

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen

Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zur Radiofrequenzablation von Tumoren

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Eva Kristina Philipp

aus Bremen

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Lubienski

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Eckmann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2012

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 19.12.2012

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Epidemiologie der primären und sekundären Lebermalignome	1
1.2	Aktuelle Therapiemöglichkeiten	3
1.2.1	Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms (HCC)	3
1.2.2	Behandlung von Lebermetastasen	4
1.3	Radiofrequenzablation (RFA)	5
1.3.1	Technik	5
1.3.2	RFA bei primären und sekundären Lebertumoren	6
1.3.3	Indikationen und Kontraindikationen zur RFA von primären und sekundären Lebertumoren	8
1.4	Anwendung der RFA außerhalb der Leber	10
1.4.1	RFA von primären und sekundären Lungentumoren	10
1.4.2	RFA von Nierentumoren	11
1.4.3	RFA von Osteoidosteomen	11
1.4.4	RFA von Malignomen der Brust	12
1.4.5	Sonstige extrahepatische Anwendungen der RFA	12
1.5	“Evidence-Based medicine“ (EbM) und Metaanalyse	12
1.6	Ziele dieser Arbeit	14
2	MATERIAL UND METHODEN	15
2.1	Formulierung einer geeigneten Reviewfrage	15
2.2	Literaturrecherche	16
2.3	Auswahl der Artikel	19
2.4	Zusammenfassung und Analyse der Evidenz	20
2.4.1	Datenextraktion	20
2.4.2	Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien	21
2.4.3	Analyse der Daten	22
2.4.3.1	Zielgrößen der randomisiert kontrollierten Studien zum HCC	22
2.4.3.2	Statistische Analyse der randomisiert kontrollierten Studien zum HCC	22
2.5	Zielgrößen und deskriptive Analyse der nicht-randomisierten Studien	26
3	ERGEBNISSE	27
3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche und Beschreibung der ausgeschlossenen Studien	27
3.2	Systematische Übersicht und Metaanalyse zur RFA des HCCs	30
3.2.1	Beschreibung der eingeschlossenen Studien	30
3.2.1.1	Studien- und Publikationsqualität	35
3.2.1.2	Datensummutation	36
3.2.1.3	Therapieeffekte RFA vs. Alkoholinstillation (PEI) mit Metaanalyse	36
3.2.1.4	Therapieeffekte RFA vs. Hochdosis-Alkoholinstillation (PEI)	44
3.2.1.5	Therapieeffekte RFA vs. Essigsäureinstillation (PAI)	44
3.2.1.6	Therapieeffekte RFA vs. Mikrowellenablation (MWC)	45

3.2.1.7	Therapieeffekte Perkutane Tumorablation (PTA) vs. PTA + Transarterielle Embolisation (TAE)	45
3.2.1.8	Therapieeffekte RFA mit Cooled-Tip Elektrode vs. Schirmelektrode	46
3.3	Systematische Übersicht zur RFA von kolorektalen (CRC) Lebermetastasen	47
3.3.1	Beschreibung der eingeschlossenen Studien	47
3.3.2	Ergebnisse der perkutanen RFA von kolorektalen Lebermetastasen	51
3.3.3	Ergebnisse der intraoperativen RFA von kolorektalen Lebermetastasen	53
3.3.4	Ergebnisse der laparoskopischen RFA von kolorektalen Lebermetastasen	57
3.4	Systematische Übersicht zur RFA von Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs	58
3.5	Systematische Übersicht zur RFA von Lungentumoren	60
3.6	Systematische Übersicht zur RFA von Nierentumoren	64
3.7	Systematische Übersicht zur RFA von Knochentumoren	65
4	DISKUSSION	67
4.1	Methodik	69
4.2	Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse zum HCC	71
4.2.1	Beurteilung sonstiger Ergebnisse	72
4.2.2	Diskussion der verfassten Leitlinien	72
4.2.3	Ergebnisse des systematischen Reviews zum HCC	73
4.2.4	Konsequenzen für die Praxis	73
4.3	Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu kolorektalen Lebermetastasen	74
4.3.1	Diskussion der verfassten Leitlinien	76
4.3.2	Konsequenzen für die Praxis	76
4.4	Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs	77
4.5	Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu Lungentumoren	78
4.6	Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu Nierentumoren .	79
4.7	Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu Knochentumoren	80
5	ZUSAMMENFASSUNG	82
6	LITERATURVERZEICHNIS	85
7	ANHANG	97
7.1	Verzeichnis der Tabellen	97
7.2	Verzeichnis der Abbildungen	99
8	DANKSAGUNG	100
9	LEBENS LAUF	101

Abkürzungsverzeichnis

AGIR	Arbeitsgemeinschaft interventionelle Radiologie (seit 2008: DEGIR)
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CI	Konfidenzintervall
CRC	Kolorektales Karzinom
CSA	Cryosurgical ablation
DEGIR	Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EGRA	Expertengruppe Radiofrequenz-Ablation
HAIC	Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy oder Chemoperfusion
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIFU	High-intensity focused ultrasound
HR	Hazard Ratio
JÜR	Jahres-Überlebensrate
k.A.	Keine Angaben
LHAIP	Laparoskopische hepatische intraarterielle Infusionspumpe
LRFA	Laparoskopische Radiofrequenzablation
LITT	Laserinduzierte interstitielle Thermotheapie
MWC	Mikrowellenablation
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
OR	Odds Ratio
PAI	Perkutane Essigsäureinjektion
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PEIT	Perkutane Ethanolinjektionstherapie
PRFA	Perkutane Radiofrequenzablation
PTA	Perkutane Tumorablationsverfahren
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RFA	Radiofrequenzablation
RF	Radiofrequenz
RR	Relatives Risiko
SIRT	Sektionsinterne Radiotherapie
TACE	Transarterielle perkutane Chemoembolisation
TAE	Transarterielle perkutane Embolisation

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der primären und sekundären Lebermalignome

Bei den **primären Lebermalignomen** unterscheidet man vor allem das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das von den Gallengängen ausgehende Cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Das HCC ist jedoch unter den primären Lebertumoren mit 80-90% das häufigste⁽⁶⁶⁾.

Leberkrebs ist mit 626.000 Neuerkrankungen pro Jahr der sechsthäufigste Tumor weltweit. Aufgrund der sehr schlechten Prognose weicht die Inzidenz jedoch nicht wesentlich von der Mortalität (598.000 pro Jahr) ab. Somit steht Leberkrebs im Hinblick auf die Krebsmortalität weltweit an dritter Stelle⁽¹¹²⁾.

Bei der Inzidenz des HCCs ist eine große geographische Variation zu beobachten. Im Sub-Saharischen Afrika, Ost- und Südostasien und Melanesien gehört das HCC mit Inzidenzraten von über 20 pro 100.000 Einwohnern zu den häufigsten Malignomen⁽¹¹²⁾.

Die Inzidenzraten in westlichen Ländern sind hingegen gering. In Deutschland beträgt sie für Männer 4,8 und für Frauen 2 pro 100.000 Einwohner und Jahr⁽¹¹³⁾. Aber auch in Europa und den USA ist eine steigende Inzidenz des HCCs zu beobachten⁽³⁹⁾ und es stellt zur Zeit die häufigste Todesursache bei Patienten mit Leberzirrhose dar⁽¹²⁷⁾.

Leberzirrhose unterschiedlicher Genese ist in über 80% der Fälle die Basis zur Entstehung eines HCCs⁽⁶⁶⁾. Die Hauptrisikofaktoren zur Entwicklung einer Leberzirrhose sind weltweit gesehen chronische Infektionen mit Hepatitis B und C. 75% der HCCs entstehen aufgrund dieser Viruserkrankungen. In den Entwicklungsländern sind es sogar 85%⁽¹¹²⁾. In westlichen Ländern gilt jedoch der chronische Alkoholabusus als Hauptursache⁽¹⁶⁾. Es spielen aber auch Leberzirrhosen anderer Ätiologie, wie die Hämochromatose, α_1 -Antitrypsinmangel, Autoimmunhepatitis, Morbus Wilson, primär biliäre Zirrhose und primär sklerosierende Cholangitis eine Rolle bei der Entstehung des HCCs⁽¹²⁰⁾.

Eine seltenere Ursache zur Entwicklung eines HCCs ist das Aflatoxin B1 des Pilzes *Aspergillus flavus*, der auf Getreide, Erdnüssen u.a. Nahrungsmitteln bei feuchtem Klima wächst⁽⁶⁶⁾.

Wesentlich häufiger als das primäre Leberkarzinom sind die **sekundären Lebermalignome** in Form von Metastasen extrahepatischer Tumorerkrankungen⁽⁶⁶⁾. Die Leber ist aufgrund ihrer doppelten Blutversorgung, dem hohen Blutfluss und der Filterfunktion der Kupffer-Zellen sehr vulnerabel für die Invasion von Tumorzellen. 95% aller Lebertumoren sind Metastasen⁽¹²⁰⁾. Im Krankheitsverlauf maligner Tumoren treten je nach Lokalisation des Primärtumors in 25-50% der Fälle Lebermetastasen auf⁽⁴³⁾. Nach dem Befall lokaler Lymphknoten steht die Leber somit an zweiter Stelle als Metastasierungsort maligner Tumoren^(9, 43). In der Regel handelt es sich um Metastasen eines Primärtumors des Gastrointestinaltraktes, der Lunge, der Brust und des malignen Melanoms⁽⁴³⁾. Werden Lebermetastasen nicht therapiert, haben die Patienten im Allgemeinen eine schlechte Prognose. Die mediane Überlebenszeit beträgt lediglich wenige Monate. Nur wenige Patienten überleben drei Jahre bei unbehandelten Lebermetastasen⁽⁸⁸⁾.

Die größte und am besten untersuchte Gruppe sind Patienten mit Lebermetastasen des Kolorektalen Karzinoms (CRC). 60-80% der Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium weisen eine Lebermetastasierung auf⁽⁴³⁾. Bei mehr als 25% der Patienten mit CRC ist die Leber das einzige Manifestationsorgan einer Metastasierung, im Gegensatz zu anderen Primärtumoren, bei denen sie häufig Ausdruck einer generalisierten Aussaat ist^(51, 151). Eine frühzeitige Diagnose und Entfernung von Lebermetastasen kann entsprechend zu einer Lebensverlängerung führen⁽⁹⁾.

In Deutschland kommt es zu etwa 420.000 Krebsneuerkrankungen pro Jahr. Darmkrebs steht bei der Krebsinzidenz sowie der Krebsmortalität an zweiter Stelle für beide Geschlechter⁽⁵²⁾. Diese Daten zeigen die Bedeutung dieser Erkrankung für die Gesellschaft und sind ein Argument für die Notwendigkeit zur Entwicklung von Therapieoptionen.

1.2 Aktuelle Therapiemöglichkeiten

1.2.1 Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms (HCC)

Oft wird das HCC erst in einem fortgeschrittenen Stadium symptomatisch und ist häufig mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose assoziiert⁽⁵⁾. Die einzigen bisher als kurativ angesehene Behandlungsverfahren für das HCC sind die Lebertransplantation und die Leberresektion^(14, 131). Insgesamt kommen jedoch nur zwischen 5⁽⁹⁰⁾ und 28%^(21, 107) aller HCC-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose für eine derartige Behandlungsoption in Betracht. Gründe dafür sind meistens ein zu hohes Operationsrisiko bei unterschiedlicher Komorbidität, aber auch technische Irresektabilität z.B. aufgrund der Tumorlokalisation. Zudem besteht nach Leberresektion, aber auch nach Transplantation die Möglichkeit eines intrahepatischen Tumorrezidivs⁽¹⁰⁷⁾.

Die systemische Chemotherapie spielt in der Behandlung des HCCs praktisch keine Rolle. Neben schlechten Ansprechraten verhindern die schweren Nebenwirkungen ihre Anwendung^(62, 145). Allein in einer internationalen randomisierten placebokontrollierten Studie (SHARP-Studie⁽¹⁰¹⁾) über die Therapie von Patienten mit HCC mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib (Nexavar®) konnte erstmals eine Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit HCC um 2,8 Monate gezeigt werden (Gesamtüberlebenszeit mit Sorafenib 10,7 Monate im Vergleich zu 7,9 Monaten im Placebo-Arm der Studie).

Zur Behandlung von chirurgisch nicht behandelbaren HCCs stehen verschiedene regionale transarterielle Therapieverfahren zur Verfügung, die Tabelle 1.1 darstellt.

Tabelle 1.1: Transarterielle Verfahren zur Therapie des HCCs

1. Intraarterielle Chemoperfusion (HAIC)
 2. a. Chemoembolisation (TACE)
b. Embolisation (TAE)
 3. Radioembolisation oder selektive interne Radiotherapie (SIRT)
-

Voraussetzung für diese Therapien ist die duale Gefäßversorgung der Leber über die Leberarterie und die Pfortader⁽¹⁰⁴⁾. Der Tumor wird fast ausschließlich über die Arterie versorgt, während das gesunde Leberparenchym zu 75% über die

Pfortader versorgt wird. So kann intrahepatisches Tumorgewebe selektiv über die Arterie behandelt werden, unter weitgehender Schonung des durch die Portalvenen versorgten tumorfreien Lebergewebes und gleichzeitiger Minimierung der systemischen Wirkungen⁽¹⁵⁶⁾.

Seit Ende der 80er Jahre haben sich weitere sogenannte „lokal-ablative“ bildgesteuerte Therapieoptionen entwickelt, die Tabelle 1.2 darstellt.

Tabelle 1.2: „Lokal-ablative“ bildgesteuerte Verfahren zur Therapie des HCCs

1. Perkutane Ethanolinjektion (PEI)
2. Perkutane Essigsäure Injektion (PAI)

Anfang der 90er Jahre wurden zunehmend thermoablativen Verfahren entwickelt. Ziel dieser Verfahren ist es, eine lokale temperaturabhängige Koagulation des Tumors inklusive eines umgebenden Sicherheitsabstands zu erreichen. Die Gewebekoagulation wird meistens durch starke Überwärmung (örtlich begrenzte Hitze koagulation) erzielt, wie Tabelle 1.3 zeigt.

Tabelle 1.3: Thermoablativ bildgesteuerte Verfahren zur Therapie des HCCs

Therapieverfahren	Koagulation durch
1. Radiofrequenzablation (RFA)	Hitze
2. Laserinduzierte interstitielle Thermoablation (LITT)	Hitze
3. Mikrowellenablation (MWC)	Hitze
4. Perkutane lokale Ablationstherapie mit heißer Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser	Hitze
5. High-intensity focused ultrasound (HIFU)	Hitze
6. Kryotherapie	Kälte

1.2.2 Behandlung von Lebermetastasen

Für die Therapie von CRC Lebermetastasen stellt die **chirurgische Resektion** gegenwärtig den Gold-Standard dar und bietet beim Erreichen einer R0-Resektion eine potenzielle Heilungschance⁽¹⁵⁾. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Resektion liegt für CRC Lebermetastasen bei 25 - 46% und die operative Mortalität bei unter 5%⁽²⁴⁾. Allerdings kommen nur maximal 10 - 20% aller Metastasenträger für diese Therapie in Betracht⁽⁷³⁾. Gründe für eine Inoperabilität liegen einerseits in der Ausdehnung und Lage der Metastasen, andererseits limitieren eine präoperative Leberinsuffizienz und schwere Begleiterkrankungen ausgedehntere operative Eingriffe. Zudem beträgt die Rate an intrahepatischen

Rezidiven nach einer potenziell kurativen R0-Resektion über 50%, von denen nur 10 - 20% erneut reseziert werden können⁽⁸⁸⁾.

Wenn Lebermetastasen nicht therapiert werden können, haben die Patienten im Allgemeinen eine schlechte Prognose. Ohne Resektion und weitere adjuvante Therapien haben Patienten mit CRC Lebermetastasen ein medianes Überleben von weniger als einem Jahr⁽⁷³⁾. Die Indikationen zum Einsatz einer systemischen **Chemotherapie** bei Lebermetastasen haben sich im Laufe der letzten Jahren gewandelt. War es früher vor allem ein palliativer Therapieansatz, dient sie heute, im Zuge neuer Therapieregime mit Kombinationen aus Chemotherapeutika wie Oxaliplatin, Irinotecan, Cetuximab, Fluorouracil und Bevacizumab, einer Maximierung des Therapieerfolges durch längere Überlebenszeiten und verbesserte Ansprechraten, außerdem einer Verkleinerung des Tumorumfanges, um eine Operation zu ermöglichen oder zu optimieren. Mittlerweile wird die mediane Überlebenszeit zwischen 20 und 28 Monaten angegeben^(69, 104, 146).

Trotz der deutlichen Erfolge der chemotherapeutischen Behandlungsverfahren in den letzten Jahren ist eine langfristige Tumorheilung nicht möglich⁽¹⁰³⁾. Aus diesem Grund und auf Basis der Daten zur Resektion isolierter Lebermetastasen und dem sich daraus ergebenden Langzeitüberleben entwickelten sich unterschiedliche Formen interventioneller Therapieverfahren⁽¹⁰³⁾. Je nach Primärtumor kommen hier auch bei der Therapie von Lebermetastasen alle in Tabelle 1.1 - 1.3 genannten interventionellen Verfahren zum Einsatz.

1.3 Radiofrequenzablation (RFA)

1.3.1 Technik

Zur Wärmeerzeugung wird Hochfrequenzenergie (zumeist 350 - 480 kHz), die durch einen RF-Generator erzeugt wird, über die nichtisolierte Spitze eines Nadelapplikators (Elektrode) in den Tumor eingebracht. In der Regel werden monopolare Systeme verwendet, bei denen sich zwischen der aktiven Elektrode und einer auf der Haut des Patienten fixierten großflächigen Neutralelektrode ein elektrischer Stromkreis bildet^(15, 116). Da die aktive Elektrode dabei nur eine punktförmige Fläche darstellt, im Gegensatz zu der großen Fläche der Neutralelektrode, ist die Spannung und hiermit die Stromdichte in der

unmittelbaren Umgebung der Elektrodenspitze besonders hoch. Durch den hochfrequenten Wechselstrom induzierte Ionenbewegungen führen zu einer lokalen Erhitzung (Reibungswärme) des umgebenden Gewebes⁽¹¹⁶⁾. Bei Temperaturen von über 60° C werden Zellmembranen durch Schmelzprozesse zerstört, intrazelluläre Proteine werden denaturiert und es kommt zur irreversiblen Zellschädigung mit der Entstehung einer Koagulationsnekrose^(15, 56). Durch die Zerstörung bzw. Thrombosierung kleinerer Gefäße wird darüber hinaus insbesondere im Randbereich eine Devitalisierung durch Ischämie erzielt⁽¹⁵⁾. Bei Temperaturen von mehr als 90°C kommt es allerdings zur Verkochung des Gewebes, begleitet von einer Erhöhung der Impedanz und einer Reduktion des Stromflusses. Dies führt zu einer Verminderung der applizierten Energie⁽¹¹⁶⁾. Um einen frühzeitigen hohen Gewebewiderstand zu vermeiden, muss entsprechend darauf geachtet werden, dass Temperaturen von 90°C und mehr nicht zu schnell während der Therapie erreicht werden⁽¹¹⁷⁾.

Bei Tumoren, die in der Nähe eines großen Gefäßes lokalisiert sind, ist mit einer Einschränkung des Ablationsergebnisses zu rechnen, da der blutstrombedingte Kühleffekt zu einem Überleben von Tumorzellen direkt an der Gefäßwand führen kann. In diesen Fällen ist eine passagere Gefäßokklusion während des Ablationsvorganges sinnvoll⁽⁵⁸⁾.

1.3.2 RFA bei primären und sekundären Lebertumoren

Anfangs war die klinische Anwendung der RFA noch limitiert, da mittels einfacher aktiver Elektroden die Koagulationsnekrosen einen Durchmesser von 16 mm ex vivo im Lebergewebe nicht überschritten⁽¹¹⁶⁾. Durch die Modifikation des Elektrodendesigns ließen sich die Ablationsvolumina jedoch signifikant vergrößern.

Ein wesentlicher Schritt in diese Richtung, war die Entwicklung einer internen Kühlung der aktiven Elektrode durch zirkulierende kalte Kochsalzlösung. Hierdurch wird eine Überhitzung des umliegenden Gewebes im Bereich der Elektrodenspitze vermieden⁽¹¹⁶⁾. Dies erlaubt durch eine einzige Elektrodenplatzierung eine erhöhte Energieapplikation, ohne eine Verkohlung des Gewebes zu erzielen und resultiert in einer größeren Koagulationsnekrose⁽⁵⁷⁾.

Weitere Entwicklungen sind z.B. die Verwendung von Multiapplikatoren. Diese Systeme bestehen entweder aus mehreren parallel zueinander

verlaufenden Einzelelektroden (Cluster) oder diversen gekrümmten radiär angeordneten monopolen Elektroden (Schirmelektroden). Zwei Systeme mit expandierbaren Elektroden sind erhältlich: Die LeVeen Elektrode (Boston Scientific) besteht aus einer Hohnadel und 10–12 ausfahrbaren Elektroden. Die tannenbaumförmig angeordnete Hakenelektrode Starbust (RITA MS) besteht aus einer Hohnadel mit neun ausfahrbaren Elektroden⁽¹¹⁶⁾.

Je nach Elektrodendesign lassen sich mittlerweile mit einer einmaligen Platzierung Ablationsvolumina mit einem Durchmesser von etwa 5 cm erreichen⁽⁶⁵⁾.

Die Verwendung von Bipolar- bzw. Multipolartechnik zeigen, dass Koagulationsareale mit Durchmessern von bis zu 7 cm möglich sind. Die klinischen Erfahrungen mit multipolaren Systemen für die Tumorthherapie sind jedoch noch begrenzt⁽¹¹⁶⁾.

Die Wahl des Applikationsmodus (perkutan, offen chirurgisch (intraoperativ) oder laparoskopisch) ist für den Therapieerfolg und die Komplikationsrate von mitentscheidender Bedeutung⁽¹⁵⁾. Die RFA bietet den Vorteil eines individuell angepassten Vorgehens. Insbesondere die Lage und Anzahl der Metastasen, aber auch deren bildgebende Darstellbarkeit und das „Guiding“ der Elektroden-Applikation (mittels Sonographie, CT oder MRT), das einzusetzende Anästhesieverfahren (Lokalanästhesie, Analgosedierung oder Allgemeinanästhesie) sowie zusätzliche Eingriffe (Kombination von Resektion und Ablation), aber auch die persönliche Erfahrung des Therapeuten und der Patientenwunsch bestimmen das Vorgehen⁽¹⁵⁾.

Die RFA geht mit einer geringen Komplikationsrate einher, die in der Literatur mit 0–12% angegeben wird⁽⁸¹⁾. Neben punktionsbedingten Komplikationen (z.B. Hämatom, Pneumothorax) ist ein Leberkapsel- oder peritonealer Schmerz durch die direkte thermische oder elektrische Reizung möglich, der sich jedoch durch Analgetikagabe im Regelfall gut beherrschen lässt. Die häufigste Nebenwirkung ist das Post-Ablations-Syndrom, welches durch subfebrile Temperaturen, Abgeschlagenheit und Schmerzen charakterisiert ist und üblicherweise nicht länger als 14 Tage anhält⁽⁸⁰⁾. Abszessbildungen sind äußerst selten. Das Risiko von Blutungen im Stichkanal der Sonden sowie eine potentielle Tumorzellverschleppung lässt sich durch eine Ablation während des Rückzugs der Sonden minimieren⁽⁶⁵⁾.

1.3.3 Indikationen und Kontraindikationen zur RFA von primären und sekundären Lebertumoren

Letztlich lassen sich aus der bisherigen Datenlage keine klaren Indikationen für die RFA der Leber ableiten. Als erster Schritt zur systematischen Erarbeitung der Datenlage wurde im Jahr 2002 während des 83. Deutschen Röntgenkongresses innerhalb der Arbeitsgemeinschaft für Interventionelle Radiologie (AGIR, heute: DEGIR) der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) eine Expertengruppe Radiofrequenz-Ablation (EGRA) konstituiert⁽⁴⁶⁾. Ziel der EGRA war es, Standards für die perkutane bildgesteuerte RFA zu formulieren, wie sie in Tabelle 1.4 dargestellt sind.

Tabelle 1.4: Indikationen zur Anwendung der perkutanen RFA nach EGRA-Standards⁽⁴⁶⁾

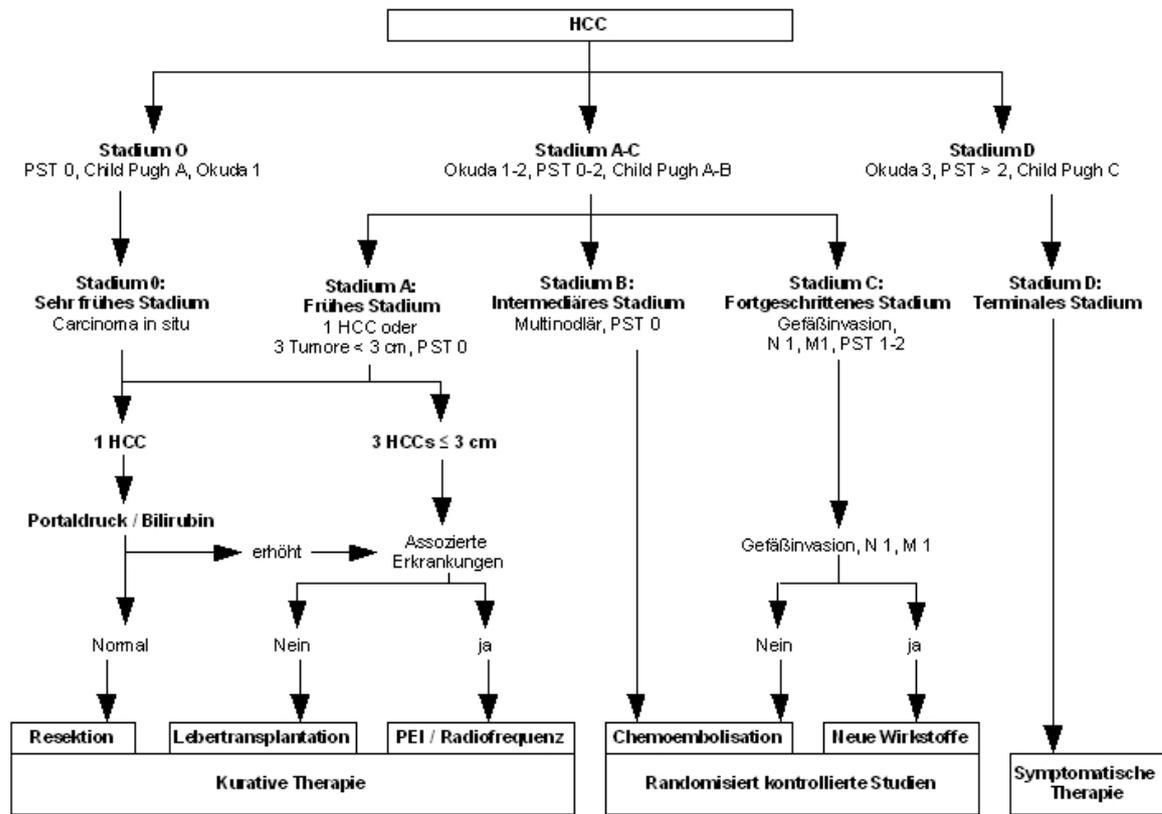
Allgemeine Empfehlungen für die Behandlung von Lebertumoren mit der perkutanen RFA

- Die Indikationsstellung zur perkutanen RFA sollte im interdisziplinären Therapieentscheid erfolgen
- Es sollten nur Patienten behandelt werden, die als nicht-resektabel bzw. medizinisch nicht-operabel eingestuft werden (bzw. in Kombination mit einer chirurgischen Resektion).
- Technisch resektable und medizinisch operable Patienten können einer RFA zugeführt werden, wenn der Patient die Operation ausdrücklich ablehnt.
- Die RFA sollte Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes sein. Eine begleitende systemische oder lokale Therapie schließt eine RFA nicht aus. Die RFA ist kein Ersatz für eine systemische Therapie.

Indikationen zur RFA des HCCs	Indikationen zur RFA von CRC Lebermetastasen
<ul style="list-style-type: none"> - Child A/B, Child C nur in ausgewählten Fällen - Maximaler Durchmesser der Tumore: 6 cm, maximale Zahl von 3 Tumore pro Leberlappen (<50% des Lebervolumens) - Keine extrahepatische Tumormanifestation - Suffiziente Blutgerinnungswerte (Quick > 50%, Thrombozyten > 60000/mcl) - Einverständniserklärung des Patienten nach ausführlicher Aufklärung über alle Therapiemöglichkeiten 	<ul style="list-style-type: none"> - Multifokal: maximaler Durchmesser 3,5 cm (bei intendierter kompletter „R0 -Ablation“) - Unifokal: maximaler Durchmesser 5 cm (mehrfache Sondenreposition mit angestrebtem Koagulationsdurchmesser von 7 cm) - Bei systemischem Tumorprogress besteht keine Indikation zur alleinigen RFA der Lebertumore - Suffiziente Blutgerinnungswerte (Quick > 50%, Thrombozyten > 60000/mcl) - Einverständniserklärung des Patienten nach ausführlicher Aufklärung über alle Therapiemöglichkeiten - Extrahepatische Tumormanifestationen ohne Wachstumstendenz oder mit der Möglichkeit zur Therapie (z.B. Knochen- oder Lungenmetastasen) stellen keine absolute Kontraindikation dar: Interdisziplinäre Entscheidung oder i.R. von Studien.
Therapieempfehlungen:	Therapieempfehlungen:
<ul style="list-style-type: none"> - Tumoren bis 3 cm Durchmesser können durch alleinige RFA therapiert werden - Größere (3 - 6cm) Tumoren sollten vor RFA mit einer selektiven transarteriellen (Chemo)-Embolisation (TACE) kombiniert werden 	<ul style="list-style-type: none"> - Der Effekt neoadjuvanter Chemotherapien ist nicht belegt. Eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie kombiniert mit der RFA sollte im Rahmen von Studien eingesetzt werden

Es gibt diverse Klassifikationssysteme zur Behandlung des HCCs. In den letzten Jahren entwickelte sich jedoch die Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) – Klassifikation⁽¹⁰⁰⁾ zur Standardklassifikation zum Design von Studien und zur klinischen Behandlung von Patienten (Abbildung 1.1). Die BCLC-Kriterien wurden anhand von Ergebnissen aus diversen Kohorten- und randomisiert kontrollierten Studien konzipiert. Durch ihre Einteilung definiert diese Klassifikation Behandlungsstandards für jedes Tumorstadium und kann für die Mehrzahl der HCC-Patienten angewendet werden.

Abbildung 1.1: Therapiealgorithmus nach der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) - Klassifikation (mod. nach⁽¹⁰⁰⁾)



Für die Behandlung von Lebermetastasen existiert bis dato keine vergleichbare Empfehlung.

1.4 Anwendung der RFA außerhalb der Leber

Die RFA hat sich in den letzten Jahre in der Behandlung nicht-operabler primärer und sekundärer Lebertumoren als minimal-invasives Therapieverfahren zunehmend etabliert⁽²⁷⁾. Eine Folge dieser Akzeptanz, ihrer Behandlungserfolge und der wachsenden Erfahrung ist eine Erweiterung der Indikationsstellung auf andere Organe wie Knochen, Niere, Lunge und Brust^(6, 26, 63, 109, 148). Allen Anwendungen der RFA außerhalb der Leber ist gemeinsam, dass sie bisher nicht in randomisiert kontrollierten Studien erprobt wurden.

1.4.1 RFA von primären und sekundären Lungentumoren

Gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) ist derzeit bei einem niedrigen Stadium (Stadien I, II und ggf. IIIA) eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) oder einzelner Lungenmetastasen

die chirurgische Sanierung mit kurativer Intention die Therapie der ersten Wahl⁽³⁴⁾. Bei Nicht-Resektabilität kann eine RFA beim NSCLC erwogen werden. Voraussetzung ist ein Tumordurchmesser von maximal 3 cm, maximal sechs Tumoren oder Metastasen in beiden Hemithoraces und der Ausschluss einer extrapulmonalen Tumormanifestation. Relative Kontraindikationen sind die Nähe des Tumors zu hilären Strukturen oder zu den großen Gefäßen und schwere Begleiterkrankungen (manifestes AIDS, Sepsis), nicht beherrschbare Koagulopathien und Patienten, bei denen eine sehr geringe Lebenserwartung (< 3 Monaten) abzusehen ist⁽⁶⁸⁾.

