

Radiofrequenzablation bei Tumoren des Urogenitaltrakts (Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, Leiomyome des Uterus)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 59
ISSN-online: 1998-0469

Radiofrequenzablation bei Tumoren des Urogenitaltrakts (Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, Leiomyome des Uterus)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2012

Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

Projektbearbeitung: Stefan Fischer

Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer, Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Allgemeines Krankenhaus Wien

Interne Begutachtung: PD Dr. phil. Claudia Wild

Korrespondenz

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

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

Fischer S, Warmuth M. Radiofrequenzablation bei Tumoren des Urogenitaltrakts (Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, Leiomyome des Uterus). Systematischer Review. Decision Support Dokument Nr. 59; 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.

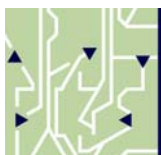
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

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.: 59
ISSN-online: 1998-0469

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	7
1 Technologie/ Verfahren	9
1.1 Hintergrund	9
1.1.1 Nierenzellkarzinom	9
1.1.2 Prostatakarzinom	10
1.1.3 Leiomyome des Uterus	11
1.2 Beschreibung der Leistung	12
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	14
1.3.1 Nierenzellkarzinom	14
1.3.2 Prostatakarzinom	14
1.3.3 Leiomyome des Uterus	15
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten	15
2 Literatursuche und -auswahl	17
2.1 Fragestellung	17
2.2 Einschlusskriterien	17
2.3 Literatursuche	18
2.4 Literatúrauswahl Nierenzellkarzinom	19
2.5 Literatúrauswahl Prostatakarzinom	20
2.6 Literatúrauswahl Leiomyome des Uterus	21
3 Beurteilung der Qualität der Studien	23
4 Datenextraktion	23
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	23
4.1.1 Nierenzellkarzinom	23
4.1.2 Prostatakarzinom	27
4.1.3 Leiomyome des Uterus	28
5 Qualität der Evidenz	33
6 Diskussion	37
6.1 Nierenzellkarzinom	37
6.2 Prostatakarzinom	38
6.3 Leiomyome des Uterus	38
7 Empfehlung	41
8 Literaturverzeichnis	43
Anhang	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) - Nierenzellkarzinom	19
Abbildung 2.5-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) - Prostatakarzinom	20
Abbildung 2.6-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) - Leiomyome des Uterus.....	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Übersicht der Hersteller von RFA-Generatoren und Elektroden.....	13
Tabelle 1.4-1: Preise von Radiofrequenz-Generatoren und Nadeln.....	16
Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria	17
Tabelle 4.1-1: Results from case-series of radiofrequency ablation in renal cell carcinoma.....	25
Tabelle 4.1-2: Results from randomised controlled trials and case-series of radiofrequency ablation in uterine myomas	29
Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation in renal cell carcinoma	34
Tabelle 5-2: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation in uterine myoma.....	35
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	41

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine relativ neue, minimal-invasive Ablationsmethode, bei der Tumorgewebe durch lokale Applikation von Hitze thermal geschädigt und zerstört wird. In dieser Übersichtsarbeit wurden folgende Indikationen der RFA zur Behandlung von gutartigen und bösartigen Tumoren des Urogenitaltrakts beleuchtet: Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom und Leiomyome des Uterus.

RFA: minimal-invasive, thermale Schädigung von 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 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 (RCT) mit adäquater Kontrollgruppe (z.B. chirurgische Resektion) 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

ein RCT, sonst prospektive Fallserien als beste verfügbare Evidenz

GRADE-Beurteilung der Qualität der Evidenz

Ergebnisse

Für die RFA beim *Nierenzellkarzinom* wurden 3 prospektive Studien eingeschlossen, in denen 359 PatientInnen im Alter von 64-68 Jahren und einer durchschnittlichen Tumorgroße von 2-3 cm mit RFA behandelt wurden. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 85%, die Rezidivrate in einer Subgruppe von Tumoren machte 10% aus. Die Lebensqualität 6 Monate nach der RFA unterschied sich nicht signifikant im Vergleich zu derjenigen vor der RFA. Die RFA scheint relativ sicher zu sein: schwerwiegende Komplikationen wurden nicht beobachtet, geringfügige Komplikationen traten bei bis zu einem Viertel der Behandelten auf.

Nierenzellkarzinom: 3 Studien, 359 PatientInnen, 64-68 Jahre

5-J-Überleben: 85%, Rezidive 10%; relativ sicher

Für die RFA beim *Prostatakarzinom* konnten keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Für diese Indikation scheinen andere experimentelle Therapieverfahren, wie z.B. hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU), eine bedeutendere Rolle zu spielen als die RFA.

Prostatakarzinom: keine Evidenz

Zur RFA bei *Leiomyomen des Uterus* konnten 6 Studien identifiziert werden: 1 RCT (allerdings mit inadäquater Kontrollgruppe: HIFU) und 5 Fallserien. Insgesamt wurden 352 Frauen im Alter von 39 bis 45 Jahren mit einer durchschnittlichen Tumorgroße von 5 cm mittels RFA behandelt. Es zeigte sich konsistent eine Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung der Symptome 6-24 Monate nach der RFA im Vergleich zu vor der RFA. Die RFA scheint relativ sicher zu sein, was sich in den Komplikationsraten widerspiegelt: schwerwiegende bei 0-9%; geringfügige bei 0-34%; Schmerzen bei 2-13%; Re-Operation bei 0-4% der Patientinnen.

Leiomyome des Uterus: 1 RCT (RFA vs. HIFU), 5 Fallserien: 352 Frauen, 39-45 Jahre

bessere Lebensqualität, weniger Symptome; relativ sicher

Schlussfolgerung und Empfehlung

sehr niedrige Qualität der Evidenz

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns der prospektiven Fallserien und der inadäquaten Vergleichsgruppe (HIFU) des RCTs bei der Behandlung uteriner Myome 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 Tumoren des Urogenitaltrakts im Vergleich zur chirurgischen Resektion 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 the following indications of RFA for the treatment of benign and malignant tumors of the urogenital tract: renal cell carcinoma, prostate cancer and uterine leiomyoma.

RFA: minimally-invasive, thermal destruction of tumors

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 author and checked by a second author. In the absence of (randomised) controlled trials (RCT) with an adequate control group (like surgical resection), 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 and one RCT

quality of evidence according to GRADE

Results

Concerning RFA for the treatment of *renal cell carcinoma*, we identified 3 studies that included 359 patients aged 64-68 years. The average tumor size was 2-3 cm. The 5-year-survival rate was 85%, the recurrence rate in a subgroup of tumors was 10%. There was no significant difference in the quality of life after RFA compared to baseline values. RFA for renal cell carcinomas appears to be safe: major complications were not observed, while minor complications occurred in up to a quarter of patients.

renal cell carcinoma: 3 studies, 359 patients, 64-68 years

5-year-survival: 85%, recurrence rate: 10%, relatively safe

In terms of RFA for the treatment of *prostate cancer*, no studies were identified that met the inclusion criteria. It seems, that for this indication other experimental therapeutic options, such as high-intensity focussed ultrasound (HIFU), are more relevant than RFA.

prostate cancer: no evidence

Concerning RFA for the treatment of *uterine leiomyomas*, we identified 6 studies: 1 RCT (however, with an inadequate control group: HIFU) and 5 case series. In total, 352 women aged 39-45 years with an average tumor size of 5 cm were treated with RFA. There was a consistently observed improvement in both quality of life and symptoms 6-24 months after RFA compared to baseline values. RFA appeared to be safe, as can be seen in the complication rates: major 0-9%; minor 0-34%; pain 2-13%; re-operation 0-4%.

uterine leiomyoma: 1 RCT (RFA vs. HIFU), 5 case series

improved quality of life and symptoms, relatively safe

Conclusion and recommendation

According to GRADE, the quality of evidence is very low due to the uncontrolled study design of the included case series and the inadequate control group of the included RCT (HIFU) of RFA for the treatment of uterine leiomyomas. Overall, the available evidence is insufficient to assess the efficacy

very low quality of evidence

and safety of RFA compared to surgical resection for the treatment of urogenital tumors. Currently, the inclusion into the hospital benefit catalogue is not recommended.

1 Technologie/ Verfahren

1.1 Hintergrund

1.1.1 Nierenzellkarzinom

Die Nieren sind jeweils ca. 12cm lang, 6cm breit und 3-4 cm hoch. Sie sind im Lendenbereich, beiderseits der Wirbelsäule und hinter dem Bauchfell lokalisiert [1].

Die Nieren dienen der Exkretion (z.B. von Harn, Kreatinin, Giftstoffen, etc.), Regulation (z.B. Wasser-Elektrolyt-Haushalt und Säure-Basen-Haushalt) und Hormonsekretion (z.B. Renin, Erythropoietin, etc.) [1].

Es gibt zahlreiche, die Nieren betreffende, Krankheitsbilder, wie Fehlbildungen (z.B. Wanderniere, numerische Anomalien, etc.), Autoimmunentzündungen (z.B. Postinfektiöse Glomerulonephritis, IgA-Nephritis, etc.), Systemerkrankungen (z.B. Murbus Wegener, etc.), Nierensteine und gut- oder bösartige Tumore [1]. Die für den vorliegenden Bericht in Frage kommende Erkrankung sind bösartige (maligne) Nierentumore, auch als Nierenzellkarzinom bezeichnet.

Nierenzellkarzinome sind mit über 90% die häufigsten soliden Tumore der Niere [2]. Die jährliche Inzidenz in Österreich liegt bei 9 pro 100.000 Personen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (11 vs. 6 pro 100.000 pro Jahr). Das Risiko, bis zum 75. Lebensjahr an Nierenkrebs zu erkranken, beträgt durchschnittlich 1%. Im Jahr 2009 starben in Österreich knapp 450 Menschen an Nierenkrebs. Die Sterberate beträgt somit knapp 3 pro 100.000 Personen pro Jahr [3, 4].

Eine eindeutige Ursache für das Nierenzellkarzinom gibt es nicht. Als Risikofaktoren, welche die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms begünstigen können, werden angenommen: Übergewicht, Rauchen (und Passivrauchen), der Umgang mit nierenschädigenden Stoffen, wie Halogenkohlenwasserstoff oder Cadmium, sowie Bluthochdruck. Weiters gibt es vererbare, genetische Mutationen (z.B. von Hippel-Lindau Syndrom), die mit dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen vergesellschaftet sind [2, 5].

Nierenzellkarzinome werden meist zufällig diagnostiziert, weil frühe Symptome selten sind. Mögliche Beschwerden umfassen Blut im Urin (Hämaturie), Flankenschmerz bzw. ein sichtbarer Tumor im Bereich der Flanken, aber auch allgemeingesundheitliche Beschwerden, wie übermäßige Müdigkeit, Gewichtsverlust oder Anämie. Bereits metastasierte Nierenzellkarzinome können sich z.B. durch Knochenschmerzen und eine pulmonale Symptomatik (Luftnot, Bluthusten) bemerkbar machen [2, 5].

Die Diagnose erfolgt mittels bildgebender Verfahren (z.B. Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomografie), sowie Urin- und Blutproben [2, 5]. Die Prognose ist abhängig von der Differenzierung des Tumors, der lokalen Tumorausbreitung, dem Vorhandensein oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen sowie dem Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen. Nierenzelltumore metastasieren hauptsächlich in Lunge, Knochen, Gehirn, Leber und Nebennieren [2].

Nieren beiderseits Lendenwirbelsäule gelegen

Nieren dienen der Exkretion, Regulation und Hormonsekretion

verschiedene Krankheitsbilder der Nieren...

