

Radiofrequenzablation bei Brustkrebs

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 57
ISSN-online: 1998-0469

Radiofrequenzablation bei Brustkrebs

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. Karin S. Kapp, Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Graz

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 Brustkrebs. Systematischer Review. Decision Support Dokument Nr. 57; 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.

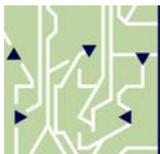
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

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)
Garnisonngasse 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.: 57
ISSN-online: 1998-0469

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	7
1 Technologie/ Verfahren	9
1.1 Hintergrund	9
1.2 Beschreibung der Leistung	10
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	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 Literatúrauswahl	17
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	19
4 Datenextraktion.....	19
4.1 Darstellung der Studienergebnisse.....	19
4.2 Wirksamkeit.....	23
4.3 Sicherheit	24
5 Qualität der Evidenz	25
6 Diskussion.....	27
7 Empfehlung.....	29
8 Literaturverzeichnis.....	31
Anhang	33

Abbildungsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Übersicht der Hersteller von RFA-Generatoren und Elektroden.....	12
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 studies on radiofrequency ablation for the treatment of breast cancer	21
Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of RFA for breast cancer	26
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	29

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine relativ neue, minimal-invasive Ablationsmethode, bei der Tumorgewebe durch lokale Applikation von Hitze thermal geschädigt und zerstört wird. In dieser Übersichtsarbeit wird die RFA zur Behandlung von Brustkrebs beleuchtet. Im Gegensatz zur früher generell durchgeführten, teilweisen oder kompletten, chirurgischen Entfernung der Brust (Mastektomie), wird heute – wenn möglich – eine brusterhaltende chirurgische Therapie (BET) angestrebt, die bis dato zwingend eine anschließende Bestrahlung der Restbrust vorsieht. Minimal-invasive Verfahren, wie die RFA, zielen auf eine lokale Tumornekrose ab, ohne einen operativen Eingriff wie bei der BET (Lumpektomie bzw. Segmentresektion).

RFA: minimal-invasive, thermale Schädigung von Tumoren

BET wird angestrebt

Methode

Es wurde eine systematische Literatursuche in mehreren Datenbanken durchgeführt, ergänzt durch eine Handsuche. Zusätzlich wurden RFA-Hersteller für weitere Informationen kontaktiert. Die Literatursuche 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 6 prospektive Fallserien identifiziert, in denen 206 PatientInnen mit bioptisch gesichertem Brustkrebs im Alter von 55-64 Jahren mittels RFA behandelt wurden. Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 1-2 cm (maximal knapp 4 cm). Zusätzlich wurde bei fast allen PatientInnen im Anschluss an die RFA eine BET (mit Bestrahlung der Restbrust) oder Mastektomie, mit Sentinelbiopsie (Biospie des „Wächterlymphknotens“) oder Resektion der axillären Lymphknoten, durchgeführt. Die adjuvante Systemtherapie beinhaltete, je nach Risikoprofil, eine Hormon- oder Chemotherapie. Als Wirksamkeitsendpunkte wurden das Gesamtüberleben bzw. die Rezidivrate erhoben. Diese betragen 100% bzw. 0%. Das kosmetische Resultat war bei 80-97% der PatientInnen exzellent. Wichtige patientInnenrelevante Endpunkte, wie das Gesamtüberleben und die Rezidivrate wurden jedoch nur in einer Studie mit 29 PatientInnen erhoben. Zu weiteren Wirksamkeitsendpunkten (krankheitsspezifisches Überleben, Lebensqualität) fehlt jegliche Evidenz. Geringfügige Komplikationen (v.a. Verbrennungen) traten bei bis zu einem Drittel der PatientInnen auf. RFA-assoziierte Todesfälle wurden nicht beobachtet.

6 Fallserien: 206 PatientInnen, 55-64 Jahre alt, Tumore 1-2 cm fast immer RFA + OP

Gesamtüberleben: 100%

Rezidivrate: 0%

geringfügige Komplikationen: 2-30%

Schlussfolgerung und Empfehlung

sehr niedrige Qualität der Evidenz

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 Brustkrebs im Vergleich zur chirurgischen Resektion bzw. anderen Therapieoptionen beurteilen zu können. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit daher nicht empfohlen.

Executive Summary

Background and research question

Radiofrequency ablation (RFA) is a relatively new, minimally-invasive ablation method that destroys tumors by local application of heat. This systematic review evaluates RFA for the treatment of breast cancer. In the past, complete or partial surgical removal of the breast (mastectomy) was the standard of care for the treatment of breast cancer. Today, whenever possible, breast conserving therapy (BCT) is employed, which requires radiotherapy of the remaining breast tissue. Minimally-invasive treatment options, such as RFA, aim at local tumor destruction without a surgical resection like with BCT (lumpectomy or segmental resection).

RFA: minimally-invasive, thermal destruction of tumors

breast conserving therapy

Methods

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, 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.

literature search + infos from manufacturers

best available evidence are prospective case-series

quality of evidence according to GRADE

Results

Overall, we identified six case series with 206 patients aged 55-64 years with biopsy-proven breast cancer. The average tumor size was 1-2 cm (maximum tumor size was nearly 4 cm). In addition to RFA, almost all patients underwent either breast-conserving surgical resection (in combination with radiotherapy of the remaining breast tissue) or mastectomy, with sentinel node biopsy or resection of axillary lymph nodes. Dependent on the risk profile, the adjuvant systemic therapy encompassed hormone therapy or chemotherapy. Concerning efficacy, the overall survival rate was 100% and the recurrence rate was 0%. Furthermore, cosmetic results were excellent in 80-97% of patients. However, patient-relevant outcomes like overall survival and recurrence rate were only assessed in one case series including 29 patients. There is a lack of evidence concerning further efficacy outcomes (breast cancer-specific survival, quality of life). In terms of safety, minor complications like skin or muscle burns, occurred in up to one third of patients. There was no RFA-associated mortality.

6 case series: 206 patients aged 55-64 years, tumor size 1-2 cm

RFA + surgery in almost all patients

overall survival: 100%

recurrence rate: 0%

minor complications: 2-30%

Conclusion and recommendation

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 breast cancer. Currently, the inclusion into the hospital benefit catalogue is not recommended.

very low quality of evidence

1 Technologie/ Verfahren

1.1 Hintergrund

Tastbare Veränderungen der Brust sind relativ häufig und beinhalten sowohl gutartige (benigne) als auch bösartige (maligne) Tumore. Maligne Veränderungen im Brustdrüsengewebe werden als Brustkrebs (invasives Mammakarzinom) oder als Vorstufe zum Brustkrebs (präinvasive Veränderungen = intraductale Neoplasie) bezeichnet [1].