1.4.2 RFA von Nierentumoren

Das traditionelle Verfahren zur Behandlung von Nierentumoren ist die radikale Nephrektomie⁽¹⁵⁰⁾, welche zunehmend durch weniger invasive Verfahren, wie die nephronsparende partielle Nephrektomie mittels offenem oder laparoskopischem Zugang ergänzt wird⁽¹⁴⁷⁾. Vor allem Patienten, bei denen eine Operation kontraindiziert ist oder sie ablehnen, kommen für die renale RFA in Betracht. Mittlerweile wurde die RFA in die Leitlinien der European Association of Urology zur Behandlung des RCCs aufgenommen⁽⁹⁸⁾. Die Indikationen schließen ältere Patienten mit kleinen, kortikal gelegenen Läsionen ein, außerdem Patienten mit einer Prädisposition zu multiplen Tumoren der Nieren oder Patienten, bei denen eine Parenchymerhaltung erwünscht ist (z.B. wenn nur eine Niere vorhanden ist oder bei bilateralen Tumoren).

1.4.3 RFA von Osteoidosteomen

Das Osteoidosteom ist ein benigner Tumor des Knochens von dem vor allem Kinder und junge Erwachsene betroffen sind. Die Indikationen zur Tumorentfernung sind vor allem eine Funktionseinschränkung und tumorassoziierte Schmerzen⁽⁷⁴⁾. Das traditionelle Verfahren zur Tumorentfernung und Schmerzreduktion stellt die operative Entfernung dar. Je nach Lage des Osteoidosteoms ist diese jedoch unter Umständen mit einer erheblichen Beeinträchtigung und Morbidität des Patienten verbunden⁽¹²³⁾. Diese Nachteile führten zum Einsatz der Laser- und Thermokoagulation, erstmals 1992 von Rosenthal et al. beschrieben⁽¹²²⁾. Seit dem entwickelte sich die RFA zur Methode der Wahl für diese Tumorentität. Die Behandlung verursacht kaum

Komplikationen. Die primäre Erfolgsrate wurde in nicht randomisierten Studien mit 84-95%^(26, 94, 153) angegeben, die sekundäre Erfolgsrate nach Behandlung von Rezidiven mit 100%^(94, 153).

1.4.4 RFA von Malignomen der Brust

Es gibt erste Anwendung der RFA zur Behandlung des Brustkrebses in einem frühen Stadium^(48, 63, 71, 110). Die Studien bestätigen, dass die RFA eine vielversprechende Technik zur lokalen Behandlung des Brustkrebses sein kann. Die Erfahrungen sind aber bisher noch sehr begrenzt und es lassen sich keine definitiven Indikationen formulieren.

1.4.5 Sonstige extrahepatische Anwendungen der RFA

Im Rahmen schmerzpalliativer Konzepte sind andere Indikationen der RFA denkbar z.B. in der Therapie von Knochenmetastasen. Die perkutan ablativen Verfahren sind eine interessante Alternative bei Patienten mit therapierefraktären Schmerzen oder Intoleranz gegenüber anderen Verfahren. Die RFA kann bei fast allen Tumorlokalisationen einschliesslich Wirbelkörpermetastasen angewendet werden^(50, 61), sie trägt zur Dekompression neuronaler Strukturen, Linderung von Schmerzen, Vorbereitung für stabilisierende Maßnahmen (z.B. Osteoplastie) und Tumormassenreduktion⁽⁷⁴⁾ bei. Diese Therapieoption wird lediglich innerhalb von Studien angewendet. Eine valide Datenlage existiert nicht. Dies gilt auch für alle weiteren potentiellen Anwendungsgebiete.

1.5 “Evidence-Based medicine“ (EbM) und Metaanalyse

David Sackett et al.⁽¹²⁵⁾ entwarfen 1996 mit ihrem Editorial eine Definition der „Evidenz-based medicine“, die weit verbreitet wurde:

„EbM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.“⁽¹²⁶⁾

Mit anderen Worten: Die traditionelle klinische Ausbildung basiert auf klinischer Erfahrung, Pathophysiologie, Lehrbüchern und Expertenmeinungen. Dieser Weg

räumt den traditionellen wissenschaftlichen Autoritäten und dem Festhalten an einem standardisierten Vorgehen einen hohen Stellenwert ein. Etablierte Methoden werden selten hinterfragt^(45, 154). Paul Gerber, MD, der Dartmouth Medical School bezeichnete diese Art des Vorgehens als „eminence-based medicine“⁽¹⁵⁴⁾.

Ziel der EbM ist es hingegen, Fragen zu stellen, das vorhandene Wissen systematisch zu sichten und so zu bearbeiten, dass es im klinischen Alltag angewendet werden kann⁽¹²¹⁾. Die individuelle klinische Erfahrung soll durch die externe klinische Evidenz ergänzt, nicht ersetzt werden^(126, 154).

Entscheidungen sollten auf der Basis einer möglichst hohen Evidenz begründet sein, weil so die Beeinflussbarkeit der Ergebnisse minimiert wird. Es konnte bewiesen werden, dass Primärstudien von niedriger Qualität zu einer Überschätzung des Nutzens führen und häufiger signifikante Ergebnisse aufweisen als methodisch bessere Studien⁽¹⁰⁶⁾.

Um die Evidenz von Studien zu bewerten, hat sich in der EbM bisher keine einheitliche Hierarchie durchgesetzt^(2, 19, 142, 144). Alle Evidenzhierarchien bewerten die grundsätzliche Eignung des Studiendesigns, durch Vermeidung von systematischen Fehlern (Bias) zu validen Ergebnissen zu kommen⁽³⁵⁾.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird die Hierarchie der Evidenzstufen des Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Oxford⁽¹⁹⁾ verwendet:

Tabelle 1.5: Hierarchie der Evidenzstufen des Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Oxford⁽¹⁹⁾

Evidenzstufe	Studienart
Ia	Systematische Übersicht von randomisierten, kontrollierten Studien (mit Homogenität)
Ib	Einzelne randomisierte, kontrollierte Studie mit engem Konfidenzintervall
IIa	Systematische Übersicht aus Kohortenstudien (mit Homogenität)
IIb	Einzelne Kohortenstudie / randomisierte kontrollierte Studie mit methodischen Mängeln
IIc	“Outcome“-Forschung
IIIa	Systematische Übersicht aus Fall-Kontroll-Studien
IIIb	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
IV	Fall-Serien, Kohorten-Studien und Fall-Kontrollstudien mit methodischen Mängeln
V	Konsensuskonferenzen und/oder klinische Erfahrung* anerkannter Autoritäten ohne explizite Grundlage von kritisch bewerteter Evidenz

* Unter „klinische Erfahrung“ wurden beschreibende rein narrative Studien verstanden.

Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) können zur Entscheidungsfindung in einer klinischen Fragestellung beitragen. Ein systematischer Review ist ein wissenschaftlicher Artikel, bei dem zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt, kritisch bewertet, die Ergebnisse extrahiert und nach wissenschaftlichen Methoden zusammenfasst werden⁽³⁷⁾.

Eine Metaanalyse ist nicht identisch mit einem systematischen Review, kann jedoch ein Teil davon sein. Sie ist ein statistisches Verfahren, bei dem mehrere Einzelergebnisse von homogenen Primärstudien quantifiziert und zu einem Gesamtergebnis zusammengefasst werden. Sie kann vor allem dann wertvolle Hinweise über einen Behandlungsnutzen geben, wenn die Ergebnisse von kleineren Studien keine zuverlässigen Schlüsse zulassen. Dies ist der Fall, wenn sich die Ergebnisse verschiedener Studien stark unterscheiden oder wenn Studien aufgrund zu kleiner Stichproben keine signifikanten Resultate aufweisen⁽¹⁷⁾.

Beide Verfahren unterscheiden sich also vom konventionellen, unsystematischen Review und von Experten-Beiträgen, bei denen die persönliche Meinung erläutert wird unter Zuhilfenahme aller relevant erscheinenden Studien. Die Empfehlungen eines systematischen Reviews hingegen beruhen auf ausgewogenen Schlussfolgerungen, die aus der gesammelten Evidenz abgeleitet sind⁽⁸²⁾.

1.6 Ziele dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss der Radiofrequenzablation bei der Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms und anderer Tumorerkrankungen mit den Mitteln eines systematischen Reviews und wenn möglich einer Metaanalyse zu untersuchen. Ein besonderes Augenmerk soll auf die langfristigen Therapieerfolge gelegt werden, wie das Gesamtüberleben und die (lokalen) Rezidivraten. Behandlungsunterschiede sollen, soweit mit den verfügbaren Literaturdaten möglich, quantitativ mit den statistischen Methoden der Metaanalyse ausgewertet werden. Die Ergebnisse sollen im Hinblick auf ihre Vereinbarkeit mit dem Inhalt und den Empfehlungen von Leitlinien diskutiert werden.

2 Material und Methoden

Methodik für die Durchführung des Systematischen Reviews

Orientiert an den vier Schritten der EbM^(84, 121) und den Angaben zur Methodik zur Erstellung eines systematischen Reviews von KHAN et al. 2004⁽⁸³⁾ und GREENHALGH 2000⁽⁵⁹⁾ wurde wie folgt vorgegangen:

1. Formulierung einer geeigneten Reviewfrage
2. Identifizierung relevanter Literatur durch eine umfassende Literaturrecherche
3. Kritische Bewertung der Evidenz der Literatur und Aussortierung von irrelevanten Studien anhand von Ausschlusskriterien. Beschaffung der Volltexte der relevant erscheinenden Literatur
4. Zusammenfassung und Analyse der Evidenz
5. Interpretation der Ergebnisse

2.1 Formulierung einer geeigneten Reviewfrage

Die Grundlage dieser Arbeit bildet eine systematische Auswahl von Artikeln, die sich mit der Radiofrequenzablation von Tumoren befassen. Um eine einschlägige Suchstrategie entwickeln zu können, wurde zunächst die Fragestellung strukturiert.

Das Gerüst einer Reviewfrage besteht aus vier Komponenten: der Population, der Intervention und den Endpunkten, die sich auf das Problem beziehen sowie dem Studiendesign, das zur Beantwortung der Frage geeignet erscheint⁽⁸³⁾.

Freie Frage: Wie wirkt sich die Radiofrequenzablation von Tumoren langfristig auf die Gesundheit von Patienten aus?

- Population: Patienten mit Tumoren (benignen und malignen) der Leber, Lunge, Knochen, Niere und Brust
- Die Intervention: Radiofrequenzablation (perkutan, intraoperativ, laparoskopisch)
- Der Endpunkt: Gesamtüberlebensraten, (lokale) Rezidivraten
- Studiendesign: Follow-up Studien
 - Bei HCC-Studien: Randomisiert kontrollierte Studien

- Bei Nicht-HCC-Studien: Angemessenes Vorgehen bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern für eine wissenschaftlichen Studie, sowie Auswertung der Ergebnisse zur Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Kurven

2.2 Literaturrecherche

Der zweite Schritt ist die Suche nach der besten externen Evidenz.

Zunächst wurde eine unsystematische, explorative Literaturrecherche in der Onlinedatenbank PubMed⁽¹¹⁸⁾ durchgeführt, um einen Eindruck von der derzeitigen Evidenzlage zu gewinnen. Dabei wurde deutlich, dass bisher nur sehr wenige randomisiert kontrollierte Studien (RCT) zur RFA des Hepatozellulären Karzinom (HCC) existieren. Zu den anderen gesuchten Tumorentitäten konnten keine RCTs gefunden werden.

Im Anschluss wurden die Cochrane Library⁽²⁵⁾ und PubMed⁽¹¹⁸⁾ nach bereits vorhandenen systematischen Übersichten zu dem Thema durchsucht.

Die eigentliche Literaturrecherche wurde im August 2006 durchgeführt. Primär erfolgte die Identifikation relevanter Studien über Online-Datenbanken, wurde jedoch durch weitere Rechercheverfahren ergänzt:

1. **Recherche in Online-Datenbanken:** PubMed⁽¹¹⁸⁾ (Tabelle 2.1), Cochrane Library⁽²⁵⁾ (mit den Datenbanken „Cochrane and other reviews“, „CENTRAL“, „Technology assessment“, „Economic Evaluation“), Thieme- und Springer- Verlagsdatenbanken über DIMDI⁽³⁶⁾ (Tabelle 2.2), EMBASE⁽⁴²⁾ (Tabelle 2.3)
2. **Recherche auf den Webseiten von Fachzeitschriften:** Radiology und Radiographics⁽¹¹⁹⁾, American Journal of Radiology⁽⁷⁾, Journal of Vascular Interventional Radiology⁽⁷⁸⁾, European Radiology⁽⁴⁴⁾, Der Radiologe⁽³²⁾, Surgical Endoscopy⁽¹⁴⁰⁾, Cancer⁽¹⁸⁾, Annales of Surgical Oncology⁽⁸⁾, Seminars in Interventional Radiology⁽¹²⁹⁾ (Tabelle 2.4)
3. **Recherche nach systematischen Reviews zur Durchsicht der Quellenangaben:** Die Webseite des Centre of Reviews and Dissemination (mit den Datenbanken HTA, DARE, NHS EED)⁽²⁰⁾, PubMed⁽¹¹⁸⁾ und die

„Cochrane Database for systematical Reviews“⁽²⁵⁾ wurden nach systematischen Reviews durchsucht, um die jeweiligen Quellenangaben nach weiteren relevanten Studien zu durchsuchen.

1. Recherche in Online-Datenbanken:

Um auch die nicht randomisiert kontrollierten Studien zu erfassen und auch aufgrund der teilweise schlechten Indexierung von Suchbegriffen in den Onlinedatenbanken⁽¹²¹⁾, haben wir uns entschieden, für die Literaturrecherche in PubMed (Tabelle 2.1) das Studiendesign und den Endpunkt außer acht zu lassen, um zunächst großzügig Studien zu sichten. Durch die Formulierung der Ausschlusskriterien wurde dann die Einschränkung auf die Reviewfrage vorgenommen.

Tabelle 2.1: Suchalgorithmus für die Recherche in PubMed

#18	Search (#6) AND (#16) Limits: English, French, German, Spanish, Publication Date from 1988
#17	Search (#6) AND (#16)
#16	Search (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15)
#15	Search osteoid osteoma
#14	Search tumors AND liver OR lung OR kidney OR renal OR breast OR bone OR pulmonar*
#13	Search cancer AND liver OR lung OR kidney OR renal OR breast OR bone OR pulmonar*
#12	Search cancers AND liver OR lung OR kidney OR renal OR breast OR bone OR pulmonar*
#11	Search metastas* AND liver OR lung OR kidney OR renal OR breast OR bone OR pulmonar*
#10	Search tumor AND liver OR lung OR kidney OR renal OR breast OR bone OR pulmonar*
#9	Search liver cirrhos*
#8	Search HCC
#7	Search "Liver Neoplasms"et OR "Lung Neoplasms" u OR "Breast Neoplasms"LE OR "Bone Neoplasms" OR "Kidney Neoplasms"OR "Carcinoma, Renal Cell"[MeSH] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MeSH] OR "Carcinoma, Small Cell"[MeSH] OR "Neoplasm Metastasis"[MeSH]
#6	Search (#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5)
#5	Search radio frequenc* ablation
#4	Search RFA
#3	Search RF ablation
#2	Search radiofrequenc* ablation
#1	Search "Catheter Ablation"[MeSH]

Die Internetrecherche wurde ausgeweitet auf die Cochrane Library (mit den Datenbanken „Cochrane and other reviews“, „CENTRAL“, „Technology assessment“, „Economic Evaluation“) und die Thieme- und Springer-Verlagsdatenbanken, die über DIMDI durchsucht wurden (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2: Suchalgorithmus für die Recherche in der Cochrane Library und den Thieme- und Springer-Verlagsdatenbanken

RFA OR Radiofrequency ablation OR RF ablation OR Radio frequency ablation

Weiterhin wurde die Embase Datenbank (Embase 74 bis date (EMZZ)) durchsucht (Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3: Suchalgorithmus für die Recherche in EMBASE

1	(RADIO ADJ FREQUENC\$ ADJ ABLATION).AB.
2	(RADIOFREQUENC\$ ADJ ABLATION).AB.
3	(RF ADJ ABLATION).AB.
4	RFA.AB.
5	1 OR 2 OR 3 OR 4
6	TUMOR\$.AB.
7	TUMOUR\$.AB.
8	CANCER\$.AB.
9	LIVER.AB.
10	LUNG.AB.
11	KIDNEY.AB.
12	RENAL.AB.
13	BREAST.AB.
14	BONE.AB.
15	PULMONAR\$.AB.
16	METASTAS\$.AB.
17	6 OR 7 OR 8 OR 16
18	17 AND (9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15)
19	(OSTEOID ADJ OSTEOMA).AB.
20	(LIVER ADJ CIRRHOS\$).AB.
21	HCC.AB.
22	18 OR 19 OR 20 OR 21
23	(FOLLOW ADJ UP).AB.
24	(TREATMENT ADJ OUTCOME).AB.
25	(SURVIVAL ADJ RATE).AB.
26	(SURVIVAL ADJ ANALYSIS).AB.
27	OUTCOME.AB.
28	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27
29	5 AND 18 AND 28

2. Recherche auf den Webseiten von Fachzeitschriften:

Aufgrund der ungenauen oder unvollständigen Indexierung von Artikel in den elektronischen Datenbanken⁽¹²¹⁾ wurde die Internetsuche ausgeweitet, indem die Webseiten von Fachzeitschriften durchsucht wurden. Es wurde in den Fachzeitschriften recherchiert, in denen bei der initialen explorativen Literaturrecherche besonders viele Publikationen gefunden wurden.

Tabelle 2.4: Suchalgorithmus für die Recherche auf den Internetseiten von Fachzeitschriften

RFA OR Radiofrequency ablation OR RF ablation OR Radio frequency ablation

*Wenn möglich wurde der Zeitraum auf die Jahre 1988 bis 2006 eingeschränkt.

3. Recherche nach Reviews zur Durchsicht der Quellenangaben

Die Datenbanken von HTA, DARE, NHS EED, PubMed und die „Cochrane Database for systematical Reviews“ wurden nach Reviews durchsucht, um die jeweiligen Quellenangaben nach weiteren relevanten Studien zu durchsuchen. Es wurden 16 Studien beschafft und nach relevanten Studien durchsucht.

Ergebnisse unveröffentlichter Studien sind in dieser Übersichtsarbeit nicht eingeschlossen.

2.3 Auswahl der Artikel

An die einzuschließenden Studien wurden folgende Anforderungen gestellt (Tabelle 2.5):

Tabelle 2.5: Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Allgemeine Einschlusskriterien:

- Studien zur RFA von Tumoren der Leber, Lungen, Knochen, Nieren und Brust
 - Studien die zwischen 1988-2006 publiziert wurden
 - Studien sind in folgenden Sprachen verfasst: Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch
 - Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up) von mindestens einem Monat
 - In den Studien wird über das postinterventionelle Überleben oder den postinterventionellen Erfolg ablatierter Organe berichtet
 - Bei Studien zum HCC müssen mindestens 20 Patienten Teil der Studie gewesen sein
 - Bei Nicht-HCC-Studien müssen mindestens 10 Patienten Teil der Studie gewesen sein
-

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Tierexperimentelle Studien
 - Studien, die offensichtlich nur über technische Aspekte der RFA berichten (Nekrosevolumen, initialer Therapieerfolg) und keine Nachbeobachtungszeit beinhalten
 - Studien, die sich lediglich mit der Komplikationsrate befassen
 - Artikel, die über ein Kollektiv berichten, das bereits Teil einer anderen Studie ist
 - Studien die primäre und sekundäre Tumoren gemeinsam behandeln und keine separate Auswertung anwenden
-

Die gefundenen Studien wurden zunächst durch einen Reviewer (EP) anhand der Titel und Abstracts beurteilt und die allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien

angewendet. Studien, bei denen aus dem Abstract nicht eindeutig hervorging, ob sie die Einschlusskriterien erfüllen, wurden zunächst den potentiell relevanten Studien zugeordnet. Nachfolgend wurden die Volltexte der verbleibenden Studien beschafft.

Bei der explorativen Literaturrecherche fiel bereits auf, dass die Evidenzlage allgemein sehr niedrig war. Außerdem ging aus einigen Abstracts nicht eindeutig hervor, wie das Studiendesign gewählt wurde. Um zunächst eine Übersicht über die allgemeine Evidenzlage zu gewinnen, wurden spezielle Ein- und Ausschlusskriterien zum Studiendesign formuliert, die erst bei der Volltextbewertung angewendet wurden (Tabelle 2.6).

Tabelle 2.6: Spezielle Ein- und Ausschlusskriterien zum Studiendesign

Spezielle Einschlusskriterien:

Studiendesign von Studien zum HCC:

- RCTs die über das postinterventionellen Überleben oder Erfolg berichten und Kaplan-Meier-Kurven beinhalten (Evidenzlevel Ib und IIb)

Studiendesign von nicht-HCC-Studien:

- Studien beinhalten Angaben zum postinterventionellen Überleben oder Erfolg und Kaplan-Meier-Kurven oder Life-tables
-

Spezielle Ausschlusskriterien:

Studiendesign von Studien zum HCC:

- Studien, die sich mit der RFA des HCC befassten, aber keine RCT sind

Studiendesign von nicht-HCC-Studien:

- Rein narrative Studien (Evidenzstufe V) ohne Kaplan-Meier-Kurven oder Life-tables
-

Die Einschränkung auf das Vorhandensein von Kaplan-Meier-Überlebenskurven geschah, da vor allem die Langzeitergebnisse der Studien ausgewertet werden sollten.

2.4 Zusammenfassung und Analyse der Evidenz

2.4.1 Datenextraktion

Die relevanten Daten aus den Volltexten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst. Die relevanten Variablen bezogen sich auf die groben Studiencharakteristika (Patientencharakteristika, Therapie-Methode, Länge des Follow-up und Zielvariablen). Außerdem sah sie eine Einordnung in die Evidenzklassen⁽¹⁹⁾ vor.

Zwei Reviewer (EP und AL) diskutierten die resultierenden Tabellen. Die zuvor definierten speziellen Ein- und Ausschlusskriterien wurden angewendet, um die endgültig einzuschliessenden Studien auszuwählen. Wenn Studien noch nach der Anwendung der speziellen Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen wurden, so wurden die Gründe dokumentiert und in einer Tabelle zusammengefasst (Tabelle 3.2). Die verbleibenden Studien wurden gemeinsam hinsichtlich verwertbarer Daten geprüft. Eine Statistikerin wurde zu Rate gezogen, bezüglich der statistischen Analyse der Daten.

2.4.2 Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien

Zur Beurteilung der Qualität der Studien wurden die im Cochrane Collaboration Handbook⁽⁶⁷⁾ aufgeführten Kriterien verwendet. Die Einteilung der Kriterien basiert auf der Tatsache, dass methodisch minderwertige Studien Effekte oft überschätzen⁽¹⁰⁶⁾. Die Einteilung ist die folgende:

- A: geringes Risiko für einen Bias (adäquate Methodik)
- B: mäßiges Risiko für einen Bias (es bestehen Zweifel an den Ergebnissen)
- C: hohes Risiko für einen Bias (inadäquate Methodik)

Bei allen randomisiert kontrollierten Studien, die in den Review eingeschlossen wurden, wurde eine genauere Qualitätsbewertung vorgenommen.

Wie in den systematischen Reviews von Llovet et al. und Lopez et al.^(99, 102), wurde ein modifizierter Jadad-Score⁽⁷²⁾ angewendet, der fünf Komponenten beinhaltet und in einem 10-Punkte-Score resultiert (Tabelle 2.7). Eine Studie mit einem Score von ≥ 6 wurde als qualitativ hochwertig angesehen. Ein Score von ≤ 5 wurde als qualitativ niedrig angesehen. Aufgrund des interventionellen Charakters der RFA-Behandlung, wurde eine Doppelverblindung in keiner der Studien durchgeführt. Der maximal zu erreichende Score war folglich 8.

Tabelle 2.7: Qualitätsbewertung nach dem modifizierten Jadad-Score^(72, 99)

	Punkte
1) Generierung einer Zufallsfolge für die Zuordnung der Patienten zu den Interventionen:	
- adäquat (computergenerierte Zufallszahlen oder Zufallszahlentabellen),	2
- unklar, nicht angegeben oder inadäquat (Verwendung von alternierenden Methoden, Patientennummern, Geburtstagen oder Wochentagen)	1
2) Verdeckte Therapiezuweisung	
- adäquat (Zentrale Echtzeitrandomisierung oder Randomisierung über die Krankenhausapotheke in offenen Studien oder fortlaufend nummerierte identische Behälter in verblindeten Studien; oder andere Vorgehensweise mit robuster Methodik, um auszuschließen, dass Ärzte und Patienten Kenntnis über die Zuordnungsfolge erlangen)	3
- verschlossene Umschläge	2
- Nicht beschrieben oder inadäquat (Verwendung von alternierenden Methoden, offene Zufallszahlenlisten, Patientennummern, Geburtstagen oder Wochentagen)	1
3) Doppelblind	
- Doppelblind mit adäquater Methodik	2
- Doppelblind, aber Methode nicht beschrieben	1
- Keine Doppelblindstudie oder inadäquate Methodik	0
4) Beschreibung von Studienabbrüchen	
- Angabe von Anzahl und Gründen von Studienabbrüchen	1
- nicht angegeben	0
5) Wirksamkeit der Randomisierung:	
- Präinterventionelle prognostische Variablen sind ausgeglichen und in Tabellenform dargestellt	2
- Beschreibung im Text	1
- keine Information über prognostische Variablen oder Ungleichheit	0

2.4.3 Analyse der Daten

2.4.3.1 Zielgrößen der randomisiert kontrollierten Studien zum HCC

Primärer Studienendpunkt

Als Hauptzielkriterien wurden die Gesamtüberlebensrate, lokale Rezidivrate und allgemeine Rezidivrate gewählt.

Sekundäre Studienendpunkte

Als sekundäre Studienendpunkte wurden solche Ergebnisse gesehen, die nicht den langfristigen Therapieeffekt bewerten, wie z.B. Anzahl der Anwendungen, Komplikationen und komplette Nekroserate.

2.4.3.2 Statistische Analyse der randomisiert kontrollierten Studien zum HCC

Die statistische Beratung und Unterstützung der Auswertung erfolgte durch die Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

Alle in der Metaanalyse verglichenen Studien hatten die primären Zielgrößen als Relatives Risiko (RR) angegeben.

Nach Analyse des Methodenteils aller randomisiert kontrollierten Studien durch eine Statistikerin, stellte sich jedoch heraus, dass alle angegebenen RR eigentlich Hazard Ratios (HR) waren. Dies ändert das Vorgehen zur Analyse der Daten grundlegend.

Cox-Modell und Hazard Ratio

Es gibt diverse Methoden um „Time-to-event“ Kurven (z.B. Kaplan-Meier-Kurven) zu analysieren, wie das Cox Proportional Hazard Modell, den Log-rank Test und den Wilcoxon Two-Sample Test.

Das Cox-Modell ist eine Regressionsmethode für Überlebensdaten, die eine Hazard Ratio (HR) und ein Konfidenzintervall liefert⁽¹³⁸⁾. Die HR ist der Schätzer des Quotienten der Hazard-Funktion (Hazard Rate) der Interventionsgruppe (A) versus der Kontrollgruppe (B)^(138, 159) und gibt an, um wie viel z.B. die Sterberate der einen Gruppe höher ist im Vergleich zur anderen Gruppe⁽¹⁵⁹⁾:

$$HR = h_A(t)/h_B(t)$$

Die Hazard-Funktion beschreibt die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit, dass eine Person innerhalb eines kleinen Zeitintervalls das Zielereignis (z.B. Tod) erfährt, wenn sie bis zum Beginn des Zeitintervalls überlebt hat. Sie wird als $h(t)$ bezeichnet und kann folgendermaßen beschrieben werden⁽¹⁵⁸⁾:

$$h(t) = \frac{\text{Anzahl der Personen mit Zielereignis im Intervall, das bei } t \text{ beginnt}}{(\text{Anzahl der Personen, die bis } t \text{ überleben}) \times \text{Intervallbreite}}$$

Das Zeitintervall wird möglichst kurz gewählt, so dass die Hazard-Funktion eine sofortige Rate darstellt^(138, 158). Während sich bei der logistischen Regression die Interpretation der Chance oder des Risikos für das Eintreten des Zielereignisses auf das definierte Ende der Nachbeobachtungszeit bezieht, z.B. „das Risiko innerhalb eines Jahres zu versterben“, ist dieser feste Beobachtungszeitraum beim Cox-Modell nicht unmittelbar gegeben⁽¹⁵⁸⁾.

Im Cox-Modell wird per definitionem davon ausgegangen, dass die Risikofunktion und damit der Therapieeffekt über die Zeit hinweg konstant bleibt (deshalb auch

„proportional hazards regression“ genannt)^(158, 159). In klinischen Studien, in denen die Heilung von einer Krankheit der Endpunkt ist, stellt die HR also die relative Wahrscheinlichkeit der Heilung in der Interventions- versus der Kontrollgruppe zu jedem Zeitpunkt dar⁽¹³⁸⁾.

Aufgrund dieser zentralen Annahme, wurde in dieser Metaanalyse das Poolen der HR über unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiträume als legitim angesehen.

Diese Definition des Cox-Modells ist jedoch gleichzeitig Stärke und Schwäche der Methode. Ihr zufolge wäre eine Therapie A gleichmäßig besser als eine Therapie B. Nun wird klar, warum die Annahme proportionaler Hazards auch kritisch betrachtet werden muss. Denn schließlich könnten bei einer neuen Behandlungsform Vorteile gegenüber der Standardtherapie ggf. nur früh oder nur spät in der Zeit, also eben nicht gleichmäßig über die Zeit, auftreten⁽¹⁵⁸⁾.

Statistische Auswertung

Eine Metaanalyse besteht für gewöhnlich aus zwei Schritten. Zunächst werden für jede Studie die Behandlungseffekte (für dichotome Größen OR oder RR) berechnet. Im zweiten Schritt wird aus den Effektschätzern der einzelnen Studien ein Gesamteffektschätzer gepoolt. Dieser wird als gewichteter Durchschnitt (weighted average) des Behandlungseffektes der individuellen Studien bezeichnet⁽³⁰⁾. Er ist definiert als:

$$\text{Gewichteter Durchschnitt} = \frac{\sum T_i W_i}{\sum W_i}$$

T_i = Behandlungseffektschätzer der Studie i

W_i = Gewicht der Studie i

Es resultiert die Summation aller Studien

Werte die eine Ratio (Verhältnis) als Behandlungseffekt haben (wie OR, RR oder HR) werden logarithmisch transformiert, bevor sie analysiert werden. Üblicherweise wird hier der natürliche Logarithmus benutzt⁽³⁰⁾.

Der erste Schritt der Berechnung der einzelnen Behandlungseffekte fiel in unserer Metaanalyse weg, da dies nur mit den Originaldaten möglich gewesen wäre. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Mittel und des Zeitaufwandes wurde auf die Beschaffung der Originaldaten verzichtet. Wir legten die HR und das

Konfidenzintervall aus den veröffentlichten Studien dem Poolen des Gesamteffektschätzers zugrunde.

Bezugnehmend auf den Abschnitt 8.6.8 (Meta-analysis of time-to-event outcomes) des Cochrane Handbook⁽³⁰⁾ erfolgt die Datensummutation der Metaanalyse zunächst mittels des „Fixed-Effects-Modell“ nach der „Generic Inverse Variance Methode“. Diese Methode ist so benannt, da das Gewicht, das jeder Studie zugeschrieben wird, als umgekehrte Varianz des Effektschätzers definiert ist. Größere Studien, die einen kleineren Standardfehler haben, haben dadurch mehr Gewicht als kleinere Studien mit großen Standardfehlern. Diese Wahl des Gewichtes minimiert die Unsicherheit des gepoolten Effektschätzers⁽³⁰⁾.