... für Bericht relevant: Nierenzellkarzinom

Inzidenz: 9 pro 100.000 pro Jahr, Männer>Frauen

Sterberate: 3 pro 100.000 pro Jahr

mögliche Risikofaktoren: z.B. Übergewicht, Rauchen, Bluthochdruck

frühe Symptome selten, deswegen Diagnose meist zufällig

Diagnose: z.B. bildgebende Verfahren

Prognose: abhängig von Stadium

Die 5-Jahres-Überlebensraten für das Nierenzellkarzinom betragen in Abhängigkeit vom klinischen Stadium [2]:

- ✿ Stadium I: 96%
- ✿ Stadium II: 82%
- ✿ Stadium III: 64%
- ✿ Stadium IV: 23%

Goldstandard der Therapie: chirurgische Resektion

Der Goldstandard der Therapie ist die totale oder teilweise chirurgische Resektion der betroffenen Niere (Nephrektomie). Diese kann offen-chirurgisch oder laparoskopisch erfolgen. Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind die Chemotherapie und Immuntherapie [2].

1.1.2 Prostatakarzinom

Prostata so groß wie Kastanie

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist bei Männern unterhalb der Harnblase und vor dem Mastdarm lokalisiert. Die Prostata entspricht in etwa der Größe einer Kastanie [6]. Sie sondert ein dünnflüssiges, schwach saures Sekret ab, das ca. 25% der Flüssigkeitsmenge des Ejakulats des Mannes ausmacht [7].

typische Erkrankungen: Entzündung, Hyperplasie und Krebs

Erkrankungen der Prostata können eine Entzündung (Prostatitis), eine gutartige Prostatohyperplasie und Prostatakrebs umfassen [7]. Für den vorliegenden Bericht ist nur der Prostatakrebs (auch als Prostatakarzinom bezeichnet) von Interesse.

Inzidenz: 74 pro 100.000 Männer pro Jahr

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes [6]. Die jährliche Inzidenz liegt in Österreich bei ca. 74 pro 100.000 Männer und ist seit Jahren steigend, was auf vermehrte Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen zurückgeführt wird. Die Wahrscheinlichkeit bis zum 75. Lebensjahr an Prostatakrebs zu erkranken, beträgt 9%. Demgegenüber ist die Mortalitätsrate mit 15 von 100.000 Männer pro Jahr vergleichsweise niedrig und nur geringen Schwankungen unterworfen. Im Jahr 2009 starben insgesamt 1.125 Männer in Folge eines Prostatakarzinoms [8, 9].

Risikofaktoren: Alter, genetische Veranlagung, etc.

Die Ursachen von Prostatakrebs sind bisher weitgehend unbekannt. Risikofaktoren umfassen jedoch Alter, ethnische Herkunft sowie ein familiär gehäuftes Auftreten von Prostatakrebs. Weitere Faktoren, wie Ernährungsgewohnheiten, Sexualverhalten, Alkoholkonsum, chronische Entzündungen, etc. werden diskutiert [10].

selten Symptome

Prostatakarzinome verursachen selten Symptome. Erst in einem fortgeschrittenen Stadium treten Miktionsbeschwerden und Schmerzen auf. Bei möglichen Knochenmetastasen kann es ebenso zu Schmerzen kommen [6, 11].

Diagnose: rektale Untersuchung, PSA, Biopsie

Die Diagnose wird durch eine rektale Tastuntersuchung, Blutuntersuchung (Bestimmung des Prostata-spezifischen (PSA)-Wertes) sowie eine Stanzbiopsie der Prostata gestellt [11].

Therapie: OP, Radiotherapie, Hormontherapie

Die Therapie ist abhängig vom Krankheitsstadium und kann ein „Aktives Überwachen“ bzw. „Abwartendes Beobachten“, eine chirurgische Entfernung der Prostata (radikale Prostatektomie), eine Radiotherapie (perkutane Bestrahlung oder Brachytherapie) bzw. eine Hormontherapie umfassen [6, 11].

1.1.3 Leiomyome des Uterus

Der Uterus (Gebärmutter) liegt bei Frauen hinter der Harnblase und vor dem Mastdarm. Seitlich sind die Beckengefäße gelegen und unterhalb befindet sich der Beckenboden [12].

Mögliche Krankheitsbilder, den Uterus betreffend, sind beispielsweise Blutungsanomalien, entzündliche Krankheiten oder gutartige und bösartige Tumore (z.B. Korpus- und Zervixkarzinom) [7, 12, 13]. Für den vorliegenden Bericht sind lediglich Leiomyome (gutartige Tumore), auch Myome genannt, relevant.

Uterine Leiomyome sind rundliche Tumore, die ihren Ausgang von Muskel- bzw. Bindegewebszellen der Gebärmutter nehmen. Je nach Lokalisation in der Gebärmutterwand unterscheidet man subseröse, intramurale und submuköse Myome. Diese können solitär oder multipel auftreten. Aufgrund der postmenopausalen Verringerung des Östrogenspiegels verkleinern sich Myome nach den Wechseljahren wieder [12, 13].

Leiomyome des Uterus sind die häufigsten gutartigen Tumore der Frau [13]. Österreichische Daten zu Häufigkeiten und Verteilungen von Leiomyomen wurden nicht identifiziert. Allerdings wurden im Jahr 2010 ca. 900 Frauen mit gutartigen Tumoren der Gebärmutter oder Eierstöcke stationär aufgenommen [14]. Es ist außerdem davon auszugehen, dass Leiomyome bei zwei Dritteln aller Frauen westlicher Industrieländer ab dem 35. Lebensjahr auftreten. Vergleichbare Zahlen aus Deutschland, basierend auf bevölkerungsrepräsentativen Querschnittsstudien, belegen, dass bei knapp 30% der Frauen zwischen 40 und 70 Jahren Uterusmyome diagnostiziert wurden [13].

Die Ursachen von uterinen Leiomyomen sind nicht vollständig geklärt. Es scheinen jedoch Hormone, vor allem Östrogen und Progesteron, die Entstehung von Myomen zu begünstigen, denn diese treten fast ausschließlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auf. Weiters könnte das Auftreten von Myomen der Gebärmutter erblich bedingt sein [12, 13, 15].

Uterine Leiomyome verlaufen oftmals symptomlos. Wenn Symptome auftreten, können diese abnorme Regelblutungen, Harninkontinenz, Unterbauch- bzw. Rückenschmerzen oder Beschwerden beim Geschlechtsverkehr umfassen. Myome können aber auch zu Unfruchtbarkeit bzw. Fehlgeburten führen. Die Ausprägungen dieser Beschwerden sind meist unabhängig vom Ausmaß der Erkrankung [13].

Eine Behandlung von Myomen der Gebärmutter ist nur indiziert, wenn Beschwerden auftreten. Für die Behandlung von Myomen werden, abhängig von deren Lage, Anzahl und Größe, vorhandener Symptome, dem Alter der Patientin (gebärfähig oder nicht) sowie einem bestehenden Kinderwunsch verschiedene Ansätze verfolgt: medikamentös-hormonelle Therapien, organerhaltende Verfahren (z.B. offene-chirurgische oder laparoskopische/hysteroskopische Myomentfernung (Myomektomie)) oder die totale Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) [13, 16-18].

Uterus hinter Harnblase und vor Darm

Krankheitsbilder: Blutungsanomalien, Entzündungen, Tumore

uterine Leiomyome sind rundliche Tumore

Häufigkeit:

Ö: unbekannt

D: ca. 30% aller Frauen im gebärfähigen Alter haben Leiomyome des Uterus

begünstigende Faktoren: Hormone, erbliche Faktoren

Verlauf meist asymptomatisch, kann zu Unfruchtbarkeit und Fehlgeburten führen

Therapie: medikamentös, (organerhaltende) OP

1.2 Beschreibung der Leistung

**RFA: minimal-invasives
Tumorablations-
verfahren**

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 RFA (RFA) immer mehr durch
[19].

**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 Anwen-
dung bei der Behandlung weiterer solider – sowohl primärer als auch sekun-
därer - Tumore, z.B. der Lunge, des Knochens oder der Niere. Gegen-
wärtig gilt die RFA hauptsächlich als alternative Intervention zur chirurgi-
schen Resektion, beispielsweise bei inoperablen Tumoren (aufgrund der
Tumorlokalisation, eines schlechten Allgemeinzustandes des Patienten/ der
Patientin oder aufgrund von Begleiterkrankungen) oder bei Ablehnung ei-
ner chirurgischen Resektion seitens der PatientInnen [20-22].

**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 Magnetresonanztomogra-
fie (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 Ge-
gensatz dazu sind bei bipolaren Ablationselektroden keine externen Neut-
ralelektroden erforderlich, weil der Stromfluss ausschließlich an der Son-
denspitze zwischen zwei getrennten Elektroden erfolgt. Die elektrische
Energie wird durch Oszillation in thermische Energie (je nach Bedarf zwi-
schen 40 und 100°C) an der Spitze der Nadelelektrode umgewandelt, welche
eine Erhitzung des Gewebes bewirkt, die schließlich zu einer Koagulations-
nekrose 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 Sicherheits-
randes von 1 cm) empfohlen. Läsionen von mehr als 7 cm können nur durch
Neusetzen der Elektrode erreicht werden, wobei dabei die Gefahr steigt, dass
angrenzende Organe oder Gewebe zerstört werden [22-25].

**...was zur
Koagulationsnekrose
führt**

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

Nachteile der manuellen Elektrodenpositionierung umfassen das Fehlen ei-
ner 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 Me-
thoden entwickelt: die Stereotaxie und Robotik. Bei der stereotaktischen
(robotergestützten) Radiofrequenzablation (SRFA) erfolgt die Platzierung
der Elektrode auf Basis einer dreidimensionalen Pfadplanung mittels rah-

menloser¹ 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 [19, 26].

Der Prozess der Ablation nimmt ca. 10-30 Minuten (je nach Tumorgöße und -lage auch mehr oder weniger) in Anspruch. Nach dem Eingriff werden die PatientInnen für gewöhnlich mindestens eine Nacht im Krankenhaus aufgenommen und überwacht [22, 23, 25].

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 [22, 25].

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.

Ablationsprozess dauert ca. 10-30 Minuten

neben technischen, auch personelle Ressourcen von Nöten

Erfolg der RFA hängt von vielen Faktoren ab

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 (LeVeen™ Needle Electrodes, Soloist™ Single Needle Electrode)

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

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

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

1.3.1 Nierenzellkarzinom

RFA relativ neu
kleine Tumore und/oder
inoperable PatientInnen

Die RFA wird erst seit einigen Jahren zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen eingesetzt [27-29]. Die RFA stellt als minimal-invasive Methode eine Alternative zur chirurgischen Resektion bei Tumoren im klinischen Stadium T1² (Tumor ≤7cm und beschränkt auf die Niere) und/oder PatientInnen mit schweren Begleiterkrankungen dar, die für eine chirurgische Therapie nicht in Frage kommen [2, 30].

therapeutisches Ziel
abhängig von Indikation

Das therapeutische Ziel der RFA bei PatientInnen mit Nierenzellkarzinomen ist abhängig von der Indikation: Eine Ablation mit kurativer Zielsetzung ist nur in frühen Stadien, also bei lokal begrenzten Tumoren ohne Lymphknotenmetastasierung oder Tumorausbreitung in die Nierenvene, möglich [2, 31]. Bei Tumoren in fortgeschrittenen Stadien ist das therapeutische Ziel vielmehr palliativ und liegt in der Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität [31].

weitere Alternative
Behandlungsmethoden:
Kryotherapie, HIFU,
Mikrowellen- und
Laserablation

Eine weitere alternative Behandlungsoption beim Nierenzellkarzinom ist die Kryotherapie. Andere - experimentelle – minimal-invasive Ablationsverfahren für das Nierenzellkarzinom umfassen die Mikrowellenablation, die Laserablation sowie hochintensiven, fokussierten Ultraschall (HIFU) [30].

1.3.2 Prostatakarzinom

RFA nicht relevant,
keine Informationen

Die RFA dürfte zur Behandlung des Prostatakarzinoms keine Rolle spielen, hier kommen vorwiegend andere experimentelle Therapieverfahren, wie z.B.