In Österreich liegt die Wahrscheinlichkeit (bis zum 75. Lebensjahr) an Brustkrebs zu erkranken bei 3,8% (Schwankungen in den letzten 20 Jahren zwischen 3,6 und 4,3%). Bei Frauen liegt diese Rate bei über 7% und bei Männern bei 0,1%. Die jährliche Inzidenz liegt insgesamt bei ca. 37 pro 100.000 Personen pro Jahr (Frauen: 70 pro 100.000 pro Jahr; Männer: 0,7 pro 100.000 pro Jahr). In absoluten Zahlen ausgedrückt erkrankten im Jahr 2009 insgesamt 5.001 Menschen an Brustkrebs (46 Männer und 4.955 Frauen) [2].

Obwohl die Brustkrebsmortalität in Österreich in den vergangenen Jahren gesunken ist, was auf verbesserte Screeningmaßnahmen und Behandlungsmethoden zurückgeführt wird, stellt der Brustkrebs noch immer die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Österreich dar. Die kumulative Mortalität ging bei den Frauen in den letzten 10 Jahren von 2,4% auf 1,7% zurück. Die Sterberate liegt bei ca. 10 pro 100.000 Menschen pro Jahr (Frauen: 17,5; Männer: 0,2 pro 100.000 pro Jahr). Im Jahr 2009 starben insgesamt 1.606 Menschen an Brustkrebs (12 Männer und 1.594 Frauen) [3].

Etwa drei Viertel aller Brusttumore sind gutartig und müssen meist nicht behandelt werden. Ein Viertel der Brusttumore ist demzufolge bösartig [1]. Es gibt einige Risikofaktoren, die die Entstehung von Brustkrebs begünstigen, wie Alter, weibliches Geschlecht, hormonelle Einflüsse (z.B. frühe Menstruation, späte Menopause und Hormonersatztherapien), positive Familienanamnese, eine übermäßige Strahlenbelastung oder Lebensstilfaktoren (z.B. Alkoholmissbrauch, schlechte Ernährung, Adipositas und Bewegungsmangel). Andererseits kann das Vorhandensein bestimmter Gene, wie BRCA 1 und BRCA 2 (**BR**east **C**Ancer), das Wachstum von Brustkrebszellen fördern [1].

Die Diagnose kann für gewöhnlich durch Abtasten (Palpation) der Brust und durch bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Röntgen (dazu zählt auch die Mammografie) oder Magnetresonanztomografie erfolgen [1].

Die Lokaltherapie des Mammakarzinoms besteht aus der Operation, mit oder ohne nachfolgender Strahlentherapie (in Abhängigkeit von der Operationsradikalität bzw. den Prognosefaktoren). Beim Mammakarzinom mit hohen Risikofaktoren oder metastasierten Mammakarzinom werden verschiedene systemische Therapien einzeln oder in Kombination eingesetzt: Chemotherapie, Hormontherapie, Biologika. Die Wahl der Therapie ist dabei abhängig von einer Vielzahl von Faktoren: der Art des Tumors (Histologie), klinischen und pathologischen Charakteristika des Primärtumors, Lymphknotenstatus, Vorhandensein oder Fehlen von Hormonrezeptoren, Her2neu-Status, Mitoseindex, Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen, Begleiterkrankungen, Alter und prä- vs. postmenopausaler Status [1, 4].

Veränderungen der Brust können gut- oder bösartig sein

Inzidenz bei Frauen: 70 pro 100.000 pro Jahr

2009: fast 5.000 Frauen erkrankt

Ö: Brustkrebs als häufigste Krebstodesursache

Mortalität: 10 pro 100.000 Frauen pro Jahr

Risikofaktoren: z.B. Alter, hormonelle Einflüsse, Lebensstil...

Diagnose: Palpation, Blutuntersuchung oder bildgebende Verfahren

Wahl der Therapie abh. von vielen Faktoren

klinische Stadieneinteilung

In Bezug auf die Therapie erfolgt die Einteilung des Mammakarzinoms in folgende klinische Stadien [4]:

- ✿ Nicht-invasives Karzinom: lobuläres/duktales Carcinoma in situ
- ✿ Operable, loco-regionale, invasive Karzinome: klinisches Stadium I, II (und manche IIIA-Tumore)
- ✿ Inoperable, loco-regionale, invasive Karzinome: klinisches Stadium (manche IIIA-Tumore), IIIB, IIIC
- ✿ Metastasiertes (klinisches Stadium IV) bzw. rezidivierendes Mammakarzinom

1.2 Beschreibung der Leistung

RFA ist minimal- invasives Tumor- ablationsverfahren

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 [5].

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

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 [6-8].

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

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 Tumorgröße von 5 cm (bei Wahrung eines Sicherheitsrandes von 1 cm) empfohlen. Läsionen von mehr als 7 cm können nur durch

...was zur Koagulationsnekrose führt

Neusetzen der Elektrode erreicht werden, wobei dabei die Gefahr steigt, dass angrenzende Organe oder Gewebe zerstört werden [6, 9-11].

Nachteile der manuellen Elektrodenpositionierung umfassen das Fehlen einer Planungssoftware, eine nicht immer exakte Elektrodenplatzierung bzw. eindeutige Erfolgskontrolle der Elektrodenplatzierung sowie Tumorablation und die Abhängigkeit des Erfolges von der Erfahrung des/r behandelnden Arztes/Ärztin. Um diesen Nachteilen zu begegnen, wurden alternative Methoden entwickelt: die Stereotaxie und Robotik. Bei der stereotaktischen (robotergestützten) Radiofrequenzablation (SRFA) erfolgt die Platzierung der Elektrode auf Basis einer dreidimensionalen Pfadplanung mittels rahmenloser¹ stereotaktischer Navigationssysteme. Der Vorteil ist – neben einer höheren Genauigkeit – die Möglichkeit 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 [5, 12].

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 [6, 10, 11].

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 [6, 10].

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.

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

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

Ablationsprozess dauert ca. 10-30 Minuten

neben technischen, auch personelle Ressourcen von Nöten

Erfolg der RFA hängt von vielen Faktoren ab

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

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

**RFA relativ neu bei
Behandlung von
Brustkrebs**

**Vorteil: Brust leicht
erreichbar, dennoch
können angrenzende
Strukturen geschädigt
werden**

Die RFA wurde, wie bereits unter 1.2 beschrieben, bisher vornehmlich zur alternativen Behandlung von Lebertumoren eingesetzt. Die RFA wird erst seit einigen Jahren (im Rahmen einer Studie erstmals 1999) auch für die Behandlung von Brustkrebs verwendet [13].