Eine „Fixed-Effect-Metaanalyse“, die mit „Inverse Variance Methode“ berechnet wird, definiert einen gewichteten Durchschnitt (weighted average) als:

$$\text{„Generic inverse variance“ gewichteter Durchschnitt} = \frac{\sum (T_i / S_i^2)}{\sum (1 / S_i^2)}$$

T_i = Behandlungseffektschätzer der Studie i

S_i = Standardfehler des Effektschätzers

Es resultiert die Summation aller Studien

Der Standardfehler (SE) für die einzelnen Studien kann aus dem 95% Konfidenzintervall berechnet werden⁽³⁰⁾:

$$\text{SE} = (\text{upper limit} - \text{lower limit}) / 3.92$$

Beim „Fixed-Effect-Modell“ wird davon ausgegangen, dass es einen einzigen Effekt in allen untersuchten Populationen gibt. Daher wird die Ungenauigkeit des Gesamteffektes nur durch die Variation innerhalb der einzelnen Studie beeinflusst. Es liefert engere Konfidenzintervalle als ein „Random-Effects-Modell“. „Random-Effects-Modelle“ berücksichtigen zusätzlich die Effektunterschiede zwischen den untersuchten Populationen. In dieser Studie wurde zusätzlich zur „Inversen Varianz-Methode“ auch das „Random-Effects-Modell“ nach DerSimonian und Laird angewendet⁽³³⁾. Liefern beide Methoden („Fixed- und Random-Effect-Methode“) die gleichen Ergebnisse, so existiert keine Heterogenität zwischen den Studien⁽³⁰⁾. Wenn es eine Heterogenität gibt, äußert sich dies durch ein breiteres Konfidenzintervall des durchschnittlichen Therapieeffektes in der DerSimonian Laird Methode.

Heterogenität

Die Heterogenität zwischen den Studienergebnissen (d.h. unterschiedliche Richtungen eines Therapieeffektes) wurde sowohl durch visuelle Inspektion der metaanalytischen Abbildungen als auch durch Berechnung eines Chi-Quadrat-Tests für Homogenität bewertet. Ein Signifikanzwert von $p < 0,1$ wurde als Hinweis für Heterogenität gewertet. Im Fall statistisch signifikanter Heterogenität wurden Gründe für die Heterogenität gesucht und diskutiert.

Publikationsbias

Ein Publikations-Bias, d.h. ein unplausibles Überwiegen von Studien mit statistisch signifikantem Ergebnis durch Nicht-Publikation kleiner, nicht-signifikanter Experimente, können mit dem Funnel-Plot dargestellt werden. Die Durchführung ist erst möglich ab einer gewissen Anzahl von Studien mit ausreichend großen Populationen (> 10 Studien) möglich⁽¹²⁸⁾.

Alle metaanalytischen Berechnungen wurden mit dem Programm RevMan 4.2 (<http://www.cochrane.org/software/download.htm>) durchgeführt.

2.5 Zielgrößen und deskriptive Analyse der nicht-randomisierten Studien

Es wird ein narrativer Überblick über die nicht-randomisierten Studien vorgenommen. Die Hauptzielkriterien sind auch hier die Gesamtüberlebensrate, lokale Rezidivrate und allgemeine Rezidivrate. Die Resultate wurden in tabellarischer Form aufgelistet und nach Tumorentitäten gruppiert.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung dargestellt, sowie eine kurze Auflistung der Ausschlussgründe der Studien, die noch nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen wurden. Danach werden die eingeschlossenen Studien aufgeteilt nach Tumorentitäten ausgewertet.

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche und Beschreibung der ausgeschlossenen Studien

Die Recherche nach bereits vorhandenen systematischen Reviews in der Cochrane Library⁽²⁵⁾ und PubMed⁽¹¹⁸⁾ ergab, dass es sechs systematische Reviews gab^(29, 49, 99, 102, 108, 141), die sich im weitesten Sinne mit der Thematik befassten.

Die Literaturrecherche mit dem oben genannten Suchalgorithmus wurde im August 2006 durchgeführt (Abbildung 3.1). Es wurden insgesamt 3640 Studien identifiziert.

Die Studien wurden anhand der Titel und (wenn vorhanden) Abstracts beurteilt und mit Hilfe der zuvor definierten allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien aussortiert. Zu 360 Referenzen wurden die Volltexte beschafft. Diese wurden durchgelesen und die relevanten Daten in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Die Volltexte zu drei Studien konnten nicht beschafft werden. Zwei Studien wären jedoch ohnehin nach Anwendung der speziellen Ausschlusskriterien ausgeschlossen worden, da es sich um Studien zum HCC handelte, die kein randomisiert kontrolliertes Studiendesign verfolgten. Eine weitere Studie stellte sich später als eine Übersichtsarbeit zu Lebertumoren heraus.

Die resultierenden Tabellen wurden durch zwei Reviewer (EP und AL) diskutiert und die endgültig eingeschlossenen Studien wurden ausgewählt, indem die zuvor definierten allgemeinen und nun auch die zusätzlichen speziellen Ein- und Ausschlusskriterien zur Eingrenzung auf das Studiendesign angewendet wurden. Die Tabelle 3.1 zeigt, wie viele der 360 potentiell relevanten Studien sich mit welchen Tumorentitäten befassten. Außerdem stellt sie dar, wie viele Studien nach Anwendung der speziellen Ausschlusskriterien ausgeschlossen wurden:

Tabelle 3.1: Tumorentitäten und Ausschluss nach der Anwendung der allgemeinen und speziellen Ausschlusskriterien auf die Volltexte (Studienanzahl)

	Potentiell relevante Studien	Ausschluss nach Anwendung der allgemeinen und speziellen Ausschlusskriterien
Hepatozelluläres Karzinom	125	117
Kolorektale Lebermetastasen	21	9
Lebermetastasen durch Mammakarzinom	2	1
Neuroendokrine Lebermetastasen	4	2
Lebermetastasen (nicht näher spezifiziert)	30	28
Cholangiozelluläres Karzinom	1	1
Hepatischen Hämangiom	1	1
Hepatisches Karzinoid	1	1
Primäre und sekundäre Lebertumoren	77	77
Nierentumoren	41	40
Primäre Lungentumoren	5	2
Sekundäre Lungentumoren	8	7
Primäre und sekundäre Lungentumoren	18	16
Osteoidosteom	17	16
Knochenmetastasen	5	4
Mamma Karzinom	4	4
Summe	360	326

Nach Anwendung der allgemeinen und speziellen Ein- und Ausschlusskriterien auf die Volltexte wurden 326 der 360 potentiell relevanten Studien wiederum ausgeschlossen. Studien, die primäre und sekundäre Lebertumoren gemeinsam auswerten, wurden nicht in den systematischen Review eingeschlossen. Auch Studien, die die Entität von Lebermetastasen nicht näher spezifizierten, wurden ausgeschlossen.

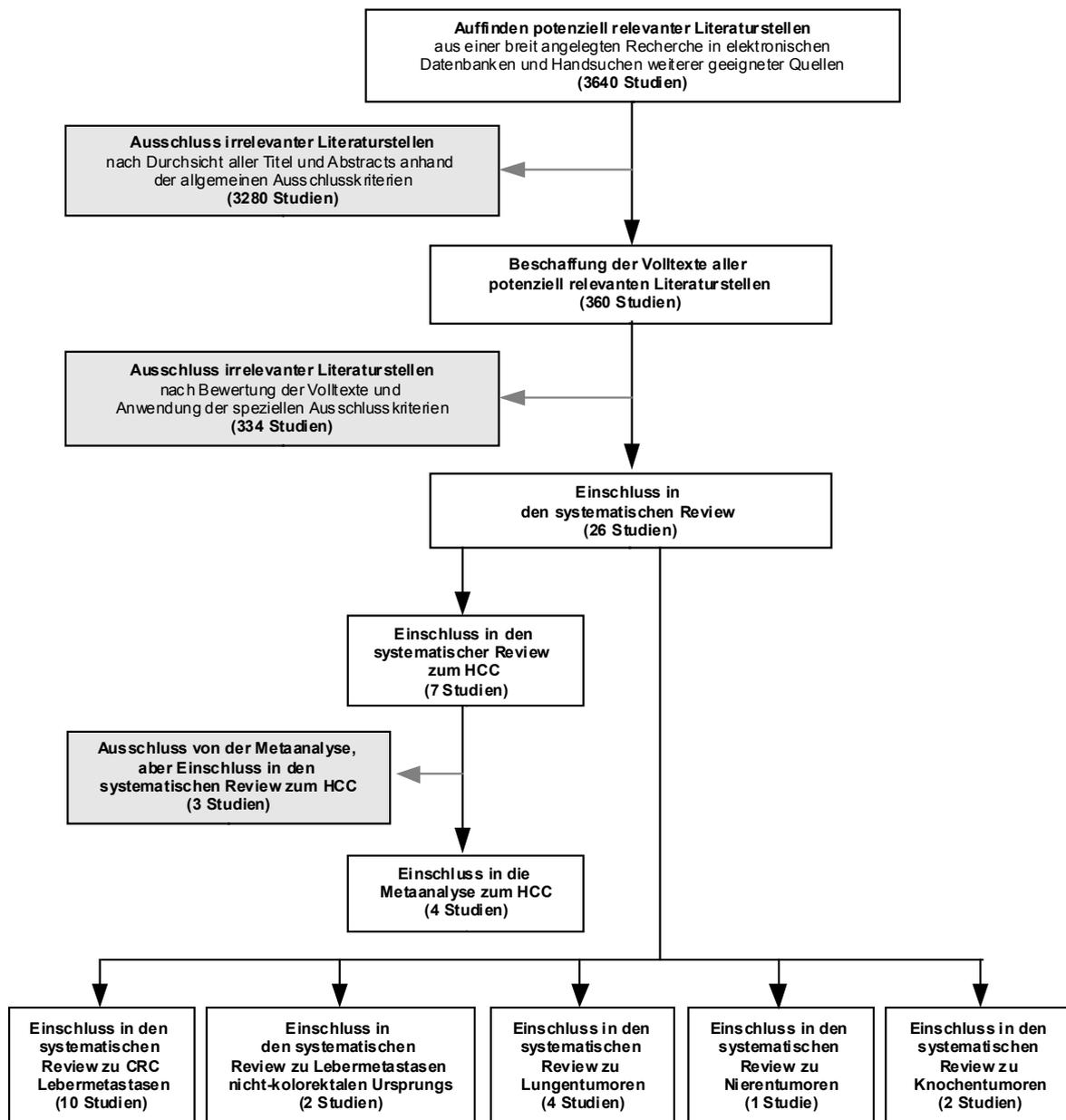
Von den verbleibenden 34 Studien wurden außerdem folgende acht Studien ausgeschlossen:

Tabelle 3.2: Ausschlussgründe nach Anwendung der speziellen Ausschlusskriterien

	Tumorentität	Ausschlussgrund
Kurokochi 2005⁽⁸⁶⁾	HCC	RCT ohne Langzeitnachbeobachtung
Gilliams 2005⁽⁵⁵⁾	CRC Lebermetastasen	Weitere Veröffentlichung einer bereits eingeschlossenen Studie
Oshowo 2003⁽¹¹¹⁾	CRC Lebermetastasen	Enthält eine Kurve, die eine Kaplan-Meier-Kurve darstellen könnte. Es existiert jedoch keine Erläuterung der statistischen Methode. Wegen diverser anderer methodischer Mängel, wurde diese Studie ausgeschlossen.
Gillams 2005⁽⁵³⁾	Neuroendokrine Lebermetastasen	LITT und RFA als ablative Verfahren im Einsatz. RFA wird nur bei 14 der 19 Patienten als Teil der Therapie eingesetzt → zu wenige Patienten
Pawlik 2006⁽¹¹⁴⁾	Sarkom Lebermetastasen	Anwendung diverser Verfahren (RFA allein, Resektion allein und Kombination aus beidem), aber keine klar getrennte Auswertung der Überlebensanalyse getrennt nach diesen Verfahren.
Vlastos 2004⁽¹⁴⁹⁾	Mamma-CA Lebermetastasen	Nur 3 Patienten der 31 Patienten wurden mit der RFA als Teil der Therapie behandelt → zu wenige Patienten
Grieco 2006⁽⁶⁰⁾	Primäre Lungen-CA	Kein Standardisiertes Vorgehen: Anwendung von MWC und RFA und dann Brachytherapie und Radiotherapy – Keine separate Auswertung der unterschiedlichen Verfahren.
Inoue 2005⁽⁷⁰⁾	Sekundäre Lungentumore	Studie über Anwendung von multimodaler Therapie bei 11 Patienten (RFA allein, Strahlentherapie oder RFA+Strahlentherapie) vs. 10 Patienten mit Chemotherapie. Keine separate Auswertung der verschiedenen multimodalen Therapieverfahren.

Nach Abschluss der Volltextbewertung wurden 26 Studien in den systematischen Review eingeschlossen und vier Studien in die Metaanalyse zur RFA des HCC.

Abbildung 3.1: Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Radiofrequenzablation von Tumoren



3.2 Systematische Übersicht und Metaanalyse zur RFA des HCCs

3.2.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Zur Radiofrequenzablation des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurden insgesamt sieben relevante randomisiert kontrollierte Studien (RCT) identifiziert ^(3, 91-93, 132, 134, 135). Es standen Daten über 866 Patienten mit HCC für die systematische Übersicht zur Verfügung. Die wichtigen Charakteristika sind in den Tabellen 3.3 – 3.6 zusammengestellt.

Tabelle 3.3: Angaben zur RFA-Intervention der RCTs zum HCC

Studie	Therapie-Arme	RFA System
Lin 2004 ⁽⁹²⁾	PRFA (52) PEI (52) PEI (hochdosiert) (53)	Generator RF2000 Radiotherapeutics; Elektrode: 15-gauge LeVeen Schirmelektrode mit 10 Häkchen (ausgefahren 3,5 cm Durchmesser) Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie
Shiina 2005 ⁽¹³⁵⁾	PRFA (118) PEI (114)	Generator Radionics (CC-1 Cosman); Elektrode: 18-gauge Cooled-Tip von Radionics (ausgefahren 2-3 cm Durchmesser) Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie
Lencioni 2003 ⁽⁹¹⁾	PRFA (52) PEI (50)	Generator RITA model 500L (monopolar mode); Elektrode: 15-gauge Schirmelektrode mit vier „retractable lateral exit curved“ Elektroden Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie
Lin 2005 ⁽⁹³⁾	PRFA (62) PEI (62) PAI (63)	Generator RF2000 Radiotherapeutics; Elektrode: 15-gauge LeVeen Schirmelektrode mit 10 Häkchen (ausgefahren 2-3,5 cm Durchmesser) Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie
Shibata 2002 ⁽¹³²⁾	PRFA (36) MWC (36)	Generator RF2000 Radiotherapeutics; Elektrode: 15-gauge LeVeen Schirmelektrode mit 10 Häkchen (ausgefahren 2-3,5 cm Durchmesser) Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie
Akamatsu 2004 ⁽³⁾	PTA* (PEIT(14)/RFA(6)) (20) PTA* (PEIT(12)/RFA(10))+ TAE (22)	Generator Radionics series 3; Elektrode: 18-gauge Cooled-Tip von Radionics (ausgefahren 2-3 cm Durchmesser) Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie
Shibata 2006 ⁽¹³⁴⁾	PRFA Cooled-Tip (38) PRFA Schirmelektrode (36)	1. Generator Radionics model 3-D; Elektrode: 17-gauge Cooled-Tip von Radionics (ausgefahren 2-3 cm Durchmesser) 2. Generator RF2000 Radiotherapeutics; Elektrode: 15-gauge LeVeen Schirmelektrode mit 10 Häkchen (ausgefahren 2-3,5 cm Durchmesser) Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie

* PTA = perkutane Tumorablation

Vier der sieben Studien befassten sich mit dem Vergleich zwischen der RFA und der perkutanen Ethanol Injektion (PEI) ^(91-93, 135). Eine dieser vier Studien untersuchte zusätzlich die Anwendung einer Hochdosis-Alkoholinstillation (PEI)⁽⁹²⁾, eine andere die Anwendung der perkutanen Essigsäureinjektion (PAI)⁽⁹³⁾. Es fiel auf, dass diese zwei Studien von dem gleichen Autor verfasst wurden und auch ähnlich große Studienkollektive aufwiesen. Es wird jedoch in den Studien darauf hingewiesen, dass es sich um zwei separate Studienkollektive handelte, so dass man die Studien auch separat betrachten kann. Alle Verfahren wurden mittels Ultraschall-Steuerung in lokaler Anästhesie durchgeführt. Zwei Studien^(134, 135) verwendeten unter anderem Cooled-Tip Elektroden, ansonsten wurden ausschließlich Schirmelektroden verwendet.

Drei der sieben RCTs befassten sich mit dem Vergleich der RFA mit der Mikrowellenablation (MWC)⁽¹³²⁾, der perkutanen Tumorablation (teilweise inklusive RFA) mit oder ohne transarterieller Embolisation (TAE)⁽³⁾ und dem Vergleich von zwei verschiedenen RFA-Elektroden (Cooled-Tip und Schirmelektrode)⁽¹³⁴⁾.

Tabelle 3.4: Studiendesigns der eingeschlossenen RCTs

Studie	Randomisierungsmethode	Verblindung	Verdeckung	ITT-Analyse	Follow-up Mittel in Monaten (SD)	EBM Level	Zeitraum Studie
Lin 2004 ⁽⁹²⁾	Computergeneriert	Nein	adäquat	Ja	24,5 (± 10,3)	Ib	04/2000 - 04/2002
Shiina 2005 ⁽¹³⁵⁾	Computergeneriert	Nein	unklar	Ja	37,2 (k.A.)*	Ib	04/1999 - 01/2001
Lencioni 2003 ⁽⁹¹⁾	Computergeneriert	Nein	adäquat	Ja	22,9 (± 9,4)**	Ib	k.A.
Lin 2005 ⁽⁹³⁾	Computergeneriert	Nein	adäquat	Ja	26,3 (± 12,7)	Ib	04/2000 - 06/2002
Shibata 2002 ⁽¹³²⁾	Verschlossene Umschläge	Nein	Inadäquat	Unklar	18 (k.A.)	IIb	03/1999 - 10/2000
Akamatsu 2004 ⁽³⁾	Verschlossene Umschläge	Nein	Inadäquat	Ja	37,92 (± 15,48)	IIb	03/1997 - 04/2001
Shibata 2006 ⁽¹³⁴⁾	Wochentage (Dienstags wird mit der Cooled-tip Elektrode behandelt; freitags wird mit der Schirmelektrode)	Nein	Inadäquat	Ja	27 (± 6,8)	IIb	06/2001 - 06/2003

* median

** Angabe nur für RFA; bei PEI = 69,2 (± 11,1)

Tabelle 3.4 stellt die Studiendesigns der einzelnen Studien dar. Bei einer Studie wurden zwei Patienten noch nach der Randomisierung ausgeschlossen⁽⁹¹⁾. Die Gründe dafür waren jedoch nachvollziehbar (intrahepatischer und extrahepatischer Tumorprogress). Die Methodik wurde dennoch als adäquat angesehen. Dies könnte die Prognose der RFA Gruppe verbessern.

Drei Studien^(3, 132, 134) haben mit verschlossenen Umschlägen bzw. Wochentagen eine Randomisierungsmethode gewählt, die als nicht adäquat angesehen wurde.

Tabelle 3.5: Baselinecharakteristika der Probanden

Studie	Alter (RFA-Gruppe)	Geschlecht MW (%)	Ätiologie HCV/HBV (in % der Gesamtpopulation)	Cirrhose in % (child A/B)	Mittelwert des Albumins in g/dl (RFA-Gruppe)	Mittelwert der Gerinnung (RFA-Gruppe)	Extrahepatische Metastasen	1st line Therapie
Lin 2004 ⁽⁹²⁾	62	105/52 (66,9%/33,1%)	46/109 (98,7%)	100 (119/37)	3,7	8,4++	k.A.	Ja
Shiina 2005 ⁽¹³⁵⁾	k.A.*	166/66 (71,6%/28,4%)	188/29 (93,5%)	100 (170/62)	60/58 (<3,5/>3,5)	58/60 (<80%/>80%)+#	Nein	Ja
Lencioni 2003 ⁽⁹¹⁾	67	67/37 (64,4%/35,6%)	42/15 (54,8%)	100 (80/22)	4,1 (±0,7)	84%#	Nein	Ja
Lin 2005 ⁽⁹³⁾	61	121/66 (64,7%/35,3%)	60/124 (98,4%)	100 (138/49)	4,0 (±0,6)	9,4 ++	Nein	Ja
Shibata 2002 ⁽¹³²⁾	65,5**	50/22 (69,4%/30,6%)	66/5 (98,6%)	100 (40/32)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Akamatsu 2004 ⁽⁸⁾	65,8 +	27/15 (64,3%/35,7%)	32/4 (85,7%)	100 (30/12)	k.A.	k.A.	k.A.	Ja
Shibata 2006 ⁽¹³⁴⁾	65,5**	58/16 (78,4%/21,6%)	28/6 (45,9%)	100 (55/19)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

* Altersangabe 74/44 (<65 / >65 Jahre)

** Altersangabe bezieht sich auf sämtliche Probanden

+ Angabe zu RFA Gruppe B; Alter bei TAE+RFA= 69,2

++ platelet count (x1000/fmm³)

+# PTT in Anzahl der Patienten

PTT

Tabelle 3.5 (Fortsetzung): Baselinecharakteristika der Probanden

Studie	Größe (<2/>2 cm) Anzahl der Pat.	Anzahl Tumoren (gesamt)	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Lin 2004 ⁽⁹²⁾	47/110	186	a) 1-3 pathologische Tumoren oder bestätigtes HCC (Biopsie); b) höchstens 1-4 cm im Durchmesser; c) schriftlicher „informed consent“	a) Child-Pugh Klasse C; b) Vorherige Therapie des HCCs; c) Lokalisation des Tumors im Umkreis von 5 mm des Leberhilus oder des Hauptgallenganges
Shiina 2005 ⁽¹³⁵⁾	102/130	379	a) Histopathologisch bestätigtes HCC oder charakteristische Bildgebung; b) Nicht-resektabler Tumor oder Ablehnung der chirurgischen Resektion; c) ≤ 3 Läsionen die einen Durchmesser von ≤ 3 cm haben; d) Child Pugh Klasse A oder B; e) keine extrahepatischen Metastasen oder vaskuläre Invasion; f) keine Vorbehandlung des HCCs oder gleichzeitige maligne Tumoren; g) „informed consent“	a) exzessive Blutungsneigung (Thrombozyten unter $50 \times 10^9/l$) oder Prothrombinaktivität unter 50%) oder refraktäre Aszitis; b) kein Patient wurde aufgrund der Lokalisation der Läsion ausgeschlossen
Lencioni 2003 ⁽⁹¹⁾	88/14 (<3/>3 cm)	144	a) Erwachsene Patienten mit Zirrhose; b) einzelner Tumor ≤ 5 cm im Durchmesser oder drei HCCs ≤ 3 cm; c) HCCs mind. 1 cm vom Leberhilus oder Gallenblase; d) keine vaskuläre Invasion oder extrahepatische Metastasen; e) Child-Pugh Klasse A oder B; f) Prothrombin Ratio größer als 50%; g) Thrombozyten höher als $50 \times 10^9/l$; h) keine Vorbehandlung des HCCs; i) keine Möglichkeit der chirurgischen Resektion oder Transplantation; j) schriftlicher „informed consent“	keine
Lin 2005 ⁽⁹³⁾	111/76	232	a) Erwachsene Patienten mit 1-3 HCCs von höchstens 3 cm Durchmesser; b) HCC mindestens 1 cm entfernt vom Leberhilus oder der Gallenblase; c) keine vaskuläre Invasion oder extrahepatische Metastasen; d) Child Pugh Klassen A oder B; e) Prothrombinzeit 3 Sekunden kleiner als die Kontrollwert; f) Thrombozyten größer 50000/mm ³ ; g) keine Vorbehandlung	a) Child-Pugh Class C; b) Vorherige Therapie des HCC; c) Lokalisation des Tumors im Umkreis von 1 cm des Leberhilus oder des Gallenganges
Shibata 2002 ⁽¹³²⁾	42/52	94	a) einzelnes HCC das ≤ 4 cm ist oder 2-3 HCCs die ≤ 3 cm sind; b) Diagnose mittels Biopsie bestätigt; c) „informed consent“	keine
Akamatsu 2004 ⁽³⁾	n.A.*	42	a) „informed consent“; b) Diagnose basiert auf typischen CT Befunden; c) einzelnes HCC, das in der CT-Angiographie zu sehen ist; d) ein hypervaskulärer Herd, z.B. positives Enhancement in der hepatischen CT-Arteriographie; e) Keine Vorbehandlung	keine
Shibata 2006 ⁽¹³⁴⁾	n.A.**	83	a) „informed consent“; b) ≤ 3 Tumoren mit einem Durchmesser ≤ 3 cm	Keine

* Mittlerer Durchmesser der Haupttumoren: PRFA 2,72 cm, PEIT 29,1 cm, TAE+PTA 25,9 cm, TAE+RFA 27,5 cm

** Mittlerer Durchmesser: 1,9 cm, Spannweite 0,5-3 cm

Die Tabelle 3.5 zeigt die Baselinecharakteristika der Probanden der RCTs zum HCC. Das Alter der Studienpopulationen und das Geschlechterverhältnis waren (bis auf eine Studie⁽¹³⁴⁾) relativ einheitlich. Die Ätiologie der HCCs war heterogen. Die Hauptursache war jedoch mit 45,9 – 98,7% eine Hepatitis C oder B. Eine Leberzirrhose bestand bei allen Patienten. Der Albuminwert war bei vier Studien angegeben und lag mit 3,7-4,1 g/dl im Normbereich. Bei einer Studie sind die Werte in anderer Form angegeben⁽¹³⁵⁾. Es wird aber angenommen, dass auch hier der Durchschnittswert im Normbereich von 3,5-5,5 g/dl lag.

Die Größenverteilung der Tumoren war heterogen. Jedoch schloß keine Studie Tumoren über 5 cm ein. Keiner der Patienten war vorbehandelt.

In der Studie von Shiina et al.⁽¹³⁵⁾ wurde vor der Randomisierung angenommen, dass alle Patienten ≤ 3 Tumoren haben. Später stellte sich heraus, dass bei drei Patienten in der PRFA-Gruppe und vier Patienten in der PEI-Gruppe ein vierter Tumor vorhanden war. Außerdem verlangten in dieser Studie drei Patienten, die in die PEI-Gruppe randomisiert wurden, beim Tumorrezidiv eine RFA-Behandlung. Sämtliche Patienten verblieben in der Studie und der ITT-Analyse.

3.2.1.1 Studien- und Publikationsqualität

Tabelle 3.6: Qualitätsbewertung der RCTs mit dem modifizierten Jadad-Score

Studie	Festlegung der Randomisierung	Verdeckung der Therapie-zuteilung	Doppelblind	Beschreibung der Studienabbrüche	Wirksamkeit der Randomisierung	Jadad Score
Lin 2004 ⁽⁹²⁾	2	3	0	1	2	8
Shiina 2005 ⁽¹³⁵⁾	2	1	0	1	2	6
Lencioni 2003 ⁽⁹¹⁾	2	3	0	1	2	8
Lin 2005 ⁽⁹³⁾	2	3	0	1	2	8
Shibata 2002 ⁽¹³²⁾	1	2	0	0	2	5
Akamatsu 2004 ⁽³⁾	1	2	0	0	2	5
Shibata 2006 ⁽¹³⁴⁾	1	1	0	1	2	5

Die Tabelle 3.6 stellt die Qualität der eingeschlossenen RCTs dar. Eine Studie machte keine Angaben dazu, ob es dem Arzt oder Patienten möglich war, Kenntnis über die Zuteilungsfolge zu erlangen⁽¹³⁵⁾. Eine Verdeckung war somit unklar.

In der Studie von Shibata et al. 2002⁽¹³²⁾ wurde nicht beschrieben, wie viele Patienten die Studie abgebrochen haben und außerdem blieb unklar, wie viele in die Analyse eingingen.

Bei Shibata et al. 2006⁽¹³⁴⁾ blieb unklar, anhand welcher Kriterien die Patienten den verschiedenen Wochentagen zugeordnet wurden. Die Therapiezuweisung war somit möglicherweise beeinflussbar und wurde somit als inadäquat angesehen. Dem Arzt, der die Diagnose stellte, war jedoch die Randomisierungsgruppe nicht bekannt.

Die vorgenommene Qualitätsbewertung mittels des modifizierten Jadad-Scores wurde mit der in der systematischen Übersicht von Lopez⁽¹⁰²⁾ verglichen. Einige Punkte wurden anders bewertet: Die Verdeckung der Therapiezuweisung wurde bei den Studien von Lencioni et al.⁽⁹¹⁾ und Lin et al.^(92, 93) als adäquat angesehen, da jeweils beschrieben wurde, dass weder dem Patienten noch dem Therapeuten die Zuweisung zugänglich war. Auch die Wirksamkeit der Randomisierung bei Akamatsu et al.⁽³⁾ wurde anders bewertet, da auch hier die präinterventionellen prognostischen Variablen relativ ausgeglichen waren und in Tabellenform dargestellt wurden.

Der resultierende Jadad-Score ließ trotz der abweichenden Bewertung einiger Punkte eine vergleichbare Aussage in Hinsicht auf die Qualität der Studien zu, wie bei Lopez et al.⁽¹⁰²⁾ Es wurden vier hochwertige Studien identifiziert^(91-93, 135).

3.2.1.2 Datensummatation

Die verfügbaren Informationen haben eine metaanalytische Datensummatation nur für vier der sieben RCTs ermöglicht, da diese vier Studien die perkutane RFA mit der klassischen PEI verglichen und nur ein akzeptables Maß an Heterogenität in Hinsicht auf Studiendesign, Patientenkollektiv und Qualität aufwiesen^(91-93, 135). Da ein RCT⁽¹³⁴⁾, der eine Schirmelektrode mit einer Cool-Tip Elektrode verglich, belegte, dass die Verfahren äquivalent effektiv waren, wurde die Verwendung der unterschiedlichen Elektroden nicht als Hindernis für den metaanalytischen Vergleich gesehen. Es standen Informationen über 562 Patienten zur Verfügung.

Die Ergebnisse der restlichen drei RCTs^(3, 132, 134) und der zweiten Kontrollintervention (PAI und hochdosierte PEI) von zwei RCTs, die auch in die Metaanalyse einfließen^(92, 93), wurden in Tabellenform dargestellt und später diskutiert.

3.2.1.3 Therapieeffekte RFA vs. Alkoholinstillation (PEI) mit Metaanalyse

In diesen Vergleich gingen 562 Patienten aus vier Studien ein. Alle Studien verwendeten die klassische PEI als Kontrollgruppe.

Gesamtüberlebensrate

Tabelle 3.7: Ergebnisse zur Gesamtüberlebensrate der RFA beim HCC im Überblick

Studie	Gesamtüberlebensrate				p-Wert	HR	CI 95%
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre			
Lin 2004 ⁽⁹²⁾	PRFA 90%	82%	74%	x	0,014	0,34	0,11-0,79
	PEI 85%	61%	50%	x			
Shiina 2005 ⁽¹³⁵⁾	PRFA x	x	x	74%	0,02*	0,54*	0,33-0,89*
	PEI x	x	x	57%			
Lencioni 2003 ⁽⁹¹⁾	PRFA 100%	98%	x	x	0,138	0,2	0,02-1,69
	PEI 96%	88%	x	x			
Lin 2005 ⁽⁹³⁾	PRFA 93%	81%	74%	x	0,031	0,42	0,21-0,98
	PEI 88%	66%	51%	x			

*Ergebnisse der multivariaten Analyse (adjusted RR)

Die Gesamtüberlebensrate ist definiert als Zeit von der ersten Intervention bis zum letzten Follow-up oder zum Tod des Patienten. Aus der Tabelle 3.7 wird deutlich, dass drei Studien^(92, 93, 135) ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patienten, die mit RFA behandelt wurden, aufwiesen.

