zu Schilddrüsenkrebs wurde lediglich eine Fallserie gefunden.

Die in den Fallserien dargestellten entscheidungsrelevanten Wirksamkeitsparameter beschränkten sich auf das Überleben (beim Schilddrüsenkarzinom) sowie symptomatische und kosmetische Veränderungen. In allen drei Studien zur Behandlung gutartiger Schilddrüsenknoten mit RFA konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome (Druckgefühl, Schluckbeschwerden) festgestellt werden. Kosmetische Veränderungen mittels einer Skala mit vier Ausprägungen (beste Ausprägung: nicht tastbarer Knoten; schlechteste Ausprägung: sichtbarer Knoten) wurden explizit nur in einer Studie beschrieben. Die kosmetischen Verbesserungen vor der RFA und 6 Monate nach der Behandlung waren signifikant. Insgesamt sind diese Ergebnisse jedoch aufgrund der sehr niedrigen Evidenz der Studien kritisch zu betrachten.

In der Fallserie zu Schilddrüsenkarzinomen wurde zwar die Überlebensrate mit 91% angegeben, allerdings erfolgte die Erhebung einen Monat nach der RFA. Die Rezidivrate wurde nicht angegeben. Des Weiteren wurde keine signifikante Verbesserung der Symptome Schmerzen/Unbehagen und Schluckstörungen 1-5 Monate nach der RFA (im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung) beschrieben.

Zusätzlich weisen in den Fallserien erhobene *Surrogatparameter* (siehe Tabellen 4.1-1 und 4.1-2), die in den Evidenztabellen nicht berücksichtigt wurden, konsistent auf eine Reduktion des Knotenvolumens bzw. des Tumorumfanges durch die RFA hin.

Die durch die RFA hervorgerufenen Komplikationen (Schmerzen) bei der Behandlung von gutartigen Schilddrüsenknoten waren nicht schwerwiegend und relativ selten. Die Komplikationen bei der Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen beschränkten sich auf Hautverbrennungen in 9% der Fälle und Halsschwellungen und leichte Schmerzen bei 100% der PatientInnen. Bei keiner Studie wurde eine durch die RFA bedingte Mortalität festgestellt.

Die betrachteten Studien wiesen insgesamt eine geringe Follow-Up-Betrachtung (meist weniger als ein Jahr) und TeilnehmerInnenzahl auf. Weiters waren die Studienpopulationen vorrangig Menschen im durchschnittlichen Alter von 40 bis 70 Jahren und Frauen.

RFA neue Behandlungsmethode

kritische Betrachtung der Studienergebnisse

RFA

- bei gutartigen Knoten: 3 Fallserien

- bei Krebs: eine Fallserie

Wirksamkeit: Symptomverbesserungen signifikant bei Behandlung gutartiger Knoten...

... bei Krebs keine signifikante Veränderung

Überleben 91% nach 1 Monat

Surrogatparameter Knotenvolumen: konsistente Reduktion

Sicherheit: leichte Komplikationen, die meist selbstständig verschwanden

wenig TeilnehmerInnen, kurzer follow-up

geringe Qualität der Evidenz erlaubt keine gesicherten Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit

Zwar konnte in den analysierten Studien eine hohe Überlebensrate (bei Schilddrüsenkarzinom) sowie eine Verbesserung von Symptomen und eine geringe Komplikationsrate nachgewiesen werden, jedoch kann anhand der sehr geringen internen Validität der Studien und sehr niedrigen Qualität der Evidenz keine gesicherte Aussage über die Wirksamkeit und Sicherheit der RFA bei benignen und malignen Schilddrüsenknoten getroffen werden. Es bedarf weiterer Studien mit größerer TeilnehmerInnenzahl, längerem Betrachtungszeitraum und insbesondere anderem Studiendesign ((randomisierte) kontrollierte Studien, die die RFA mit der jeweiligen Standardtherapie vergleichen).