Als Einsatzgebiet für eine RFA bietet die Brust einige Vorteile, im Gegensatz zu beispielsweise der Leber, Lunge oder Niere. Denn das Brustgewebe ist leicht zu erreichen und es befinden sich keine Organe zwischen der Hautoberfläche und dem Gewebe [14]. Dennoch können angrenzende Organe und Strukturen (z.B. Haut, Knochen, Muskulatur der Thoraxwand und angrenzendes Lungengewebe) durch die RFA geschädigt werden [4].

Einschränkungen bestimmter PatientInnengruppen, die eine Therapie durch die RFA aufgrund von bspw. Alter, anatomischen Charakteristika oder Ko-Morbiditäten nicht erhalten können, gibt es nicht. Problematisch ist der Einsatz der RFA bei Brustkrebs jedoch bei implantierten Herzschrittmachern, Schwangerschaft, einer Größe des Tumors von mehr als 2 cm im Durchmesser [15] bzw. bei oberflächlicher Tumorage oder nahe der Thoraxwand gelegener Tumore.

kaum Einschränkungen bei PatientInnenwahl

Die Operation stellt die Therapie der Wahl bei PatientInnen mit operablem Mammakarzinom dar. In der Vergangenheit gab es in diesem Gebiet einen Wandel von der totalen Mastektomie (Entfernung der kompletten Brust/Brustamputation) hin zur brusterhaltenden (chirurgischen) Therapie (BET) in Form einer Lumpektomie bzw. Segmentresektion, die bis dato zwingend eine anschließende Bestrahlung der Restbrust vorsieht. Der Vorteil der BET gegenüber der RFA liegt in der gesicherten, kompletten Entfernung des Primärtumors sowie der Möglichkeit einer Analyse des Resektionsrandes bzw. sofortiger Nachresektion [1, 4, 13].

Erhaltung der Brust bei Eingriff im Sinne der Patientinnen,...

Durch verstärkt eingesetzte Screeninguntersuchungen zur Früherkennung von Brustkrebs wird dieser häufiger bereits in einem frühen Stadium diagnostiziert. Aus diesem Grund geraten minimal-invasive Methoden – wie die RFA - immer stärker in den Fokus bei der Behandlung von Brustkrebs, denn insbesondere junge Patientinnen sind an einer brusterhaltenden Therapie interessiert [4, 13, 14, 16].

...deswegen minimal-invasive Verfahren, wie RFA, im Fokus

Bei einem Befall des Sentinellymphknotens („Wächterlymphknoten“) kann den PatientInnen jedoch ein operativer Eingriff mit Sentinelmarkierung und Sentinellymphknotenentfernung bzw. – je nach Befund – die axilläre Lymphknotenentfernung, welche mit der größten Morbidität einhergeht, nicht erspart werden [1, 4].

bei Befall Sentinellymphknoten: dennoch operativer Eingriff

Das therapeutische Ziel der RFA bei Brustkrebs ist von der Indikation abhängig. Bei Krebs in einem frühen Stadium, einem kleinen oder soliden Tumor ist die Priorität vor allem das Überleben der PatientInnen, aber auch die Verbesserung der Lebensqualität bei minimalen, kosmetischen Beeinträchtigungen. In späten Stadien verändern sich die Ziele. Im Vordergrund stehen dann eine Lebensverlängerung und eine Schmerzreduktion. [4, 13, 14].

therapeutisches Ziel: Überleben, Lebensqualität

Zur Behandlung von Brustkrebs bieten sich auch andere – experimentelle - ablativ Therapieformen, wie die Kryoablation, Laserablation, Mikrowellen Thermotherapie und die Ultraschallablation an [14].

auch andere ablativ Methoden

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.

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

keine Informationen für
Brustkrebs

Durchführung RFA
kostet ca. 2.000 Euro
pro PatientIn

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

Für die RFA bei *Brustkrebs* wurden keine Informationen übermittelt. Demnach sind weder die Häufigkeit der Durchführung in Österreich, noch die damit verbundenen Kosten bekannt.

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 Brustkrebs (breast cancer) die Radiofrequenzablation im Vergleich zur Standardtherapie wirksamer und sicherer im Hinblick auf Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Rezidivrate, Symptome (kosmetisches Ergebnis), Lebensqualität, Morbidität und Mortalität?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

Population	Patients with breast cancer
Intervention	Radiofrequency ablation
Control	Standard/conventional therapy
Outcomes	
Efficacy	Overall survival Breast cancer-specific survival Recurrence rate Symptoms (cosmetic result) Quality of life
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

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken	Die systematische Literatursuche wurde vom 22. bis 29. Dezember 2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt: <ul style="list-style-type: none">✿ Medline via Ovid (21.12.2011)✿ Embase (23.12.2011)✿ Cochrane CENTRAL (29.12.2011)
systematische Suche: 159 Zitate	Die systematische Suche wurde auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 159 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: weitere 71 Zitate	Durch Handsuche, mittels SCOPUS und manuell, wurden zusätzlich 76 Arbeiten ermittelt. Somit erhöhte sich die Gesamtzahl der Treffer auf 235.

2.4 Literatúrauswahl

Insgesamt standen 235 Quellen für die Literatúrauswahl 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:

Literatúrauswahl

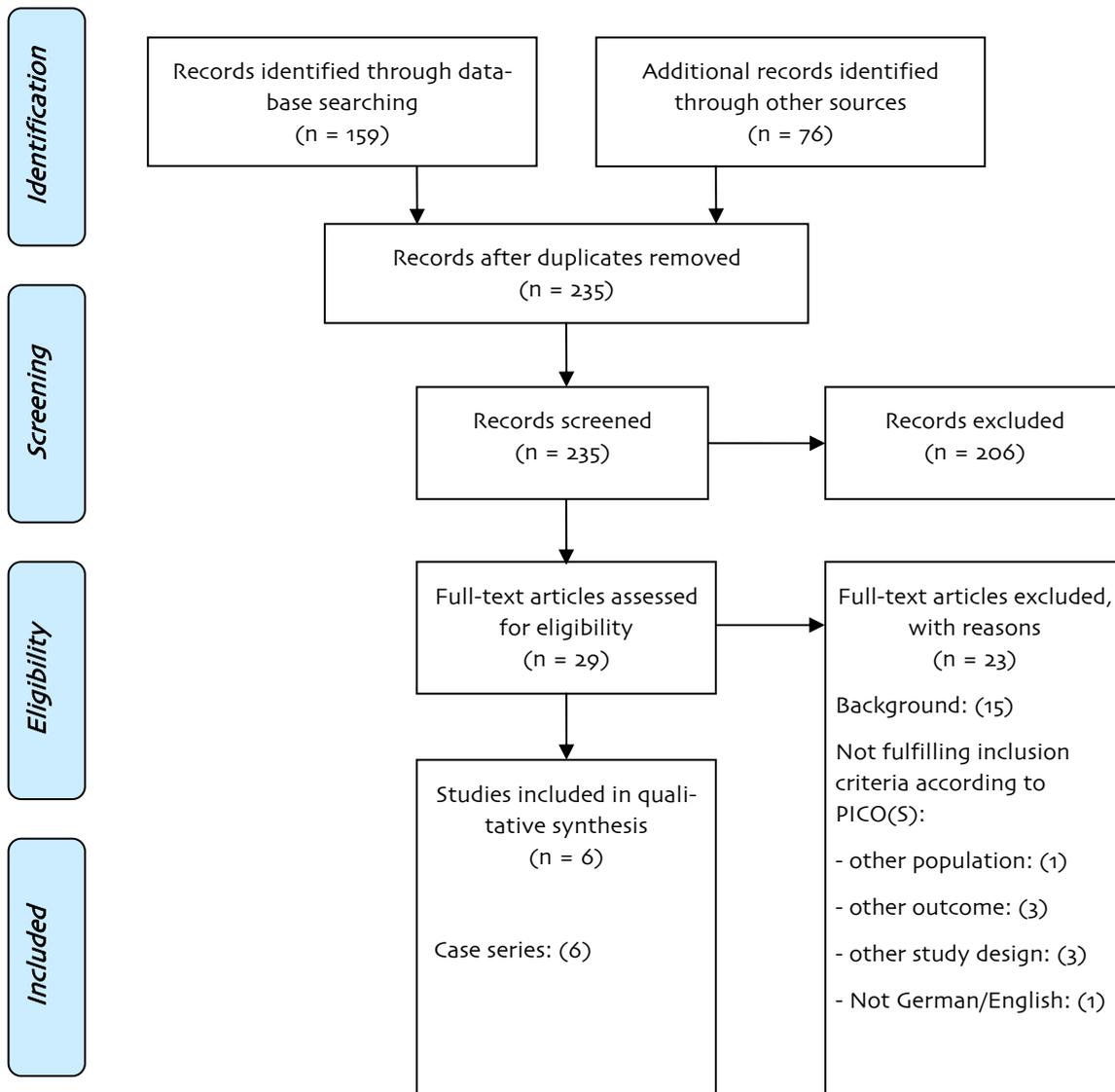


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

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 [17].

**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

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen weder randomisierte kontrollierte, noch nicht randomisierte, kontrollierte Studien vor.

**keine (randomisierten)
kontrollierten Studien**

Die beste verfügbare Evidenz spiegelt sich in 6 Studien zur Behandlung von Brustkrebs mit RFA wider. Die extrahierten Studien sind prospektive (unkontrollierte) Fallserien mit mehr als 20 TeilnehmerInnen.

**beste verfügbare
Evidenz: 6 Fallserien**

Wenn aus den vorliegenden Fallserien nicht eindeutig hervorging, ob diese prospektiv oder retrospektiv durchgeführt worden waren, wurden die AutorInnen per E-Mail kontaktiert. Dieser Vorgang war bei insgesamt 7 Studien notwendig. Nach erhaltener Antwort konnten 6 Studien [15, 18-22] als prospektiv und eine [23] als retrospektiv identifiziert werden.

**Kontakt AutorInnen bei
nicht eindeutig
prospektiven Studien**

Die Studiencharakteristika und Outcomes der ausgewählten Einzelstudien sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst.

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

- ✿ Gesamtüberleben
- ✿ Krankheitsspezifisches Überleben
- ✿ Rezidivrate
- ✿ Kosmetische Resultate

**wichtige Endpunkte für
Wirksamkeit**

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

- ✿ Geringfügige Komplikationen (Haut-, Muskelverbrennungen, etc.)
- ✿ Mortalität (gesamte und interventionsassoziierte)

**wichtige Endpunkte für
Sicherheit**

entscheidende Endpunkte für Wirksamkeit

Die Evidenzprofile der Wirksamkeit und Sicherheit für die Empfehlung der RFA bei Brustkrebs sind in Tabelle 5-1 abgebildet. Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Endpunkte für die *Wirksamkeit* herangezogen:

- ✿ Gesamtüberleben
- ✿ Krankheitsspezifisches Überleben
- ✿ Rezidivrate
- ✿ Kosmetische Resultate

entscheidende Endpunkte für Sicherheit

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

- ✿ Geringfügige Komplikationen (Haut-, Muskelverbrennungen, etc.)
- ✿ Mortalität (interventionsassoziierte)

Tabelle 4.1-1: Results from case studies on radiofrequency ablation for the treatment of breast cancer