Abbildung 3.2: Forest Plot zum Gesamtüberleben bei der RFA vs. PEI (Fixed-Effect-Modell)

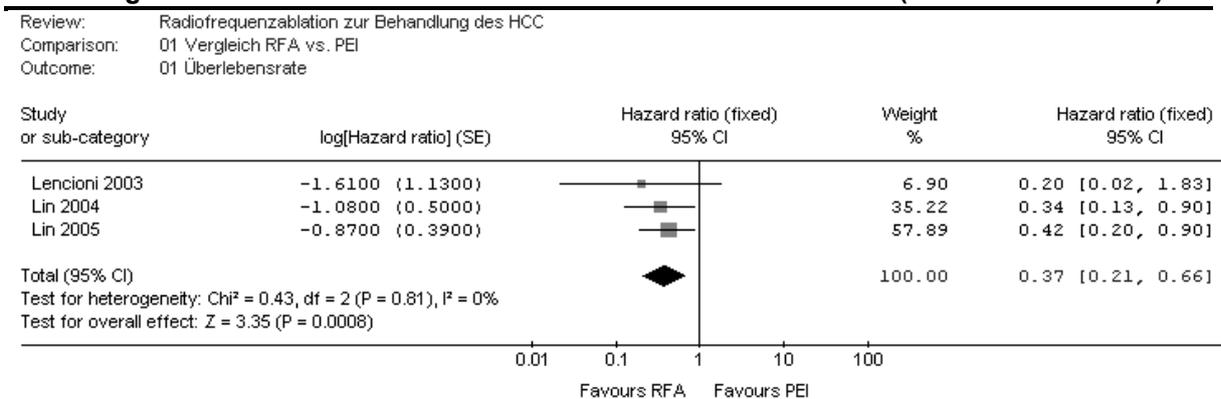
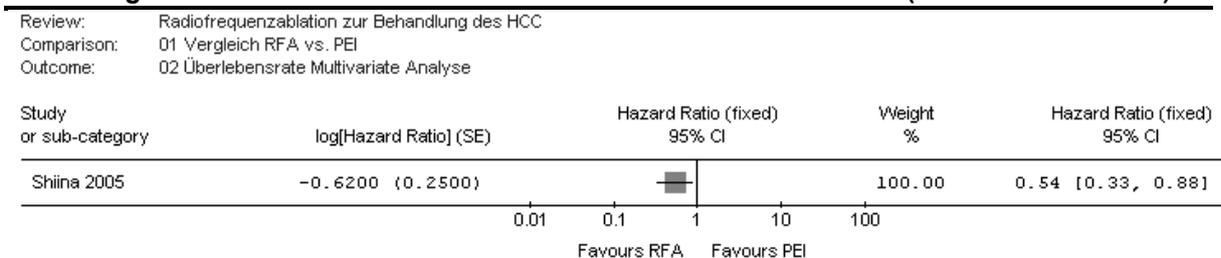


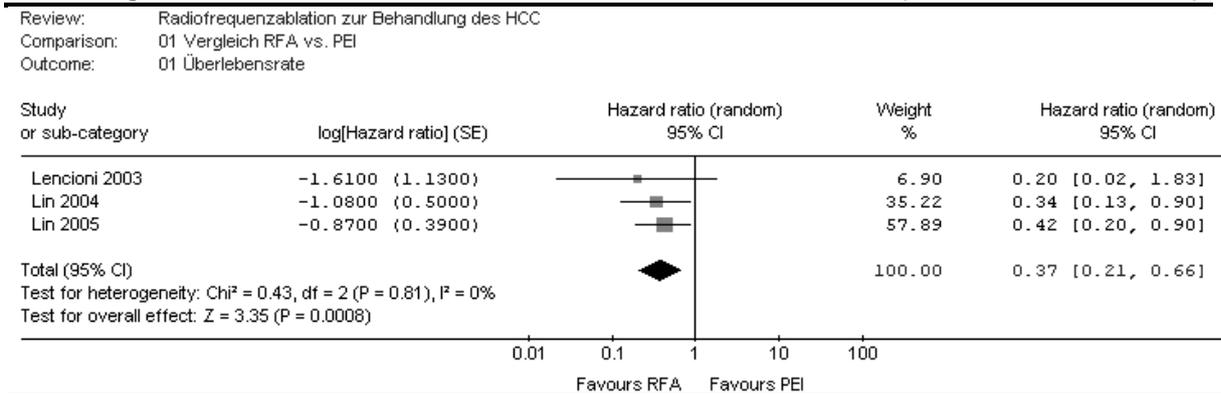
Abbildung 3.3: Forest Plot zum Gesamtüberleben bei der RFA vs. PEI (Fixed-Effect-Modell)



Die gepoolte Hazard Ratio wurde nach dem Fixed-Effekt-Modell berechnet und stellte sich wie in Abbildung 3.2 dar. Es konnten lediglich drei Studien⁽⁹¹⁻⁹³⁾ metaanalytisch zusammengefasst werden, da der HR bei Shiina et al.⁽¹³⁵⁾ eine multivariate Analyse zugrunde lag (adjusted RR), während alle anderen HR

Bestandteil einer univariaten Analyse waren. Das Gesamtergebnis für 330 Patienten zeigte eine höchst signifikante Überlegenheit der RFA (HR = 0,37; 95% CI: 0,21 - 0,66; p = 0,0008). Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant (p = 0,43). Die Studie von Shiina et al.⁽¹³⁵⁾ (Abbildung 3.3) zeigte ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil der RFA gegenüber der PEI.

Abbildung 3.4: Forest Plot zum Gesamtüberleben bei der RFA vs. PEI (Random-Effect-Modell)



Bei der Analyse der Daten im „Random-Effects-Modell“ zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich zum „Fixed-Effects-Modell“.

Lokale Rezidivrate

Tabelle 3.8: Ergebnisse zur lokalen Rezidivrate der RFA beim HCC im Überblick

Studie		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	p-Wert	HR	CI 95%	
Lin 2004 ⁽⁹²⁾	Lokale Tumorprogressionsrate								
	PRFA	12%	18%	18%	x.	0,012	0,370	0,12-0,76	
PEI	23%	45%	45%	x					
Shiina 2005 ⁽¹³⁵⁾	Lokale Tumorprogressionsrate								
	PRFA	x	x	x	1,7%	0,006	0,120	0,03-0,55	
PEI	x	x	x	11%					
Lencioni 2003 ⁽⁹¹⁾	Lokales Rezidivfreies Überleben								
	PRFA	98%	96%	x	x	0,002	0,17	0,06-0,51	
PEI	83%	62%	x	x					
Lin 2005 ⁽⁹³⁾	Lokale Rezidivrate								
	PRFA	10%	14%	14%	x	0,012	0,35	0,21-0,89	
PEI	16%	34%	34%	x					

Die Lokale Rezidivrate ist definiert als Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in unmittelbarer Nähe des Ursprungstumors oder bis zum Tod des Probanden. Aus der Tabelle 3.8 wird deutlich, dass alle vier Studien ein signifikant besseres Ergebnis für Patienten, die mit RFA behandelt wurden, zeigen konnten.

Abbildung 3.5: Forest Plot zur lokalen Rezidivrate bei der RFA vs. PEI (Fixed-Effects-Modell)

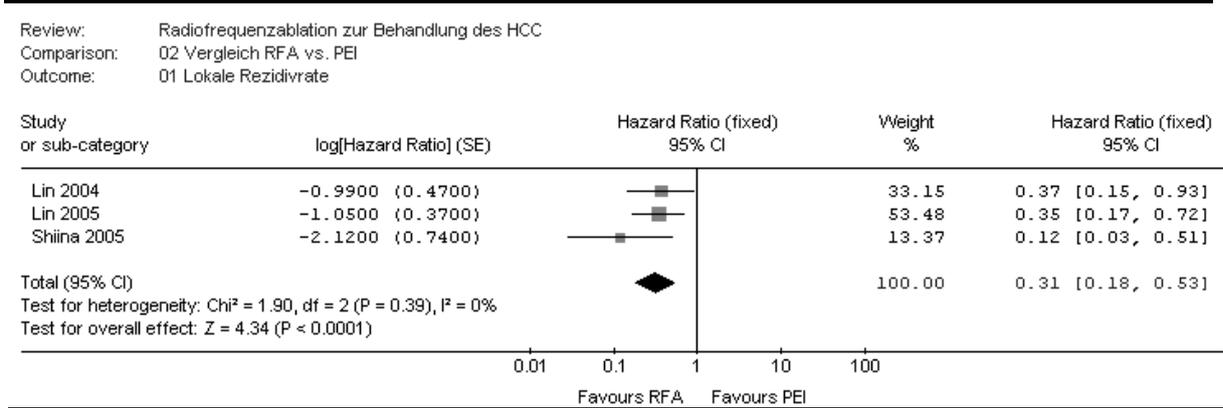
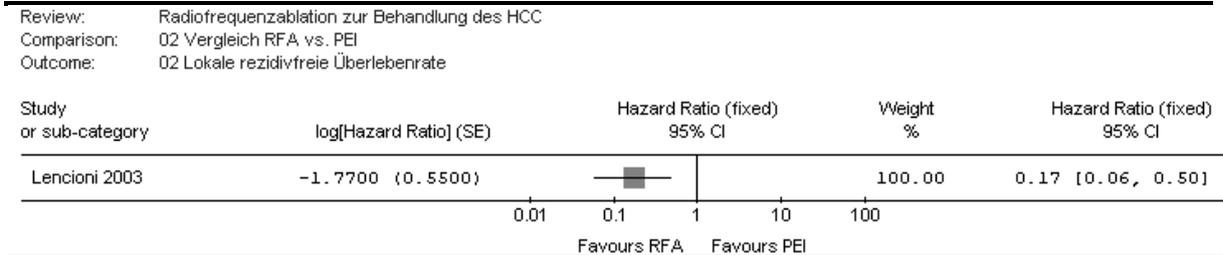


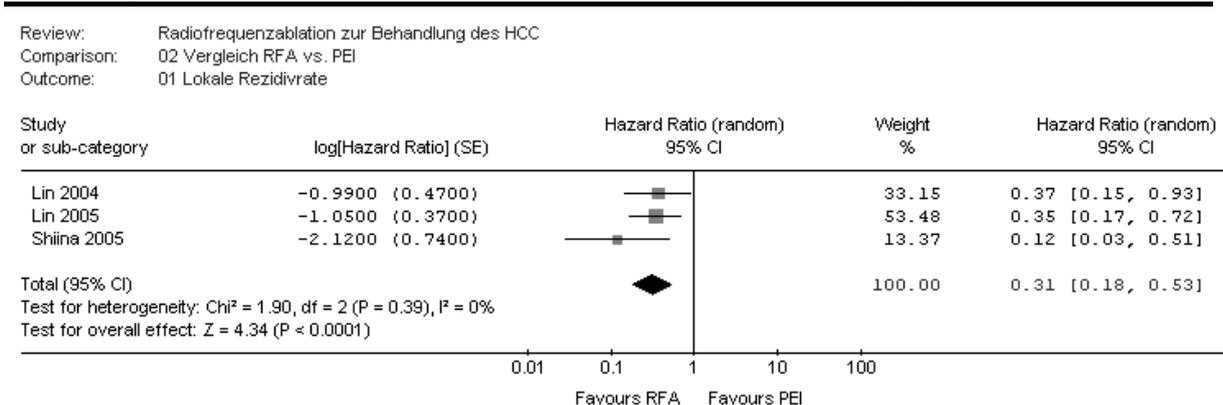
Abbildung 3.6: Forest Plot zur lokalen Rezidivfreien Überlebensrate bei der RFA vs. PEI (Fixed-Effects-Modell)



Zu dem Parameter „Lokale Rezidivrate“ konnten drei Studien^(92, 93, 135) mit 460 Patienten (siehe Abbildung 3.5) zusammengefasst werden. Das Ergebnis zeigte ebenfalls eine höchst signifikante Überlegenheit der RFA (HR = 0,31; 95% CI: 0,18 - 0,53; $p < 0,0001$). Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant ($p = 0,39$).

Die Studie von Lencioni et al.⁽⁹¹⁾ konnte nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden, da in der Studie nicht die lokale Rezidivrate angegeben war, sondern die Rezidivfreie Überlebensrate. Aus der Studie ging nicht hervor, ob der Wert das genaue Gegenteil der lokalen Rezidivrate in den anderen Studien darstellte. Aber auch diese Studie zeigte einen hoch signifikanten Überlebensvorteil von Patienten die mit der RFA behandelt wurden (HR = 0,17; 95% CI: 0,06 - 0,50, $p = 0,001$).

Abbildung 3.7: Forest Plot zur lokalen Rezidivrate bei der RFA vs. PEI (Random-Effect-Modell)



Bei der Analyse der Daten im „Random-Effects Modell“ zeigten sich keine Unterschiede zum „Fixed-Effects Modell“.

Allgemeine Rezidivrate

Tabelle 3.9: Ergebnisse zur allgemeinen Rezidivrate bzw. Tumor- oder Ereignisfreien Überlebensrate der RFA beim HCC im Überblick

Studie	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	p-Wert	HR	CI 95%
Lin 2004⁽⁹²⁾ Tumorfreie Überlebensrate							
PRFA	78%	59%	37%	x			
PEI	61%	42%	17%	x	0,019	0,38	0,14-0,88
Shiina 2005⁽¹³⁵⁾ Allgemeine Rezidivrate							
PRFA	x	x	x	70%			
PEI	x	x	x	85%	0,0009*	0,57*	0,41-0,80*
Lencioni 2003⁽⁹¹⁾ Ereignisfreie Überlebensrate							
PRFA	86%	64%	x	x			
PEI	77%	43%	x	x	0,12	0,48	0,27-0,85
Lin 2005⁽⁹³⁾ Tumorfreie Überlebensrate							
PRFA	74%	60%	43%	x			
PEI	70%	41%	21%	x	0,038	0,31	0,18-0,85

*Ergebnisse der multivariaten Analyse (adjusted RR)

Die allgemeine Rezidivrate bzw. Tumor- oder Ereignisfreie Überlebensrate ist definiert als Zeit bis zum lokalen Tumorrezidiv, extrahepatischen Rezidiv, Auftreten eines neuen HCCs oder Tod des Probanden. Aus der Tabelle 3.9 wird deutlich, dass drei Studien^(92, 93, 135) ein signifikant besseres Überleben für Patienten, die mit RFA behandelt wurden, zeigen konnten.

Abbildung 3.8: Forest Plot zur Tumor- bzw. Ereignisfreien Überlebensrate bei der RFA vs. PEI (Fixed-Effects-Modell)

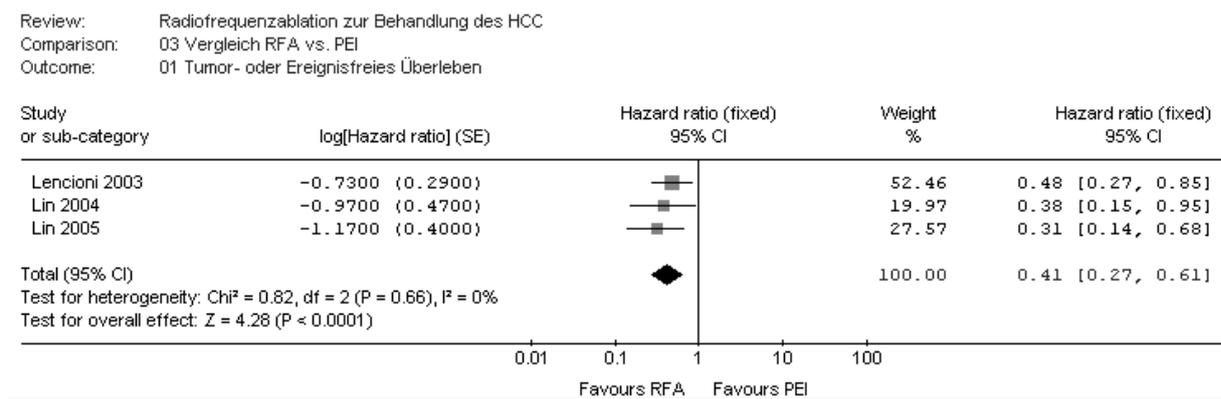


Abbildung 3.9: Forest Plot zur allgemeinen Rezidivrate der RFA vs. PEI (Fixed-Effects-Modell)

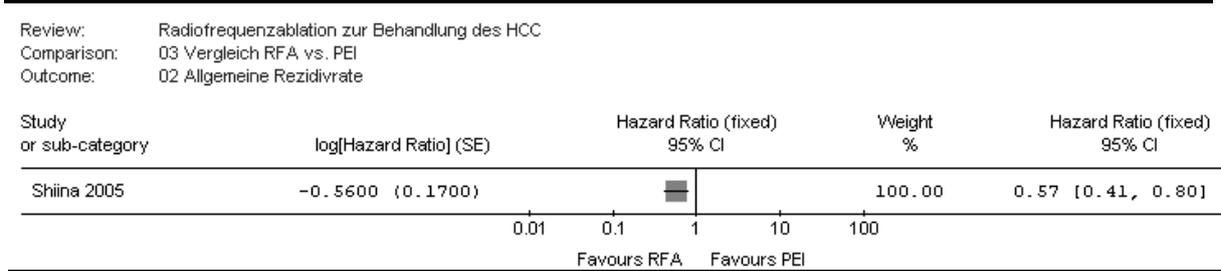
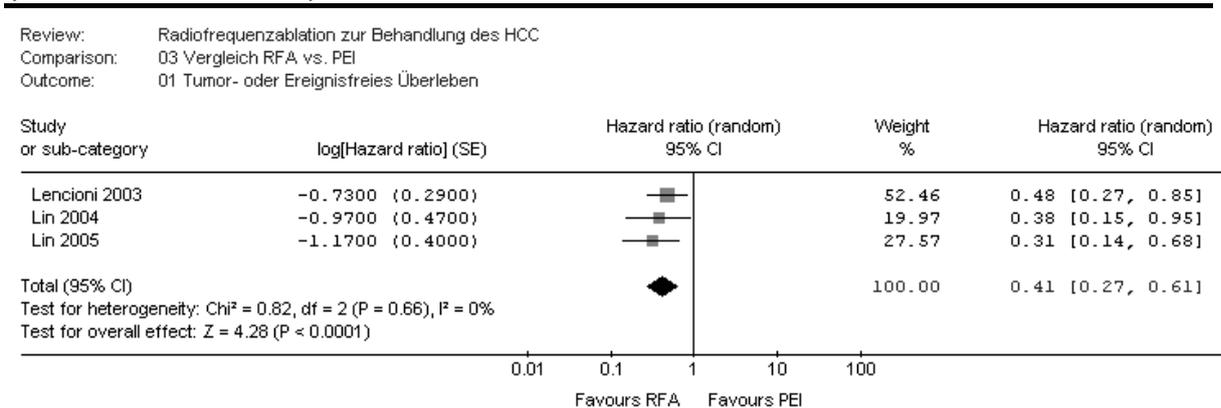


Abbildung 3.8 zeigt den Forrest Plot für den Parameter Tumor- oder Ereignisfreie Überlebensrate als Hazard Ratio. Es konnten drei Studien miteinander verglichen werden mit insgesamt 330 Patienten. Das Ergebnis zeigte eine höchst signifikante Überlegenheit der RFA (HR = 0,41; 95% CI: 0,27 - 0,61; p < 0,0001). Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant (p = 0,82).

Die Studie von Shiina et al.⁽¹³⁵⁾ konnte nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden, da in der Studie nicht die Tumor- oder Ereignisfreie Überlebenszeit angegeben war, sondern die allgemeine Rezidivrate. Aus der Studie ging nicht hervor, ob der Wert das genaue Gegenteil der Tumor- oder Ereignisfreien Überlebensrate darstellt. Außerdem war auch hier die HR ein Ergebnis einer multivariaten Analyse (adjusted RR) und konnte somit wahrscheinlich nicht mit den anderen Studien verglichen werden. Aber auch diese Studie zeigte einen höchst signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die mit der RFA behandelt wurden (HR = 0,31; 95% CI: 0,22 - 0,43; p < 0,001).

Abbildung 3.10: Forest Plot zum Tumor- bzw. Ereignisfreies Überleben bei der RFA vs. PEI (Random Effects-Modell)



Bei der Analyse der Daten im „Random-Effects-Modell“ zeigten sich keine Unterschiede zum „Fixed-Effects-Modell“.

Drei der vier Studien untersuchten in der multivariaten Analyse unabhängige Variablen auf die Überlebensdaten⁽⁹¹⁻⁹³⁾. Sie zeigten, dass die RFA ein unabhängiger prognostischer Faktor in Bezug auf das lokale Rezidivfreie Überleben war. Zwei Studien^(92, 93) belegten dieses Ergebnis auch in Bezug auf das Überleben und die Allgemeine Rezidivrate.

Tabelle 3.10: Sonstige Ergebnisse zur RFA des HCCs

Studie	Anz. Behandlungen / Tumor Mittel (SD)	p-Wert	Komplette Nekrose %	Nekrose p-Wert	Komplikationen	Weitere Komplikationen
Lin 2004 ⁽⁹²⁾	PRFA	1,6 (± 0,4)		74%+		
	PEI	6,5 (± 1,6)	< 0,01	70%+	0,134	
Shiina 2005 ⁽¹³⁵⁾	PRFA	2,1 (± 1,3)		x	x	
	PEI	6,4 (± 2,6)	< 0,0001	x	x	
Lencioni 2003 ⁽⁹¹⁾	PRFA	1,1 (± 0,5)	x	91%+	x	
	PEI	5,4 (± 1,6)	x	82%+	x	
Lin 2005 ⁽⁹³⁾	PRFA	1,3 (± 0,3)		96,1%++		
	PEI	4,9 (± 1,3)	< 0,05	88,1%++	0,26	

+ Nach 1. Behandlung
++ Die komplette Nekrose wurde 4 Monate nach der letzten RFA-Behandlung definiert.

Tabelle 3.10 zeigt weitere Ergebnisse der RCTs. Zwei Studien^(92, 135) zeigten signifikante Unterschiede im Vergleich der RFA gegenüber der PEI in Bezug auf die Anzahl der Behandlungen pro Tumor. Pro Tumor wurden im Mittel 1,1 - 2,1 RFA-Behandlungen benötigt. Bei der Anwendung der PEI waren im Mittel 4,9 - 6,5 Behandlungen pro Tumor notwendig.

Die Rate der kompletten Tumornekrose war nicht einheitlich definiert. Einige Studien beurteilten die Vollständigkeit der induzierten Nekrose nach der ersten Anwendung^(91, 92), andere definierten die Vollständigkeit der Nekrose als persistierende Hypoattenuation im CT vier Monate nach der letzten RFA-Behandlung⁽⁹³⁾. Die Werte sind somit untereinander nicht vergleichbar. Innerhalb der Studien zeigten sich jedoch auch keine erheblichen Unterschiede in der Nekroserate zwischen der RFA und der PEI.

Bezüglich des Auftretens von Komplikationen waren in der Studie von Shiina et al.⁽¹³⁵⁾ keine signifikanten Unterschiede zwischen der RFA und der PEI festzustellen

(Schmerzen, die eine zusätzliche Applikation von Schmerzmitteln nötig machten $p = 0,79$; Kontinuierliches Fieber über $37,5^{\circ}\text{C}$ $p > 0,99$; Schwere Komplikationen $p = 0,54$)

Insgesamt zeigte keine der Studien signifikante Unterschiede bezüglich der Komplikationsrate. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz, dass unter der PEI weniger Komplikationen auftreten.

Drei Studien⁽⁹¹⁻⁹³⁾ untersuchten außerdem in einer multivariaten Analyse den Einfluss des Tumordurchmessers auf die Überlebensdaten. In allen drei Studien konnte die Tumorgöße als unabhängiger Faktor in Bezug auf die lokale Rezidivrate und das Tumor- oder Ereignisfreie Überleben bestimmt werden. Lencioni et al.⁽⁹¹⁾ zeigten, dass Tumoren über 3 cm eine größere Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs hatten (adjusted RR = 8,67; 95% CI: 1,90 - 39,66; $p = 0,005$) und sich negativ auf das Ereignisfreie Überleben auswirkten (adjusted RR = 7,21; 95% CI: 2,26 - 22,97; $p < 0,001$). Die Studie von Lin et al. 2004⁽⁹²⁾ zeigte ähnliche Ergebnisse: lokales Rezidiv (adjusted RR = 13,5; 95% CI: 2,11 - 39,5; $p = 0,007$) und Tumorfrees Überleben (adjusted RR = 9,7; 95% CI: 3,12 - 32,7; $p = 0,011$). Lin et al. 2005⁽⁹³⁾ zeigten, dass sich eine Tumorgöße über 2 cm negativ auf die lokale Rezidivrate (adjusted RR = 0,19; 95% CI: 0,08 - 0,48; $p = 0,009$), die Tumorfrees Überlebensrate ($p = 0,041$) und zusätzlich auch auf die Gesamtüberlebensrate ($p = 0,037$) auswirkte.

Zwei der Studien^(92, 93) stellten außerdem heraus, dass auch die Tumordifferenzierung einen Einfluss auf das Überleben ($p = 0,031$) und die lokale ($p = 0,018$ und $p = 0,013$) und allgemeine Rezidivrate ($p = 0,036$ und $p = 0,026$) hatte. Patienten mit dem Edmondson Grad I und II hatten somit eine bessere Prognose als Patienten mit Grad III und IV.

Insgesamt zeigte sich die RFA im Vergleich zur klassischen PEI bei der Berücksichtigung der Ergebnisse der einzelnen Studien, sowie bestätigt durch die Metaanalyse, im Hinblick auf das Gesamtüberleben, das Auftreten von lokalen Rezidiven und allgemeinen Rezidiven überlegen. Auch im Hinblick auf die Anzahl der Behandlungen schien die RFA überlegen zu sein.

3.2.1.4 Therapieeffekte RFA vs. Hochdosis-Alkoholinstillation (PEI)

Eine Studie⁽⁹²⁾ verglich die perkutane RFA neben der konventionellen PEI zusätzlich auch mit der Hochdosis-PEI.

Tabelle 3.11: Ergebnisse zur RFA vs. Hochdosis-PEI beim HCC im Überblick

Studie	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	p-Wert	HR	CI 95%
Lin 2004⁽⁹²⁾	Gesamtüberlebensrate						
PRFA	90%	82%	74%	x			
PEI high dose	88%	63%	55%	x	0,023	0,39	0,21-0,85
	Lokale Tumorprogressionsrate						
PRFA	12%	18%	18%	x			
PEI high dose	21%	33%	33%	x	0,037	0,49	0,23-0,92
	Krebsfreie Überlebensrate						
PRFA	78%	59%	37%	x			
PEI high dose	63%	45%	20%	x	0,024	0,41	0,22-0,89
	Komplette Nekrose						
PRFA	74%						
PEI high-dose	72%						

Tabelle 3.11 zeigt die Ergebnisse der Studie im Überblick. Alle Endpunkte waren statistisch signifikant und zeigten eine Überlegenheit der RFA. Der Unterschied in der kompletten Nekroserate zwischen den beiden Verfahren war nicht signifikant ($p = 0,146$). Jedoch wurden bei der RFA auch gegenüber der Hochdosis-PEI weniger Anwendungen bis zur kompletten Nekrose benötigt (1,6 vs. 2,7; $p < 0,01$). In beiden Gruppen empfanden 3% der Patienten schwere Schmerzen.

3.2.1.5 Therapieeffekte RFA vs. Essigsäureinstillation (PAI)

Ein Studie⁽⁹³⁾ verglich die RFA neben der PEI mit der PAI.

Tabelle 3.12: Ergebnisse zur RFA vs. PAI beim HCC im Überblick

Studie	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	p-Wert	HR	CI 95%
Lin 2005⁽⁹³⁾	Gesamtüberlebensrate						
PRFA	93%	81%	74%	x			
PAI	90%	67%	53%	x	0,038	0,45	0,06-0,58
	Lokale Rezidivrate						
PRFA	10%	14%	14%	x			
PAI	14%	31%	31%	x	0,017	0,41	0,23-0,91
	Krebsfreie Überlebensrate						
PRFA	74%	60%	43%	x			
PAI	71%	43%	23%	x	0,041	0,26	0,13-0,81

Alle Endpunkte waren statistisch signifikant. Die RFA war der PAI in Bezug auf die Gesamtüberlebensrate, lokale Rezidivrate und die Tumorfremie Überlebensrate überlegen.

3.2.1.6 Therapieeffekte RFA vs. Mikrowellenablation (MWC)

Die Studie von Shibata et al. 2002⁽¹³²⁾ verglich die RFA mit der Mikrowellenkoagulation (MWC). Angaben zu Studiendesign, -charakteristika und –qualität sind dem Abschnitt 3.2.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.13: Ergebnisse zur RFA vs. MWC beim HCC im Überblick

Studie	Rezidivrate			Anzahl d. Behandlungen / Tumor		Kompletter Therapieeffekt		Schwere Komplikationen		Zeit pro Intervention	
	1 Jahr	2 Jahre	p-Wert	Mittel (SD)	p-Wert	%	p-Wert	% d. Pat.	p-Wert	Min. (SD)	p-Wert
Shibata 2002⁽¹³²⁾											
PRFA	4%	12%		1,1 (± 0,46)		96%		3%		53 (± 16)	
MWC	10%	24%	0,2	2,4 (± 1)	<0,001	89%	0,26	11%	0,36	33 (± 11)	<0,001

Bezüglich der Rezidivrate, dem kompletten therapeutischen Effekt (kein Tumornachweis im CT einen Monat nach der Intervention) und der Komplikationsrate pro Patient stellten sich die RFA und die MWC als äquivalente Verfahren dar. Beide Behandlungsoptionen zeigten einen kompletten therapeutischen Effekt (100%) bei Tumoren ≤ 2 cm. Es traten keine lebensbedrohlichen Komplikationen auf. Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Anzahl der Behandlungen pro Tumor und der mittleren Zeit pro Tumorablation (technisch / prozedurbedingt).

3.2.1.7 Therapieeffekte Perkutane Tumorablation (PTA) vs. PTA + Transarterielle Embolisation (TAE)

Die Studie von Akamatsu et al.⁽³⁾ verglich perkutane Tumorablationsverfahren (PTA) wie PEI und RFA mit der gleichen Behandlung bei zusätzlicher Anwendung der transarteriellen Embolisation (TAE). Angaben zu Studiendesign, -charakteristika und –qualität sind dem Abschnitt 3.2.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.14: Ergebnisse der PTA vs. PTA + TAE beim HCC im Überblick

Studie	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	p-Wert
Akamatsu 2004⁽³⁾	Gesamtüberlebensrate			
<i>PTA + TAE</i>	100%	82,4%	82,4%	0,6551
<i>PTA</i>	95,5%	95,5%	82,2%	
	Lokale Rezidivrate			
<i>PTA + TAE</i>	100%	100%	100%	0,043
<i>PTA</i>	90%	85%	76,7%	
	Rezidivfreie Überlebensrate			
<i>PTA + TAE</i>	86,4%	67,9%	33,8%	0,4179
<i>PTA</i>	70%	41,1%	34,3%	

fett gedruckte Raten aus Kaplan-Meier-Kurven abgelesen

Im Hinblick auf die lokale Rezidivrate zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Anwendung einer zusätzlichen TAE. Während der Behandlung traten keine schweren Komplikationen auf.

Bei der rezidivfreien Überlebensrate war auffällig, dass nach zwei Jahren die Rezidivrate in der PTA/TAE-Gruppe kleiner erschien. Nach drei Jahren, war sie jedoch nicht mehr signifikant.

Insgesamt gab es vier Patienten mit einem lokalen Rezidiv. All diese Patienten wurden mit der PEI behandelt. Keiner der Patienten, die mit RFA behandelt wurden, zeigten ein lokales Rezidiv.

3.2.1.8 Therapieeffekte RFA mit Cooled-Tip Elektrode vs. Schirmelektrode

Die Studie von Shibata et al. 2006⁽¹³⁴⁾ verglich zwei verschiedene RF-Ablationselektroden miteinander: die Cooled-Tip Elektrode der Firma Radionics und die Schirmelektrode der Firma Radiotherapeutics. Angaben zu Studiendesign, -charakteristika und -qualität sind dem Abschnitt 3.2.1 zu entnehmen. Es handelt sich um einen RCT niedriger Qualität (siehe Tabelle 3.6).