6.2 Nebennierentumore

<p>RFA neue Behandlungsmethode</p>	Die Radiofrequenzablation stellt, neben anderen Ablationsverfahren, eine relativ neue Methode zur Behandlung von Nebennierentumoren dar.
<p>je 1 unkontrollierte Fallserie zu benignen Tumoren und Nebennierenmetastasen</p>	Insgesamt wurden nur zwei Studien für die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung von Nebennierenrindentumoren in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Beide Studien sind unkontrollierte Fallserien, wobei eine die RFA bei gutartigen Nebennierenrindentumoren (aldosteronproduzierendes Nebennierenrindenadenom) und die andere die RFA bei Nebennierenmetastasen (unterschiedlicher Primärtumore) betrachtet. Somit ist anhand der vorliegenden Evidenz kein Vergleich der RFA mit anderen Therapieformen möglich. Es wurden keine Studien zu Nebennierenrindenkarzinomen gefunden.
<p>Wirksamkeit: Rezidivrate, Fehlen von Surrogatparametern</p>	In den eingeschlossenen Fallserien konnten für den vorliegenden Bericht keine entscheidenden Endpunkte zur Wirksamkeit der RFA bei aldosteronproduzierenden Nebennierenrindenadenomen identifiziert werden, bei Nebennierenmetastasen wurde zwar die Rezidivrate mit rund 17% angegeben, die Überlebensrate wurde jedoch nicht berichtet. In den vorliegenden Studien zur RFA-Behandlung der Nebenniere wurden auch keine <i>Surrogatparameter</i> , wie z.B. die Reduktion des Tumolvolumens durch die RFA, erhoben.
<p>Sicherheit benigne Tumore: leichte Komplikationen, alle selbstständig verschwunden</p>	Die durch die RFA hervorgerufenen Komplikationen (kleiner Pneumothorax und retroperitoneale Hämatome) bei der Behandlung von gutartigen Nebennierenrindentumoren waren nicht schwerwiegend und relativ selten. Ein Pneumothorax trat in 4% und peritoneale Hämatome traten in 13% der Fälle auf. Alle unerwünschten Ereignisse heilten selbstständig.
<p>Sicherheit Metastasen: leichte Komplikationen, mit Medikamenten behebbar</p>	Die Komplikationen bei der Behandlung von Nebennierenmetastasen beschränkten sich auf Schmerzen und Bluthochdruck in jeweils 17% der Fälle. Alle Komplikationen konnten durch Medikamentengabe umgehend beseitigt werden.
<p>keine Mortalität</p>	Eine durch RFA bedingte Mortalität wurde nicht festgestellt (aldosteronproduzierendes Nebennierenrindenadenom) bzw. nicht berichtet (Nebennierenmetastasen).
<p>vor allem ältere TeilnehmerInnen, kurzer follow-up</p>	Die betrachteten Studien wiesen insgesamt eine Follow-Up-Betrachtung von ca. zwei Jahren und eine kleine TeilnehmerInnenzahl im Alter von 34 bis 74 Jahren auf. Weiters wurden in den Studien tendenziell mehr Frauen als Männer betrachtet.

Zwar konnte in den analysierten Studien eine geringe Komplikationsrate nachgewiesen werden, jedoch kann anhand der schlechten internen Validität der Studien und der sehr niedrigen Qualität der Evidenz keine gesicherte Aussage über die Sicherheit der RFA bei Nebennierentumoren getroffen werden. Es bedarf weiterer Studien mit größerer TeilnehmerInnenzahl, längerem Betrachtungszeitraum und insbesondere anderem Studiendesign ((randomisierte) kontrollierte Studien, die die RFA mit der jeweiligen Standardtherapie vergleichen).

**sehr niedrige Qualität
der Evidenz erlaubt
keine gesicherten
Aussagen zu
Wirksamkeit und
Sicherheit**

7 Empfehlung

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 nicht empfohlen.</i>
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der Radiofrequenzablation bei benignen und malignen Veränderungen endokriner Organe im Vergleich zur Operation (und bei inoperablen PatientInnen im Vergleich zu anderen alternativen Behandlungsmethoden) beurteilen zu können.