² Lt. TNM-Klassifikation: T=lokale Tumorausbreitung,
N=Lymphknotenmetastasierung, M=systemische Metastasierung

hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) oder Kryochirurgie, zum Einsatz [10, 11].

Dementsprechend konnten auch keine Informationen über Indikationen und therapeutisches Ziel der RFA beim Prostatakarzinom identifiziert werden.

1.3.3 Leiomyome des Uterus

Die RFA findet seit einigen Jahren zur Behandlung von uterinen Leiomyomen Anwendung [32]. Diese stellt eine minimal-invasive Alternative zu chirurgischen Eingriffen dar, da die offen-chirurgische Entfernung von Myomen mit einer nicht unerheblichen Morbidität verbunden ist, vergleichbar mit jener der Entfernung der Gebärmutter. Die laparoskopische Myomentfernung hingegen ist mit weniger Schmerzen, einem kürzeren Spitalsaufenthalt sowie einer schnellen Rekonvaleszenz verbunden, allerdings ist hierbei vor allem die intraoperative Blutstillung eine Herausforderung [32].

Das therapeutische Ziel der RFA ist die lokale Tumorablation bei gleichzeitigem Erhalt des Uterus. Man erhofft sich durch die RFA weniger intra- und perioperative Komplikationen sowie eine schnellere Rekonvaleszenz.

Zu weiteren alternativen Behandlungsmöglichkeiten gehört z.B. die arterielle Embolisation.

RFA ist relativ neu

Alternative zur Chirurgie

lokale Tumorablation, Erhalt des Uterus

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 *Tumoren des Urogenitaltrakts* 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.

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

keine Informationen für urogenitale Tumore

Durchführung RFA kostet ca. 2.000 Euro pro PatientIn

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

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 Nierenzellkarzinomen (renal cell carcinoma), Prostatakarzinomen (prostate cancer) oder Leiomyomen des Uterus (uterine leiomyoma) die Radiofrequenzablation im Vergleich zur Standardtherapie wirksamer und sicherer im Hinblick auf Überleben, Rezidive, Lebensqualität, 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	Patients with - renal cell carcinoma - prostate carcinoma - uterine leiomyoma
Intervention	Radiofrequency ablation
Control	Standard of care
Outcomes	
Efficacy	Survival Recurrence 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	<p>Die systematische Literatursuche wurde vom 21. bis 28. Dezember 2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none">✿ Medline via Ovid (21.12.2011)✿ Embase (23.12.2011)✿ Cochrane CENTRAL (28.12.2011)
Literatursuche eingeschränkt auf klinische Studien	<p>Die systematische Suche wurde auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 144 bibliographische Zitate für das Nierenzellkarzinom, 79 Zitate für das Prostatakarzinom sowie 40 Zitate für uterine Myome vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.</p>
Industrieinfos	<p>Aus den von den Herstellern (Covidien und RITA Medical/AngioDynamics) bereitgestellten Informationen wurden weitere 6 Quellen für das Nierenzellkarzinom identifiziert, jedoch wurden keine weiteren Quellen für das Prostatakarzinom bzw. Myome des Uterus gefunden.</p>
Handsuche: SCOPUS und manuell	<p>Durch manuelle Handsuche und mittels SCOPUS wurden zusätzlich 64 Arbeiten für das Nierenzellkarzinom, 51 Arbeiten für das Prostatakarzinom sowie 35 Arbeiten für uterine Myome identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 208 für das Nierenzellkarzinom, 130 für das Prostatakarzinom sowie 75 für uterine Myome erhöhte.</p>

2.4 Literatursuche und -auswahl Nierenzellkarzinom

Insgesamt standen 208 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 Abbildung 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche

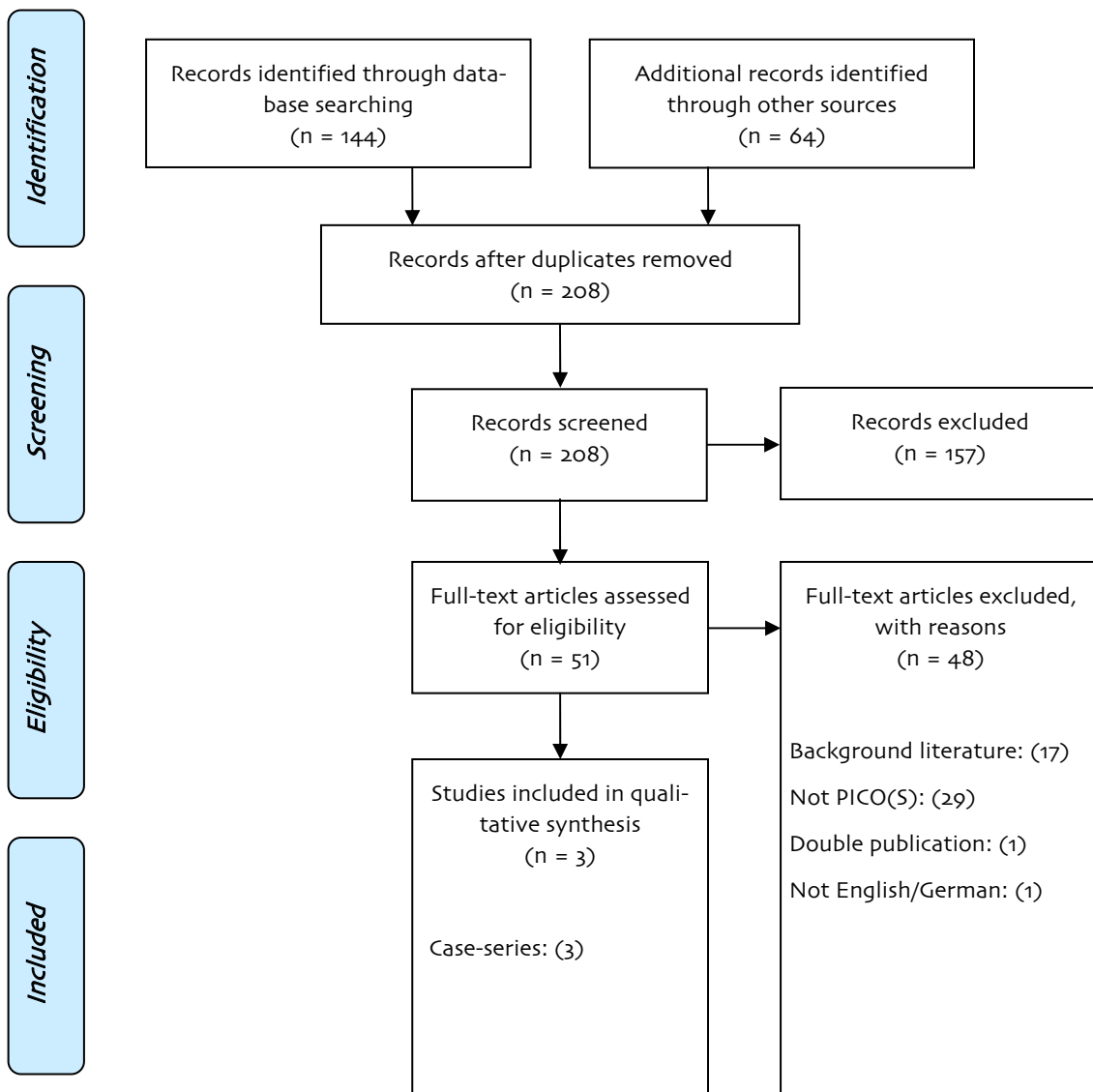


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) - Nierenzellkarzinom

2.5 Literatursauswahl Prostatakarzinom

Literatursauswahl

Insgesamt standen 130 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 Abbildung 2.5-1 dargestellt:

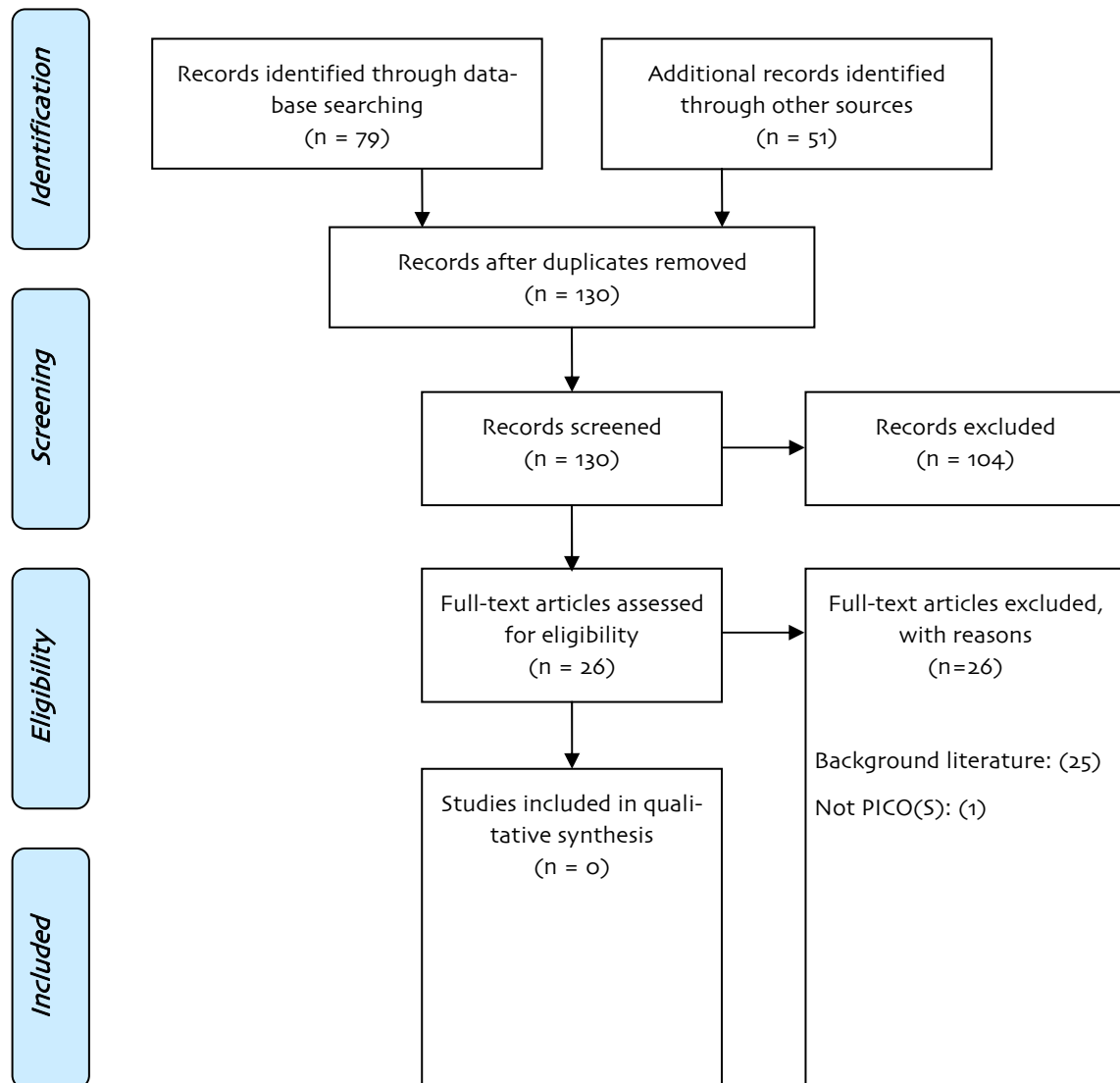


Abbildung 2.5-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) - Prostatakarzinom

2.6 Literatursuche und -auswahl Leiomyme des Uterus

Insgesamt standen 75 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 Abbildung 2.6-1 dargestellt:

Literatursuche

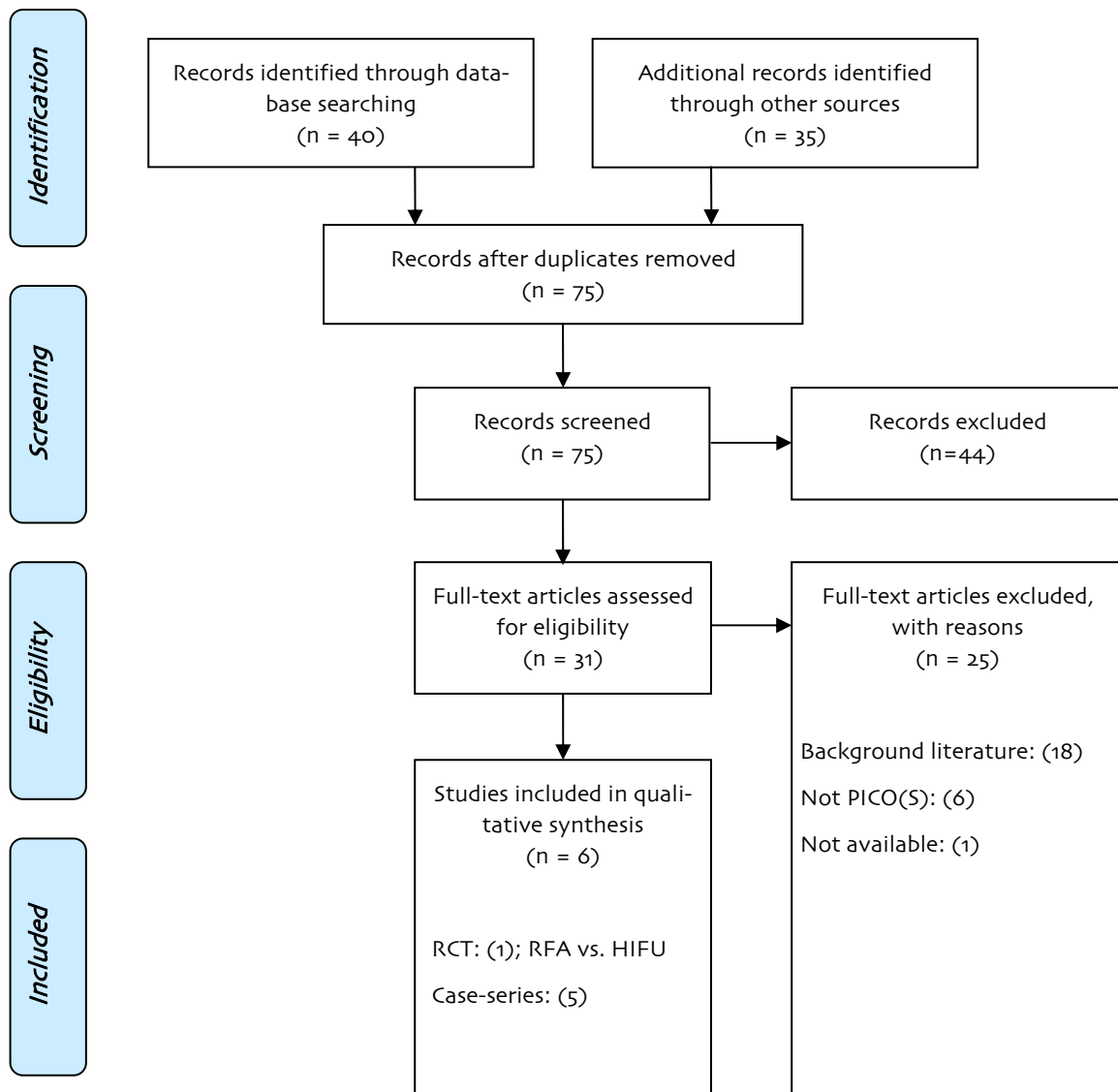


Abbildung 2.6-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) - Leiomyme des Uterus

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 [33].

**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 [34-36], wurden die AutorInnen per E-Mail kontaktiert. Bei Ausbleiben einer Antwort wurden die Studien von den AutorInnen der vorliegenden Übersichtsarbeit erneut begutachtet und anschließend konsensuell ein- oder ausgeschlossen. In diesem Fall wurde eine Studie, welche die RFA zur Behandlung von malignen Nierentumoren evaluierte, ausgeschlossen [36]. Des Weiteren wurde eine prospektive Studie der RFA zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen aus dem Jahr 2006 ausgeschlossen [37], da dieselben PatientInnen in einer weiteren Publikation dieser Studiengruppe aus dem Jahr 2010 inkludiert worden waren, welche in die vorliegende Übersichtsarbeit eingeschlossen wurde [28].

**Kontaktieren der
AutorInnen bei nicht
eindeutig prospektiven
Studien**

4.1.1 Nierenzellkarzinom

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen keine randomisierten kontrollierten bzw. nicht randomisierten, kontrollierten Studien vor. Daher wurde auf prospektive Fallserien mit einer Mindestzahl von 20 PatientInnen zurückgegriffen. Somit beschränkt sich die beste verfügbare Evidenz auf eine prospektive (unkontrollierte) Fallserie [29] und zwei prospektive Datenbanken [27, 28].

**keine (randomisierten)
kontrollierten Studien;

beste verfügbare
Evidenz: 1 Fallserie + 2
Datenbanken**

wichtige Endpunkte für Wirksamkeit	<p>Die Studiencharakteristika und Outcomes der ausgewählten Einzelstudien sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst. Folgende <i>wichtige</i> Endpunkte zur <i>Wirksamkeit</i> wurden extrahiert:</p> <ul style="list-style-type: none">✿ Überlebensrate✿ Rezidivrate✿ Lebensqualität
wichtige Endpunkte für Sicherheit	<p>Folgende <i>wichtige</i> Endpunkte zur <i>Sicherheit</i> wurden extrahiert:</p> <ul style="list-style-type: none">✿ Komplikationen (schwerwiegende/geringfügige)✿ Mortalität✿ interventionsassoziierte Mortalität
entscheidende End- punkte für Wirksamkeit	<p>Die Evidenzprofile der Wirksamkeit und Sicherheit für die Empfehlung der RFA bei Nierenzellkarzinom sind in Tabelle 5-1 abgebildet. Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung wurden folgende <i>entscheidende</i> Endpunkte für die <i>Wirksamkeit</i> herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none">✿ Überlebensrate✿ Rezidivrate✿ Lebensqualität
entscheidende End- punkte für Sicherheit	<p>Weiters wurden als Evidenzgrundlage für die Empfehlung folgende <i>entscheidende</i> Endpunkte für die <i>Sicherheit</i> herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none">✿ Komplikationen (schwerwiegende/geringfügige)✿ interventionsassoziierte Mortalität

Tabelle 4.1-1: Results from case-series of radiofrequency ablation in renal cell carcinoma

Author, year, reference number	Tracy (2011) [28]	Wingo (2008) [27]	Onishi (2007) [29]
Country	US	US	JP
Sponsor	n/a	n/a	n/a
Intervention (Product; Company)	RFA (Rita Medical Systems model 1500; Angiodynamics, Queensbury, New York, US)	RFA (Rita Medical Systems model 1500; Fremont, California, US) or (CoolTip RFA system; ValleyLab/Tyco Healthcare, Boulder, Colorado, US)	RFA (n/a) or laparoscopic surgery
Comparator	none	none	none
Study design	prospective database	prospective database	prospective case series with 2 different interventions, consecutive
Number of pts	208	131	37 (RFA 20, laparoscopic surgery 17)
Inclusion criteria for RFA	pts with contrast-enhancing small renal masses ³ , generally <4 cm (with a few exceptions up to 5 cm), RFA as an alternative to observation or surgical extirpation	pts with contrast-enhancing small- to medium-sized (range 1-5 cm) renal masses	pts with T1a renal cell carcinoma and single kidney (n=7), renal dysfunction (n=3), risk of general anesthesia (cardiac and/or respiratory dysfunction, high age) (n=5), double cancer (n=2) and refusal of open or laparoscopic surgery (n=3)
Age of pts in yrs	Ø64±13 (range 18-84)	- total: Ø68	RFA: Ø66 (range 43-85) laparoscopic surgery: Ø53 ⁴ (range 35-75)
Men vs women (%)	n/a.	n/a	RFA: 75 vs 25 laparoscopic surgery: 71 vs 29
Tumor size (cm)	Ø2±1 (range 1-5)	- total: Ø3 (range 1-5)	RFA: 2+1 laparoscopic surgery: 3+1
Follow-up (months)	Ø27±23 (range 2-90)	Ø29	max. 6
Loss to follow-up, n (%)	n/a	n/a	n/a
Outcome			
Efficacy			
Overall survival rate (%)	85 at 5 yrs	n/a	n/a

³ Of 227 renal masses biopsied, 179 (79%) were renal cell carcinoma (histologic subtypes: clear cell 77%, papillary 20%, chromophobe 3%).

⁴ Mean age in the RFA group was significantly higher than in the laparoscopic surgery group (P=0.008).

Author, year, reference number	Tracy (2011) [28]	Wingo (2008) [27]	Onishi (2007) [29]
Recurrence, n (%)	recurrent RCC in 9 pts with biopsy-proven RCC ⁵ at ≤ 36 months	recurrent RCC in 4/41 (10) of endophytic tumors at 1 month	n/a
Quality of life ⁶	n/a	n/a	- RFA: before vs 6 months after procedure: n.s. - RFA vs laparoscopic surgery: n. s. during following up
Safety			
Overall complications, n (%)	n/a	major: 0 minor: - endophytic tumors: 8/41 (20) ⁷ of tumors - mesophytic tumors: 10/41 (24) ⁸ of tumors - exophytic tumors: 11/64 (17) ⁹ of tumors	major: 0 minor: n/a
Overall mortality, n (%)	1/160 (1) pts with biopsy-proven RCC	n/a	n/a
Procedure-related mortality, n (%)	n/a	n/a	n/a

n/a: not applicable; n.s.: not significant; pts: patients; RCC: renal cell carcinoma; RFA: radiofrequency ablation; vs: versus; yrs: years

3 Fallserien: 359 RFA-PatientInnen, 64-68 Jahre alt, Tumore 2-3 cm groß, Nachbeobachtung 27-29 Mo

In den drei Studien wurden insgesamt 376 TeilnehmerInnen eingeschlossen, von denen 359 mittels RFA behandelt wurden [27-29]. Die verbleibenden 17 PatientInnen erhielten eine laparoskopische radikale Nephrektomie [29]. Das Durchschnittsalter der PatientInnen lag zwischen 64 und 68 Jahren. Die Größe der behandelten Tumore betrug durchschnittlich 2-3 cm [27-29]. Die Nachbeobachtungszeit machte rund 27-29 Monate aus [27, 28] bzw. wurde in einer Studie mit max. 6 Monaten angegeben [29]. In keiner der Studien wurde die Anzahl der PatientInnen benannt, die der Nachbeobachtung verloren gingen (loss to follow-up).

1 Fallserie: 37 PatientInnen, kein Vergleich zw. RFA + OP

In einer Studie mit 37 TeilnehmerInnen gab es zwei verschiedene Interventionsgruppen. Eine Gruppe (n=20) wurde mittels RFA, die andere Gruppe (n=17) mittels laparoskopischer radikaler Nephrektomie behandelt. Es er-

⁵ Number of pts with biopsy-proven RCC is not stated

⁶ SF-36 including 8 domains (physical functioning, role-physical functioning, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role-emotional functioning and mental health)

⁷ including haematuria, urinary retention, lower extremity paraesthesia, flank bruising

⁸ complications not stated

⁹ complications not stated

folgte jedoch keine vergleichende Auswertung dieser beiden Interventionen [29].

Wirksamkeit

Überlebensrate

In einer Studie mit 208 PatientInnen wurde die 5-Jahres-Überlebensrate mit 85% angegeben [28].