Tabelle 3.15: Ergebnisse zur Anwendung der Cooled-Tip Elektrode vs. Schirmelektrode bei der RFA des HCCs im Überblick

Studie	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	p-Wert	Sonstiges	p-Wert
Shibata 2006⁽¹³⁴⁾	Gesamtüberlebensrate				Kompletter therapeutischer Effekt	
<i>Cooled-Tip</i>	100%	94%	94%	0,29	95%	0,51
<i>Schirmelektrode</i>	94%	92%	77%		93%	
	Lokale Tumorprogressionsrate				Schwere Komplikationen pro Patient	
<i>Cooled-Tip</i>	12%	20%	20%	0,72	0%	0,49
<i>Schirmelektrode</i>	17%	22%	22%		2,8%	
	Ereignisfreies Überlebensrate					
<i>Cooled-Tip</i>	47%	34%	34%	0,40		
<i>Schirmelektrode</i>	44%	22%	22%			

Keiner der Vergleiche zwischen den beiden Gruppen erwies sich als statistisch signifikant. Auch im Hinblick auf den kompletten therapeutischen Effekt und die Komplikationsrate erwiesen sich beide Elektroden als äquivalent. Auch eine

multivariate Analyse, die die prognostischen Merkmale auswertete, brachte keine signifikanten Ergebnisse.

3.3 Systematische Übersicht zur RFA von kolorektalen (CRC) Lebermetastasen

3.3.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Nach der Volltextbewertung und Anwendung der speziellen Ein- und Ausschlusskriterien wurde deutlich, dass lediglich zehn Studien zu CRC Lebermetastasen relevante Daten für den systematischen Review enthielten^(1, 4, 13, 23, 40, 54, 73, 77, 137, 152). Keine dieser Studien verfolgte ein randomisiert kontrolliertes Studiendesign. Tabelle 3.16 liefert einen Überblick über die Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von CRC Lebermetastasen.

Tabelle 3.16: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von CRC Lebermetastasen

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
Gilliams 2004 ⁽⁵⁴⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 02/1998 - 10/2003 Follow-up: Mittleres 17 (0-89) Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 167 Alter: 57 (34-87) Geschlecht: 99M, 68F Dukes Stage von 101 Patienten: A (4x), B (30x), C (67x) Tumorgröße des größten Tumors: Mittel 3,9 cm (1-12) Tumoranzahl: Mittel 4,1 (1-27)/ Patient Extrahepatische Metastasen: teilweise First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) Patienten die nicht operabel waren; b) Patienten, die OP ablehnten Ausschlusskriterien: keine Homogene Gruppe: nein Sonstiges: 73 Patienten mit < 5 Metastasen mit einem max. Durchmesser von 5 cm und keiner extrahepatischen Manifestation; 94 Patienten mit extrahepatischer Tumormanifestation, > 5 Metastasen oder max. Durchmesser > 5 cm.	1. RFA: Generator: Cool-Tip 200 W Generator; Elektrode: Cooled-Tip 17 gauge Single oder Triple Cluster Elektroden 2. keine Kontrollgruppe Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall und CT oder MRT Sedierung: Vollnarkose (selten Analgosedierung + Lokalanästhesie)

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
Jakobs 2006 ⁽⁷³⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 01/2000 - 06/2004 Follow-up: Mittleres 21,4 (±10,6) Monate EBM-Level: IV Qualität: C Retrospektive Analyse	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 68 Alter: 63 (±15) Jahre Geschlecht: 42M, 26F Tumorgröße des größten Tumors: Mittel 2,28 cm (0,5-5) Tumoranzahl: 183 Extrahepatische Metastasen: 68 Patienten First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) „informed consent“; b) nicht resektabel; c) Tumoren < 5 cm und < 5 Metastasen Ausschlusskriterien: a) Portalvenenthrombose; b) Schwere Koagulopathie oder Septikämie; c) Aktive extrahepatische Tumoraussaat (asymptomatische z.B. pulmonale Metastasen ohne Anhalt für weitere extrahepatische Tumoren, waren keine absolute Kontraindikation) Homogene Gruppe: nein	1. RFA: Generator RITA 1500X; Elektrode: Starbust XL 2. keine Kontrollgruppe Zugang: perkutan Guidance: CT Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie (selten Vollnarkose)
Solbiati 2001 ⁽¹³⁷⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 07/1995 - 10/1999 Follow-up: 6-52 Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 117 Alter: 64,8 (± 10,8) Jahre Geschlecht: 81M, 36F Tumorgröße: Mittel 2,8 (± 1,2) cm Tumoranzahl: 179 Extrahepatische Metastasen: First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) „informed consent“; b) Entfernung vom Leberhilus, Gallenblase oder anderen Organwänden ≥ 1 cm; c) Vorangegangene Tumorresektion vor der RFA Therapie; d) gesicherte Malignität mittels US oder Biopsie; e) Nicht resektable Läsion oder Ablehnung einer Operation Ausschlusskriterien: k.A. Homogene Gruppe: nein	1. RFA: Generator: Radionics Model 3D oder CC-1; Elektrode: Cooled-Tip 18-gauge, 2,5-4 cm; Single oder Cluster 2. keine Kontrollgruppe Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall Sedierung: Vollnarkose oder Analgosedierung + Lokalanästhesie
White 2004 ⁽¹⁵²⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 08/1998 - 01/2004 Follow-up: Median 17 (3-37) Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 30 Alter: 74,5 (44-85) Jahre Geschlecht: 21M, 8F Tumorgröße des größten Tumors: Median 3 cm Tumoranzahl: 56 Extrahepatische Metastasen: nein First-line Therapie: unklar Einschlusskriterien: a) „informed consent“; b) isolierte Lebermetastasen; c) inoperabel wegen Lokalisation der Metastasen oder hohem Komorbiditätslevel; d) erreichbar durch RFA Elektrode; e) < 6 Metastasen; f) < 7 cm im Durchmesser; g) Diagnose durch typische Bildgebung oder Biopsie Ausschlusskriterien: Extrahepatische Metastasierung Homogene Gruppe: nein	1. RFA: Generator: Radionics 200W Elektrode: Cooled-Tip Cluster oder Single Elektrode 2. keine Kontrollgruppe Zugang: perkutan Guidance: Ultraschall (CT nur bei Folgebehandlung) Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
Elias 2005 ⁽⁴⁰⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 01/1997 - 12/2001 Follow-up: Median 27,6 (15-74) Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 63 Alter: 55 (21-76) Jahre Geschlecht: 39M, 24F TumorgroÙe in der RFA Gruppe: Mittel 1,5 (\pm 1,23) cm Tumoranzahl: 351 Extrahepatische Metastasen: 17 Patienten First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: Nicht durch Resektion allein therapierbar, wenn: a) > 5 Lebermetastasen in der ganzen Leber verteilt; b) > 1 Lebersegment betroffen (bilaterale Manifestation); c) Näher zu kleineren oder groÙeren HauptgefaÙen die in-sano Resektion nicht möglich machen Einschlusskriterien: a) Realisierbarkeit der Resektion oder Ablation aller LM und extrahepatischen Manifestation; b) Die absolute Notwendigkeit RF zusätzlich zu nutzen, um dieses Ziel zu erreichen; c) relativ geringes operatives Risiko, mit adäquater verbleibender Leberfunktion Ausschlusskriterien: keine Homogene Gruppe: nein Sonstiges: RFA wird bei Läsionen < 3 cm durchgeführt; Resektion wird bei groÙeren oder multiplen Läsionen in einem Teil der Leber angewendet	1. RFA + Anatomische Resektion und/oder Wedge Resektion+ Chemotherapie: <i>Generator:</i> k.A., <i>Elektrode:</i> Cool-Tip, Expandable LeVein oder Elektrotom „Perfused needle“ 2. keine Kontrollgruppe Zugang: offen (intraoperativ) Guidance: k.A. Sedierung: k.A.
Joosten 2005 ⁽⁷⁷⁾	Studiendesign: Fall-Kontroll Studie Dauer: 01/1994 - 06/2003 Follow-up in RFA Gruppe: Median 25 (1-50) Monate EBM-Level: IV Qualität: C Retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 58 (Intervention n = 28; Kontrolle n = 30) Alter der RFA-Gruppe: 64 (52-83) Jahre Geschlecht: 37M, 21F TumorgroÙe in der RFA Gruppe: Mittel 2 (1-9) cm Tumoranzahl: 141 First-line Therapie: unklar Einschlusskriterien: a) Lebermetastasen, die wegen des AusmaÙes oder der Lokalisation als „nicht-resektabel“ beurteilt wurden; b) CSA oder RFA allein oder in Kombination mit Resektion sollten eine komplette Tumoreradikation möglich machen Ausschlusskriterien: keine Homogene Gruppe: nein	1. RFA + Anatomische Resektion und/oder Wedge Resektion: <i>Generator:</i> Radionics CC-1; <i>Elektrode:</i> Cooled Tip Single oder Cluster 2. Kontrolle: Cryosurgery (CSA) + Wedge Resektion oder Resektion Zugang: offen (intraoperativ) Guidance: Ultraschall Sedierung: k.A.
Abdalla 2004 ⁽¹⁾	Studiendesign: Fall-Kontroll Studie Dauer: 03/1992 - 06/2002 Follow-up: Median 21 (4-112) Monate EBM-Level: IV Qualität: C Retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 348 (Intervention n = 57, Kontrolle n = 190, Kontrolle 2 n = 101) Alter: 60 (23-88) Jahre Geschlecht: 61% M, 39% F TumorgroÙe in der RFA Gruppe: k.A. Tumoranzahl: k.A. First-line Therapie: ja Einschlusskriterien: a) RFA allein oder in Kombination mit Resektion wird für Patienten angewendet, für die keine Resektion möglich ist, die eine ausreichende hepatische Funktion hinterlassen würde; b) pathologisch bestätigtes CRC Ausschlusskriterien: a) Vortherapie mit Resektion oder RFA; b) Verbindung des Tumors zu den Hauptstrukturen der Gallengänge vor allem zu Konfluenz der Gallengänge Homogene Gruppe: fraglich	1. RFA: <i>Generator:</i> RadioTherapeutics RF 2000 oder 3000, <i>Elektrode:</i> 15-gauge LeVein, „insulated cannula“ oder Schirmelektrode 2. Kontrolle 1: Resektion 3. Kontrolle 2: Resektion + RFA Zugang: offen (intraoperativ) Guidance: Ultraschall Sedierung: Vollnarkose Sonstiges: Auswertung nur in Hinsicht auf Patienten, die mit kurativem Ansatz behandelt wurden (70 Patienten auÙerdem mit Chemotherapie behandelt)

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
Aloia 2006 ⁽⁴⁾	Studiendesign: Fall-Kontroll Studie Dauer: 11/1993 – 01/2005 Follow-up: Median 31,3 (4-138) Monate EBM-Level: IV Qualität: C Retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 180 (Intervention n=30, Kontrolle n=150) Alter der RFA Gruppe: Median 61 Jahre Geschlecht: 109M, 71F CEA-Level: 93% (unter 200 ng/ml), 7% (über 200 ng/ml) TumorgroÙe in der RFA Gruppe: Median 3 cm Tumoranzahl: 180 First-line Therapie: teilweise Einschlusskriterien: Nachgewiesene Metastase mittels CT und zusätzlicher Biopsie, PET oder > 2 cm nach dem Ansprechen auf die Chemotherapie Hepatische Resektion: Durchführung bei Gewährleistung eines ausreichenden tumorfreien Randes und adäquater Leberfunktion RFA: wenn hepatische Resektion eine inadäquate Leberfunktion erwarten lieÙe und / oder Komorbiditäten, die hepatische Resektion unmöglich machen Ausschlusskriterien: a) Patienten die schon vorher mit hepatischer Resektion oder RFA behandelt wurden; b) kein kompletter radiologischer Follow-up Homogene Gruppe: nein	1. RFA: <i>Generator:</i> RadioTherapeutics RF 2000 oder 3000; <i>Elektrode:</i> 15-gauge LeVeon, „insulated cannula“, Schirmelektrode 2. Kontrolle 1: Hepatische Resektion Zugang: offen (intraoperativ) Guidance: Ultraschall Sedierung: k.A. Sonstiges: keine routinemäßige Chemotherapie im Anschluss
Berber 2005 ⁽¹³⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 05/1997 -11/2002 Follow-up: 1-52 Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 135 Alter: 62 (±1) Jahre Geschlecht: 85M, 50F CEA-Level: 104 (<200 ng/ml), 25 (> 200 ng/ml) Größe des größten Tumors: Mittel 4,1 (±0,4) cm Tumoranzahl: k.A. Extrahepatische Metastasen: 40 Patienten First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) nicht-resektable Leberläsionen (technisch oder wegen Komorbiditäten); b) Lebenserwartung > 6 Monaten; c) „informed consent“; d) Vorwiegende Lebererkrankung (geringe extrahepatische Manifestationen wurde geduldet); e) Vergrößerung der Läsion; f) Verschlimmerung der Symptome; g) Versagen anderer Therapieverfahren; h) < 8 Läsionen im präoperativen CT; i) weniger als 20% der Leber durch Tumor ersetzt; j) normaler Durchmesser der Gallengänge Ausschlusskriterien: keine Homogene Gruppe: nein	1. RFA: <i>Generator:</i> RITA Model 30; <i>Elektrode:</i> RITA 15-gauge 2. keine Kontrollgruppe Zugang: laparoskopisch Guidance: laparoskopischer Ultraschall Sedierung: k.A.

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
Cheng 2003 ⁽²³⁾	Studiendesign: Fall-Kontroll Studie Dauer: 09/ 1996 - 12/ 2001 Follow-up: Mittleres 11,5 (±7,8) Monate EBM-Level: IV Qualität: C Retrospektive Analyse	Diagnose: Kolorektale Lebermetastasen n = 45 (Intervention n = 20; Kontrolle 1 n = 15; Kontrolle 2 n = 10) Alter: 63 (± 11,1) Jahre Geschlecht: 29M, 16F Bilirubin in RFA Gruppe: 0,8 (± 0,4) mg/dl CEA-Level: 14 (< 5 ng/ml), 31 (> 5 ng/ml) Gerinnung in RFA-Gruppe: INR 1,1 (±0,1), PTT 12 (±1,6) sek Tumorgröße: k.A. Tumoranzahl: k.A. First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) nicht-resektable Tumoren (Beurteilung anhand von: 1. Anzahl, 2. bilobuläre Verteilung, 3. Nähe zu Hauptgefäßen oder Gallensystem, was eine in sano Resektion unmöglich macht, 4. zu hohes Risiko für eine chirurgische Intervention); b) Nähe des Tumor zu primärer Portalvene oder Lebervene oder Vena cava inferior; c) Hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine komplette Tumordestruktion und wenn möglich ein 1 cm Saum um den Tumor herum erreicht werden kann Ausschlusskriterien: a) Bifurkation im Leberhilus in den Tumor involviert; b) Extrahepatische Manifestation Homogene Gruppe: nein	1. RFA: <i>Generator:</i> RITA Model 30 (50W), Radionics (200W), RITA Model 1500 (150W); <i>Elektrode:</i> k.A. 2. Kontrolle 1: LRFA + hepatische intraarterielle Infusionspumpe 3. Kontrolle 2: hepatische intraarterielle Infusionspumpe (LHAIP) Zugang: laparoskopisch Guidance: Ultraschall Sedierung: Vollnarkose

Bei Ansicht der Tabelle 3.16 fällt auf, dass die Studiendesigns sehr heterogen waren. Es handelte sich um Fall-Kontroll Studien und Fallserien mit dem EBM Level IV. Alle Studien wurden mit der Qualitätsstufe C bewertet, da keine ein randomisiert kontrolliertes Studiendesign verfolgte. Es bestand somit ein hohes Risiko für einen Bias. Lediglich vier Studien befassten sich mit der perkutanen RFA^(54, 73, 137, 152), vier Studien mit der intraoperativen RFA, teilweise in Kombination mit einer hepatischen Resektion^(1, 4, 40, 77) und zwei Studien beschrieben einen laparoskopischen Zugang, teilweise in Kombination mit einer Chemotherapie über eine intraarterielle Infusionspumpe^(13, 23).

Die Auswertung erfolgte entsprechend dieser Gruppen rein deskriptiv.

3.3.2 Ergebnisse der perkutanen RFA von kolorektalen Lebermetastasen

Die Studien zur PRFA von CRC Lebermetastasen wiesen einige Schwächen auf, die in Tabelle 3.17 zusammengestellt sind.

Tabelle 3.17: Schwächen der Studien zur PRFA von CRC Lebermetastasen

Studie	
Gilliams 2004 ⁽⁵⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Fast alle Patienten wurden mit verschiedenen Vortherapien behandelt (Behandlung mit Chemotherapien (80%), Resektionen (16%) und LITT (13%)) - Vage Einschlusskriterien - Es wurden Patienten mit resektablen und nicht-resektablen LM behandelt (einige Patienten hatten resektable Lebermetastasen, lehnten jedoch die hepatische Resektion als Behandlung ab) - Nur zu 86% der Patienten waren Follow-up-CTs vorhanden - Keine einheitliche Behandlung
Jakobs 2006 ⁽⁷³⁾	<ul style="list-style-type: none"> - 16% der Patienten erhielten vor Intervention eine Resektion, 6% hatten bereits zuvor eine RFA erhalten - 78% der RFA-Patienten erhielten parallel oder nachfolgend eine Chemotherapie, 12% einer Radiochemotherapie, 4% eine Strahlentherapie, 3% eine TACPerfusion, 3% eine TACE → Keine einheitliche Behandlung
Solbiati 2001 ⁽¹³⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Keine einheitliche Behandlung - Alle Patienten hatten zuvor eine Tumorsektion - 17% der Patienten hatten nur vor der Intervention eine Chemotherapie; 72% hatten vor und nach Intervention eine Chemotherapie, 11% ohne Chemotherapie
White 2004 ⁽¹⁵²⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Diverse Patienten mit Vorbehandlungen: 1 Patient mit TACE und 11 Patienten mit Chemotherapie, Resektion → keine homogene Gruppe - Keine Einheitliche Nachbehandlung: 15 Patienten mit postinterventioneller Chemotherapie

Auffällig bei der Ansicht der Tabellen 3.16 und 3.17 ist, dass keiner der vier Studien eine homogene Studienpopulation zugrunde lag und auch das interventionelle Vorgehen nicht immer einheitlich war.

Tabelle 3.18: Ergebnisse zur PRFA von CRC Lebermetastasen

Studie	Gesamtüberlebensrate					Medianes Überleben (Monate)	Rezidivrate	Komplikationen
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre				
Gilliams 2004 ⁽⁵⁴⁾								
<i>PRFA</i>	71%	x	21%	14%	22	Lokales Rezidiv 20,7% nach 17 Monaten	4% schwere, 6% leichte, 4% systemische Komplikationen	
Jakobs 2006 ⁽⁷³⁾								
<i>PRFA</i>	96%	71%	68%	x	x	Lokales Rezidiv 18% nach 21,4 Monaten	5,9% leichte und 0% schweren Komplikationen	
Solbiati 2001 ⁽¹³⁷⁾								
<i>PRFA</i>	93%	69%	46%	x	36	Lokales Rezidiv 44% nach 18 Monaten	0,8% schwere, 0,8% leichte Komplikationen	
White 2004 ⁽¹⁵²⁾								
<i>PRFA</i>	75%	45%	15,3%	x	22	Krankheitsfreies Überleben 9 Monate (Median)	5,5% post-interventionelle Komplikationen	

Gesamtüberlebensrate ab 1. Thermoablation
Kursiv gedruckte Raten sind keine Kaplan-Meier Raten

Fett gedruckte Raten aus Kaplan-Meier-Kurven abgelesen

Die Ergebnisse der Studien wurden in Tabelle 3.18 zusammengestellt. Weiterhin zeigte die Studie von Gilliams et al.⁽⁵⁴⁾ einen Unterschied des medianen Überlebens zwischen Patienten mit weniger als fünf Metastasen, mit einem maximalen Durchmesser von 5 cm und keiner extrahepatischen Manifestation (Medianes Überleben ab der ersten Thermoablation 31 Monate) und Patienten mit extrahepatischer Tumormanifestation, mehr als fünf Metastasen oder maximalem

Tumordurchmesser über 5 cm (Medianes Überleben ab der ersten Thermoablation 15 Monate).

Die Studie von Jakobs et al.⁽⁷³⁾ zeigte außerdem, dass die Inzidenz eines lokalen Rezidivs häufiger bei großen Metastasen war.

Die Größe des Tumors ($p = 0,21$) oder die Anzahl der Metastasen ($p = 0,84$) hatten in der Studie von Solbiati et al.⁽¹³⁷⁾ keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Tod. Es gab allerdings in Bezug auf die Zeit und Häufigkeit eines lokalen Rezidivs einen signifikanten Zusammenhang zur Größe des Tumors ($p < 0,001$). Mit zunehmender Größe trat ein lokales Rezidiv schneller und häufiger auf.

Die Studie von White et al.⁽¹⁵²⁾ war die einzige, die Angaben zur krankheitsfreien Überlebensrate machte. Aus der Kaplan-Meier Kurve konnten die krankheitsfreien Überlebensraten nach ein und zwei Jahren von 49% und 30,4% abgelesen werden. 10,7% der Metastasen wurden, der ersten Bildgebung nach der RFA zufolge, nur inkomplett abladiert. 39,2% hatten ein Rezidiv in der Nachbeobachtungszeit trotz eines kompletten initialen Ablationserfolgs.

3.3.3 Ergebnisse der intraoperativen RFA von kolorektalen Lebermetastasen

Auch die Studien zur intraoperativen RFA wiesen diverse Schwächen auf (Tabelle 3.19).

Tabelle 3.19: Schwächen der Studien zur intraoperativen RFA von CRC Lebermetastasen

Studie	
Elias 2005⁽⁴⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Bei 13 Patienten wurden während der OP größere Läsionen (> 3 cm) festgestellt als vorhergesagt. Sie konnten mit RF nur unter suboptimalen Bedingungen behandelt werden. Wurden aber in Analyse eingeschlossen; - Keine homogene Gruppe, weil nur 6 Patienten keine vorherige und 19 Patienten postOP keine Chemotherapie erhalten haben - Keine einheitliche Behandlung
Joosten 2005⁽⁷⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Keine homogene Gruppe: vage Einschlusskriterien und CSA-Gruppe mit prognostisch besserer Ausgangslage - Es ist unklar ob die Patienten eine Vortherapie erhielten (kein Punkt in den Ausschlusskriterien) - In der CSA-Gruppe waren die Tumoren signifikant größer
Abdalla 2004⁽¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Keine einheitliche Behandlung: Verschiede Resektionsverfahren verwendet, verschiedene RFA-Elektroden - keine homogene Gruppe: Ein- und Ausschlusskriterien vage, resektable und nicht resektable Tumoren - Resektion wurde für Patienten angewendet, die resektable Metastasen hatten. Dadurch hatten diese Patienten von vornherein vermutlich eine bessere Prognose
Aloia 2006⁽⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Resektion wurde für Patienten angewendet, die resektable Metastasen hatten und kaum Komorbiditäten. Dadurch hatten diese Patienten von vornherein vermutlich eine bessere Prognose - Keine einheitliche Behandlung: verschiedene RFA-Elektroden und –Generatoren, verschiedene Resektionsverfahren, 3 Patienten wurden scheinbar mit anderen RFA-Verfahren behandelt, was jedoch nicht näher erläutert wurde - Keine homogene Gruppe: teilweise Vortherapie mit Chemotherapie

Tabelle 3.20 zeigt die Ergebnisse zur Gesamtüberlebensrate der intraoperativen RFA im Überblick.

Tabelle 3.20: Ergebnisse zur Gesamtüberlebensrate zur intraoperativen RFA von CRC Lebermetastasen

Studie	Gesamtüberlebensrate					Effektstärke	95% CI	p-Wert	Medianes Überleben (Monate)
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre				
Elias 2005⁽⁴⁰⁾									
<i>offene RFA + Resektion + Chemo</i>	92%	67%	47%	x	x	x	x	x	36
Joosten 2005⁽⁷⁷⁾									
<i>Offene RFA + Resektion</i>	93%	75%	52%	x	x	x	x	x	x
<i>Kryotherapie + Resektion</i>	76%	61%	39%	x	x	x	x	0,37	x
Abdalla 2004⁽¹⁾									
<i>Offene RFA</i>	92,3%	60%	37%	22%	x	1,30 HR ++*	0,74-2,28+++	0,36*++	x
<i>Resektion</i>	95,4%	81%	73%	65%	58%	2,79 HR +*	1,68-4,62+*	<0,0001+*	x
<i>Resektion + RFA</i>	80%	60%	43%	36%	x	2,14 HR#*	1,28-3,59#*	0,004#*	x
Aloia 2006⁽⁴⁾									
<i>Offene RFA</i>	86%	60%a	57%	x	27%	x			
<i>Resektion</i>	98%	95%a	79%	x	71%	3,22 OR*	1,74-5,96*	<0,001*	x

* aus multivariater Analyse
 # RFA und Resektion vs. Resektion
 fett gedruckte Raten aus Kaplan-Meier-Kurven abgelesen

Tabelle 3.21 zeigt die Ergebnisse zur lokalen Rezidivrate der intraoperativen RFA im Überblick.

Tabelle 3.21: Ergebnisse zur lokalen Rezidivrate der intraoperativen RFA von CRC Lebermetastasen

Studie	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	Effektstärke	95% CI	p-Wert
Elias 2005⁽⁴⁰⁾								
Offene RFA + Resektion + Chemo	x	x	x	x	x	x	x	x
Joosten 2005⁽⁷⁷⁾	Lokales Rezidiv							
Offene RFA + Resektion	14% in 25 Monaten					x	x	x
Kryotherapie + Resektion	20% in 26 Monaten					x	x	x
Abdalla 2004⁽¹⁾								
Offene RFA	9% nach 21 Monaten					x	x	x
Resektion	5% nach 21 Monaten					x	x	x
Resektion + RFA	2% nach 21 Monaten					x	x	0,02+
Aloia 2006⁽⁴⁾	Lokales Rezidivfreies Überleben							
Offene RFA	70%	60%	60%	60%	60%			
Resektion	97%	95%	95%	92%	92%	7,35 OR*	2,91-18,52*	<0,001*
* aus multivariater Analyse					Fett gedruckte Raten aus Kaplan-Meier-Kurven abgelesen			
Kursiv gedruckte Raten sind keine Kaplan-Meier Raten					+ RFA allein vs. Resektion allein			

Tabelle 3.22 zeigt die Ergebnisse zur rezidiv- bzw. krankheitsfreien Überlebensrate der intraoperativen RFA im Überblick.

Tabelle 3.22: Ergebnisse zur Rezidiv- bzw. Krankheitsfreien Überlebensrate der intraoperativen RFA von CRC Lebermetastasen

Studie	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	Effektstärke	95% CI	p-Wert
Elias 2005⁽⁴⁰⁾	Krankheitsfreie Überlebensrate							
Offene RFA + Resektion + Chemo	92%	55%	27%	x	x	x	x	x
Joosten 2005⁽⁷⁷⁾	Krankheitsfreie Überlebensrate							
Offene RFA + Resektion	38%	22%	22%	x	x	x		
Kryotherapie + Resektion	37%	12%	6%	x	x	x		0,87
Abdalla 2004⁽¹⁾	Rezidivfreie Überlebensrate							
Offene RFA	40%	16%	5,1%	x	x	1,5 HR ++*	0,96-2,32*	0,065*
Resektion	65,8%	45,2%	41%	31%	x	2,60 HR ++*	1,84-3,68*	<0,0001*
Resektion + RFA	45,8%	22%	17,6%	17,6%	x	1,73 HR #*	1,19-2,51*	0,004*
Aloia 2006⁽⁴⁾	Krankheitsfreie Überlebensrate							
Offene RFA	97%	85%	66%	44%	0%			
Resektion	96%	85%	77%	56%	50%			0,001##
* aus multivariater Analyse					+ offene RFA vs. Resektion			
# RFA und Resektion vs. Resektion					++ offene RFA vs. RFA und Resektion			
fett gedruckte Raten aus Kaplan-Meier-Kurven abgelesen					## 5-Jahres-Krankheitsfreies-Überleben			

Zusätzlich zu den Ergebnissen in Tabelle 3.20 – 3.22 berichteten Elias et al.⁽⁴⁰⁾ von einer postoperativen Morbiditätsrate von 27%. Die Komplikationen standen nicht im direkten Zusammenhang mit der RFA. Weiterhin wurde von einer Kaplan-Meier-3-Jahres-Rezidivrate von 42,2% intrahepatisch, 17% extrahepatisch, 29,2% intra- und extrahepatisch berichtet. Lebermetastasen über 3 cm hatten einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate gegenüber Metastasen unter 3 cm ($p < 0,001$). Außerdem hatte die Nähe zu großen vaskulären Strukturen einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate ($p < 0,001$).

Joosten et al.⁽⁷⁷⁾ berichteten neben den Ergebnissen in Tabelle 3.20 – 3.22 von einer postoperativen Morbiditätsrate von 30% in der CSA-Gruppe (Cryosurgical ablation = Kryotherapie + Resektion) im Gegensatz zu 11% in der RFA Gruppe ($p=0,052$). Der Unterschied in den Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,37$). Weiterhin bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die allein mit einem lokal ablativen Verfahren behandelt wurden und solchen, die zusätzlich eine Resektion erhielten ($p = 0,55$).

In der Studie von Abdalla et al.⁽¹⁾ zeigte die univariate Analyse, dass eine Tumoranzahl von über drei und eine Behandlung mit RFA allein oder RFA + Resektion im Vergleich zu einer alleinigen Resektion die Überlebensrate verschlechterte. Auch in der multivariaten Analyse blieben diese Faktoren signifikant (RFA allein vs. Resektion allein: HR = 2,79; 95% CI: 1,68 - 4,42; $p < 0,0001$; RFA + Resektion vs. Resektion allein: HR = 2,14; 95% CI: 1,28 - 3,59; $p = 0,0004$). Eine Behandlung mit RFA allein gegenüber einer Kombination mit einer Resektion zeigte keinen signifikanten Unterschied. Auch in Hinsicht auf das rezidivfreie Überleben zeigte die multivariate Analyse signifikante Unterschiede (RFA + Resektion vs. Resektion allein: HR 1,73; 95% CI: 1,19 - 2,51; $p = 0,004$; RFA allein vs. Resektion allein: HR 2,60; 95% CI: 1,84 - 3,68; $p < 0,0001$). Die Patienten mit kurativem Therapieansatz wurden mit solchen Patienten verglichen, die lediglich eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Es fand sich ein signifikant besseres Überleben von Patienten, die eine RFA als Komponente der Therapie erhielten, gegenüber Patienten, die lediglich eine Chemotherapie erhielten ($p = 0,0002$).

Die Studie von Aloia et al.⁽⁴⁾ zeigte einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die lokale Rezidivrate zwischen der Behandlung mit RFA versus der hepatischen Resektion (siehe Tabelle 3.21). Die Nähe zu großen vaskulären Strukturen wirkte sich nicht signifikant aus ($p = 0,26$). Das mediane rezidivfreie Überleben zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der RFA und der hepatischen Resektion (18 Monate vs. 31 Monate $p = 0,006$). Außerdem wirkten sich eine Tumorgöße von über 3 cm (OR 1,9; 95% CI: 1,26 - 2,88; $p = 0,002$), die Lokalisation des Primärtumors im Rektum (vs. Kolon) (OR 1,67; 95% CI: 1,11 - 2,52; $p = 0,01$) und die Art der Behandlung (RFA vs. hepatischen Resektion) (OR 2,29; 95% CI: 1,40 - 3,75; $p = 0,001$) negativ auf das Auftreten eines Rezidivs aus.

3.3.4 Ergebnisse der laparoskopischen RFA von kolorektalen Lebermetastasen

In den Studien zur laparoskopischen RFA fielen ebenfalls diverse Schwächen auf.

Tabelle 3.23: Schwächen der Studien zur laparoskopischen RFA von CRC Lebermetastasen

Studie	
Berber 2005 ⁽¹³⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Keine homogene Gruppe: 80% der Patienten erhielten zuvor Chemotherapie; 19 Patienten hatten eine vorangegangene Resektion; einige Patienten hatten technisch resektable Tumoren, die jedoch aufgrund der Komorbiditäten als „nicht-resektabel“ gewertet wurden - Sehr wenige Angaben zur Intervention, deshalb fraglich ob eine einheitlich Behandlung durchgeführt wurde
Cheng 2003 ⁽²³⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Keine homogene Gruppe: 37 von 45 Patienten wurden zuvor mit einer Chemotherapie behandelt. - Keine einheitliche Behandlung: Verwendung von 3 verschiedenen Systemen - Patienten mit LHAIP Behandlung hatten im Allgemeinen ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung

Tabelle 3.24 zeigt die Ergebnisse zur laparoskopischen RFA im Überblick.