Evidenz nicht ausreichend

Generell fehlen randomisierte kontrollierte Studien, die für eine umfassende Beurteilung (v.a. der Wirksamkeit) der RFA im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie jedoch unabdingbar sind.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov¹¹ sind derzeit folgende Studien zur RFA bei Schilddrüsenknoten oder Nebennierentumoren registriert:

dtz. 1 Fallserie laufend

Gutartige Schilddrüsenknoten:

- ✿ keine laufenden Studien identifiziert

Schilddrüsenkarzinom:

- ✿ [NCT00381225](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00381225): US; Fallserie; RFA bei papillärem Schilddrüsenkrebs; 20 PatientInnen; Fertigstellung (primary completion date) November 2008; dtz. Status unbekannt

Nebennierentumore:

- ✿ keine laufenden Studien identifiziert

Eine neuerliche Evaluierung bei Vorliegen (randomisierter) kontrollierter Studien wird empfohlen. In Abwesenheit laufender Studien, können allerdings keine näheren zeitlichen Angaben gemacht werden.

¹¹ Zugriff am 7.3.2012

8 Literaturverzeichnis

- [1] Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Thyroid Disease. 4 ed. Oxford: Oxford University Press 2008.
- [2] Hörmann R. Schilddrüsenkrankheiten: Leitfaden für Praxis und Klinik. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag 2005.
- [3] Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti AP, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid*. 2009 Mar;19(3):219-25.
- [4] Statistik Austria. Schilddrüse (C73) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983. 2011 [cited 2012 02/09/]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/schilddruese/021796.html
- [5] Statistik Austria. Schilddrüse (C73) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983. 2011 [cited 2012 02/09/]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/schilddruese/021797.html
- [6] 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.
- [7] Liehn M, Middelanis-Neumann I, Steinmüller L, Döhler R. OP-Handbuch. In: Liehn M, Steinmüller L, eds. *Allgemeinchirurgie und Viszeralchirurgie*. 4 ed. Hamburg: Springer-Verlag 2007.
- [8] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Operative Therapie benigner Schilddrüsenenerkrankungen; 2010.
- [9] Vieten M. Das endokrine System. 1 ed. Stuttgart: Thieme 2000.
- [10] Kagel T, Heyer C, Pennekamp W. Erkrankungen der Nebennieren. Berlin: Springer 2004.
- [11] Del Pizzo JJ. Radiofrequency ablation for adrenal lesions. *Current Urology Reports*. 2006;7(1):68.
- [12] Johanssen S, Hahner S, Saeger Wea. Defizite in der klinischen Betreuung von Patienten mit Nebennierenkarzinomen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010;50.
- [13] 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.
- [14] Bale R, Widmann G, Jaschke W. [Stereotaxy and robotics for ablation - toy or tool?]. *Radiologe*. 2012 Jan;52(1):56-62.
- [15] 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. *European Journal of Radiology*. 2011 Feb;77(2):346-57.
- [16] 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.
- [17] Mahnken AH, Tacke JA, Wildberger JE, Günther RW. Radiofrequenzablation zur Behandlung des Osteoid-Osteoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006;103(18):A1227-32.
- [18] Sommer OJ. Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2004;2:6.

- [19] Bale R, Widman G, Stoffner DIR. Stereotaxy: Breaking the limits of current radiofrequency ablation techniques. *European Journal of Radiology*. 2010;75:5.
- [20] Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH. Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: Preliminary result of radiofrequency ablation. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(9):2564-8.
- [21] Carrafiello G, Lagana D, Recaldini C, Giorgianni A, Ianniello A, Lumia D, et al. Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of adrenal metastases: preliminary results at a single institution with a single device. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 Jul-Aug;31(4):762-7.
- [22] Liu SYW, Ng EKW, Lee PSF, Wong SKH, Chiu PWY, Mui WLM, et al. Radiofrequency ablation for benign aldosterone-producing adenoma: A scarless technique to an old disease. *Annals of Surgery*. 2010;252(6):1058-64.
- [23] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2009.
- [24] Deandrea M, Limone P, Basso E, Mormille A, Ragazzoni F, Gamarra E, et al. US-Guided Percutaneous Radiofrequency Thermal Ablation For The Treatment of Solid Benign Hyperfunctioning Or Compressive Thyroid Nodules. *Ultrasound in medicine and biology*. 2008;34(5):784-91.