Author, year, reference number	Imoto (2009) [22]	Kinoshita (2009) [21]	Medina-Franco (2008) [20]	Ohtani (2011) [15]	Wiksell (2010) [19]	Yamamoto (2011) [18]
Country	JP	JP	MX	JP	SE	JP
Sponsor	no	no	no	no	yes (NeoDynamics)	no
Intervention	RFA immediately followed by partial mastectomy	RFA immediately followed by local excision (n=22) or mastectomy (n=27) ²	RFA immediately followed by breast-conserving surgery (n=15) or mastectomy (n=10)	RFA followed by breast-conserving surgery either immediately after RFA (n=9) or 1-2 months after RFA (n=32)	RFA immediately followed by partial mastectomy	RFA followed by salvage partial/total mastectomy after 3-4 weeks (if RFA therapy incomplete) or adjuvant radiotherapy with or without adjuvant chemotherapy/endocrine therapy
Product						
Monitoring system	US: EUB-5500 (Toshiba)	US: Aplio XG SSA-790A (Toshiba)	US: Aspen L 7 MHz (Acuson)	US: EUB-5500 (Toshiba)	US: iU22 (Philips)	US: n/a
RF-Generator	F 2000 (Boston Scientific) LeVeen (Boston Scientific)	Cool-tip (Covidien)	n/a	n/a	n/a (NeoDynamics; prototype)	Cool-tip (Valleylab/Covidien)
Electrode/needle		Cool-tip (Covidien)	Eletrotom 106 HiTT (Berchtold)	Cool-tip (Valleylab/ Covidien)	n/a (NeoDynamics; prototype)	Cool-tip (Valleylab/ Covidien)
Comparator	none	none	none	none	none	none
Study design	prospective case series	prospective case series	prospective case series	prospective case series	prospective case series	prospective case series
Inclusion criteria	biopsy-proven breast cancer (tumor ≤ 2cm), no swelling of axillary lymph nodes, no diffuse calcification, no extensive intraductal components	biopsy-proven breast cancer (tumor ≤ 3cm), no diffuse calcification	biopsy-proven breast cancer (tumor ≤ 4cm), no diffuse calcification, no multifocal cancer, no adjuvant preoperative chemotherapy	biopsy-proven, invasive or non-invasive breast cancer (tumor < 2cm), lymph nodes negative, max. 1 tumor in the same breast, no extensive micro calcifications	biopsy-proven, unifocal breast cancer (tumor ≤ 1.6cm)	biopsy-proven, invasive breast cancer (tumor ≤ 2cm), no diffuse calcification, no extensive ductal spread, no multiple tumors, no swelling of axillary lymph nodes
Number of patients	30	50	25	41	31	29 (overall 30 tumors)
Age of patients (years)	Ø n/a (range 38-76)	Ø 61 (range 36-82)	Ø 55 (range 42-89)	Ø 59 (range 38-92)	Ø 64 ± 9 (range 46-83)	Ø 56 (range 38-78)
Sex of patients (M/F)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Size of tumor (in cm)	Ø 1.7 (range 0.9-2.4 ³)	Ø 1.7 (range 0.5-3.0)	Ø 2.1 (range 0.9-3.8)	Ø 1.3 (range n/a)	Ø 1.1 ± 0.3 (range 0.6-1.5)	Ø 1.3 (range 0.5-1.9)

² In the remaining patient RFA was not completed.

³ 6/30 (20%) of patients had tumors >2cm (contrary to inclusion criteria)

Author, year, reference number	Imoto (2009) [22]	Kinoshita (2009) [21]	Medina-Franco (2008) [20]	Ohtani (2011) [15]	Wiksell (2010) [19]	Yamamoto (2011) [18]
Number of RFA sessions in number of patients	1 in 30 patients (100%)	1 in 50 patients (100%)	1 in 25 patients (100%)	1 in 41 patients (100%)	1 in 28 patients (90%) 2 in 3 patients (10%)	1 in 29 patients (100%)
Incomplete ablation sessions	overall 2 patients (=7%): 1 patient because of skin burn, 1 patient because electrode not placed in tumor	1 patient (=2%) because of trouble with ablation system	0 (=0%)	1 patient (=2%), reason not described	overall 5 patients (=16%): 1 patient due to skin temperature 1 patient due to swelling 3 patients because electrode not placed in tumor	0 (=0%)
Follow up (months)	n/a	n/a	Ø 38	n/a	n/a	Ø 17 (range 2-41)
Drop-out rate	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0 (=0%)
Outcomes						
Efficacy						
Overall survival	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	29 (=100%)
Breast cancer-specific survival	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Recurrence rate	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0 (=0%)
Cosmetic results	n/a	n/a	score: n/a excellent: 80% good: 20%	n/a	n/a	score: n/a excellent: 97% overreaction: 3%
Quality of life	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Safety						
Complications (minor)	overall: 9 (=30%) skin burn: 2 (=7%) muscle burn: 7 (=23%)	overall: 5 (=10%) skin burn: 2 (=4%) muscle burn: 3 (=6%)	overall: 6 (24%) skin burn: 3 (=12%) wound infection: 1 (=4%), regulated with antibiotics elevation of body temperature: 2 (8%)	overall: 1 (=2%) skin burn: 1 (=2%)	overall: 3 (9%) skin burn: 1 (=3%) muscle burn: 2 (=6%) pneumothorax: 1 (=3%)	overall: 7 (=24%) skin burn: 7 (=24%)
Overall mortality	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0 (=0%)
Procedure-related mortality	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0 (=0%)

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

In den sechs prospektiven Fallserien zur Behandlung von Brustkrebs mit RFA wurden insgesamt 206 PatientInnen mit bioptisch nachgewiesenem Mammakarzinom eingeschlossen. Diese waren durchschnittlich 55-64 Jahre alt [15, 18-22]. Wie viele Frauen oder Männer an den Studien teilnahmen, ist nicht bekannt. Entsprechend der Verteilung des Mammakarzinoms in der Normalbevölkerung ist jedoch davon auszugehen, dass es sich beim überwiegenden Teil der PatientInnen um Frauen gehandelt hat. Die Tumorgöße wurde mit durchschnittlich 1,1 bis 2,1 cm angegeben, variierte aber zwischen 0,5 und 3,8 cm [15, 18-22]. Insgesamt wurden 203 PatientInnen einmalig mittels RFA behandelt [15, 18-22]. In einer Studie wurden drei PatientInnen ein weiteres Mal einer RFA unterzogen [19]. In vier Studien wurde direkt anschließend an die RFA bei allen PatientInnen entweder eine brusterhaltende, chirurgische Therapie (mit Bestrahlung der Restbrust) oder eine Mastektomie durchgeführt [19-22]. In einer Fallserie wurde eine brusterhaltende, chirurgische Therapie mit Bestrahlung der Restbrust bei 9/41 (22%) PatientInnen direkt nach der RFA und bei 32/41 (78%) der PatientInnen 1-2 Monate nach der RFA vorgenommen [15]. In der verbleibenden Fallserie erhielten PatientInnen mit inkompletter RFA-Therapie (evaluiert mittels Magnetresonanztomografie 3-4 Wochen nach RFA) eine Mastektomie, alle anderen eine adjuvante Radiotherapie mit oder ohne systemischer Therapie (Chemotherapie/Hormontherapie) [18]. Die durchschnittliche Nachbetrachtungszeit wurde in zwei Studien mit 17-38 Monaten angegeben [18, 20]. Die Dropout-Rate wurde in einer Studie erwähnt und machte 0% aus [18]. Außerdem wurde eine Studie von NeoDynamics (ein Hersteller von RFA-Geräten) finanziert [19].

6 Fallserien: 206 PatientInnen, 55-64 Jahre alt, Tumor ~1-2 cm

RFA + OP

RFA + RT mit/ohne CT/endokrine Therapie

Follow-up 17-38 Mo

Drop-out Rate 0%

4.2 Wirksamkeit

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde nur in einer Studie mit insgesamt 29 PatientInnen berichtet und betrug 100% nach einem durchschnittlichen Follow-up von 17 Monaten [18].