Tabelle 3.24: Ergebnisse zur laparoskopischen RFA von CRC Lebermetastasen

	Gesamtüberlebensrate					Progressionsfreies Überleben			
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	Mittel (Monaten)	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	Median (Monate)
Berber 2005 ⁽¹³⁾									
LRFA	82%	56%	33%	26%	28,9 (median)	23,8%	17%	2,4%	6 Monate
Cheng 2003 ⁽²³⁾									
LRFA	88,5%	62,5%	21%	x	25,4 ± 3,4	x	x	x	x
LRFA+LHAIP	53,5%	x	x	x	15,2 ± 1,7	x	x	x	x
LHAIP	53,5%	0%	x	x	12,6 ± 2,3	x	x	x	x

fett gedruckte Raten aus Kaplan-Meier-Kurven abgelesen

In der Studie von Berber et al.⁽¹³⁾ hatten Patienten mit einem CEA-Level (Carcinoembryonisches Antigen) von unter 200 ng/ml ein signifikant besseres Überleben (34 Monate vs. 16 Monate; $p = 0,01$) und auch die Größe der Hauptläsion (< 3 cm vs. > 3 cm) wirkte sich signifikant aus (38 Monate vs. 34 Monate; $p = 0,03$). Auch die Anzahl der Tumoren (1-3 Tumoren vs. > 3 Tumoren) war ein signifikanter prognostischer Faktor ($p = 0,09$). In der multivariaten Cox Analyse war nur noch ein Tumordurchmesser von über 5 cm ein negativ prädiktiver Faktor im Hinblick auf das Gesamtüberleben (HR 2,47; 95% CI: 0,98 - 6,21; $p = 0,05$). Außerdem zeigte die univariate Analyse, dass ein CEA-Level unter 200 ng/ml zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben führte (6 vs. 3 Monate; $p = 0,01$). Dieser Punkt war in der multivariaten Coxanalyse nicht mehr signifikant. Bei Cheng et al.⁽²³⁾ hatten Patienten, die eine LRFA erhielten ein signifikant längeres Überleben als die anderen Patienten ($p = 0,011$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in den postoperativen Komplikationen zwischen den drei Gruppen.

3.4 Systematische Übersicht zur RFA von Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs

Nach der Volltextbewertung und Anwendung der speziellen Ein- und Ausschlusskriterien wurde deutlich, dass lediglich zwei Studien zu Lebermetastasen anderen Ursprungs als das kolorektale Karzinom relevante Daten für den systematischen Review enthielten^(11, 12). Tabelle 3.25 zeigt die Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs.

Tabelle 3.25: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
Berber 2005 ⁽¹¹⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 01/1996 – 03/2005 Follow-up: 24 Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Ungewöhnliche Lebermetastasen n=53 (Separate Auswertung nur für 18 Sarkometastasen und 10 Brustkrebs-Metastasen) Alter: 55,6 ($\pm 1,8$) Jahre Geschlecht: 28M, 25F Tumorgröße: Mittel 3,1 ($\pm 0,1$) cm Tumoranzahl: 192 Extrahepatische Metastasen: unklar First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) nicht resektable Lebertumoren durch Ausdehnung und / oder Komorbiditäten; b) wirkungslose Chemotherapie oder keine Kandidaten für Chemotherapie Ausschlusskriterien: k.A. Homogene Gruppe: nein Sonstiges: In die Auswertung wurden nur die Lebermetastasen durch Sarkome und Mamma-CA eingeschlossen	1. RFA: Diverse RITA Generatoren und Elektroden 2. keine Kontrollgruppe Zugang: laparoskopisch Guidance: Ultraschall Sedierung: Vollnarkose
Berber 2002 ⁽¹²⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 01/1996 – 08/2001 Follow-up: 1,6 ($\pm 0,2$) Jahre EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Neuroendokrine Lebermetastasen n=34 (Primärtumoren: Karzinoid Tumoren, Medulläres Schilddrüsen-CA, Sezernierender Inselzelltumor, Nicht-sezernierender Inselzelltumor) Alter: 52 (± 2) Jahre Geschlecht: 25M, 9F Tumorgröße: 2,3 ($\pm 0,1$) cm Tumoranzahl: 234 Extrahepatische Metastasen: 15 Patienten First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren; b) Vorwiegend Erkrankung der Leber (Es wurden jedoch auch Patienten mit geringfügiger extrahepatischer Beteiligung berücksichtigt); c) Vergrößerung des Lebertumors, Verschlimmerung der Symptome oder fehlendes Ansprechen auf andere Therapieansätze; d) „informed consent“ Ausschlusskriterien: k.A. Homogene Gruppe: nein	1. RFA: Generator: RITA model 500 oder 1500; Elektrode: RITA model 70 oder 30, Starbust XL 2. keine Kontrollgruppe Zugang: laparoskopisch Guidance: Ultraschall Sedierung: Vollnarkose

Auch die Studien zu den Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs wiesen methodische Schwächen auf, die in Tabelle 3.26 aufgeführt sind.

Tabelle 3.26: Schwächen der Studien zur laparoskopischen RFA von Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs

Studie	
Berber 2005 ⁽¹¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Fraglich homogene Gruppe, da sehr wenige Angaben zu den Einschlusskriterien und Patientencharakteristika gemacht wurden - Keine einheitliche Behandlung: Diverse RFA-Systeme verwendet
Berber 2002 ⁽¹²⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Keine homogene Gruppe: diverse Primärtumoren; diverse Vortherapien: Resektion, Chemotherapie, TACE, Chirurgie der Primärtumoren - Keine einheitliche Behandlung: Verwendung von verschiedenen Systemen, 32 Patienten erhielten zusätzlich adjuvante Therapien - 28x palliativer, 6x kurativer Therapieansatz

Tabelle 3.27 fasst die Ergebnisse zur LRFA der Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs zusammen.

Tabelle 3.27: Ergebnisse zur LRFA von Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs

	Gesamtüberlebensrate			Median (Monaten)
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
Berber 2005⁽¹¹⁾				
<i>Sarkom-Metastasen</i>	70%	56%	48%	25
<i>Mamma-CA-Metastasen</i>	100%	73%	55%	> 51
Berber 2002⁽¹²⁾				
<i>Neuroendokrine Metastasen</i>	94%	83%	77%	19,2*

fett gedruckte Raten aus Kaplan-Meier-Kurven abgelesen
* mittleres Überleben; unklar ob mit Kaplan-Meier berechnet

Von der Studie von Berber et al. 2005⁽¹¹⁾ wurden nur Patienten mit Lebermetastasen des Sarkoms oder Mamma-CA in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen, da diese in der Studie separat ausgewertet wurden.

In der Studie von Berber et al. 2002⁽¹²⁾ wurde von einer Komplikationsrate von 5% berichtet und 41% der Patienten zeigten keine Progression der Erkrankung. Bei 13% der Patienten wurde ein lokales Rezidiv beobachtet, 25% zeigten eine extrahepatische Progredienz der Erkrankung und bei 28% der Patienten wurden neue Lebermetastasen entdeckt nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1,6 Jahren.

3.5 Systematische Übersicht zur RFA von Lungentumoren

Tabelle 3.28 liefert einen Überblick über die Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Lungentumoren.

Tabelle 3.28: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Lungentumoren

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
De Baere 2006 ⁽²⁸⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 05/2002 - 09/2003 Follow-up: 7,1-12 Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Primäre und sekundäre Lungentumoren (9x NSCLC, 51x Metastasen) N= 60 Alter: 66 Jahre Geschlecht: 34M, 26F Tumorgröße: 1,7 (±0,9) cm Tumoranzahl: 100 First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) „informed consent“; b) unilateraler oder bilateraler nicht resektabler primärer oder metastatischer Lungentumor bis zu einem max. Durchmesser von 40 mm und ≤ 5 Tumorlokalisationen in der Lunge; c) Tumoren mussten mehr als 1 cm vom Hilus entfernt sein und ohne Invasion ins Gewebe oder Mediastinum; d) die behandelten Tumoren mussten histologisch bestätigt werden, bei Patienten, die in der Vergangenheit keinen Krebs außerhalb der Lunge hatten, e) Zieltumoren in der Lunge bei Patienten, die in der Vergangenheit eine Krebserkrankung außerhalb der Lunge hatten, mussten entweder histologisch bestätigt sein oder eine Größenveränderung von mindestens 25% des größten Durchmessers im CT zeigen zu einem Zeitpunkt des vorangegangenen Jahres Ausschlusskriterien: a) nicht- veränderbare Koagulopathie mit einem INR größer als 1,5 und einer Thrombozytenzahl von unter 106/mm ³ Homogene Gruppe: nein	1. RFA: <i>Generator:</i> k.A., <i>Elektrode:</i> LeVeen 14-gauge expandable oder LeVeen CoAccess 2. Kontrolle: keine Zugang: perkutan Guidance: CT Sedierung: Vollnarkose (3x Analgosedierung + Lokalanästhesie)
Ambrogi 2006 ⁽⁶⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 10/2001 - 06/2005 Follow-up: 23,7 Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Primäre und sekundäre Lungentumoren n= 54 Alter: 71,7 (51 - 89) Geschlecht: 39M, 15F Tumorgröße: 2,4 cm Tumoranzahl: 64 (40x NSCLC, 24x Metastasen) First-line Therapie: unklar Einschlusskriterien: a) Kontraindikation zur chirurgischen Resektion oder Verweigerung; b) Alter mind. 18 Jahre; c) präoperativ bestätigte Malignität der Lunge; d) maximaler Durchmesser des Tumors ≤ 5 cm; e) „informed consent“ Ausschlusskriterien: a) Lokalisation weniger als 1 cm von einem Hauptblutgefäß oder Luftweg; b) Patienten mit einer Thrombozytenzahl von unter 50 x 10 ³ /µl Homogene Gruppe: nein	1. RFA: <i>Generator:</i> RITA model 1500, <i>Elektrode:</i> Starbust XL 15-gauge 2. Kontrolle: keine Zugang: perkutan Guidance: CT Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie
Dupuy 2006 ⁽³⁸⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: k.A. Follow-up: 26,7 Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: NSCLC Stage 1 n=24 Alter: 76 (58-85) Jahre Geschlecht: 10M, 14F Tumorgröße: 3,4 cm Tumoranzahl: k.A. First-line Therapie: unklar Einschlusskriterien: a) Ablehnung einer chirurgischen Intervention oder nicht möglich wegen Komorbiditäten Ausschlusskriterien: k.A. Homogene Gruppe: unklar	1. RFA + Strahlentherapie: <i>Generator:</i> Radionics CC-1, <i>Elektrode:</i> k.A. 2. Kontrolle: keine Zugang: perkutan Guidance: CT Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
Fernando 2005⁽⁴⁷⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: k.A. Follow-up: 14 Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: NSCLC n= 18 Alter: 75 (58-86) Jahre Geschlecht: 10M, 8F Tumorgroße: 2,8 cm Tumoranzahl: 21 First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) Zieltumor ≤ 4 cm; b) Beurteilung eines Thoraxchirurgen, dass der Patient ein zu hohes OP-Risiko hatte oder der Patient hat die OP abgelehnt; c) Stage 1 oder 2 NSCLC; d) Rezidiv eines NSCLC (der gleiche Histotyp) nach vorheriger Resektion; e) persistenter peripherer Krebs nach abgeschlossener Chemotherapie oder Radiotherapie Ausschlusskriterien: a) Zentraler Tumor definiert als ≤ 3 cm entfernt vom Hilus; b) > 3 Tumoren; c) Maligner Pleuraerguss Homogene Gruppe: nein	1. RFA: Generator: k.A., Elektrode: LeVeen je nach Durchmesser 2. Kontrolle: keine Zugang: perkutan (2x offen) Guidance: CT Sedierung: Vollnarkose

Auch die Studien zu Lungentumoren wiesen diverse Schwächen auf, die in Tabelle 3.29 zusammengestellt sind.

Tabelle 3.29: Schwächen der Studien zur RFA von Lungentumoren

Studie	
De Baere 2006⁽²⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Keine homogene Gruppe: alle mit chirurgischer Vortherapie; diverse Chemotherapien nach der Intervention (22 Patienten) - Studie zu primären und sekundären Lungentumoren, die verschiedenen Entitäten wurden nur im Hinblick auf das Überleben separat ausgewertet.
Ambrogi 2006⁽⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Studie zu primären und sekundären Lungentumoren, die verschiedenen Entitäten wurden nur im Hinblick auf das Überleben separat ausgewertet. - Unklar, ob Patienten eine Vortherapie erhalten haben - Kein standardisiertes Vorgehen: Diverse Patienten erhielten weitere adjuvante Therapie
Dupuy 2006⁽³⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Unklar, ob eine homogene Gruppe vorlag, da kaum Angaben zu den Einschlusskriterien der Patienten gemacht wurden - Unklar ob Vorgehen standardisiert war, da kaum Angaben diesbezüglich gemacht werden
Fernando 2005⁽⁴⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Keine homogene Gruppe: teilweise mit Vortherapie mittels Resektion oder Chemotherapie - Kein standardisiertes Vorgehen: 2 RFAs wurden mittels Mini thorakotomie durchgeführt, 16x perkutan

Tabelle 3.30 zeigt die Ergebnisse zur RFA von Lungentumoren im Überblick.

Tabelle 3.30: Ergebnisse zur RFA von Lungentumoren

	Gesamtüberlebensrate					Median (Monate)	Krankheitsfreies Überleben	Pneumothorax in % d. Patienten
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre				
De Baere 2006⁽²⁸⁾								
<i>Primäre Lungentumoren</i>	76% nach 18 Monaten						44% nach 18 Monaten	
<i>Metastasen</i>	71% nach 18 Monaten				Unterschied nicht statistisch signifikant		32% nach 18 Monaten	54%
Ambrogi 2006⁽⁶⁾								
<i>NSCLC</i>	71%	47,5%	30%	x	18,9	x		
<i>Metastasen</i>	87,5%	71%	x	x	Nicht erreicht	x		12,7%
Dupuy 2006⁽³⁸⁾								
<i>Primäre Lungentumoren (RFA+Strahlentherapie)</i>	83%	50%	39%	39%	x	x		29%
Fernando 2005⁽⁴⁷⁾							Progressionsfreies Überleben	
<i>Primäre Lungentumoren</i>	82%	x	x	x	Nicht erreicht 20,97 (Mittel)		18 Monate (Median)	39,8%

fett gedruckte Raten aus Kaplan-Meier-Kurven abgelesen

Von der Studie von De Baere et al.⁽²⁸⁾ wurden nur solche Ergebnisse dargestellt, die die primären und sekundären Lungentumoren separat auswerteten. In der Studie zeigte sich ein Trend, dass Patienten mit Tumoren unter 2 cm eine bessere Prognose hinsichtlich einer kompletten lokalen Tumorthherapie hatten, als solche mit größeren Tumoren ($p = 0,066$). Die geschätzte Rate einer inkompletten lokalen Therapie betrug 12% pro Patient. Die Lungenfunktion vor und nach der RFA zeigte keine wesentlichen Veränderungen. Das FEV1 und die Vitalkapazität wurden durch die RFA nicht beeinträchtigt.

Von der Studie von Ambrogi et al.⁽⁶⁾ wurden nur solche Ergebnisse dargestellt, die die primären und sekundären Lungentumoren separat auswerteten. Die Studie zeigte neben den Ergebnissen in Tabelle 3.30 einen Überlebensvorteil von Patienten mit Tumoren unter 3 cm. Nach 23,7 Monaten betrug die radiologische komplette Erfolgsrate 61,9%.

Dupuy et al.⁽³⁸⁾ wendeten die RFA in Kombination mit einer Strahlentherapie an. Es war auffällig, dass Patienten im Tumorstadium 1A ein besseres Gesamtüberleben hatten, als im Stadium 1B (1-, 2- und 5-JÜR 92%, 62% und 46% vs. 73%, 42% und 31%).

Auch in der Studie von Fernando et al.⁽⁴⁷⁾ zeigte sich ein Trend, dass Tumoren des Stadium 1 eine bessere Prognose hatten (mittleres progressionsfreies Überleben 17,6 Monate), als Tumoren des Stadium 2 oder 3 (mittleres progressionsfreies Überleben 14,98 Monate).

3.6 Systematische Übersicht zur RFA von Nierentumoren

Tabelle 3.31 zeigt die Charakteristika der Studie zur RFA von Nierentumoren.

Tabelle 3.31: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Nierentumoren

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
Varkarakis 2005 ⁽¹⁴⁸⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 09/2000-09/2003 Follow-up: Mittel 27,5 Monate EBM-Level: IV Qualität: C Retrospektive Studie	Diagnose: 27x RCC, 1x Sarcom, 3x Onkozytom, 16x nicht diagnostiziert, 9x keine Biopsie (z.B. von Hippel-Lindau) n=46 Alter: Mittel 63,5 (19-90) Jahre Geschlecht: 34M, 12F Tumorgroße: Mittel 2,2 cm Tumoranzahl: 56 First-line Therapie: unklar Einschlusskriterien: a) Komorbiditäten die chirurgisches Vorgehen nicht ermöglichen; b) erbliche Erkrankungen, die zu multiplen Tumoren prädisponieren wie von Hippel-Lindau Syndrom, vorangegangene Nieren-OP; c) Patienten mit verminderter Nierenfunktion, die auch für ein nephronsparendes Vorgehen in Frage kamen, wurden mit RFA behandelt; d) „informed consent“ Ausschlusskriterien: k.A. Homogene Gruppe: nein	1. RFA: RITA oder Bosten Scientific, nach Herstellerprotokoll zur Leber (keine nähere Angaben) 2. Kontrolle: keine Zugang: perkutan Guidance: CT Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie (4 x Vollnarkose)

Nachteil dieser Studie war vor allem, dass keine homogene Gruppe in Bezug auf Alter und Tumorentität zugrunde lag. Außerdem wurden unterschiedliche RFA – Systeme verwendet.

Die Kaplan-Meier-lokalen-Tumorkontrollraten lagen nach zwei und drei Jahren bei 96% und 86,4%. Die Krankheitsfreien Überlebensraten nach 1-, 2- und 3-Jahren lagen bei 100%, 96,6% und 89,7% (Raten aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen). Die Erfolgsraten der Therapie waren für Tumoren unter 3 cm ($p < 0,05$) und peripher gelegene Tumoren ($p < 0,05$) signifikant besser, als für größere Tumoren und zentral gelegene Tumoren. Allerdings waren die zentral gelegenen Tumoren auch signifikant größer ($p < 0,05$).

Es traten eine schwere (Tod eines Patienten am 3. Post-OP Tag) und 16 leichte Komplikationen auf.

3.7 Systematische Übersicht zur RFA von Knochentumoren

Tabelle 3.32 zeigt die Charakteristika der Studien zur RFA von Knochentumoren.

Tabelle 3.32: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Knochentumoren

Autor	Studiendesign	Probanden	Intervention
Cribb 2005 ⁽²⁶⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 06/2000 - 09/2003 Follow-up: Mittel 26 Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: Osteoidosteom n= 45 Alter: Mittel 21Jahre Geschlecht: 32M, 13 F Tumorgröße: k.A. Tumoranzahl: 45 First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: Patienten mit diagnostizierten (Klinik und Bildgebung) Osteoidosteom Ausschlusskriterien: k.A. Homogene Gruppe: nein Sonstiges: Dauer der Symptome im Mittel 20 Monate	1. RFA: Generator: Tyco Healthcare oder RITA Elektrode: Bonopty needle set, Cotop SMK C15 insulated, RITA Starbust oder RITA Starbust antenna 2. Kontrolle: keine Zugang: perkutan Guidance: CT Sedierung: Vollnarkose
Nakatsuka 2004 ⁽¹⁰⁹⁾	Studiendesign: Fallserie Dauer: 02/2002 - 04/2003 Follow-up: Mittel 6,3 (±5) Monate EBM-Level: IV Qualität: C Prospektive Studie	Diagnose: 3x primäre (multiples Myelom, Plasmozytom) und 14x sekundäre Knochentumoren n=17 Alter: Mittel 61 (±13) Geschlecht: 9M, 8F Tumorgröße: Mittel 4,9 (±3,5) cm Tumoranzahl: 23 First-line Therapie: nein Einschlusskriterien: a) „informed consent“; b) Schmerzen die therapierefraktär nach Vortherapie sind; c) schnell wachsender Tumor Ausschlusskriterien: k.A. Homogene Gruppe: nein Sonstiges: 13 Patienten mit schmerzhaften Tumoren, 4 ohne Schmerzen	1. RFA: Generator: Cosman Coagulator 1, Elektrode: 17-gauge intern gekühlte Elektrode + Knochenzement Injektion 2. Kontrolle: keine Zugang: perkutan Guidance: CT Sedierung: Analgosedierung + Lokalanästhesie

Der Studie von Cribb et al.⁽²⁶⁾ lag eine inhomogene Gruppe zugrunde, da zehn Patienten mit verschiedenen Vorbehandlungen eingeschlossen und kaum Ein- und Ausschlusskriterien formuliert wurden.

Es zeigte sich eine lokale rezidivfreie Überlebensrate nach einem Jahr von 85,2% (Rate aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen). Im Verlauf veränderte sich diese Rate nicht, da alle lokalen Rezidive innerhalb eines Jahre auftraten. Die Diagnose eines lokalen Rezidivs wurde auf der Basis eines Wiederauftretens von Symptomen mit bildmorphologischem Tumornachweis gestellt.

Alle Rezidive ereigneten sich in einer nicht-diaphysealen Lokalisationen. Dies war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Tendenziell traten lokale Rezidive bevorzugt bei größeren Tumoren auf. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Es wurde von einer Erfolgsrate von 84% nach der intialen Thermoablation berichtet.

Auch der Studie von Nakatsuka et al.⁽¹⁰⁹⁾ lag eine inhomogene Gruppe zugrunde: 12 Patienten erhielten diverse Vortherapien und auch die Ein- und Ausschlusskriterien waren sehr vage formuliert.

Das Verfahren war bei 96% der Patienten technisch erfolgreich. Die mittlere Tumornekroserate lag bei 71%. Bei 13% der Patienten konnte eine komplette Nekrose erreicht werden. Es gab einen signifikanten Unterschied in der Nekroserate von Tumoren unter 5 cm gegenüber Tumoren über 5 cm ($p = 0,036$).

Alle Patienten mit therapierefraktären Schmerzen (13 Patienten) gaben eine signifikante Abnahme der Schmerzen innerhalb einer Woche an ($p = 0,0001$). Doch fünf Patienten erlebten ein Wiederauftreten der Schmerzen nach im Mittel 4,9 Monaten. Die Kaplan-Meier-1-JÜR lag bei 60,1%. 24% der Patienten hatten schwere Komplikationen in Form von neuronalen Schäden bei Wirbelsäulenmetastasen.

4 Diskussion

In den letzten Jahren hat sich die Radiofrequenzablation im Rahmen multimodaler Therapiestrategien in der Behandlung verschiedenster Tumore in und auch außerhalb der Leber bewährt. Trotz einer erheblichen Zunahme von Publikationen auf dem Gebiet der Radiofrequenzablation konnte die Suche nach bereits vorhandenen systematischen Übersichten in der Cochrane Library⁽²⁵⁾ und PubMed⁽¹¹⁸⁾ zeigen, dass nur ein Cochrane Review zur Radiofrequenzablation des HCCs⁽⁴⁹⁾ und fünf weitere Reviews, die sich im weiteren Sinne mit dem Thema befasst hatten^(29, 99, 102, 108, 141), existierten. Der Cochrane Review von Galandi et al.⁽⁴⁹⁾ stammte aus dem Jahr 2004 und verglich lediglich zwei RCTs miteinander. Durch die initiale unsystematische Literaturrecherche war uns bekannt, dass mittlerweile zu dem Thema weitere vergleichbare RCTs erschienen waren.

Im systematischen Review von Sutherland et al.⁽¹⁴¹⁾ wurden sowohl RCTs und nicht-RCTs zum HCC in die Studie eingeschlossen. Das größte Gewicht wurde hier auf die kurzfristigen Erfolge bzw. Komplikationen der Therapie gelegt. Langzeitergebnisse wurden nur anhand eines RCTs untersucht. Es wurden auch Studien zu kolorektalen Lebermetastasen ausgewertet.

Der systematische Review von Decadt et al.⁽²⁹⁾ wurde zwar als solcher betitelt, ließ aber außer der Angabe einer Suchstrategie und sehr vager Ein- und Ausschlusskriterien keine besondere Systematik erkennen.

Die Auswertung von Mulier et al.⁽¹⁰⁸⁾ bezog sich lediglich auf die allgemeine Rezidivrate von Lebertumoren (primäre und sekundäre). Es wurden verschiedene Faktoren ausgewertet, die einen Einfluss auf die Rezidivrate hatten. Zwischen den Tumorentitäten (primäre und sekundäre Lebertumoren) wurde dabei nur an einem Punkt unterschieden, ansonsten geschah die Auswertung gemeinsam.

Der systematische Review von Lopez⁽¹⁰²⁾, der eine Weiterführung der Arbeit von Llovet et al.⁽⁹⁹⁾ darstellte, kam unserer Fragestellung am nächsten, stellte aber andererseits „nur“ einen systematischen Review dar. Uns stellte sich die Frage, ob es bereits weitere RCTs zu dem Thema gab und ob ggf. eine metaanalytische Auswertung möglich war.

Nach der Analyse aller systematischer Reviews kamen wir zu dem Schluss, dass ein weiterer systematischer Review bzw. eine Metaanalyse hochwertiger Studien

zur Fragestellung der umfassenden Anwendung der RFA bei diversen Tumorentitäten eine Berechtigung hat.

Trotz der umfassenden, systematischen Literaturrecherche (Abbildung 3.1) - insgesamt wurden die Volltexte zu 360 Studien gesichtet - war in allen Themenbereichen die Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse schwierig. Aufgefallen sind diverse Qualitätsmängel der einbezogenen Studien, als auch Schwächen hinsichtlich der von uns gewählten Vorgehensweise.

Die Qualität einer systematischen Übersichtsarbeit hängt entscheidend von der Qualität der eingeschlossenen Studien ab. Als Grundlage für die Qualitätsbeurteilung der Studien dienten in der vorliegenden Arbeit die im Cochrane Collaboration Handbook⁽⁶⁷⁾ aufgeführten Kriterien (siehe Seite 21). Zur Beurteilung der Qualität von RCTs wurde eine genauere Qualitätsbewertung anhand eines modifizierten Jadad-Scores^(72, 99) (siehe Seite 22) gewählt.

Insgesamt fiel bei der Qualitätsbewertung auf, dass die Datenlage zur Radiofrequenzablation von Tumoren unzureichend ist. Von den 26 eingeschlossenen Studien konnten lediglich sieben RCTs identifiziert werden, von denen wiederum nur vier hochwertige RCTs^(91-93, 135) in eine metaanalytische Auswertung eingeschlossen werden konnten. Die anderen drei RCTs^(3, 132, 134) mussten aufgrund von qualitativen Mängeln von der Metaanalyse ausgeschlossen werden. Wegen mangelnder Angaben zu den Methoden und der potentiellen Möglichkeit einer Beeinflussung musste die Randomisierung als inadäquat beurteilt werden. In einem hochwertigen RCT⁽¹³⁵⁾ fehlte eine detaillierte Beschreibung der Randomisierungsmethode und Angaben darüber, ob eine Geheimhaltung der Zuordnung gewährleistet war. Die Vermutung einer unzureichenden Durchführung lag somit nahe. Anhand des Jadad Scores wurde diese Studie jedoch immer noch als hochwertig bewertet und ging somit in die metaanalytische Auswertung ein. Alle anderen nicht-randomisierten Studien waren lediglich Fallserien oder Fallkontroll-Studien mit dem Qualitätsscore C nach dem Cochrane Collaboration Handbook⁽⁶⁷⁾.

Eine weitere Schwierigkeit war bei einigen nicht-randomisierten Studien, die für die Übersichtsarbeit relevanten Daten zu beziehen. Angaben zur Überlebenszeit

mussten häufig geometrisch aus zuvor vergrößerten Kaplan-Meier-Kurven herausgelesen werden. Individuelle Patientendaten wären hier sicherlich besser gewesen. Deren Beschaffung wäre jedoch, falls überhaupt vollständig möglich, mit einem immensen Aufwand verbunden gewesen. Die vollkommene Abwesenheit von RCTs zu Themen außer der RFA des HCCs und die mangelnde Qualität der vorliegenden Studien machte eine zusammenfassende Metaanalyse unmöglich und die Datenlage musste somit als ungenügend eingestuft werden.

Das wichtige Ergebnis dieses systematischen Reviews war somit der Mangel an relevanten in das Review und die Metaanalyse einzuschließenden Studien.

Eine einheitliche, ordentlich strukturierte Beschreibung von klinischen Studien, angefangen bei einer klar formulierten Hypothese bis hin zur sinnvollen, auswertbaren Darstellung der Ergebnisse, würde die Mühen und Fehler bei der Erstellung einer Übersichtsarbeit verringern und die Qualität der einzelnen Studien und einer zusammenfassenden Metaanalyse deutlich verbessern.

Wünschenswert wären große, methodisch gut geplante und durchgeführte, randomisierte, kontrollierte Studien mit einem wie im CONSORT-Statement⁽¹⁰⁾ geforderten Abschlussbericht, auf deren Grundlage verlässliche, klare Aussagen für die Patientenversorgung getroffen werden könnten.

Die folgende Diskussion muss somit vor dem Hintergrund dieser allgemeinen Problematik gesehen werden.

4.1 Methodik

Mögliche Fehler und Schwächen des systematischen Reviews begannen bereits bei der Studiensuche. Um den Publikationsbias zu minimieren, schlossen wir Literatur in Englisch, Spanisch, Französisch und Deutsch ein, da Arbeiten mit nicht-signifikantem Ergebnis bevorzugt in nicht-englischsprachigen Journalen publiziert werden⁽⁸³⁾. Neben PubMed, das seinen Schwerpunkt in angloamerikanischen Zeitschriften hat, recherchierten wir auch in weiteren Datenbanken wie der Cochrane Library (mit den Datenbanken „Cochrane and other reviews“, „CENTRAL“, „Technology assessment“, „Economic Evaluation“), der Thieme- und Springer- Verlagsdatenbanken und EMBASE. In den von uns abgefragten Datenbanken werden allerdings bevorzugt Studien aus Journalen von

besserer Qualität gesammelt. Studien guter Qualität mit negativem oder unspektakulärem Ergebnis werden häufig gar nicht erst in die Datenbanken aufgenommen⁽⁸³⁾. Zur weiteren Minimierung des Publikationsbias erweiterten wir die Suche auf die Webseiten von Fachzeitschriften und durchsuchten die Quellenangaben von Übersichtsarbeiten zu dem Thema nach relevanten Artikeln. Ergebnisse unveröffentlichter Arbeiten wurden von uns nicht berücksichtigt. Die grafische Darstellung zur Analyse eines Publikationsbias mit einem Funnel-Plot war nicht möglich, da dessen Durchführung erst ab einer gewissen Anzahl von Studien mit ausreichend großen Populationen (über zehn Studien) möglich ist⁽¹²⁸⁾. Da die Metaanalyse zum HCC lediglich vier Studien umfasste, konnte dieses Verfahren nicht angewendet werden. Das Vorliegen eines Publikationsbias konnte trotz aller Bemühungen somit nicht ausgeschlossen werden.

Es kann diskutiert werden, ob die Ein- und Ausschlusskriterien für diese systematische Übersichtsarbeit zu streng gewählt wurden. Bei den nicht-randomisierten Studien konnte aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien teilweise nur eine Studie (systematische Reviews zu Nierentumoren, Osteoidosteom und Knochenmetastasen) in den systematischen Review eingeschlossen werden. Vor allem das Kriterium, nur Studien mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven einzuschließen, war für viele Studien der Ausschlussgrund. Andererseits ist die Qualität des systematischen Reviews oder einer Metaanalyse nur so gut, wie die eingeschlossenen Studien. Es war uns aus diesem Grunde wichtig, die Einschlusskriterien eng zu definieren, um eine glaubwürdige Aussage aus den Ergebnissen ziehen zu können. Der Einschluss von so wenigen Studien in diese systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse kann entsprechend als Aufruf gewertet werden, mehr hochwertige Studien durchzuführen.