Anhang

Literatursuche Schilddrüsenknoten

Appendix 1: Electronic search strategy for Embase

No.	Query Results	Results	Date
#9	radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radiofrequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('thyroid tumor'/exp OR 'thyroid tumor' OR 'thyroid nodule'/exp OR 'thyroid nodule' OR 'thyroid nodules' OR 'thyroid neoplasm' OR 'thyroid neoplasms' OR 'thyroid cancer' OR 'thyroid cancers' OR 'thyroid carcinoma' OR 'thyroid carcinomas' OR 'thyroid tumour' OR 'thyroid tumours' OR 'thyroid tumors') 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'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de	78	28 Dec 2011
#8	radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radiofrequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('thyroid tumor'/exp OR 'thyroid tumor' OR 'thyroid nodule'/exp OR 'thyroid nodule' OR 'thyroid nodules' OR 'thyroid neoplasm' OR 'thyroid neoplasms' OR 'thyroid cancer' OR 'thyroid cancers' OR 'thyroid carcinoma' OR 'thyroid carcinomas' OR 'thyroid tumour' OR 'thyroid tumours' OR 'thyroid tumors') 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'/de OR 'retrospective study'/de)	82	28 Dec 2011

#7	radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR 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 ('thyroid tumor'/exp OR 'thyroid tumor' OR 'thyroid nodule'/exp OR 'thyroid nodule' OR 'thyroid nodules' OR 'thyroid neoplasm' OR 'thyroid neoplasms' OR 'thyroid cancer' OR 'thyroid cancers' OR 'thyroid carcinoma' OR 'thyroid carcinomas' OR 'thyroid tumour' OR 'thyroid tumours' OR 'thyroid tumors')	206	28 Dec 2011
#6	'thyroid tumor'/exp OR 'thyroid tumor' OR 'thyroid nodule'/exp OR 'thyroid nodule' OR 'thyroid nodules' OR 'thyroid neoplasm' OR 'thyroid neoplasms' OR 'thyroid cancer' OR 'thyroid cancers' OR 'thyroid carcinoma' OR 'thyroid carcinomas' OR 'thyroid tumour' OR 'thyroid tumours' OR 'thyroid tumors'	51,098	28 Dec 2011
#5	'thyroid neoplasm' OR 'thyroid neoplasms' OR 'thyroid cancer' OR 'thyroid cancers' OR 'thyroid carcinoma' OR 'thyroid carcinomas' OR 'thyroid tumour' OR 'thyroid tumours' OR 'thyroid tumors'	37,935	28 Dec 2011
#4	'thyroid nodules'	4,305	28 Dec 2011
#3	'thyroid nodule'/exp OR 'thyroid nodule'	6,678	28 Dec 2011
#2	'thyroid tumor'/exp OR 'thyroid tumor'	48,070	28 Dec 2011
#1	radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR 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		28 Dec 2011

Appendix 2: Electronic search strategy for Cochrane Library

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 Thyroid Neoplasms explode all trees
#7	Thyroid Cancer*
#8	MeSH descriptor Thyroid Nodule explode all trees
#9	Thyroid Nodule*
#10	Thyroid Carcinoma*
#11	Thyroid Tumor*
#12	Thyroid Tumour*
#13	Thyroid Neoplasm*
#14	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)
#15	(#5 AND #14)
#16	(#15)

Appendix 3: Electronic search strategy for Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 21, 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. (10204)
2	(radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*).mp. (686)
3	exp Catheter Ablation/ (17207)
4	1 or 2 or 3 (19943)
5	exp Thyroid Neoplasms/ or Thyroid Cancer*.mp. (37350)
6	exp Thyroid Nodule/ or Thyroid Nodule*.mp. (5430)
7	Thyroid Carcinoma*.mp. (13029)
8	Thyroid Tumor*.mp. (3326)
9	Thyroid Neoplasm*.mp. (33923)
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9 (40453)
11	4 and 10 (63)
12	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. (990459)
13	11 and 12 (6)