100% nach 17 Monaten, in einer Studie

Krankheitsspezifisches Überleben

Keine Evidenz.

keine Evidenz

Rezidivrate

In einer Studie mit insgesamt 29 PatientInnen traten bis zum Ende der Nachbetrachtungszeit (range 2-41 Monate) keine Rezidive auf [18].

keine Rezidive nach 2-41 Monaten, in einer Studie

Kosmetische Resultate

Kosmetische Resultate wurden in zwei Fallserien mit insgesamt 54 PatientInnen erhoben [18, 20]. Die entsprechende Evidenz (dargestellt in Tabelle 5-1) zeigt, dass in 80-97% der Fälle sehr gute kosmetische Resultate erzielt wurden. Keine exzellenten Ergebnisse wurden in 3-20% der Fälle erzielt, wobei nicht exzellente Resultate in den Studien als gute Ergebnisse definiert oder als eine Überreaktion im Bereich der Ablationszone beschrieben wurden. Aus den beiden Studien [18, 20] geht jedoch nicht hervor, wie und von

überwiegend exzellente kosmetische Resultate in zwei Studien

wem (z.B. BehandlerInnen, PatientInnen, etc.) die Einschätzung der kosmetischen Resultate erfolgte.

Lebensqualität

keine Evidenz	Keine Evidenz.
keine Aussagen zu Wirksamkeit möglich	Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien und der sehr niedrigen Qualität der vorliegenden Evidenz sowie des überwiegenden Fehlens von Evidenz bzgl. wichtiger PatientInnen-relevanter Endpunkte, wie Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem Überleben, Rezidivrate und Lebensqualität, ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA im Vergleich zur chirurgischen Resektion nicht möglich.

4.3 Sicherheit

Geringfügige Komplikationen

bei 2-30% geringfügige Komplikationen	Wie in Tabelle 5-1 ersichtlich, wurde die Rate geringfügiger Komplikationen (<i>minor complications</i>) in allen Studien (zusammen 206 TeilnehmerInnen) erhoben und betrug insgesamt 2-30% (durchschnittlich 15%)[15, 18-22].
Hautverbrennungen: in 6 Studien in 2-24% der Fälle	Dazu zählen durch die RFA verursachte <i>Hautverbrennungen</i> , die ebenfalls in allen Studien, bei 2-24% (durchschnittlich 7%) der StudienteilnehmerInnen, auftraten [15, 18-22]. In keiner Studie wurde jedoch der Schweregrad der Verbrennungen angegeben.
Muskelverbrennungen: in 3 Studien bei 6-23%	In drei Studien mit 111 TeilnehmerInnen wurden bei 6-23% (durchschnittlich 11%) der PatientInnen <i>Muskelverbrennungen</i> festgestellt [19, 21, 22].
weitere Komplikationen: in 2 Studien in 3-12% der Fälle	<i>Andere geringfügige Komplikationen</i> (kleiner Pneumothorax, Wundinfektion und erhöhte Körpertemperatur) beschränkten sich in zwei Fallserien mit 56 PatientInnen auf 3-12% (durchschnittlich 7%) der Fälle [19, 20].

Interventionsassoziierte Mortalität

keine Mortalität	In einer Studie wurde die interventionsassoziierte Mortalität explizit erwähnt, Todesfälle durch die RFA traten demnach nicht auf [18].
keine Aussagen zu Sicherheit möglich	Insgesamt traten bei der RFA nur geringfügige Komplikationen auf. Es können anhand der Ergebnisse der Studien jedoch keine gesicherten Aussagen über die Sicherheit der RFA bei der Behandlung von Brustkrebs gemacht werden, da die Qualität der Evidenz der Studien sehr niedrig ist.

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.⁴ 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

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in der Tabelle 5-1 dargestellt. Insgesamt ist die Qualität der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der RFA bei Brustkrebs sehr niedrig. Für den Vergleich zwischen RFA und der chirurgischen Resektion (bzw. anderer Therapieoptionen) gibt es keine Evidenz.

**Qualität der Evidenz
nach GRADE**

**sehr niedrige Qualität
der Evidenz zur
Wirksamkeit und
Sicherheit**

⁴ 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 RFA for breast cancer

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
Outcome: Overall survival							
1/29	case series	serious limitations	only one trial	direct	100% at median 17 months	sparse data	very low
Outcome: Breast cancer-specific survival							
no evidence							
Outcome: Recurrence rate							
1/29	case series	serious limitations	only one trial	direct	0% at the end of follow-up (range 2-41 months)	sparse data	very low
Outcome: symptoms (cosmetic results)⁵							
2/54	case series	serious limitations	no important inconsistency	direct	excellent: 80-97% not excellent: 3-20%	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: quality of life							
no evidence							
Safety							
Outcome: minor complications (overall)							
6/206	case series	serious limitations	important inconsistency	direct	2-30% (overall 31 of 206 patients: 15%)	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: minor complications (skin burn)							
6/206	case series	serious limitations	important inconsistency	direct	2-24% (overall 15 of 206 patients: 7%)	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: minor complications (muscle burn)							
3/111	case series	serious limitations	important inconsistency	direct	6-23% (overall 12 of 111 patients: 11%)	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: minor complications (others)							
2/56	case series	serious limitations	no important inconsistency	direct	overall: 3-12% ⁶ (overall 4 of 56 patients: 7%)	sparse data	very low
Outcome: procedure-related mortality							
1/29	case series	serious limitations	only one trial	direct	0% (0 of 29 patients)	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

⁵ scale not described

⁶ including wound infection (4%), elevation of body temperature (8%) and small pneumothorax (3%)

6 Diskussion

Die chirurgische Therapie, wenn möglich busterhaltend, stellt den Goldstandard der Behandlung des Mammakarzinoms dar und wird – vor allem in frühen Stadien - in kurativer Absicht durchgeführt. Die RFA ist, neben anderen Ablationsverfahren, eine relativ neue Methode zur Behandlung von Brustkrebs und rückt - aufgrund ihrer minimalen Invasivität - immer mehr in den Fokus von BehandlerInnen und PatientInnen.