Bei der durchgeführten Metaanalyse wurde bei einer eingeschlossenen Studie⁽¹³⁵⁾ statt einer Schirmelektrode eine Cooled-Tip Elektrode verwendet. Wir entschlossen uns dazu, die Studie trotzdem als vergleichbar mit den anderen anzusehen, da ein anderer RCT⁽¹³⁴⁾ den Unterschied zwischen den beiden Elektroden untersuchte und keinen Unterschied im Ergebnis feststellen konnte. Da es sich dabei jedoch um einen RCT niedriger Qualität handelte, ist nicht völlig ausgeschlossen, dass die Wahl der Elektroden das Ergebnis beeinflusst hat.

Eine Heterogenität der Studien wurde in der Metaanalyse weitgehend ausgeschlossen. Der Chi-Quadrat-Test auf Homogenität war bei keiner Analyse signifikant. Auch die Analyse der Daten im Random-Effekt-Modell brachte keine anderen Ergebnisse, als die im Fixed-Effekt-Modell, was eine Heterogenität weitgehend ausschloß.

4.2 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse zum HCC

Die wesentlichen Ergebnisse der Metaanalyse waren:

- Für Patienten mit einem HCC zeigte sich ein Überlebensvorteil bei Patienten, die mit der perkutaner RFA behandelt wurden gegenüber denen, die eine PEI erhielten (HR: 0,37, 95% CI: 0,21 - 0,66; $p < 0,0008$).
- Die RFA zeigte sich gegenüber der PEI überlegen in der Behandlung eines HCC im Hinblick auf die lokale Rezidivrate (HR: 0,31; 95% CI: 0,18 - 0,53; $p < 0,0001$)
- Die RFA zeigte sich gegenüber der PEI überlegen in der Behandlung eines HCC im Hinblick auf das krankheits- bzw. ereignisfreie Überleben (HR: 0,41; 95% CI: 0,27 - 0,61; $p < 0,0001$)

Weitere Ergebnisse:

- Die RFA benötigte weniger Anwendungen als die PEI
- Der Erfolg der RFA war signifikant von der Tumorgroße abhängig
- Der Erfolg der RFA war signifikant von der Tumordifferenzierung abhängig
- Die RFA tendierte dazu, bessere Ergebnisse in der Nekroserate zu erzielen
- Die PEI tendierte zu weniger Komplikationen als die RFA

Die Metaanalyse kann nur bedingt als aussagekräftig bewertet werden, da nur vier hochwertige randomisiert kontrollierte Studien durch die Literaturrecherche identifiziert werden konnten.

In dem systematischen Review von Lopez et al.⁽¹⁰²⁾ wurde gesagt, dass in Bezug auf das Gesamtüberleben aufgrund der dürftigen Datenlage noch keine Therapieempfehlung herausgegeben werden konnte. Erfolgversprechender würde die Lage jedoch in Bezug auf die lokale Rezidivrate aussehen. Die Ergebnisse unserer Metaanalyse von jeweils 3 Studien legen nahe, dass die Wahl des Therapieverfahrens (RFA vs. PEI) wahrscheinlich nicht nur einen Einfluss auf das

Risiko eines lokalen Rezidivs hat, sondern auch auf das Gesamtüberleben und die allgemeine Rezidivrate. Dieses Ergebnis ist bei Durchsicht der einzelnen Studienergebnisse nicht unerwartet. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Ergebnisse der Metaanalysen alle als höchst signifikant einzustufen sind.

4.2.1 Beurteilung sonstiger Ergebnisse

Die RFA benötigte weniger Behandlungszyklen, um einen Effekt zu erzielen. Die Anzahl der Behandlungen pro Tumor bei der RFA reichte von 1,1 - 2,1 Behandlungen im Mittel. Bei Anwendung der PEI benötigte man 4,9 - 6,5 Behandlungen pro Tumor. Auch bei den kompletten Nekroseraten erzielte die RFA bessere Ergebnisse (74 - 96,1%), als die PEI (70 - 88,1%). Der größte Nachteil der RFA war die Tendenz zu vermehrten Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse bestätigten, dass der Tumordurchmesser und die Differenzierung der Tumoren prognostische Faktoren im Hinblick auf das lokale Rezidiv, das allgemeine Rezidiv und das Gesamtüberleben waren. Es gilt als allgemein anerkannt⁽¹⁵⁵⁾, dass auch die Anzahl der Tumoren, das AFP und der Serum-Albumin Level vor der Behandlung und der Child Pugh Status als prognostische Faktoren die Langzeitergebnisse beeinflussen. Diese Annahmen konnten jedoch in keinem RCT bestätigt werden.

4.2.2 Diskussion der verfassten Leitlinien

Es ist anzunehmen, dass die RFA der PEI bei der Behandlung kleiner HCCs überlegen ist. Sie sollte entsprechend bei Patienten, die für eine Resektion nicht in Frage kommen, vorgezogen werden.

Die verfassten Empfehlungen der DEGIR⁽⁴⁶⁾ (Tabelle 1.4) für die RFA bei HCCs erscheinen sinnvoll. Drei⁽⁹¹⁻⁹³⁾ der vier RCTs zeigten in der multivariaten Analyse, dass ein kleiner Tumordurchmesser (unter 2 - 3 cm) ein positiver prädiktiver Faktor in Bezug auf das lokale und tumor- oder ereignisfreie Überleben war. Eine Studie⁽⁹³⁾ machte diese Aussage auch in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Mit steigendem Tumordurchmesser verschlechterte sich auch die Prognose für die Patienten. Eine Kombination der RFA mit der TACE bei Tumoren über 3 cm, wie in den DEGIR⁽⁴⁶⁾ Empfehlungen empfohlen, kann somit als sinnvoll erachtet

werden. Wie auch die Studie von Akamatsu et al.⁽³⁾ zeigte, wirkte sich die TACE als Teil einer multimodalen Therapie positiv auf die lokale Rezidivrate aus.

Zu diskutieren wäre, ebenfalls den Edmondson Grad der Tumoren in die Empfehlungen mit aufzunehmen, da auch hier die RCTs zeigten, dass Tumoren mit Edmondson Grad I und II die Prognose verbesserten.

4.2.3 Ergebnisse des systematischen Reviews zum HCC

Die RFA zeigte sich im Vergleich mit anderen untersuchten perkutanen Therapieverfahren als überlegen. Sowohl im Vergleich mit einer Hochdosis-PEI Therapie⁽⁹²⁾ als auch mit einer perkutanen Essigsäureinjektion (PAI)⁽⁹³⁾ erzielte die RFA bezogen auf das Gesamtüberleben, die lokale Rezidivrate und das tumor- bzw. ereignisfreie Überleben bessere Ergebnisse. Bei dem Vergleich der RFA mit der MWC⁽¹³²⁾ fielen die Vorteile nicht so eindeutig aus. Lediglich im Hinblick auf die Anzahl der Behandlungen pro Tumor (1,1 vs. 2,4; $p < 0,001$) und die mittlere Zeit pro Tumorablation (53 vs. 33 Min.; $p < 0,001$) konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Bei dieser Studie handelte es sich, bezogen auf den ermittelten Jadad-Score, um eine RCT von niedriger Qualität. Angaben zu Studiendesign, -charakteristika und -qualität sind dem Abschnitt 3.2.1 zu entnehmen. Die größten Erfahrungen mit der MWC bestehen in Japan. In der Literatur gibt es bisher unseres Wissens nur diese randomisiert kontrollierte Studie zu dem Thema. Eine evidenzbasierte Aussage zur MWC ist somit nicht möglich.

Die Anwendung von perkutanen Ablationsverfahren mit der transarteriellen Embolisation (TAE)⁽³⁾ zeigte, dass die zusätzliche Anwendung der TAE einen signifikanten Einfluß auf die lokale Rezidivrate hatte.

4.2.4 Konsequenzen für die Praxis

Die Ergebnisse sind sehr ermutigend für die Behandlung von Tumoren mit einer Größe von unter 3 cm. Allerdings verringerte sich der therapeutische Effekt mit ansteigender Tumorgöße. Schon in anderen nicht-randomisierten Studien von Livraghi et al.⁽⁹⁷⁾ wurde von einer RFA-induzierten kompletten Tumornekroserate von 90%, 71% und 45% für Tumoren unter 3 cm, Tumoren 3 – 5 cm und Tumoren über 5 cm berichtet. In einer Studie mit über 126 HCCs (mittlerer Durchmesser von 5,4 cm) war die komplette Tumornekroserate mit 48% niedrig⁽⁹⁶⁾. Mit RFA-

Systemen, die auf dem heutigen Markt erhältlich sind, sind Ablationszonen von etwa 3-5 cm zu erreichen^(65, 157). Entsprechend ist es nicht verwunderlich, dass die Resultate für Tumoren über 3 cm immer noch nicht befriedigend sind⁽¹⁵⁷⁾.

Aktuellere Studien zeigten jedoch für dieses Problem eine erfolgsversprechende Lösung. So brachte die Kombination der RFA mit einer PEI im Vergleich zur alleinigen Anwendung der RFA für mittelgroße Tumoren bereits bessere Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben⁽¹⁵⁷⁾. Ein RCT von Cheng et al.⁽²²⁾ und eine Fall-Kontroll-Studie mit 120 Patienten von Peng et al.⁽¹¹⁵⁾ konnten nunmehr belegen, dass auch die Kombination der RFA mit der TACE bessere Ergebnisse erbringen kann als die RFA allein. Ein RCT von Shibata et al.⁽¹³³⁾ konnte für die Kombination der beiden Verfahren für kleine HCCs (≤ 3 cm) keine Unterschiede im Therapieerfolg gegenüber einer alleinigen RFA feststellen bringen.

Die Ergebnisse unserer Studie in der Zusammenschau mit der aktuellen Literatur legen also nahe, dass die RFA ein sicheres und erfolgsversprechendes Verfahren für die Behandlung von kleinen HCCs ist und möglicherweise hier sogar als kurativ angesehen werden kann. Übersteigt der Durchmesser 3 cm sollten das Verfahren mit einem weiteren Verfahren kombiniert werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu kolorektalen Lebermetastasen

Die systematische Übersichtsarbeit zur Anwendung der RFA bei CRC Lebermetastasen basiert lediglich auf sechs Fallserien und vier Fall-Kontroll-Studien. Keine der Studien wies ein homogenes Studienkollektiv auf. Fast alle eingeschlossenen Patienten wurden mit anderen Therapien wie Chemotherapien und Resektionen vorbehandelt. Auch die Ausführung der RFA erfolgte auf unterschiedliche Art und Weise. Vier Studien befassten sich mit der perkutanen RFA, vier mit der intraoperativen RFA und zwei Studien mit der laparoskopischen RFA.

Bei der perkutanen RFA handelte es sich um vier Fallserien^(54, 73, 137, 152). Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten zeigten mit 71 - 96%, 45 - 71% und 15,3 - 68% sehr heterogene Ergebnisse. Das mediane Überleben lag zwischen 22 - 36 Monaten. Die Inzidenz eines lokalen Rezidivs ließ sich schwer vergleichen. Drei

Studien^(54, 73, 137) gaben eine lokale Rezidivrate von 18 - 44% nach 18 - 21,4 Monaten an. Eine Studie⁽¹⁵²⁾ gab einen Median von neun Monaten an. Die Berechnung der Raten wurde auch hier nach dem Kaplan-Meier-Verfahren vorgenommen, allerdings waren keine Kurven abgebildet, die ein Ablesen der Raten zu gleichen Zeitpunkten möglich gemacht hätten. Ein sinnvoller Vergleich war somit nicht möglich.

Die intraoperativ durchgeführte alleinige RFA erbrachte 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten von 86 - 92,3%, 60% und 37 - 57%^(1, 4). Etwas bessere Ergebnisse erbrachte die Kombination der RFA mit einer Resektion (80 - 93%, 60 - 75% und 43 - 53%)^(1, 77). Am effektivsten erwies sich nach wie vor die alleinige Resektion (95,4 - 98%, 81 - 95% und 73 - 79%)^(1, 4). Diese Ergebnisse müssen jedoch sehr kritisch bewertet werden. Es ist zu vermuten, dass die Patienten, die mit einer alleinigen Resektion behandelt wurden, von vornherein eine bessere Ausgangslage hatten. Die beiden Studien, die die RFA mit einer alleinigen Resektion verglichen^(1, 4), machten in ihren Einschlusskriterien deutlich, dass die alleinige Resektion nur bei Patienten angewendet wurde, bei denen ein ausreichender tumorfreier Rand und eine adäquate Leberfunktion gewährleistet waren. Alle anderen Patienten wurden durch die RFA oder eine Kombinationstherapie behandelt. Diese Patienten hatten vermutlich von vornherein eine schlechtere Ausgangslage, da ihre Tumoren primär nicht resektabel waren (Selektionsbias).

Ähnliche Ergebnisse zeigte der Vergleich der rezidiv- bzw. krankheitsfreien Überlebensraten, wobei ebenfalls die Resektion als überlegene Behandlungsform hervorging (siehe Tabelle 3.22).

Die laparoskopische RFA erbrachte 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten von 82 - 88,5%, 56 - 62,5% und 21 - 33%^(13, 23).

Die Evaluierung der Ergebnisse lässt keine evidenzbasierte Aussage über die Behandlung von CRC Lebermetastasen mit der RFA zu. Das nicht-randomisierte Studiendesign, die Inhomogenität der verschiedenen Behandlungsarme und die unterschiedliche Darstellung der Ergebnisse machte einen Vergleich der Studien sehr schwierig und eine evidenzbasierte Aussage unmöglich.

Einige Studien legten nahe, dass die Größe^(1, 13, 54) und die Anzahl der Lebermetastasen⁽⁵⁴⁾, eine extrahepatische Tumormanifestation⁽⁵⁴⁾ und der CEA-Wert⁽¹³⁾ einen prognostisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. Die Studien von Solbiati et al.⁽¹³⁷⁾ und Aloia et al.⁽⁴⁾ konnten jedoch einen Einfluss von Größe und Anzahl der Metastasen auf das Gesamtüberleben nicht nachweisen. Die Größe, die Lokalisation des Primärtumors im Kolon oder Rektum und die Nähe zu vaskulären Strukturen beeinflussten möglicherweise das krankheitsfreie Überleben^(4, 40).

4.3.1 Diskussion der verfassten Leitlinien

Vergleicht man die Ergebnisse mit der Leitlinie der DEGIR⁽⁴⁶⁾ zur Anwendung der RFA bei kolorektalen Lebermetastasen (Tabelle 1.4), so erscheinen deren Empfehlungen sinnvoll. Diverse Studien konnten Auswirkungen von Tumorgöße und Anzahl der Metastasen auf die Therapieerfolge feststellen^(1, 13, 54). Auch eine extrahepatische Tumormanifestation konnte als negativ prädiktiver Faktor bestätigt werden⁽⁵⁴⁾.

4.3.2 Konsequenzen für die Praxis

Zum jetzigen Zeitpunkt wird die lokale Ablation die Resektion nicht ersetzen oder die Notwendigkeit einer Chemotherapie überflüssig machen, aber sie kann die Anzahl der Patienten erhöhen, die therapiert werden können. Die RFA von CRC Lebermetastasen bei nicht-resektablen Tumoren ist eine sichere und effektive Therapie mit minimaler Morbidität (Vergleich mit einer Nicht-Behandlung: medianes Überleben 6-10 Monate^(79, 89, 139)). Das 5-Jahres-Überleben liegt bei Nichtbehandlung bei etwa 1%⁽¹⁵²⁾. Das mediane Überleben nach alleiniger systemischer Chemotherapie in einem fortgeschrittenen (nicht-resektablen) Stadium von metastatischen CRC wird mittlerweile zwischen 20 und 28 Monaten angegeben^(69, 104, 146). Das mediane Überleben nach der PRFA betrug bei den eingeschlossenen Studien 22 – 36 Monate. Es wäre interessant zu sehen, wie sich in einer Erstlinien-Situation bei Nicht-Resektabilität die Kombination aus RFA mit einer modernen Chemotherapie auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben mit CRC Lebermetastasen auswirken würde. Mittlerweile untersuchten erste Studien diese Frage. Eine europäische Multicenter-Studie von Ruers et al.⁽¹²⁴⁾ konnte zeigen, dass Patienten, die mit einer

Chemotherapie und RFA im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie behandelt wurden, ein längeres medianes progressionsfreies Überleben hatten (16,8 Monate vs. 9,9 Monate). Auch auf das Gesamtüberleben scheint eine Kombination der Verfahren einen Einfluss zu haben⁽¹³⁰⁾. Evidenzbasierte Aussagen sind hier jedoch noch nicht möglich.

4.4 Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs

Auch bei den Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs ist es schwierig, die Ergebnisse zu bewerten. Das Angebot an Studien ist noch schmaler. So konnte lediglich eine Studie zu neuroendokrinen Lebermetastasen gefunden werden⁽¹²⁾. Eine weitere Studie machte Aussagen zu Metastasen von Sarkom- und Mamma-CA-Metastasen⁽¹¹⁾. Aufgrund der unterschiedlichen Tumorentitäten, ist ein Vergleich unmöglich.

Das mediane Überleben nach einer Resektion von Lebermetastasen eines Sarkoms wurde in der Literatur mit 30-39 Monaten^(31, 76) angegeben, gegenüber 12 Monaten bei unbehandelten Patienten. Bei den eingeschlossenen Studien betrug das mediane Überleben nach einer RFA bei Berber et al. 2005⁽¹¹⁾ 25 Monate für Patienten mit Lebermetastasen eines Sarkoms. Der Vergleich der Resektion mit der RFA suggeriert, dass die RFA eine lokale Therapieoption bei nicht resektablen Lebermetastasen eines Sarkoms darstellen könnte.

Singletary et al.⁽¹³⁶⁾ berichteten, dass mehr als die Hälfte aller Patientinnen mit einem metastatischen Mamma-Karzinom Lebermetastasen entwickeln. 5% dieser Patientinnen hätten Lebermetastasen ohne Hinweise auf eine weitere extrahepatische Tumormanifestation. Beim Einsatz einer systemischen Chemotherapie würde von einem medianen Überleben dieser Patientinnen von 19-26 Monate je nach Chemotherapie berichtet. Das mediane Überleben nach einer Resektion wird mit 27-57 Monaten angegeben⁽⁴¹⁾. Die in den systematischen Review eingeschlossene Studie von Berber et al. 2005⁽¹¹⁾ zur RFA von Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms konnte ein medianes Überleben von über 51 Monaten zeigen und ist somit mit den Daten zur Resektion vergleichbar. Allerdings stützten sich die Daten nur auf 10 Patientinnen. Die RFA könnte

entsprechend auch hier als lokale Therapieoption bei nicht-resektablen Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms gesehen werden.

Die Studie von Berber et al. 2002⁽¹²⁾ legte nahe, dass auch bei neuroendokrinen Tumormetastasen sehr gute Ergebnisse bezüglich lokaler Tumorkontrolle erzielt werden können. Nach 1,6 Jahren zeigten nur 13% der Patienten ein lokales Rezidiv. Allerdings wurde bei 25% eine neue extrahepatische Tumormanifestation festgestellt und bei 28% neue Lebermetastasen. Es ist daraus zu schließen, dass eine systemische Therapie zur Kontrolle der Erkrankung sehr wichtig ist.

4.5 Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu Lungentumoren

Der Vergleich der Studien zu Lungentumoren gestaltete sich sehr schwierig. Die Patientenauswahl war sehr heterogen und auch die verschiedenen Vor- und Folgetherapien machten eine Evaluation unmöglich.

In die Auswertung der Studien zu Lungentumoren konnten vier Fallserien eingeschlossen werden.

Ambrogi et al.⁽⁶⁾ zeigten bei Patienten mit primären Lungentumoren nach 18 Monaten eine Gesamtüberlebensrate von 53,3%. Bei Dupuy et al.⁽³⁸⁾ überlebten nach 18 Monaten 75% der Patienten mit einem NSCLC Stadium 1. Bei Fernando et al.⁽⁴⁷⁾ waren es 82% mit primären Lungentumoren. Allerdings betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lediglich 14 Monate.

Die Gesamtüberlebensrate nach 18 Monaten von Patienten mit Lungenmetastasen betrug bei Ambrogi et al.⁽⁶⁾ 80%, bei De Baere et al.⁽²⁸⁾ lag sie bei 71%.

Eine aktuellere Studie von Lanuti et al.⁽⁸⁷⁾ zur RFA des nicht-operablen NSCLC (Stadium 1) berichtete von einem medianen Gesamtüberleben von 30 Monaten, die 2- und 4-JÜR betragen 78% and 47%.

Die International Registry of Lung Metastases⁽¹⁴³⁾, die in einer Studie 5206 Fälle von Lungenmetastasen unterschiedlichen Ursprungs verglich, berichtete von einer Gesamtüberlebensrate nach einer kompletten Resektion von 36% nach 5 Jahren, 26% nach 10 Jahren und 22% nach 15 Jahren mit einem medianen Überleben

von 35 Monaten. Nach einer inkompletten Resektion betrugen die Raten 13%, 7% und 7% mit einem medianen Überleben von 15 Monaten.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit der RFA eines NSCLC oder von Lungenmetastasen fällt schwer, da bisher keine vergleichbaren Langzeitergebnisse existieren. Zum jetzigen Zeitpunkt wird die lokale Ablation weder die Resektion von NSCLC noch von Lungenmetastasen ersetzen. In den eingeschlossenen Studien stellte sich die RFA aber als vielversprechendes lokales Therapieverfahren bei Nicht-Resektabilität dar. Sowohl beim NSCLC als auch bei Lungenmetastasen lieferte sie ermutigende Ergebnisse, vor allem bei der Anwendung von Tumoren unter 2 – 3 cm und beim NSCLC im Stadium I.

Beim NSCLC ist das Standardtherapieverfahren bei Nicht-Resektabilität die Strahlentherapie⁽³⁸⁾. Vergleicht man die Ergebnisse der alleinigen Strahlentherapie⁽⁸⁵⁾ mit einer Strahlentherapie + RFA⁽³⁸⁾ (3-Jahres-Überleben Strahlentherapie allein vs. RFA + Strahlentherapie: 19 vs. 39%), so erscheint, die Kombination beider Verfahren sinnvoll.

Um verbindliche Therapieempfehlungen zu geben, sind weitere Studien mit einer Langzeitnachbeobachtung vonnöten. Auch der Vergleich verschiedener Alternativtherapieverfahren wäre interessant.

4.6 Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu Nierentumoren

Für die Beurteilung der RFA bei Nieren-CA lag nur eine auswertbare Studie⁽¹⁴⁸⁾ vor. Diese zeigte sehr gute Ergebnisse bei der lokalen Tumorkontrolle und beim krankheitsfreien Überleben. Auch bei der RFA von Nierentumoren scheint die Größe der Tumoren einen Einfluss auf den Erfolg der Therapie zu haben.

Das Verfahren wurde relativ gut toleriert. Ein Todesfall war vermutlich nicht auf die Therapie, sondern auf die Komorbiditäten zurückzuführen.

Die Studie legte nahe, dass die RFA ein erfolgsversprechendes Verfahren zur Therapie von Patienten mit kleinen Nierentumoren ist, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes oder ihrer Veranlagung zu multiplen Tumoren nicht operabel sind. Es ist jedoch von größter Wichtigkeit, diese Ergebnisse in Studien

mit gutem Studiendesign, einer längeren Nachbeobachtungszeit und einer größeren Anzahl von Patienten zu untersuchen.

Die RFA wurde als Alternativtherapie in die Leitlinien der European Association of Urology (EAU)⁽⁹⁸⁾ zur Behandlung des RCCs aufgenommen. Indikationen können kleine RCCs bei älteren Patienten sein, aber auch Patienten mit einer genetischen Prädisposition zu multiplen Tumoren oder Patienten mit nur einer Niere oder bilateralen Tumoren können von dieser Therapieoption profitieren.

4.7 Diskussion der Ergebnisse des systematischen Reviews zu Knochentumoren

Der große Vorteil der RFA bei der Behandlung von Osteoidosteomen ist die minimale Invasivität und die geringe Menge an Knochensubstanz, die bei dem Verfahren entfernt wird und der geringere technische Aufwand. Bei dem traditionellen Verfahren, der En-bloc Resektion, kann trotz kleinerer Tumoren viel Knochensubstanz verloren gehen und so die Frakturgefahr erhöhen⁽¹²³⁾. Nach einer RFA ist der Knochen praktisch sofort wieder belastbar. Rosenthal et al.⁽¹²³⁾ verglichen die RFA mit der Resektion. Auffallend waren ähnliche Rezidivraten (RFA vs. Resektion: 12% vs. 9%) bei geringerer Persistenz von Symptomen (RFA vs. Resektion: 23% vs. 30%) und eine kürzere Hospitalisierungsdauer (RFA vs. Resektion: 0,2 vs. 4,7 Tage) zugunsten der RFA. Zudem konnten Lindner et al.⁽⁹⁵⁾ zeigen, dass die RFA das kosteneffektivste Verfahren darstellt. Die Ergebnisse von Cribb et al.⁽²⁶⁾ legten nahe, dass die Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu bekommen im ersten Jahr nach der RFA am höchsten ist. Außerdem scheint es eine Tendenz zu geben, in nicht-diaphysaler Lokalisation wieder zu erscheinen. Diese Ergebnisse machen deutlich, warum sich die RFA zur Standardtherapie bei extraspinalen Osteoidosteomen entwickelt hat. Eine evidenzbasierte Empfehlung ist jedoch nicht möglich.

Die Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie ist das palliative Standardverfahren bei der Therapie von Knochenmetastasen. Der Effekt auf die Schmerzfreiheit wird mit 50 - 90% angegeben^(64, 75, 105, 109). Die Zeit bis der maximale Effekt erreicht ist beträgt jedoch 12 - 20 Wochen⁽⁷⁵⁾. Da die meisten Patienten mit Knochenmetastasen nur eine sehr begrenzte Lebenserwartung haben, ist eine schnellere Schmerzfreiheit anzustreben.

Nakatsuka et al.⁽¹⁰⁹⁾ legten in ihrer Studie nahe, dass die RFA eine gute Therapie im Hinblick auf die Schmerzfreiheit ist. Bei allen Patienten mit therapierefraktären Schmerzen konnte eine Schmerzfreiheit innerhalb einer Woche erreicht werden. Die Tumornekroserate lag bei 71%. Tumoren unter 5 cm erzielten signifikant bessere Ergebnisse im Hinblick auf die Tumornekroserate ($p = 0,036$). Auch auf das Wiederauftreten von Schmerzen hatte die Tumorgöße einen Einfluss.

5 Zusammenfassung

Einleitung

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein Verfahren, das seit vielen Jahren vor allem in der Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) und bei Lebermetastasen Anwendung findet. Mit der Zeit haben sich auch andere Anwendungsbereiche aufgetan. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für diese systematische Übersichtsarbeit existierte keine vergleichbare Arbeit, die die Evidenz über die umfassenden Anwendungsmöglichkeiten der RFA zusammenfasste und evidenzbasierte Therapieempfehlungen formulierte.

Ziel

Diese Arbeit stellt den Versuch dar, das Wissen über die multiplen Therapiemöglichkeiten mit der RFA anhand der vorhandenen Evidenz (möglichst anhand von randomisiert, kontrollierten Studien) zusammenzufassen und ggf. evidenzbasierte Therapieempfehlungen zu formulieren.

Methoden

Eine umfassende elektronische Literatursuche wurde durchgeführt mit dem Ziel, alle Primärstudien zu identifizieren, die sich mit der RFA zur Therapie von Tumoren der Leber, Lunge, Brust, Niere und Knochen befassten. Die Cochrane Library, PubMed, EMBASE und die Thieme- und Springer- Verlagsdatenbanken über DIMDI wurden im August 2006 anhand einer strukturierten Literaturrecherche durchsucht. Weiterhin dienten die Webseiten radiologischer und onkologischer Fachzeitschriften als Quelle für weitere Studien. Abschließend wurden die Literaturverzeichnisse von 16 Übersichtsarbeiten auf weitere relevante Artikel durchsucht.

Anhand zuvor verfasster Ein- und Ausschlusskriterien wurden die wichtigen Studien ausgewählt und die relevanten Daten extrahiert.

Die metaanalytischen Berechnungen zur RFA des HCCs erfolgte mit der „Generic Inverse Variance Methode“ des RevMan (Version 4.2).

Die Ergebnisse der nicht-randomisierten Studien zur RFA der anderen Tumorentitäten wurden in tabellarischer Form aufgearbeitet und in einer narrativen Übersicht verglichen.

Ergebnisse

Zur RFA des HCCs wurden insgesamt vier hochwertige randomisiert kontrollierte Studien (RCT) gefunden, die in eine metaanalytische Berechnung eingeschlossen werden konnten. Die Studien verglichen die RFA mit der perkutanen Ethanol Injektion (PEI) und umfassten insgesamt 562 Patienten mit einem HCC. In der Metaanalyse konnten die Endpunkte Gesamtüberleben, lokales Rezidiv und tumor- bzw. ereignisfreies Überleben ausgewertet werden. Die RFA zeigte sich gegenüber der PEI in allen drei Bereichen überlegen. Es muss jedoch beachtet werden, dass diese Aussage lediglich auf den Ergebnissen von vier Studien beruht. Die Daten müssen somit als erfolgsversprechender Trend gesehen werden. Um eine einheitliche evidenzbasierte Leitlinie oder Therapieempfehlungen formulieren zu können, sind weitere gut strukturierte RCTs erforderlich.

Weitere Ergebnisse der RCTs legen nahe, dass die Tumorgöße und -differenzierung einen Einfluss auf den Erfolg der Behandlung hatten.

Zudem wurden bei der RFA im Vergleich zur PEI weniger Therapiesitzungen benötigt. Tendenziell zeigte sich, dass bei der PEI weniger Nebenwirkungen auftraten.

Die nicht-randomisierten Studien zu den anderen Tumorentitäten waren sehr heterogen bezogen auf das Patientengut, das Studiendesign und die Durchführung der RFA. Diese Tatsachen machten es unmöglich, evidenzbasierte Schlussfolgerungen aus diesen Daten zu ziehen.

Schlussfolgerungen

Die RFA stellt ein sicheres und erfolgsversprechendes Verfahren für die Behandlung von HCCs unter 3 cm dar. Hier besteht die Möglichkeit der Kuration. Übersteigt der Durchmesser 3 cm sollte das Verfahren mit einer weiteren perkutanen Therapie kombiniert werden.