Literatursuche Nebennierentumore

Appendix 4: Electronic search strategy for Embase

No.	Query Results	Results	Date
#14	radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radiofrequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('adrenal cortex adenoma'/exp OR 'adrenal cortex adenoma' OR 'adrenal cortex adenomas' OR 'adrenocortical adenoma' OR 'adrenocortical adenomas' OR 'adrenal cortex carcinoma'/exp OR 'adrenal cortex carcinoma' OR 'adrenal cortex carcinomas' OR 'adrenocortical carcinoma' OR 'adrenocortical carcinomas' OR adren* NEAR/1 (neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR cancer*)) AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de	52	28 Dec 2011
#13	radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radiofrequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('adrenal cortex adenoma'/exp OR 'adrenal cortex adenoma' OR 'adrenal cortex adenomas' OR 'adrenocortical adenoma' OR 'adrenocortical adenomas' OR 'adrenal cortex carcinoma'/exp OR 'adrenal cortex carcinoma' OR 'adrenal cortex carcinomas' OR 'adrenocortical carcinoma' OR 'adrenocortical carcinomas' OR adren* NEAR/1 (neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR cancer*)) AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)	53	28 Dec 2011

#12	radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR 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 ('adrenal cortex adenoma'/exp OR 'adrenal cortex adenoma' OR 'adrenal cortex adenomas' OR 'adrenocortical adenoma' OR 'adrenocortical adenomas' OR 'adrenal cortex carcinoma'/exp OR 'adrenal cortex carcinoma' OR 'adrenal cortex carcinomas' OR 'adrenocortical carcinoma' OR 'adrenocortical carcinomas' OR adren* NEAR/1 (neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR cancer*))	181	28 Dec 2011
#11	'adrenal cortex adenoma'/exp OR 'adrenal cortex adenoma' OR 'adrenal cortex adenomas' OR 'adrenocortical adenoma' OR 'adrenocortical adenomas' OR 'adrenal cortex carcinoma'/exp OR 'adrenal cortex carcinoma' OR 'adrenal cortex carcinomas' OR 'adrenocortical carcinoma' OR 'adrenocortical carcinomas' OR adren* NEAR/1 (neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR cancer*)	34,304	28 Dec 2011
#10	adren* NEAR/1 (neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR cancer*)	34,063	28 Dec 2011
#9	'adrenocortical carcinomas'	379	28 Dec 2011
#8	'adrenocortical carcinoma'	1,640	28 Dec 2011
#7	'adrenal cortex carcinomas'	6	28 Dec 2011
#6	adrenal cortex carcinoma'/exp OR 'adrenal cortex carcinoma'	3,162	28 Dec 2011
#5	'adrenocortical adenomas'	379	28 Dec 2011
#4	'adrenocortical adenoma'	656	28 Dec 2011
#3	'adrenal cortex adenomas'	12	28 Dec 2011
#2	'adrenal cortex adenoma'/exp OR 'adrenal cortex adenoma'	3,334	28 Dec 2011
#1	radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR 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	29,050	28 Dec 2011

Appendix 5: Electronic search strategy for Cochrane Library

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 Adrenocortical Adenoma explode all trees
#7	MeSH descriptor Adrenal Cortex Neoplasms explode all trees
#8	Adrenocortical adenoma*
#9	MeSH descriptor Adrenocortical Carcinoma explode all trees
#10	Adrenocortical Carcinoma*
#11	Adren* NEAR (Neoplasm* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*)
#12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
#13	(#5 AND #12)
#14	(#13)

Appendix 6: Electronic search strategy for Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 21, 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. (10204)
2	(radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*).mp. (686)
3	exp Catheter Ablation/ (17207)
4	1 or 2 or 3 (19943)
5	exp Adrenocortical Adenoma/ or exp Adrenal Cortex Neoplasms/ or Adrenocortical adenoma*.mp. (4815)
6	exp Adrenocortical Carcinoma/ or Adrenocortical Carcinoma*.mp. (1750)
7	(Adren* adj3 (Neoplasm* or Tumor* or Cancer*).mp. (24808)
8	5 or 6 or 7 (25178)
9	4 and 8 (70)
10	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. (990459)
11	9 and 10 (7)