In Abwesenheit randomisierter (kontrollierter) Studien wurden für die vorliegende Übersichtsarbeit als beste verfügbare Evidenz 6 prospektive Fallserien mit insgesamt 206 operablen PatientInnen mit bioptisch gesichertem Brustkrebs eingeschlossen. Keine der StudienteilnehmerInnen wurde jedoch ausschließlich mittels RFA behandelt, sondern die Mehrheit unterging zusätzlich – und hierbei fast immer *direkt im Anschluss* an die RFA - einer Operation in Form einer kompletten oder partiellen Mastektomie oder einer brusterhaltenden chirurgischen Therapie (mit Bestrahlung der Restbrust) in Kombination mit einer Sentinelbiopsie oder Resektion der axillären Lymphknoten. In einer Studie mit 41 PatientInnen wurde der Großteil (78%) erst 1-2 Monate nach der RFA operiert. In einer weiteren Fallserie mit 29 PatientInnen erfolgte eine Operation nach der RFA nur dann, wenn diese zu einer inkompletten Zerstörung des Tumors (erhoben mittels Magnetresonanztomografie 3-4 Wochen nach der RFA) geführt hatte. In allen anderen Fällen erhielten die PatientInnen zusätzlich eine Radiotherapie mit oder ohne Chemotherapie/Hormontherapie.

Wichtige patientInnenrelevante Endpunkte in Bezug auf Wirksamkeit, wie das krankheitsspezifische Überleben und die Lebensqualität wurden in den vorliegenden Studien nicht erhoben. Weitere Endpunkte, wie das Gesamtüberleben bzw. die Rezidivrate, wurden nur in einer Fallserie mit 29 PatientInnen und durchschnittlicher Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten erhoben und betragen 100% bzw. 0%. In zwei Fallserien mit insgesamt 54 PatientInnen wurde lediglich ein weiterer Endpunkt zur Wirksamkeit erhoben: das kosmetische Resultat. Dieses wurde zwar in 80-97% der Fälle als exzellent eingestuft, jedoch verbleibt einerseits der Erhebungsmodus unklar und andererseits wurde nicht angegeben, durch wen (BehandlerInnen, PatientInnen) diese Einschätzung erfolgte.

In den vorliegenden Studien wurde die Wirksamkeit der RFA anhand des Ausmaßes der Tumorzellvernichtung beurteilt. Dazu wurde der Anteil an „viable tumor cells“ (lebensfähigen Tumorzellen) in den OP-Präparaten nach chirurgischer Resektion mittels verschiedener pathologisch-histologischer Färbemethoden bestimmt. Hierbei handelt es sich jedoch um einen klinischen *Surrogatparameter*, der in der Darstellung entscheidender (PatientInnen-relevanter) Endpunkte in der Evidenztabelle keine Berücksichtigung fand.

Durch die RFA hervorgerufene Komplikationen wurden in allen sechs Fallserien in 2-30% der Fälle festgestellt. Diese waren aber nicht schwerwiegend. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Hautverbrennungen (in allen sechs Studien berichtet) in 2-24% der Fälle und Muskelverbrennungen (in drei Studien berichtet) in 6-23% der Fälle. Eine RFA-assoziierte Mortalität wurde nur in einer Studie erhoben und war gleich Null.

OP: Goldstandard

RFA: neu, minimal-invasiv

keine kontrollierten Studien

6 prospektive Fallserien: 205 PatientInnen

**- RFA + OP
- RFA + RT mit/ohne Chemo/Hormone**

nie alleinige RFA

Wirksamkeit:

nur vereinzelt patientInnenrelevante Endpunkte erhoben

Surrogatparameter: „viable tumor cells“

Sicherheit:

**keine schwerwiegenden Komplikationen,
keine Todesfälle**

keine kontrollierten Studien: Wirksamkeit unklar	Die in den Fallserien erhobenen (patientInnenrelevanten) Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben, Rezidivrate, kosmetisches Ergebnis) wurden zwar vollständigshalber in der Evidenztabelle dargestellt, allerdings kann die Wirksamkeit einer Intervention ausschließlich im direkten Vergleich zu einer Kontrollintervention erhoben werden. Entscheidende Wirksamkeitsendpunkte zur Bewertung der RFA bei Brustkrebs wären beispielsweise das Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Überleben sowie die Rezidivrate, welche in den vorliegenden Studien entweder gar nicht oder nur vereinzelt berichtet wurden. Diese müssten jedoch im Vergleich zur chirurgischen Resektion erhoben und beurteilt werden.
Effekt durch RFA unklar,...	Außerdem wurden in den vorliegenden Fallserien alle PatientInnen zusätzlich zur RFA mit anderen Therapien (z.B. chirurgische Resektion, Radiotherapie) behandelt. Die chirurgische Resektion beispielsweise wurde fast immer direkt im Anschluss an die RFA durchgeführt, sodass es in diesem Fall nicht möglich ist, das kosmetische Resultat direkt mit der RFA in Verbindung zu bringen. Die in den Studien dargestellten Sicherheitsendpunkte scheinen hingegen RFA-spezifisch zu sein.
...weil Kombination mit OP	
sehr niedrige Qualität der Evidenz	Aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz der vorhandenen Studien sind keine gesicherten Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit der RFA bei Brustkrebs möglich. Aufgrund dessen sind (randomisierte) kontrollierte Studien der RFA im Vergleich zur Standardtherapie (z.B. chirurgische Resektion) unumgänglich, um den Stellenwert der RFA zur Behandlung von Brustkrebs beurteilen zu können.

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 die Wirksamkeit und Sicherheit der RFA bei Brustkrebs im Vergleich zur Operation (oder anderen Behandlungsmethoden) beurteilen zu können.

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.gov⁷ sind derzeit folgende Studien zur RFA bei Brustkrebs registriert:

- ✱ [NCT00388115](#): US; Fallserie; RFA bei invasivem Brustkrebs; 15 PatientInnen; fertig gestellt im Mai 2007
- ✱ [NCT00210223](#): FR; Fallserie; RFA bei Brustkrebs; 10 PatientInnen; fertig gestellt im Juli 2006
- ✱ [NCT01153035](#): US; Fallserie; RFA nach operativer Entfernung des Brustkrebs; 250 PatientInnen; derzeit PatientInnenrekrutierung; geplante Fertigstellung: Dezember 2013
- ✱ [NCT01420380](#): US; Fallserie; RFA nach Lumpektomie bei Brustkrebs; 20 PatientInnen; derzeit PatientInnenrekrutierung; geplante Fertigstellung: Juli 2016
- ✱ [NCT00571987](#): US; Fallserie; RFA nach Lumpektomie bei Brustkrebs; 107 PatientInnen; Studie wird fortgesetzt, aber es werden keine PatientInnen rekrutiert; geplante Fertigstellung: September 2012
- ✱ [NCT00574301](#): US; Fallserie; RFA bei Brustkrebs; 92 PatientInnen; derzeit PatientInnenrekrutierung; geplante Fertigstellung: Juni 2013

Eine neuerliche Evaluierung wird bei Vorliegen (randomisierter) kontrollierter Studien empfohlen, wobei in Abwesenheit laufender Studien kein Zeitpunkt genannt werden kann.