5-Jahres-Überlebensrate: 85%

Rezidivrate

In zwei Studien, in denen insgesamt 339 PatientInnen mit RFA behandelt wurden, betrug die Rezidivrate in einer Studie mit 131 PatientInnen rund 10%, wobei sich diese Rate nur auf eine Subgruppe von Nierenzellkarzinomen (endophytische Tumore (n=41)) bezog [27]. In der zweiten Fallserie trat ein Rezidiv bei insgesamt 9 PatientInnen mit bioptisch nachgewiesenem Nierenzellkarzinom nach ≤ 36 Monaten auf, wobei jedoch die Gesamtzahl der PatientInnen mit bioptisch nachgewiesenem Nierenzellkarzinom unklar bleibt [28].

Rezidivrate: ca. 10% bei Subgruppe von Tumoren

Lebensqualität

In einer Fallserie mit 20 mit RFA behandelten PatientInnen zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität 6 Monate nach der RFA [29].

keine signifikante Verbesserung

Sicherheit

Komplikationen

In zwei Studien, mit insgesamt 148 PatientInnen, traten keine *schwerwiegenden* Komplikationen auf [27, 29].

schwerwiegend: 0

Geringfügige Komplikationen, wie Hämaturie, Harnstau, Parästhesien der unteren Extremitäten und lokale Hämatomate, wurden bei 17-24% der Behandelten einer Studie mit 131 PatientInnen beobachtet [27].

geringfügig: ca. 17-24%

Interventionsassoziierte Mortalität

Keine Evidenz.

keine Evidenz

4.1.2 Prostatakarzinom

Zur Beantwortung der Fragestellung konnten weder randomisierte kontrollierte Studien, noch nicht randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert werden. Weiters wurden auch keine prospektiven Fallserien mit mindestens 20 Patienten identifiziert. Es wurde lediglich eine Fallserie aus dem Jahr 2005 gefunden, in der 11 Patienten mit Prostatakarzinom mittels RFA behandelt wurden. Diese entsprach jedoch nicht den Einschlusskriterien und wurde daher ausgeschlossen [38].

keine Studien identifiziert

Dadurch können keine Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung des Prostatakarzinoms getroffen werden.

keine Aussagen möglich

4.1.3 Leiomyome des Uterus

1 RCT: RFA vs. HIFU (experimentell)	Zur Beantwortung der Fragestellung liegen weder randomisierte kontrollierte noch nicht randomisierte, kontrollierte Studien vor. Es konnte zwar eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert werden [39], diese verglich jedoch die RFA zur Behandlung von uterinen Myomen mit hochintensivem, fokussierten Ultraschall (HIFU), was ebenso einer experimentellen Behandlungsmethode entspricht. Daher wurde auf prospektive Fallserien mit einer Mindestzahl von 20 Patientinnen als beste verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
prospektive Fallserien als beste verfügbare Evidenz	
beste verfügbare Evidenz: 1 RCT, 5 Fallserien	Die beste verfügbare Evidenz beschränkt sich somit auf eine randomisierte kontrollierte Studie [39] und 5 prospektive (unkontrollierte) Fallserien [40-44]. Die randomisierte kontrollierte Studie wurde zwar eingeschlossen [39], jedoch wurden in der Evidenztabelle (siehe Tabelle 5-2) nur jene Patientinnen berücksichtigt, welche mit RFA behandelt worden waren.
wichtige Endpunkte für Wirksamkeit	Die Studiencharakteristika und Endpunkte der ausgewählten Einzelstudien sind in Tabelle 4.1-2 zusammengefasst. Folgende <i>wichtige</i> Endpunkte zur <i>Wirksamkeit</i> wurden extrahiert: <ul style="list-style-type: none">✿ Reduktion des Tumor-/Uterusvolumens✿ Lebensqualität✿ Symptome
wichtige Endpunkte für Sicherheit	Folgende <i>wichtige</i> Endpunkte zur <i>Sicherheit</i> wurden extrahiert: <ul style="list-style-type: none">✿ Komplikationen (schwerwiegende / geringfügige / Schmerzen)✿ Re-Operationen✿ interventionsassoziierte Mortalität
entscheidende Endpunkte für Wirksamkeit	Die Evidenzprofile der Wirksamkeit und Sicherheit für die Empfehlung der RFA bei uterinen Leiomyomen sind in Tabelle 5-2 abgebildet. Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung wurden folgende <i>entscheidende</i> Endpunkte für die <i>Wirksamkeit</i> herangezogen: <ul style="list-style-type: none">✿ Lebensqualität✿ Symptome
entscheidende Endpunkte für Sicherheit	Weiters wurden als Evidenzgrundlage für die Empfehlung folgende <i>entscheidende</i> Endpunkte für die <i>Sicherheit</i> herangezogen: <ul style="list-style-type: none">✿ Komplikationen (schwerwiegende / geringfügige / Schmerzen)✿ Re-Operationen✿ interventionsassoziierte Mortalität

Tabelle 4.1-2: Results from randomised controlled trials and case-series of radiofrequency ablation in uterine myomas

Author, year, reference number	Meng (2010) [39]	Garza Leal (2011) [43]	Lee (2010) [40] ¹⁰	Cho (2008) [44] ⁸	Ghezzi (2007) [42]	Kim (2007) [41]
Country	CN	MX, US	KR	KR	IT	US
Sponsor	n/a.	Halt Medical (BBL is a co-founder and shareholder of Halt Medical; JGGL received financial support for the study)	n/a	n/a	n/a	n/a
Intervention (Pro-duct; Company)	RFA (Valleylab Cool-Tip™ RF Ablation System; Valleylab/Tyco Healthcare Group, Boulder, Colorado, US)	RFA (Halt 2000 RFA System; Halt Medical, Inc. Livermore, California, US)	RFA (RF Medical System, M-1004; n/a)	RFA (RF Medical System, M-1004; n/a)	RFA (model 1500, Rita Medical System, Mountain View, California, US)	RFA (model 1500X; Rita Medical Systems, Inc., Mountain View, California; or model RF 3000; Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, US) following uterine artery embolisation using 500- to 700-µm trisacryl gelatin microspheres (Embosphere; BioSphere Medical, Rockland, Massachusetts, US)
Comparator	high-intensity focused ultrasound (HIFU); experimental procedure	none	none	none	none	none
Study design	RCT	prospective case series	prospective case series	prospective case series	prospective case series	prospective case series, consecutive
Number of pts	100 (I vs C: 50 vs 50)	31	58	153	25	35
Inclusion criteria	premenopausal women, up to 3 fibroids, refusal of surgery	premenopausal women with symptomatic myoma, up to 6 myomas, ≤6cm in diameter	premenopausal women with symptomatic single submucosal myoma, up to 3 fibroids of any size, refusal of surgery/uterine artery embolisation	premenopausal women with symptomatic uterine myoma or recently growing myoma, up to 3 myomas of any size, refusal of surgery	premenopausal women over 40 yrs with symptomatic intramural uterine myoma, up to 3 myomas, refusal of surgery	women with symptomatic uterine leiomyomata, at least one large subserosal and/or intramural uterine leiomyoma >5cm in diameter
Age of pts in yrs	I vs C: Ø39±6 (range 28–48) vs Ø36±6 (range 26–47)	Ø40±6	Ø45 (range 42–51)	Ø43±4	median 42 (range 40–50)	Ø44±6

¹⁰ Lee et al (2010) and Cho et al (2008) partly included the same patient population.

Author, year, reference number	Meng (2010) [39]	Garza Leal (2011) [43]	Lee (2010) [40] ¹⁰	Cho (2008) [44] ⁸	Ghezzi (2007) [42]	Kim (2007) [41]
Tumor location, n (several tumors/patient)	I vs C: intramural (46 vs 45) submucosal (9 vs 16) subserosal (15 vs 7)	submucosal 8 intramural 46 subserosal 22	submucosal leiomyoma in all pts	n/a	- of dominant myoma: posterior 12 (48%) anterior 9 (36%) fundal 4 (16%)	subserosal and/or intramural uterine leiomyoma in all pts
Tumor size (cm)	I vs C: Ø5±1 (range 2-8) vs Ø5±1 (range 2-8)	range 1-10	Ø5±2 (range 3-8)	Ø5±2 (initial size of dominant myoma)	median 5 (range 3-9) (initial size of dominant myoma)	>5
Follow-up (months)	n/a	12	6	18	median 24 (range 12-36)	6
Loss to follow-up, n (%)	n/a	12/31 (39) at 12 months	0	14/153 (9)	16/25 (64) at 36 months	0
Outcome						
Efficacy						
Tumor/uterine volume reduction	- complete ablation: RFA: in 45/50 pts (90%) HIFU: in 29/50 pts (58%)	- uterine volume (cm ³): Ø194±106 preoperative vs Ø113±54 at 12 months, (in 19/31 (61%) of pts), P=0.006 - reduction rate of uterine volume: 74% (14/19 pts) at 12 months	- reduction rate: 81±22% at 6 months	- tumor volume (cm ³): Ø65 preoperative vs Ø19 at 18 months -reduction rate of dominant tumor: 73% at 18 months	- tumor volume (cm ³): Ø77 preoperative vs Ø14 at 24 months (in 18/25 (72%) of pts) - reduction rate: 79% at 24 months	- tumor volume (cm ³) of all treated leiomyomata: Ø507±517 preoperative vs Ø221±275 after treatment - volume reduction (cm ³): Ø287 (57%) at N/A, P=0.0015
Quality of life score ¹¹ (baseline vs postoperative)	n/a	Ø60±23 vs Ø98±3 at 12 months, P<0.05	Ø49±15 vs Ø98±4 at 18 months	Ø59±16 vs Ø85±11 at 18 months	median 63 vs median 100 at 24 months (in 18/25 (72%) of pts)	n/a
Symptom score ¹² (pre- vs post-RFA)	n/a	Ø44 vs Ø6 at 12 months - decreased by 82% (95% CI: 71, 93) from baseline to 12 months, P<0.05	Ø71±8 vs Ø10±3 at 18 months	Ø49±11 vs Ø17±6 at 18 months	median 44 vs median 0 at 24 months (in 18/25 (72%) of pts)	- Ø55±24 vs Ø17±16 at 6 months - improvement in symptom severity score: Ø40±29 at 6 months, P<0.001

¹¹ using the UFS-QOL (Uterine Fibroids Symptom and Quality of Life questionnaire) score (higher scores indicate better quality of life)

Author, year, reference number	Meng (2010) [39]	Garza Leal (2011) [43]	Lee (2010) [40] ¹⁰	Cho (2008) [44] ⁸	Ghezzi (2007) [42]	Kim (2007) [41]
Safety						
Complications, n (%)	- major: 0 - minor ¹³ : RFA 17/50 (34) - pain: 3/50 (6) HIFU 9/50 (18) - pain: 6/50 (12)	- major: 1/31 (3) ¹⁴ - minor: 6/31 (19) ¹⁵ - pain: 4/31 (13)	- major: n/a - minor: n/a - postoperative pain: 44 (76) at 2h 12 (21) at 2-24h 2 (3) at 1-7 days	- major: 0 - minor: n/a - postoperative pain: 95 (62) at 2h 64 (42) at 2-24h 3 (2) at 1-7days	- major: 0 - minor: 0 - pain: 3/25 (12) ¹⁶	- major: 3/35 (9) ¹⁷ at 1-2 weeks - minor: 2/35 (6) ¹⁸ at 1-2 weeks - pain: n/a
Reoperation, n (%)	n/a	0	2/58 (3)	6/153 (4)	1/25 (4) after 1 yr	0
Procedure-related mortality, n (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

HIFU: High-Intensity Focused Ultrasound; I vs C: intervention group versus control group; n/a: not applicable; pts: patients; RCT: randomised controlled trial; RFA: radiofrequency ablation; vs: versus; yrs: years

¹² using the UFS-QOL (Uterine Fibroids Symptom and Quality of Life questionnaire) score (higher scores indicate greater symptom severity)

¹³ including low fever, lower abdominal pain and fluid in pelvic cavity

¹⁴ including abdominal wall vascular injury

¹⁵ including abdominal pain, urinary tract infection

¹⁶ mild abdominal pain

¹⁷ required readmission

¹⁸ including delayed drainage and urinary tract infection

1 RCT (RFA vs. HIFU)
und 6 Fallserien: 352
RFA-Patientinnen, 39-
45 Jahre alt, Tumore
1-10 cm groß, Follow-up
6-24 Mo, Drop-out Rate
bis 64%

Die 6 eingeschlossenen Studien umfassten insgesamt 402 Teilnehmerinnen, von denen 352 mit RFA [39-44] und die verbleibenden 50 mit HIFU behandelt wurden [39]. Das Durchschnittsalter der RFA-Patientinnen lag zwischen 39 und 45 Jahren. Die Größe der behandelten Tumore betrug durchschnittlich 5 cm, variierte jedoch zwischen 1 und 10 cm [39-44]. Die Nachbeobachtungszeit wurde in 5 Studien angegeben und war 6-24 Monate. Während dieser Zeit gingen 0-64% der Patientinnen der Nachbeobachtung verloren (loss to follow-up) [40-44].