Evidenz nicht ausreichend

es fehlen randomisierte kontrollierte Studien

dzt. 6 Studien registriert

⁷ Zugriff am 8.3.2012

8 Literaturverzeichnis

- [1] Silva OE, Zurrida S, eds. Breast Cancer: A practical guide. München: Elsevier 2007.
- [2] STATISTIK AUSTRIA. Brust (C50) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983. 2011;2012(02/09/).
- [3] STATISTIK AUSTRIA. Brust (C50) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983. 2011;2012(02/09/).
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2012 Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network 2012.
- [5] Bale R, Widmann G, Jaschke W. [Stereotaxy and robotics for ablation - toy or tool?]. Radiologe. 2012 Jan;52(1):56-62.
- [6] Vogl TJ, Naguib NNN, Lehnert T, Nour-Eldin N-EA. Radiofrequency, microwave and laser ablation of pulmonary neoplasms: clinical studies and technical considerations--review article. Eur J Radiol. 2011 Feb;77(2):346-57.
- [7] Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal ablation for benign thyroid nodules: Radiofrequency and laser. Korean Journal of Radiology. 2011;12(5):525-40.
- [8] 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.
- [9] Mahnken AH, Tacke JA, Wildberger JE, Günther RW. Radiofrequenzablation zur Behandlung des Osteoid-Osteoms. Deutsches Ärzteblatt. 2006;103(18):A1227-32.
- [10] Sommer OJ. Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2004;2:6.
- [11] Brook OR, Mendiratta-Lala M, Brennan D, Siewert B, Faintuch S, Goldberg SN. Imaging findings after radiofrequency ablation of adrenal tumors. American Journal of Roentgenology. 2011;196(2):382-8.
- [12] Bale R, Widman G, Stoffner DIR. Stereotaxy: Breaking the limits of current radiofrequency ablation techniques. Eur J Radiol. 2010;75:5.
- [13] Soukup B, Bismohun S, Reefy S, Mokbel K. The evolving role of radiofrequency ablation therapy of breast lesions. Anticancer Res. 2010 Sep;30(9):3693-7.
- [14] Huston TL, Simmons RM. Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. American Journal of Surgery. 2005;189(6):694-701.
- [15] Ohtani S, Kochi M, Ito M, Higaki K, Takada S, Matsuura H, et al. Radiofrequency ablation of early breast cancer followed by delayed surgical resection - A promising alternative to breast-conserving surgery. Breast. 2011;20(5):431-6.
- [16] Noguchi M. Is radiofrequency ablation treatment for small breast cancer ready for "prime time"? Breast Cancer Research and Treatment. 2007;106(3):307-14.
- [17] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2009.
- [18] Yamamoto N, Fujimoto H, Nakamura R, Arai M, Yoshii A, Kaji S, et al. Pilot study of radiofrequency ablation therapy without surgical excision for T1 breast cancer: evaluation with MRI and vacuum-assisted

- core needle biopsy and safety management. *Breast Cancer*. 2011 Jan;18(1):3-9.
- [19] Wiksell H, Lofgren L, Schassburger K-U, Grundstrom H, Janicijevic M, Lagerstedt U, et al. Feasibility study on the treatment of small breast carcinoma using percutaneous US-guided preferential radiofrequency ablation (PRFA). *Breast*. 2010 Jun;19(3):219-25.
- [20] Medina-Franco H, Soto-Germes S, Ulloa-Gomez JL, Romero-Trejo C, Uribe N, Ramirez-Alvarado CA, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinomas: a phase II trial. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15(6):1689-95.
- [21] Kinoshita T, Iwamoto E, Tsuda H, Seki K. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer*. 2011;18(1):10-7.
- [22] Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe T, Murata Y. Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. *Breast*. 2009 Apr;18(2):130-4.
- [23] Oura S, Tamaki T, Hirai I, Yoshimasu T, Ohta F, Nakamura R, et al. Radiofrequency ablation therapy in patients with breast cancers two centimeters or less in size. *Breast Cancer*. 2007;14(1):48-54.

Anhang

Literatursuche

Appendix 1: Electronic search strategy for Embase

No.	Query Results	Results	Date
#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 ('breast tumor'/exp OR 'breast tumor' OR 'breast neoplasm' OR 'breast neoplasms' OR 'breast cancer' OR 'breast cancers' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'breast tumour' OR 'breast tumours' OR 'breast 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	141	28 Dec 2011
#6	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 ('breast tumor'/exp OR 'breast tumor' OR 'breast neoplasm' OR 'breast neoplasms' OR 'breast cancer' OR 'breast cancers' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'breast tumour' OR 'breast tumours' OR 'breast 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)	166	28 Dec 2011

#5	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 ('breast tumor'/exp OR 'breast tumor' OR 'breast neoplasm' OR 'breast neoplasms' OR 'breast cancer' OR 'breast cancers' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'breast tumour' OR 'breast tumours' OR 'breast tumors')	426	28 Dec 2011
#4	'breast tumor'/exp OR 'breast tumor' OR 'breast neoplasm' OR 'breast neoplasms' OR 'breast cancer' OR 'breast cancers' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'breast tumour' OR 'breast tumours' OR 'breast tumors'	313,769	28 Dec 2011
#3	'breast neoplasm' OR 'breast neoplasms' OR 'breast cancer' OR 'breast cancers' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'breast tumour' OR 'breast tumours' OR 'breast tumors'	283,431	28 Dec 2011
#2	'breast tumor'/exp OR 'breast tumor'	289,743	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 2: Electronic search strategy for the 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 Breast Neoplasms explode all trees
#7	Breast Cancer*
#8	Breast Carcinoma*
#9	Breast Tumor*
#10	Breast Tumour*

#11	Breast Neoplasm*
#12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
#13	(#5 AND #12)
#14	(#13)

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 Breast Neoplasms/ or Breast Cancer*.mp. (224258)
6	Breast Carcinoma*.mp. (22889)
7	Breast Tumor*.mp. (14213)
8	Breast Neoplasm*.mp. (193830)
9	5 or 6 or 7 or 8 (228819)
10	4 and 9 (220)
11	exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomized adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or double* or triple* or treble*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (990459)
12	10 and 11 (31)