Wirksamkeit

Lebensqualität

in 4 Studien
Verbesserung der
Lebensqualität

In 4 Fallserien mit 267 Patientinnen zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mittels UFS-QOL Score (0-100: höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität), von rund 49-63 Punkten vor der RFA auf durchschnittlich 85-100 Punkte 12-24 Monate nach der Behandlung [40, 42-44].

Symptome

in 5 Studien
Verbesserung der
Symptome

In 5 Fallserien mit 302 Patientinnen reduzierte sich der Schweregrad der Symptome auf dem UFS-QOL Score (0-100: höhere Werte stehen für eine stärkere Ausprägung der Symptome) von durchschnittlich 44-71 vor der RFA auf rund 0-17 6-24 Monate nach der Intervention [40-44].

Sicherheit

Komplikationen

schwerwiegende
Komplikationen: in 5
Studien in 0-9% der
Fälle

In 5 Studien (1 RCT, 4 Fallserien) mit insgesamt 294 mit RFA behandelten Patientinnen traten in 0-9% der Fälle *schwerwiegende* Komplikationen, wie Bauchwandgefäßverletzungen und weitere unerwünschte Ereignisse, die eine erneute Spitalsaufnahme erforderten, auf [39, 41-44]. Der Erhebungszeitpunkt wurde nur in einer Studie genannt (9% schwerwiegende Komplikationen 1-2 Wochen nach RFA) [41].

geringfügige
Komplikationen: in 4
Studien in 0-34% der
Fälle

Geringfügige Komplikationen wurden in 4 Studien (1 RCT, 3 Fallserien) mit 141 Behandelten erhoben und variierten von 0 bis 34% [39, 41-43]. In einer Fallserie, in der der Erhebungszeitpunkt mit 1-2 Wochen nach der RFA angegeben wurde, betrug diese Rate 6% [41], in allen anderen Studien verbleibt der Erhebungszeitpunkt unklar [39, 42, 43].

Schmerzen

Schmerzen: in 5 Studien
in 2-13% der Fälle

In 5 Studien (1 RCT, 4 Fallserien) mit 317 Patientinnen traten bei 2-13% Schmerzen auf, wobei der Erhebungszeitpunkt nur in zwei Fallserien mit 1-7 Tage(n) nach der RFA genannt wurde und zu diesem Zeitpunkt rund 2-3% betrug [40, 44].

Re-Operation

Re-Operation: in 5
Studien in 0-4% der
Fälle

In 5 Fallserien mit 302 Behandelten war bei 0-4% der Patientinnen eine Re-Operation (erneute RFA) notwendig [40-44]. In einer Studie, in der rund 4% der Behandelten erneut operiert werden musste, wurde der Erhebungszeitpunkt mit 1 Jahr angegeben [42].

Interventionsassoziierte Mortalität

Mortalität: keine Evi-
denz

Keine 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.¹⁹ 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 den Tabellen 5-1 (RFA bei Nierenzellkarzinomen) und 5-2 (RFA bei uterinen Leiomyomen) dargestellt. Nachdem für die RFA beim Prostatakarzinom keine Evidenz identifiziert werden konnte, entfällt auch die Darstellung der Evidenztabelle in diesem Kapitel.

Ingesamt ist die Qualität der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der RFA bei

- ✿ *Nierenzellkarzinomen*: sehr niedrig,
- ✿ *Leiomyomen des Uterus*: sehr niedrig.

Für die Effektivität und Sicherheit der RFA beim *Prostatakarzinom* fehlt jegliche Evidenz.

**Qualität der Evidenz
nach GRADE**

**sehr niedrige Qualität
der Evidenz**

¹⁹ 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 in renal cell carcinoma

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
Outcome: overall survival rate							
1/208	case series	serious limitations	only one trial	direct	85% at 5 yrs	sparse data	very low
Outcome: recurrence rate							
2/339	case series	serious limitations	no important inconsistency	direct	10% at 1 month ²⁰	lack of precise data, sparse data	very low
Outcome: quality of life							
1/20	case series	serious limitations	only one trial	direct	score: SF-36 no significant improvement at 6 months compared to baseline	lack of precise data; sparse data	very low
Safety							
Outcome: overall complications (major)							
2/151	case series	serious limitations	no important inconsistency	direct	0% at n/a	sparse data	very low
Outcome: overall complications (minor)²¹							
1/131	case series	serious limitations	only one trial	direct	17-24% at n/a	lack of precise data; sparse data	very low
Outcome: mortality (procedure-related)							
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

²⁰ refers to 41 endophytic tumors in one case series only; in the second case-series recurrent RCC occurred in 9 pts with biopsy-proven RCC at ≤36 months of follow-up, however, the total number of pts with biopsy-proven RCC remains unclear.

²¹ including haematuria, urinary retention, lower extremity paraesthesia, flank bruising

Tabelle 5-2: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation in uterine myoma

	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
Outcome: quality of life²²							
4/267	case series	serious limitations	no important inconsistency	direct	Ø49-63 at baseline Ø85-100 at 12-24 months	sparse data	very low
Outcome: symptom score²³							
5/302	case series	serious limitations	no important inconsistency	direct	Ø44-71 at baseline Ø0-17 at 6-24 months	no	very low
Safety							
Outcome: overall complications (major)²⁴							
5/294	1 RCT ²⁵ , 4 case series	RCT: serious limitations ²⁵ , case series: serious limitations	no important inconsistency	direct	0-9% at n/a ²⁶	lack of precise data; sparse data	RCT: very low ²⁵ , case series: very low
Outcome: overall complications (minor)²⁷							
4/141	1 RCT ²⁵ , 3 case series	RCT: serious limitations ²⁵ , case series: serious limitations	important inconsistency	direct	0-34% at n/a ²⁸	lack of precise data; sparse data	RCT: very low ²⁵ , case series: very low
Outcome: pain							
5/317	1 RCT ²⁵ , 4 case series	RCT: serious limitations ²⁵ , case series: serious limitations	important inconsistency	direct	2-13% at n/a ²⁹	no	RCT: very low ²⁵ , case series: very low
Outcome: reoperation							
5/302	case series	serious limitations	no important inconsistency	direct	0-4% at n/a ³⁰	no	very low
Outcome: mortality (procedure-related)							
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

²² score: 0-100 (0=worst; 100=best)

²³ score: 0-100 (higher scores indicate greater symptom severity)

²⁴ including abdominal wall vascular injury and readmission

²⁵ RCT comparing RFA with high-intensity focussed ultrasound (HIFU), which is an experimental procedure as well; therefore, the evidence is downgraded to very low quality and only patients who received RFA are included in the analysis

²⁶ 9% at 1-2 weeks in one study; follow-up not stated in remaining studies

²⁷ including low fever, lower abdominal pain, fluid in pelvic cavity, pain, urinary tract infection and delayed drainage

²⁸ 6% at 1-2 weeks in one study; follow-up not stated in remaining studies

²⁹ 2-3% at 1-7 days in two studies; follow-up not stated in remaining studies

³⁰ 4% at 1 year in one study; follow-up not stated in remaining studies

6 Diskussion

6.1 Nierenzellkarzinom

Die RFA stellt eine relativ neue, minimal-invasive Methode zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen dar. Diese kann bei Tumoren in einem frühen Stadium mit einer Größe von bis zu 7cm, die auf die Niere beschränkt sind – also weder Lymphknotenmetastasen, noch Fernmetastasen aufweisen – mit kurativer Zielsetzung durchgeführt werden. Des Weiteren kann die RFA bei PatientInnen mit schweren Begleiterkrankungen, die für eine chirurgische Therapie nicht in Frage kommen, zur Anwendung kommen [2, 30].

In Abwesenheit (randomisierter) kontrollierter Studien wurden in die vorliegende Übersichtsarbeit als beste verfügbare Evidenz drei unkontrollierte Studien eingeschlossen [27-29], die prospektiv durchgeführt worden waren, wobei es sich bei einer Studie um eine Fallserie [29] und bei den anderen zwei um prospektive Datenbanken handelte [27, 28]. In einer Fallserie wurde zwar 17 PatientInnen mittels laparoskopischer Nephrektomie behandelt, die Ergebnisse jedoch nicht mit jenen der RFA-Gruppe mit 20 PatientInnen verglichen, sondern vielmehr Vorher-Nachher-Ergebnisse für beide Gruppen separat präsentiert [29].

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden die in den Fallserien erhobenen (PatientInnen-relevanten) Wirksamkeitsendpunkte vollständigshalber in der Evidenztabelle dargestellt, allerdings kann die Wirksamkeit einer Intervention ausschließlich im direkten Vergleich zu einer Kontrollintervention erhoben werden. In einer der Studien wurden PatientInnen mit Tumoren zwischen 1 und 5 cm Größe mittels RFA behandelt. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach der RFA wurde mit 85% angegeben [28] und ist damit geringer als die allgemein beschriebene 5-Jahre-Überlebensrate beim Nierenzellkarzinom im klinischen Stadium I (Tumor bis zu 7 cm, beschränkt auf die Niere) von 96% [2]. Hier stellt sich die Frage, ob sich die RFA nachteilig auf das Überleben auswirken könnte. Kleine Nierenzellkarzinome bis zu einer Größe von 4 cm, die auf die Niere beschränkt sind und heutzutage im Rahmen verschiedener bildgebender Verfahren (z.B. Computertomografie) häufig zufällig entdeckt werden, könnten nämlich auch lediglich aktiv überwacht („*active surveillance*“) werden [2]. Die Rezidivrate wurde nur in einer Studie für eine Subgruppe von Tumoren suffizient angegeben und betrug 10% [27]. In internationalen Leitlinien wird beschrieben, dass die tumorspezifischen Überlebensraten geringer [30] und die lokalen Rezidivraten nach der RFA höher sind [2] als nach einer chirurgischer Resektion. Lebensqualitätsparameter wurden nur bei 20 PatientInnen einer Studie erhoben und unterschieden sich nicht signifikant vor bzw. 6 Monate nach der RFA [29].

Laut den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien scheint die RFA wenige unerwünschte Ereignisse zu verursachen. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen im Zusammenhang mit RFA auf, in bis zu einem Viertel der PatientInnen wurden jedoch geringfügige Komplikationen, wie Hämaturie, Harnstau, Parästhesien und lokale Hämatome, beobachtet [27]. In Bezug auf RFA-assoziierte Todesfälle fehlt jegliche Evidenz.

RFA: minimal-invasive, thermale Ablation von Nierenzellkarzinomen

keine (R)CTs

beste verfügbare Evidenz: 3 prospektive Studien

kein Vergleich RFA vs. OP

Wirksamkeit:

5-Jahres-Überlebensrate: 85% nach RFA, generell 96%

tumorspezifische Überlebensrate nach RFA geringer als nach OP

lokale Rezidivrate nach RFA höher als nach OP

Komplikationen:

**- schwerwiegend: 0
- geringfügig: 17-24%**

**(R)CTs: RFA vs. OP bei
Nierenzellkarzinomen
im Frühstadium**

Für PatientInnen mit Nierenzellkarzinomen mit einer Größe von bis zu 7 cm, die auf die Niere beschränkt sind und bei denen die RFA in kurativer Absicht durchgeführt wird, sind (randomisierte) kontrollierte Studien der RFA im Vergleich zur chirurgischen Resektion (offen-chirurgisch bzw. laparoskopisch) unumgänglich, um den Stellenwert der RFA zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen im Frühstadium beurteilen zu können.

6.2 Prostatakarzinom

**RFA unbedeutend,
v.a. HIFU +
Kryochirurgie**

Für die Behandlung des Prostatakarzinoms dürfte die RFA keine Rolle spielen. Hier kommen vor allem andere experimentelle Therapieoptionen, wie hochintensiver, fokussierter Ultraschall (HIFU) oder Kryochirurgie, zum Einsatz [10, 11].

keine Evidenz

Es konnte lediglich eine Fallserie aus dem Jahr 2005 identifiziert werden, in welcher 11 Patienten mit Prostatakarzinom mittels RFA behandelt wurden [38]. Da diese jedoch nicht den Einschlusskriterien entsprach, wurde sie ausgeschlossen. Dementsprechend sind keine Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung des Prostatakarzinoms möglich.

6.3 Leiomyome des Uterus

**RFA: minimal-invasive
Alternative zur
chirurgischen Resektion**

Die RFA ist eine relativ neue Therapieoption von uterinen Leiomyomen und stellt eine minimal-invasive Alternative zur chirurgischen Resektion dar, die in Abhängigkeit vom gewählten Verfahren (Myomentfernung, Entfernung der Gebärmutter) und dem bevorzugten Zugang (offen-chirurgisch, laparoskopisch, hysteroskopisch) mit einer erheblichen Morbidität einhergehen kann [32]. Myome treten vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter auf und können nicht nur Symptome, wie Schmerzen, abnorme Regelblutung, etc. verursachen, sondern werden auch mit Unfruchtbarkeit und Frühgeburten in Zusammenhang gebracht.

**lokale Ablation, Erhalt
des Uterus**

Das Ziel der RFA ist die lokale Tumorablation bei gleichzeitigem Erhalt des Uterus. Es werden dadurch weniger intra- und perioperative Komplikationen sowie eine schnelle Rekonvaleszenz erhofft.

**beste verfügbare
Evidenz: 1 RCT, 5
Fallserien**

In die vorliegende Übersichtsarbeit wurden eine randomisierte kontrollierte Studie [39] und 5 prospektive (unkontrollierte) Fallserien [40-44] eingeschlossen [27-29]. Die identifizierte randomisierte kontrollierte Studie verglich jedoch die RFA zur Behandlung von uterinen Myomen mit hochintensivem, fokussiertem Ultraschall (HIFU), was ebenso einer experimentellen Behandlungsmethode entspricht. Daher wurde auf prospektive Fallserien mit einer Mindestzahl von 20 Patientinnen als beste verfügbare Evidenz zurückgegriffen.

**Wirksamkeit:
Verbesserung der
Lebensqualität;**

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden die in den Studien erhobenen (Patientinnen-relevanten) Wirksamkeitsendpunkte vollständigshalber in der Evidenztabelle dargestellt, allerdings kann die Wirksamkeit einer Intervention ausschließlich im direkten Vergleich zu einer Kontrollintervention erhoben werden. In vier bzw. fünf Studien zeigte sich konsistent über alle Studien hinweg eine Verbesserung der Lebensqualität bzw. eine Reduktion der Symptome nach 6-24 Monaten im Vergleich zu vor der RFA [40-44]. Zusätzlich weisen in den Studien erhobene *Surrogatparameter* (siehe Tabelle

**Reduktion der
Symptome**

4.1-2), die in den Evidenztabellen nicht berücksichtigt wurden, konsistent auf eine Reduktion des Tumolvolumens bzw. des Uterusvolumens durch die RFA hin [40-44]. Weitere entscheidende Wirksamkeitsendpunkte, wie z.B. Rezidivraten, wurden nicht erhoben.

Die RFA scheint bei der Behandlung von uterinen Myomen relativ sicher zu sein. So traten in 5 Studien mit 294 Patientinnen in bis zu 9% der Fälle schwerwiegende Komplikationen 1-2 Wochen nach der RFA auf. Dazu zählten Bauchwandgefäßverletzungen und erneute Spitalsaufnahmen [39, 41-44]. In den fünf beschriebenen Studien war die Rate schwerwiegender Komplikationen in 3 Studien gleich Null [39, 42, 44], in einer Studie war 1 von 31 (3%) Patientinnen betroffen [43] und in nur einer Studie mit 35 Patientinnen traten bei insgesamt 3 Frauen (9%) schwerwiegende Komplikationen auf [41]. Geringfügige Komplikationen, wie Fieber, Bauchschmerzen, Harnwegsinfektion, etc., traten in bis zu einem Drittel (0-34%) [39, 41-43] und Schmerzen bei 2-13% [39, 40, 42-44] der Behandelten auf. Eine erneute Operation war in bis zu 4 % der Patientinnen erforderlich [40-44]. Zur RFA-assoziierten Mortalität gibt es keine Evidenz.

Der Erfolg der RFA scheint von vielen Faktoren abzuhängen, wie 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. Eine Grundvoraussetzung wäre daher, die RFA ausschließlich in Zentren durchzuführen, die ein Mindestaufkommen von für die RFA infrage kommenden PatientInnen aufweisen können. Dadurch könnte auch die zur Erlangung der nötigen Expertise erforderliche Mindestanzahl an Interventionen pro interventionellem/r Radiologen/in gewährleistet werden.

Verkleinerung Tumor-/Uterusvolumen als Surrogatparameter

Komplikationen:
- **schwerwiegend: 0-9%, aber...**

- **9% in nur 1 Fallserie**
- **3% in 1 Fallserie**
- **0% in 3 Fallserien**

- **geringfügig: 0-34%**

Erfolg der RFA multifaktoriell

Durchführung in Zentren empfohlen

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 zur Behandlung von

- ✿ *Nierenzellkarzinom*
- ✿ *Leiomyomen des Uterus*

im Vergleich zur chirurgischen Resektion beurteilen zu können.

Für die RFA zur Behandlung des *Prostatakarzinoms* fehlt jegliche Evidenz.

Es wird empfohlen, die RFA ausschließlich in Zentren durchzuführen, die ein jährliches Mindestaufkommen von für die RFA infrage kommenden PatientInnen aufweisen können. Weiters wird eine prospektive Datenerhebung, idealerweise in Form (randomisierter) kontrollierter Studien (RFA im Vergleich zur chirurgischen Resektion) für diese Indikationen empfohlen.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov³¹ sind derzeit folgende Studien zur RFA beim Nierenzellkarzinom registriert:

Nierenzellkarzinom:

- ✿ NCT00891475: US; Fallserie; RFA bei (metastasierenden) Nierenzellkarzinom; 114 PatientInnen; geplante Fertigstellung Jänner 2011; derzeit PatientInnenrekrutierung
- ✿ NCT00006255: US; Fallserie; RFA bei primärem Nierenzellkarzinom, Lebermetastasen und in anderen soliden Organen; 17 PatientInnen; Studie beendet
- ✿ NCT00019955: US; Fallserie; RFA bei Nierenzellkarzinom; 63 PatientInnen; Studie beendet
- ✿ NCT00922948: US; nicht-randomisierte kontrollierte Studie; RFA und Kryoablation bei Nierenzellkarzinom; 20 PatientInnen; geplante Fertigstellung Oktober 2014; derzeit PatientInnenrekrutierung

Evidenz nicht ausreichend

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

dzt. registrierte Studien

³¹ Zugriff am 13.3.2012

Prostatakarzinom:

- ✿ [NCT01423006](#): US; Fallserie; RFA bei Prostatakrebs mit geringem Risiko; 60 Patienten; geplante Fertigstellung Juni 2014; derzeit Patientenrekrutierung

Leiomyome des Uterus:

- ✿ [NCT00874029](#): US; Fallserie; RFA bei uterinen Leiomyomen; 15 Patientinnen; geplante Fertigstellung Dezember 2012; Studie läuft weiter, Patientinnen werden nicht mehr rekrutiert
- ✿ [NCT01539187](#): MX, UK; Fallserie; RFA bei (großen) uterinen Leiomyomen; 48 Patientinnen; geplante Fertigstellung Dezember 2013; derzeit noch keine Patientinnenrekrutierung
- ✿ [NCT00584207](#): US; Fallserie, RFA bei uterinen Leiomyomen; 15 Patientinnen; Studie wurde abgebrochen
- ✿ [NCT00768742](#): CA; Fallserie, RFA bei uterinen Leiomyomen; 40 Patientinnen; Studie wurde abgebrochen
- ✿ [NCT01226290](#): MX, NL, UK; Fallserie; RFA bei uterinen Leiomyomen; 48 Patientinnen, geplante Fertigstellung September 2013; derzeit Patientinnenrekrutierung

**Evaluierung bei
Vorliegen von (R)CTs
empfohlen**

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

8 Literaturverzeichnis

- [1] Spornitz UM. Anatomie und Physiologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2004.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2012 Kidney Cancer. National Comprehensive Cancer Network 2012.
- [3] Statistik Austria. Niere (C64) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983. Statistik Austria, 2011.
- [4] Statistik Austria. Niere (C64) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983. Statistik Austria, 2011.
- [5] Hautmann R. Urologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2010.
- [6] Wolff J, Altwein JE. Prostatakarzinom. Berlin: Springer-Verlag 2004.
- [7] Frick H, Leonhardt H, Starck D. Spezielle Anatomie II. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1992.
- [8] Statistik Austria. Prostata (C61) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983. Statistik Austria 2011.
- [9] Statistik Austria. Prostata (C61) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983. Statistik Austria 2011.
- [10] European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2012 [cited 2012 March 12]; Available from: <http://www.uroweb.org/?id=217&tyid=1>
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 4.2011 Prostate Cancer. National Comprehensive Cancer Network 2011.
- [12] Löning T. Uterus. In: Doerr, Seifert, Uehlinger, eds. *Pathologie der weiblichen Genitalorgane III Band 20/III*. Heidelberg: Springer-Verlag 2001:151-64.
- [13] Jahn I, Eberle A, Niehues C. Heft 37 Gebärmuttererkrankungen. Berlin; 2007.
- [14] kein Autor. Harn- und Geschlechtsorgane. Leistungen und Diagnosen - Österreich 2010 [cited 2012 03/02]; Available from: <http://spitalskompass.at/LeistungenUndDiagnosen/Oesterreich>
- [15] No Autor. Harn- und Geschlechtsorgane. Leistungen und Diagnosen - Österreich 2010 [cited 2012 03/02/]; Available from: <http://spitalskompass.at/LeistungenUndDiagnosen/Oesterreich>
- [16] Stewart EA. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids). 2012 [cited 2012 03/07/]; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-of-uterine-leiomyomas-fibroids>
- [17] Hovsepian DM, Siskin GP, Bonn J, Cardella JF, Clark TWI, Lampmann LE, et al. Quality Improvement Guidelines for Uterine Artery Embolisation for Symptomatic Leiomyomata: Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe; 2004.
- [18] Chan SCS, Yuen PM, Lo LSF, Pun TC, Lam SK, Kwok PCH. HKCOG Guidelines. Hong Kong: Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
- [19] Bale R, Widmann G, Jaschke W. [Stereotaxy and robotics for ablation - toy or tool?]. *Radiologe*. 2012 Jan;52(1):56-62.
- [20] 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.

- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Mahnken AH, Tacke JA, Wildberger JE, Günther RW. Radiofrequenzablation zur Behandlung des Osteoid-Osteoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006;103(18):A1227-32.
- [25] Sommer OJ. Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2004;2:6.
- [26] Bale R, Widman G, Stoffner DIR. Stereotaxy: Breaking the limits of current radiofrequency ablation techniques. *European Journal of Radiology*. 2010;75:5.
- [27] Wingo MS, Leveillee RJ. Central and deep renal tumors can be effectively ablated: Radiofrequency ablation outcomes with fiberoptic peripheral temperature monitoring. *Journal of Endourology*. 2008;22(6):1261-7.
- [28] Tracy CR, Raman JD, Donnally C, Trimmer CK, Cadeddu JA. Durable oncologic outcomes after radiofrequency ablation: Experience from treating 243 small renal masses over 7.5 years. *Cancer*. 2010;116(13):3135-42.
- [29] Onishi T, Nishikawa K, Hasegawa Y, Yamada Y, Soga N, Arima K, et al. Assessment of health-related quality of life after radiofrequency ablation or laparoscopic surgery for small renal cell carcinoma: A prospective study with medical outcomes study 36-item health survey (SF-36). *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2007;37(10):750-4.
- [30] European Association of Urology. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2012 [cited 2012 March 12]; Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Renal_Cell_Carcinoma_LR%20II.pdf
- [31] Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA. Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology*. 2011;261(2):375-91.
- [32] Bergamini V, Ghezzi F, Cromi A, Bellini G, Zanconato G, Scarperi S, et al. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation: A new approach to symptomatic uterine myomas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;192(3):768-73.
- [33] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2009.
- [34] Ferakis N, Bouropoulos C, Granitsas T, Mylona S, Poulia I. Long-term results after computed-tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation for small renal tumors. *Journal of Endourology*. 2010 Dec;24(12):1909-13.
- [35] Veltri A, Calvo A, Tosetti I, Pagano E, Genovesio A, Virzi V, et al. Experiences in US-guided percutaneous radiofrequency ablation of 44 renal tumors in 31 patients: analysis of predictors for complications and technical success. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Sep-Oct;29(5):811-8.
- [36] Hiraoka K, Kawauchi A, Nakamura T, Soh J, Mikami K, Miki T. Radiofrequency ablation for renal tumors: our experience. *Int J Urol*. 2009;16:869-73.

- [37] Park S, Anderson JK, Matsumoto ED, Lotan Y, Josephs S, Cadeddu JA. Radiofrequency ablation of renal tumors: Intermediate-term results. *Journal of Endourology*. 2006;20(8):569-73.
- [38] Shariat SF, Raptidis G, Masatoschi M, Bergamaschi F, Slawin KM. Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer. *Prostate*. 2005 Nov 1;65(3):260-7.
- [39] Meng X, He G, Zhang J, Han Z, Yu M, Zhang M, et al. A comparative study of fibroid ablation rates using radio frequency or high-intensity focused ultrasound. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Aug;33(4):794-9.
- [40] Lee Y, Cho HH, Kim JH, Kim MR, Lew YO, Hwang S. Radiofrequency thermal ablation of submucosal leiomyoma: A preliminary report on health, symptom, and quality of life outcomes. *Journal of Gynecologic Surgery*. 2010;26(4):227-31.
- [41] Kim HS, Tsai J, Jacobs MA, Kamel IR. Percutaneous Image-guided Radiofrequency Thermal Ablation for Large Symptomatic Uterine Leiomyomata after Uterine Artery Embolization: A Feasibility and Safety Study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2007;18(1):41-8.
- [42] Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Scarperi S, Bolis P, Franchi M. Mid-term outcome of radiofrequency thermal ablation for symptomatic uterine myomas. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2007;21(11):2081-5.
- [43] Garza Leal JG, Hernandez Leon I, Castillo Saenz L, Lee BB. Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency volumetric thermal ablation of symptomatic uterine leiomyomas: feasibility study using the Halt 2000 Ablation System. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2011 May-Jun;18(3):364-71.
- [44] Cho HH, Kim JH, Kim MR. Transvaginal radiofrequency thermal ablation: A day-care approach to symptomatic uterine myomas. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008;48(3):296-301.

Anhang

Literatursuche Nierenzellkarzinom

Appendix 1: Search strategy for Cochrane Central (renal cell carcinoma)

Search Name: Radiofrequency Ablation for Renal Cell Carcinoma	
Save Date: 2011-12-28	
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 Carcinoma, Renal Cell explode all trees
#7	Renal Cell Ca*
#8	Renal Cell Tumor*
#9	Renal Cell Tumour*
#10	Renal Cell Neoplasm*
#11	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)
#12	(#5 AND #11)
#13	(#12)
0 Hits	

Appendix 2: Search strategy for Embase (renal cell carcinoma)

No.	Query Results	Results	Date
#15.	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 ('renal cell carcinoma' OR 'renal cell carcinomas' OR 'renal cell cancer' OR 'renal cell cancers' OR 'renal cell tumor' OR 'renal cell tumors' OR 'renal cell tumour' OR 'renal cell tumours' OR 'renal cell neoplasm' OR 'renal cell neoplasms') 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 'retro-	127	23 Dec 2011

	spective study'/de) AND 'human'/de		
#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 ('renal cell carcinoma' OR 'renal cell carcinomas' OR 'renal cell cancer' OR 'renal cell cancers' OR 'renal cell tumor' OR 'renal cell tumors' OR 'renal cell tumour' OR 'renal cell tumours' OR 'renal cell neoplasm' OR 'renal cell neoplasms') 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 'retrospective study'/de)	143	23 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 ('renal cell carcinoma' OR 'renal cell carcinomas' OR 'renal cell cancer' OR 'renal cell cancers' OR 'renal cell tumor' OR 'renal cell tumors' OR 'renal cell tumour' OR 'renal cell tumours' OR 'renal cell neoplasm' OR 'renal cell neoplasms')	470	23 Dec 2011
#12.	'renal cell carcinoma' OR 'renal cell carcinomas' OR 'renal cell cancer' OR 'renal cell cancers' OR 'renal cell tumor' OR 'renal cell tumors' OR 'renal cell tumour' OR 'renal cell tumours' OR 'renal cell neoplasm' OR 'renal cell neoplasms'	26,687	23 Dec 2011
#11.	'renal cell neoplasms'	70	23 Dec 2011
#10.	'renal cell neoplasm'	20	23 Dec 2011
#9.	'renal cell tumours'	64	23 Dec 2011
#8.	'renal cell tumour'	17	23 Dec 2011
#7.	'renal cell tumors'	262	23 Dec 2011
#6.	'renal cell tumor'	91	23 Dec 2011
#5.	'renal cell cancers'	166	23 Dec 2011
#4.	'renal cell cancer'	2,505	23 Dec 2011
#3.	'renal cell carcinomas'	3,050	23 Dec 2011
#2.	'renal cell carcinoma'	23,746	23 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	29,035	23 Dec 2011
-----	--	--------	-------------

Appendix 3: Search strategy for Medline via Ovid (renal cell carcinoma)

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 20, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 16, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	(radiofrequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (10203)
2	(radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (686)
3	exp Catheter Ablation/ (17201)
4	1 or 2 or 3 (19937)
5	exp Carcinoma, Renal Cell/ (19590)
6	Renal Cell Ca*.mp. (21197)
7	Renal Cell Tumo?r*.mp. (328)
8	Renal Cell Neoplasm*.mp. (63)
9	5 or 6 or 7 or 8 (25556)
10	4 and 9 (415)
11	exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (990159)
12	10 and 11 (39)
21.12.2011	

Literatursuche Prostatakarzinom

Appendix 4: Search strategy for Cochrane Central (prostate cancer)

Search Name: Radiofrequency Ablation for Prostate Cancer	
Save Date: 2011-12-28 10:54:37.75	
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 Prostatic Neoplasms explode all trees

#7	prostate cancer*
#8	Prostat* NEAR/2 Carcinoma*
#9	Prostat* NEAR/2 Tumor*
#10	Prostat* NEAR/2 Tumour*
#11	Prostat* NEAR/2 Neoplasm*
#12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
#13	(#5 AND #12)
#14	(#13)
3 Hits	

Appendix 5: Search strategy for Embase (prostate cancer)

Session Results			
No.	Query Results	Results	Date
#10.	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 ('prostate tumor'/exp OR prostat* NEAR/1 ca* OR prostat* NEAR/1 tumor* OR prostat* NEAR/1 tumour* OR prostat* NEAR/1 neoplasm*) 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	68	23 Dec 2011
#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 ('prostate tumor'/exp OR prostat* NEAR/1 ca* OR prostat* NEAR/1 tumor* OR prostat* NEAR/1 tumour* OR prostat* NEAR/1 neoplasm*) 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)	77	23 Dec 2011

#8.	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 ('prostate tumor'/exp OR prostat* NEAR/1 ca* OR prostat* NEAR/1 tumor* OR prostat* NEAR/1 tumour* OR prostat* NEAR/1 neoplasm*)	251	23 Dec 2011
#7.	'prostate tumor'/exp OR prostat* NEAR/1 ca* OR prostat* NEAR/1 tumor* OR prostat* NEAR/1 tumour* OR prostat* NEAR/1 neoplasm*	143,632	23 Dec 2011
#6.	prostat* NEAR/1 neoplasm*	10,841	23 Dec 2011
#5.	prostat* NEAR/1 tumour*	806	23 Dec 2011
#4.	prostat* NEAR/1 tumor*	120,738	23 Dec 2011
#3.	prostat* NEAR/1 ca*	134,042	23 Dec 2011
#2.	'prostate tumor'/exp	120,169	23 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	29,035	23 Dec 2011

Appendix 6: Search strategy for Medline via Ovid (prostate cancer)

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 20, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 16, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	(radiofrequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (10203)
2	(radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (686)
3	exp Catheter Ablation/ (17201)
4	1 or 2 or 3 (19937)
5	exp Prostatic Neoplasms/ or prostate cancer*.mp. (91662)
6	(Prostat* adj2 Carcinoma*).mp. (11880)
7	(Prostat* adj2 Tumo?r*).mp. (6337)
8	(Prostat* adj2 Neoplasm*).mp. (81182)
9	5 or 6 or 7 or 8 (93786)
10	4 and 9 (60)

11	exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (990159)
12	10 and 11 (15)
21.12.2011	

Literatursuche Leiomyome des Uterus

Appendix 7: Search strategy for Cochrane Central (uterine leiomyoma)

Search Name: Radiofrequency Ablation for Uterine Leiomyoma	
Save Date: 2011-12-28	
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 Leiomyoma explode all trees
#7	Uterine leiomyoma*
#8	(#6 OR #7)
#9	(#5 AND #8)
#10	(#9)
4 Hits	

Appendix 8: Search strategy for Embase (uterine leiomyoma)

No.	Query Results	Results	Date
#9.	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 ('uterus myoma'/exp OR 'uterine leiomyoma' OR 'uterine leiomyomas' OR leiomyoma*) AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de) AND 'human'/de	29	23 Dec 2011

#8.	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 ('uterus myoma'/exp OR 'uterine leiomyoma' OR 'uterine leiomyomas' OR leiomyoma*) AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de)	30	23 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 ('uterus myoma'/exp OR 'uterine leiomyoma' OR 'uterine leiomyomas' OR leiomyoma*)	76	23 Dec 2011
#6.	'uterus myoma'/exp OR 'uterine leiomyoma' OR 'uterine leiomyomas' OR leiomyoma*	23,115	23 Dec 2011
#5.	leiomyoma*	18,455	23 Dec 2011
#4.	'uterine leiomyomas'	1,386	23 Dec 2011
#3.	'uterine leiomyoma'	1,498	23 Dec 2011
#2.	'uterus myoma'/exp	7,750	23 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	29,035	23 Dec 2011

Appendix 9: Search strategy for Medline via Ovid (uterine leiomyoma)

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 20, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 16, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	(radiofrequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (10203)
2	(radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (686)
3	exp Catheter Ablation/ (17201)
4	1 or 2 or 3 (19937)

5	exp Leiomyoma/ or Uterine leiomyoma*.mp. (16500)
6	4 and 5 (52)
7	exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (990159)
8	6 and 7 (15)
21.12.2011	