Aufgrund der Studienlage besteht zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz zur Anwendung der RFA bei Lebermetastasen, Lungentumoren, Nierentumoren oder Knochentumoren. Trotzdem legen die Studien nahe, dass die RFA bei starker Patientenselektion ein erfolgsversprechendes Behandlungsverfahren auch für andere Tumoren und Tumorlokalisationen darstellen kann. Es besteht die dringende Notwendigkeit, große, methodisch gut geplante randomisiert kontrollierte Studien mit ähnlichen Studienprotokollen durchzuführen, um evidenzbasierte Therapieempfehlungen für die Patientenversorgung formulieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. **Abdalla E K, Vauthey J N, Ellis L M, Ellis V, Pollock R, Broglio K R, Hess K, and Curley S A:** Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2004. 239(6): p. 818-25
2. **Agency for Healthcare Research and Quality:** <http://www.cochrane.de/de/gradesys.htm> (Tag des Zugriffs: 23.05.2007)
3. **Akamatsu M, Yoshida H, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Tateishi R, Imamura M, Hamamura K, Teratani T, Shiina S, Ishikawa T, and Omata M:** Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Liver Int*, 2004. 24(6): p. 625-9
4. **Aloia T A, Vauthey J N, Loyer E M, Ribero D, Pawlik T M, Wei S H, Curley S A, Zorzi D, and Abdalla E K:** Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*, 2006. 141(5): p. 460-6
5. **Altinbas M:** Neue Standards in der Therapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms. *J Gastroenterol Hepatol Erkr*, 2010. 8(3): p. 26-31
6. **Ambrogio M C, Lucchi M, Dini P, Melfi F, Fontanini G, Faviana P, Fanucchi O, and Mussi A:** Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. 30(1): p. 177-83
7. **American Journal of Roentgenology:** <http://www.ajronline.org/> (Tag des Zugriffs: 15.08.2006)
8. **Annals of Surgical Oncology:** <http://www.annalssurgicaloncology.org/> (Tag des Zugriffs: 15.08.2006)
9. **Baker M E and Palley R:** Hepatic Metastases: Basic Principles and Implications for Radiologists. *Radiology*, 1995. 197(2): p. 329-37
10. **Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz K F, Simel D, and Stroup D F:** Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *Jama*, 1996. 276(8): p. 637-9
11. **Berber E, Ari E, Herceg N, and Siperstein A:** Laparoscopic radiofrequency thermal ablation for unusual hepatic tumors: operative indications and outcomes. *Surg Endosc*, 2005. 19(12): p. 1613-7
12. **Berber E, Flesher N, and Siperstein A E:** Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg*, 2002. 26(8): p. 985-90
13. **Berber E, Pelley R, and Siperstein A E:** Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol*, 2005. 23(7): p. 1358-64
14. **Berlakovich G A:** Interdisziplinäres Management des hepatozellulären Karzinoms. *J Gastroenterol Hepatol Erkr*, 2009. 7(3): p. 7-11

15. **Birth M, Hildebrand P, Leibecke T, Oevermann E, Peters S, and Bruch H P:** Aktuelle interventionelle Therapieoptionen bei irresektablen Lebermetastasen. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt, 2003. 2/2003: p. 63-69
16. **Blum H E and Hopt U T:** Hepatocellular carcinoma. Pathogenesis and multicentricity. Chirurg, 2003. 74(8): p. 709-16
17. **Bucher H C:** Kritische Bewertung von Metaanalysen, In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, and Kolkmann F-W: *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*, Vol. 3, p. 136-146, Deutscher Ärzte Verlag, Köln, 2000
18. **Cancer:** <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/28741> (Tag des Zugriffs: 15.08.2006)
19. **Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Oxford:** <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025#levels>, (Tag des Zugriffs: 23.05.2007)
20. **Centre of Reviews and Dissemination (Datenbanken: Health Technology Assessments - HTA. NHS Economic Evaluation Database - NHS EED. Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE):** <http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm> (Tag des Zugriffs: 16.08.2006)
21. **Chen M S, Li J Q, Zheng Y, Guo R P, Liang H H, Zhang Y Q, Lin X J, and Lau W Y:** A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg, 2006. 243(3): p. 321-8
22. **Cheng B, Jia C, Liu C, Fan W, Wang Q, Zhang Z, and Yi C:** Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. JAMA, 2008. 299(14): p. 1669-77
23. **Cheng J, Glasgow R E, O'Rourke R W, Swanstrom L L, and Hansen P D:** Laparoscopic radiofrequency ablation and hepatic artery infusion pump placement in the evolving treatment of colorectal hepatic metastases. Surg Endosc, 2003. 17(1): p. 61-7
24. **Choti M A and Bulkeley G B:** Management of hepatic metastases. Liver Transpl Surg, 1999. 5(1): p. 65-80
25. **Cochrane Library:** <http://www.thecochranelibrary.com> (Tag des Zugriffs: 01.08.2006)
26. **Cribb G L, Goude W H, Cool P, Tins B, Cassar-Pullicino V N, and Mangham D C:** Percutaneous radiofrequency thermocoagulation of osteoid osteomas: factors affecting therapeutic outcome. Skeletal Radiol, 2005. 34(11): p. 702-6
27. **Curley S A:** Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumors. Ann Surg Oncol, 2003. 10(4): p. 338-347
28. **de Baere T, Palussiere J, Auperin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, Dromain C, Ravaud A, Tebboune N, Boige V, Malka D, Lafont C, and Ducreux M:** Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. Radiology, 2006. 240(2): p. 587-96
29. **Decadt B and Siriwardena A K:** Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. Lancet Oncol, 2004. 5(9): p. 550-60
30. **Deeks J J, Higgins J P T, and Altman D G:** Analysing and presenting results (Section 8), In: Higgins J and Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

- 4.2.5 (Updated May 2005), Vol. 3, p. 97-166, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, 2005
31. **DeMatteo R P, Shah A, Fong Y, Jarnagin W R, Blumgart L H, and Brennan M F:** Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg*, 2001. 234(4): p. 540-7
 32. **Der Radiologe:** <http://www.springerlink.com/content/100485/> (Tag des Zugriffs: 15.08.2006)
 33. **DerSimonian R and Laird N:** Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1986. 7(3): p. 177-88
 34. **Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie - AWMF-online:** <http://www.awmf-leitlinien.de/> (Tag des Zugriffs: 23.10.2007)
 35. **Deutsches Cochrane Zentrum:** <http://www.cochrane.de/de/gradesys.htm> (Tag des Zugriffs: 23.05.2007)
 36. **Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI):** <http://www.dimdi.de/static/de/db/index.htm> (Tag des Zugriffs: 01.08.2006)
 37. **Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.:** <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/glossar> (Tag des Zugriffs: 10.08.2011)
 38. **Dupuy D E, DiPetrillo T, Gandhi S, Ready N, Ng T, Donat W, and Mayo-Smith W W:** Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest*, 2006. 129(3): p. 738-45
 39. **El Serag H B and Mason A C:** Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*, 1999. 340(10): p. 745-50
 40. **Elias D, Baton O, Sideris L, Boige V, Malka D, Liberale G, Pocard M, and Lasser P:** Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*, 2005. 90(1): p. 36-42
 41. **Elias D, Maisonnette F, Druet-Cabanac M, Ouellet J F, Guinebretiere J M, Spielmann M, and Delalogue S:** An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg*, 2003. 185(2): p. 158-64
 42. **Embase:** <http://www.embase.com> (Tag des Zugriffs: 10.08.2006)
 43. **Engels K, Kriener S, and Hansmann M L:** Epidemiologie und Pathologie von Lebermetastasen, In: Vogl T, Mack M G, and Balzer J O: *Lebermetastasen - Diagnose, Intervention, Therapie*, Vol. 3, p. 1-10, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2002
 44. **European Radiology:** <http://www.springerlink.com/content/100472/> (Tag des Zugriffs: 15.08.2006)
 45. **Evidence-Based Medicine Working Group:** Evidence-Based Medicine - A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA*, 1992. 268(17): p. 2420-5
 46. **Expertengruppe Radiofrequenzablation (EGRA):** <http://www.drg-agir.de/BrennpunktRoefo300304.pdf> (Tag des Zugriffs: 10.10.2007)
 47. **Fernando H C, De Hoyos A, Landreneau R J, Gilbert S, Gooding W E, Buenaventura P O, Christie N A, Belani C, and Luketich J D:** Radiofrequency ablation for the treatment

- of non-small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. 129(3): p. 639-44
48. **Fornage B D, Sneige N, Ross M I, Mirza A N, Kuerer H M, Edeiken B S, Ames F C, Newman L A, Babiera G V, and Singletary S E**: Small (< or = 2-cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. *Radiology*, 2004. 231(1): p. 215-24
49. **Galandi D and Antes G**: Radiofrequency thermal ablation versus other interventions for hepatocellular carcinoma (Cochrane Review), In: *The Cochrane Library*. 2006 Issue 2
50. **Gangi A, Basile A, Buy X, Alizadeh H, Sauer B, and Bierry G**: Radiofrequency and laser ablation of spinal lesions. *Semin Ultrasound CT MR*, 2005. 26(2): p. 89-97
51. **Geoghegan J G and Schelle J**: Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 1999. 86(2): p. 158-169
52. **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut**: Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. Vol. 5, p. 108, Saarbrücken, 2006
53. **Gillams A, Cassoni A, Conway G, and Lees W**: Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging*, 2005. 30(4): p. 435-41
54. **Gillams A R and Lees W R**: Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol*, 2004. 14(12): p. 2261-7
55. **Gillams A R and Lees W R**: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Abdom Imaging*, 2005. 30(4): p. 419-26
56. **Goldberg S, Gazelle G, Compton C, Mueller P, and Tanabe K**: Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer*, 2000. 88(11): p. 2452-2463
57. **Goldberg S N, Gazelle G S, Solbiati L, Rittman W J, and Mueller P R**: Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol*, 1996. 3(8): p. 636-44
58. **Goldberg S N, Hahn P F, Tanabe K K, Mueller P R, Schima W, Athanasoulis C A, Compton C C, Solbiati L, and Gazelle G S**: Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol*, 1998. 9(1 Pt 1): p. 101-11
59. **Greenhalgh T**: Einführung in die Evidence-Based Medicine - Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis einer rationalen Medizin. Vol. 1. Aufl, p. 235, Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 2000
60. **Grieco C A, Simon C J, Mayo-Smith W W, DiPetrillo T A, Ready N E, and Dupuy D E**: Percutaneous Image-guided Thermal Ablation and Radiation Therapy: Outcomes of Combined Treatment for 41 Patients with Inoperable Stage I/II Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Vasc Interv Radiol*, 2006. 17(7): p. 1117-1124

61. **Gronemeyer D H, Schirp S, and Gevargez A:** Image-guided radiofrequency ablation of spinal tumors: preliminary experience with an expandable array electrode. *Cancer J*, 2002. 8(1): p. 33-9
62. **Han C J:** Recent developments in systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol*, 2008. 14(1): p. 4-11
63. **Hayashi A H, Silver S F, van der Westhuizen N G, Donald J C, Parker C, Fraser S, Ross A C, and Olivotto I A:** Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Am J Surg*, 2003. 185(5): p. 429-35
64. **Hayashi S, Hoshi H, and Iida T:** Reirradiation with local-field radiotherapy for painful bone metastases. *Radiat Med*, 2002. 20(5): p. 231-6
65. **Helmberger T, Hoffmann R-T, Jakobs T, Leibecke T, Lubienski A, and Reiser M:** Tumorablation der Leber. *Radiologe*, 2005. 45(1): p. 55-62
66. **Herold G:** Leber, In: Herold G: *Innere Medizin*, Vol. 3, p. 477-523, Gerd Herold, Köln, 2007
67. **Higgins J and Green S:** Assessment of study quality (Section 6) In: Higgins J and Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 (Updated May 2005)*, Vol. 3, p. 79-89, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, 2005
68. **Hoffmann R T, Jakobs T F, Reiser M F, and Helmberger T K:** Radiofrequency ablation of tumors or metastases of the lung Radiofrequenzablation von Lungentumoren und -metastasen. *Radiologe*, 2004. 44(4): p. 364-369
69. **Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, and Kabbinavar F:** Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(23): p. 2335-42
70. **Inoue Y, Miki C, Hiro J, Ojima E, Yamakado K, Takeda K, and Kusunoki M:** Improved survival using multi-modality therapy in patients with lung metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Oncol Rep*, 2005. 14(6): p. 1571-6
71. **Izzo F, Thomas R, Delrio P, Rinaldo M, Vallone P, DeChiara A, Botti G, D'Aiuto G, Cortino P, and Curley S A:** Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients. *Cancer*, 2001. 92(8): p. 2036-44
72. **Jadad A, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D J, Gavaghan D J, and McQuay H J:** Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials*, 1996. 17(1): p. 1-12
73. **Jakobs T F, Hoffmann R T, Trumm C, Reiser M F, and Helmberger T K:** Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res*, 2006. 26(1B): p. 671-80
74. **Jakobs T F, Hoffmann R T, Vick C, Wallnöfer A, Reiser M F, and Helmberger T K:** RFA von Tumoren des Knochens und der Weichteile. *Radiologe*, 2004. 44(4): p. 370-5
75. **Janjan N A:** Radiation for bone metastases: conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. *Cancer*, 1997. 80(8 Suppl): p. 1628-45
76. **Jaques D, Coit D, Casper E, and Brennan M:** Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma. *Ann Surg*, 1995. 221(4): p. 392-7

77. **Joosten J, Jager G, Oyen W, Wobbes T, and Ruers T:** Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 2005. 31(10): p. 1152-9
78. **Journal of Vascular and Interventional Radiology:** <http://www.jvir.org/> (Tag des Zugriffs: 15.08.2006)
79. **Kacirek K and Grünberger T:** Kolorektale Lebermetastasen. *J Gastroenterol Hepatol Erkr*, 2009. 7(3): p. 25-39
80. **Kettenbach J, Blum M, Kilanowicz E, Schwaighofer S M, and Lammer J:** Percutaneous radiofrequency ablation of liver cell carcinoma: a current overview. *Radiologe*, 2004. 44(4): p. 330-8
81. **Kettenbach J, Köstler W, Rücklinger E, Gustorff B, Hüpfl M, Wolf F, Peer K, Weigner M, Lammer J, Müller W, and Goldberg S N:** Percutaneous Saline-Enhanced Radiofrequency Ablation of Unresectable Hepatic Tumors: Initial Experience in 26 Patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180(6): p. 1537-1545
82. **Khan K S, Kunz R, Kleijnen J, and Antes G:** 1. Kapitel: Einleitung, In: Khan K S, Kunz R, Kleijnen J, and Antes G: *Systematische Übersichten und Metaanalysen - Ein Handbuch für Ärzte in Klinik und Praxis sowie Experten im Gesundheitswesen*, Vol. 3, p. 1-7, Springer, Berlin, 2004
83. **Khan K S, Kunz R, Kleijnen J, and Antes G:** 2. Kapitel: Abschnitt A: Schritte eines systematischen Reviews, In: Khan K S, Kunz R, Kleijnen J, and Antes G: *Systematische Übersichten und Metaanalysen - Ein Handbuch für Ärzte in Klinik und Praxis sowie Experten im Gesundheitswesen*, Vol. 3, p. 9-77, Springer, Berlin, 2004
84. **Körperling J:** Der Zweifel als Triebkraft des Erkenntnisgewinns in der Medizin, In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, and Kolkmann F-W: *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*, Vol. 3, p. 18-29, Deutscher Ärzte Verlag, Köln, 2000
85. **Kupelian P A, Komaki R, and Allen P:** Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1996. 36(3): p. 607-13
86. **Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, Hosomi N, Miyauchi Y, Himoto T, Kimura Y, Nakai S, Deguchi A, Yoneyama H, Yoshida S, and Kuriyama S:** Comparison between combination therapy of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation and radiofrequency ablation alone for patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(10): p. 1426-32
87. **Lanuti M, Sharma A, Digumarthy S R, Wright C D, Donahue D M, Wain J C, Mathisen D J, and Shepard J A:** Radiofrequency ablation for treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2009. 137(1): p. 160-6. Epub 2008 Oct 30.
88. **Lehnert T and Golling M:** Indikation und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion. *Radiologe*, 2001. 41(1): p. 40-8
89. **Lehnert T O, G and Herfarth C:** Therapeutic modalities and prognostic factors for primary and secondary liver tumors. *World J Surg*, 1995. 19(2): p. 252-63

90. **Lencioni R, Della Pina C, Crocetti L, and Cioni D:** Percutaneous Ablation of Hepatocellular Carcinoma, In: Stroszczyński C: *Minimally Invasive Tumor Therapies*, Vol. 3, p. 91-105, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2006
91. **Lencioni R A, Allgaier H P, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum H E, and Bartolozzi C:** Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 2003. 228(1): p. 235-40
92. **Lin S M, Lin C J, Lin C C, Hsu C W, and Chen Y C:** Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology*, 2004. 127(6): p. 1714-23
93. **Lin S M, Lin C J, Lin C C, Hsu C W, and Chen Y C:** Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*, 2005. 54(8): p. 1151-6
94. **Lindner N J, Ozaki T, Roedel R, Gosheger G, Winkelmann W, and Wortler K:** Percutaneous radiofrequency ablation in osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg Br*, 2001. 83(3): p. 391-6
95. **Lindner N J, Scarborough M, Ciccarelli J M, and Enneking W F:** CT-controlled thermocoagulation of osteoid osteoma in comparison with traditional methods. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 1997. 135(6): p. 522-7
96. **Livraghi T, Goldberg S N, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, and Gazelle G S:** Hepatocellular Carcinoma: Radio-frequency Ablation of Medium and Large Lesions. *Radiology*, 2000. 214(3): p. 761-768
97. **Livraghi T, Lazzaroni S, and Meloni F:** Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasound*, 2001. 13(2): p. 159-66
98. **European Association of Urology (March 2009):** Ljungberg B, Hanbury D C, Kuczyk M A, Merseburger A S, Mulders P F A, Patard J-J, and Sinescu I C: Guidelines on Renal Cell Carcinoma. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf (Tag des Zugriffs: 27.08.2009)
99. **Llovet J M and Bruix J:** Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003. 37(2): p. 429-42
100. **Llovet J M, Burroughs A, and Bruix J:** Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003. 362(9399): p. 1907-17
101. **Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J F, de Oliveira A C, Santoro A, Raoul J L, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten T F, Galle P R, Seitz J F, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, and Bruix J:** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): p. 378-90

102. **Lopez P M, Villanueva A, and Llovet J M:** Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006. 23: p. 1535-47
103. **Lubienski A, Eckey T, Lubienski K, Hoffmann R T, Jakobs T F, Helmberger T, and Gellissen J:** Interventionelle Verfahren zur Therapie von Lebertumoren. *Viszeralchirurgie*, 2007. 42(4): p. 249-258
104. **Lubienski A, Simon M, Lubienski K, Gellissen J, Hoffmann R T, Jakobs T F, and Helmberger T:** Update on chemoinfusion and chemoembolization treatments. *Radiologe*, 2007. 47(12): p. 1097-1108
105. **Mithal N P, Needham P R, and Hoskin P J:** Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 29(5): p. 1011-4
106. **Moher D, Pham B, Jones A, Cook D J, Jadad A R, Moher M, Tugwell P, and Klassen T:** Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*, 1998. 353: p. 609-13
107. **Mor E, Kasper R T, Sheiner P, and Schwartz M:** Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med*, 1998. 129(8): p. 643-53
108. **Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, and Michel L:** Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*, 2005. 242(2): p. 158-71
109. **Nakatsuka A, Yamakado K, Maeda M, Yasuda M, Akeboshi M, Takaki H, Hamada A, and Takeda K:** Radiofrequency Ablation Combined with Bone Cement Injection for the Treatment of Bone Malignancies. *J Vasc Interv Radiol*, 2004. 15(7): p. 707-712
110. **Noguchi M, Earashi M, Fujii H, Yokoyama K, Harada K, and Tsuneyama K:** Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. *J Surg Oncol*, 2006. 93(2): p. 120-8
111. **Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees W R, and Taylor I:** Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2003. 90(10): p. 1240-3
112. **Parkin D, Bray F, Ferlay J, and Pisani P:** Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(2): p. 74-108
113. **Parkin D M, Whelan S L, Ferlay J, Teppo L, and Thomas D B:** Cancer incidence in five continents. Volume VIII, IARC Scientific Publication No. 155, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2002
114. **Pawlik T M, Vauthey J N, Abdalla E K, Pollock R E, Ellis L M, and Curley S A:** Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg*, 2006. 141(6): p. 537-43; discussion 543-4
115. **Peng Z W, Chen M S, Liang H H, Gao H J, Zhang Y J, Li J Q, Zhang Y Q, and Lau W Y:** A case-control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2009. 36(3): p. 257-63

116. **Pereira P L, Clasen S, Boss A, Schmidt D, Gouttefangeas C, Burkart C, Wiskirchen J, Tepe G, and Claussen C D:** Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. *Radiologe*, 2004. 44: p. 347–357
117. **Pereira P L, Trubenbach J, and Schmidt D:** Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges. *Rofo*, 2003. 175(1): p. 20-7
118. **PubMed (Service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health):** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez> (Tag des Zugriffs: 01.08.2006)
119. **Radiology:** <http://radiology.rsnajnl.org/> (Tag des Zugriffs: 15.08.2006)
120. **Renz-Polster H, Krautzig S, and Braun J:** Kapitel 7: Leber, Galle, Pankreas, In: Renz-Polster H, Krautzig S, and Braun J: *Basislehrbuch Innere Medizin*, Vol. 3, p. 687, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München, Jena, 2004
121. **Rosenberg W M C and Donald A:** Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ*, 1995. 310: p. 1122-26
122. **Rosenthal D I, Alexander A, Rosenberg A E, and Springfield D:** Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode: a new procedure. *Radiology*, 1992. 183(1): p. 29-33
123. **Rosenthal D I, Hornicek F J, Wolfe M W, Jennings L C, Gebhardt M C, and Mankin H J:** Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. *J Bone Joint Surg Am*, 1998. 80(6): p. 815-21
124. **Ruers T, Punt C, van Coevorden F, Borel Rinkes I, Ledermann J, Poston G, Bechstein W, Lentz M, Mauer M, and Nordlinger B:** Final results of the EORTC randomized study 40004 (CLOCC) evaluating the benefit of radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM). *J Clin Oncol*, 2010. 28 (15s) (supply; abstract 3526)
125. **Sackett D L, Rosenberg W M C, Gray J A M, Haynes R B, and Richardson W S:** Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 1996. 312: p. 71-72
126. **Sackett D L, Rosenberg W M C, Gray J A M, Haynes R B, and Richardson W S:** Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht? *Münch Med Wochenschr*, 1997. 139(44): p. 644-645
127. **Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C R, G, Romeo R, Morabito A, De Franchis R, and Colombo M:** Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*, 2004. 126(4): p. 1005-14
128. **Sauerland S:** <http://www.egms.de/en/meetings/hta2003/03hta13.shtml> (Tag des Zugriffs: 10.10.2007)
129. **Seminars in Interventional Radiology:** <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/sir> (Tag des Zugriffs: 15.08.2006)
130. **Sgouros J, Cast J, Garadi K K, Belechri M, Breen D J, Monson J R, and Maraveyas A:** Chemotherapy plus percutaneous radiofrequency ablation in patients with inoperable colorectal liver metastases. *World J Gastrointest Oncol*, 2011. 3(4): p. 60-6
131. **Shen S Q, Xiang J J, Xiong C L, Wu S M, and Zhu S S:** Intraoperative radiofrequency thermal ablation combined with portal vein infusion chemotherapy and transarterial

- chemoembolization for unresectable HCC. *Hepatogastroenterology*, 2005. 52(65): p. 1403-7.
132. **Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, and Konishi J:** Small Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Radio-frequency Ablation and Percutaneous Microwave Coagulation Therapy. *Radiology*, 2002. 223(2): p. 331-337
133. **Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, and Togashi K:** Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology*, 2009. 252(3): p. 905-13
134. **Shibata T, Shibata T, Maetani Y, Isoda H, and Hiraoka M:** Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: Prospective Comparison of Internally Cooled Electrode and Expandable Electrode. *Radiology*, 2006. 238(1): p. 346-353
135. **Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, and Omata M:** A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2005. 129(1): p. 122-30
136. **Singleary S, Walsh G, Vauthey J, Curley S, Sawaya R, Weber K, Meric F, and Hortobágyi G:** A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist*, 2003. 8(3): p. 241-51
137. **Solbiati L, Ierace T, Livraghi T, and al. E:** Outcome and long-term survival of patients with liver metastases from colorectal cancer treated with percutaneous cool-tip radiofrequency ablation. *Radiology*, 2001. 221: p. 625-626
138. **Spruance S L, Reid J E, Grace M, and Samore M:** Hazard Ratio in Clinical Trials. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. 48: p. 2787-92
139. **Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley R, and Scheele J:** Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*, 1994. 343(8910): p. 1405-10
140. **Surgical Endoscopy:** <http://www.springerlink.com/content/100368/> (Tag des Zugriffs: 15.08.2006)
141. **Sutherland L M, Williams J A, Padbury R T, Gotley D C, Stokes B, and Maddern G J:** Radiofrequency ablation of liver tumors: a systematic review. *Arch Surg*, 2006. 141(2): p. 181-90
142. **The Canadian Task Force on Preventive Health Care:** <http://www.ctfphc.org/> (Tag des Zugriffs: 23.05.2007)
143. **The International Registry of Lung Metastases:** Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. 113(1): p. 37-49
144. **The Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group, Harbour R, and Miller J:** Education and debate - A new system for grading recommendations in evidence based guidelines *BMJ*, 2001. 323: p. 334-36

145. **Thomas M B, O'Beirne J P, Furuse J, Chan A T, Abou-Alfa G, and Johnson P:** Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(4): p. 1008-14
146. **Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne P L, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, Andre T, Tabah-Fisch I, and de Gramont A:** OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol*, 2006. 24(3): p. 394-400
147. **Uzzo R G and Novick A C:** Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*, 2001. 166(1): p. 6-18
148. **Varkarakis I M, Allaf M E, Inagaki T, Bhayani S B, Chan D Y, Su L M, Jarrett T W, Kavoussi L R, and Solomon S B:** Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup. *J Urol*, 2005. 174(2): p. 456-60
149. **Vlastos G, Smith D L, Singletary S E, Mirza N Q, Tuttle T M, Popat R J, Curley S A, Ellis L M, Roh M S, and Vauthey J-N:** Long-term Survival After An Aggressive Surgical Approach in Patients With Breast Cancer Hepatic Metastases. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11(9): p. 869-874
150. **Vogelzang N J and Stadler W M:** Kidney cancer. *Lancet*, 1998. 352(9141): p. 1691-6
151. **Vogl T J, Mack M G, and Roggan A:** Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermoerapie von Lebermetastasen. *Dtsch Arztebl*, 2000. 97(37): p. 2039-2044
152. **White T J, Roy-Choudhury S H, Breen D J, Cast J, Maraveyas A, Smyth E F, Hartley J E, and Monson J R:** Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases - initial experience. An adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases. *Dig Surg*, 2004. 21(4): p. 314-20
153. **Woertler K, Vestring T, Boettner F, Winkelmann W, Heindel W, and Lindner N:** Osteoid Osteoma: CT-guided Percutaneous Radiofrequency Ablation and Follow-up in 47 Patients. *J Vasc Interv Radiol*, 2001. 12(6): p. 717-722
154. **Wood B P:** What's the evidence. *Radiology*, 1999. 213: p. 635-637
155. **Xu H X, Lu M D, Xie X Y, Yin X Y, Kuang M, Chen J W, Xu Z F, and Liu G J:** Prognostic factors for long-term outcome after percutaneous thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 137 consecutive patients. *Clin Radiol*, 2005. 60(9): p. 1018-25
156. **Zangos S, Mack M G, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Woitaschek D, Balzer J O, and Vogl T J:** Transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei sekundären Lebertumoren, In: Vogl T J, Mack M G, and Balzer J O: *Lebermetastasen - Diagnose - Intervention - Therapie*, Vol. 3, p. 290-303, Springer Verlag, Heidelberg, 2002
157. **Zhang Y-J, Liang H-H, Chen M-S, Guo R-P, Li J-Q, Zheng Y, Zhang Y-Q, and Lau W Y:** Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection: a prospective randomized trial. *Radiology*, 2007. 244(2): p. 599-607

158. **Ziegler A, Lange S, and Bender R:** Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Dtsch Med Wochenschr, 2004. 129: p. T1-3
159. **Zwiener I, Blettner M, and Hommel G:** Survival analysis - part 15 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl, 2011. 108(10): p. 163-9

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1.1: Transarterielle Verfahren zur Therapie des HCCs.....	3
Tabelle 1.2: „Lokal-ablative“ bildgesteuerte Verfahren zur Therapie des HCCs.....	4
Tabelle 1.3: Thermoablative bildgesteuerte Verfahren zur Therapie des HCCs	4
Tabelle 1.4: Indikationen zur Anwendung der perkutanen RFA nach EGRA- Standards	9
Tabelle 1.5: Hierarchie der Evidenzstufen des Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Oxford.....	13
Tabelle 2.1: Suchalgorithmus für die Recherche in PubMed.....	17
Tabelle 2.2: Suchalgorithmus für die Recherche in der Cochrane Library und den Thieme- und Springer-Verlagsdatenbanken	18
Tabelle 2.3: Suchalgorithmus für die Recherche in EMBASE	18
Tabelle 2.4: Suchalgorithmus für die Recherche auf den Internetseiten von Fach- zeitschriften	19
Tabelle 2.5: Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
Tabelle 2.6: Spezielle Ein- und Ausschlusskriterien zum Studiendesign.....	20
Tabelle 2.7: Qualitätsbewertung nach dem modifizierten Jadad-Score.....	22
Tabelle 3.1: Tumorentitäten und Ausschluss nach der Anwendung der allgemeinen und speziellen Ausschlusskriterien auf die Volltexte (Studienanzahl).....	28
Tabelle 3.2: Ausschlussgründe nach Anwendung der speziellen Ausschlusskriterien.....	29
Tabelle 3.3: Angaben zur RFA-Intervention der RCTs zum HCC.....	31
Tabelle 3.4: Studiendesigns der eingeschlossenen RCTs	32
Tabelle 3.5: Baselinecharakteristika der Probanden	33
Tabelle 3.6: Qualitätsbewertung der RCTs mit dem modifizierten Jadad-Score ..	35
Tabelle 3.7: Ergebnisse zur Gesamtüberlebensrate der RFA beim HCC im Überblick.....	37
Tabelle 3.8: Ergebnisse zur lokalen Rezidivrate der RFA beim HCC im Überblick	38
Tabelle 3.9: Ergebnisse zur allgemeinen Rezidivrate bzw. Tumor- oder Ereignisfreien Überlebensrate der RFA beim HCC im Überblick	40

Tabelle 3.10: Sonstige Ergebnisse zur RFA des HCCs	42
Tabelle 3.11: Ergebnisse zur RFA vs. Hochdosis-PEI beim HCC im Überblick ...	44
Tabelle 3.12: Ergebnisse zur RFA vs. PAI beim HCC im Überblick	44
Tabelle 3.13: Ergebnisse zur RFA vs. MWC beim HCC im Überblick.....	45
Tabelle 3.14: Ergebnisse der PTA vs. PTA + TAE beim HCC im Überblick.....	46
Tabelle 3.15: Ergebnisse zur Anwendung der Cooled-Tip Elektrode vs. Schirmelektrode bei der RFA des HCCs im Überblick	46
Tabelle 3.16: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von CRC Lebermetastasen	47
Tabelle 3.17: Schwächen der Studien zur PRFA von CRC Lebermetastasen	52
Tabelle 3.18: Ergebnisse zur PRFA von CRC Lebermetastasen	52
Tabelle 3.19: Schwächen der Studien zur intraoperativen RFA von CRC Lebermetastasen	54
Tabelle 3.20: Ergebnisse zur Gesamtüberlebensrate zur intraoperativen RFA von CRC Lebermetastasen	54
Tabelle 3.21: Ergebnisse zur lokalen Rezidivrate der intraoperativen RFA von CRC Lebermetastasen	55
Tabelle 3.22: Ergebnisse zur Rezidiv- bzw. Krankheitsfreien Überlebensrate der intraoperativen RFA von CRC Lebermetastasen	55
Tabelle 3.23: Schwächen der Studien zur laparoskopischen RFA von CRC Lebermetastasen	57
Tabelle 3.24: Ergebnisse zur laparoskopischen RFA von CRC Lebermetastasen	57
Tabelle 3.25: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs.....	59
Tabelle 3.26: Schwächen der Studien zur laparoskopischen RFA von Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs.....	59
Tabelle 3.27: Ergebnisse zur LRFA von Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs	60
Tabelle 3.28: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Lungentumoren.....	61
Tabelle 3.29: Schwächen der Studien zur RFA von Lungentumoren	62
Tabelle 3.30: Ergebnisse zur RFA von Lungentumoren	63
Tabelle 3.31: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Nierentumoren	64

Tabelle 3.32: Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur RFA von Knochentumoren	65
--	----

7.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1.1: Therapiealgorithmus nach der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) - Klassifikation	10
Abbildung 3.1: Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Radiofrequenzablation von Tumoren	30
Abbildung 3.2: Forest Plot zum Gesamtüberleben bei der RFA vs. PEI (Fixed- Effect-Modell)	37
Abbildung 3.3: Forest Plot zum Gesamtüberleben bei der RFA vs. PEI (Fixed- Effect-Modell)	37
Abbildung 3.4: Forest Plot zum Gesamtüberleben bei der RFA vs. PEI (Random- Effect-Modell)	38
Abbildung 3.5: Forest Plot zur lokalen Rezidivrate bei der RFA vs. PEI (Fixed- Effects-Modell)	39
Abbildung 3.6: Forest Plot zur lokalen Rezidivfreien Überlebensrate bei der RFA vs. PEI (Fixed-Effects-Modell)	39
Abbildung 3.7: Forest Plot zur lokalen Rezidivrate bei der RFA vs. PEI (Random- Effect-Modell)	39
Abbildung 3.8: Forest Plot zur Tumor- bzw. Ereignisfreien Überlebensrate bei der RFA vs. PEI (Fixed-Effects-Modell)	40
Abbildung 3.9: Forest Plot zur allgemeinen Rezidivrate der RFA vs. PEI (Fixed- Effects-Modell)	41
Abbildung 3.10: Forest Plot zum Tumor- bzw. Ereignisfreies Überleben bei der RFA vs. PEI (Random Effects-Model)	41

8 Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen Personen, die an der Durchführung der Arbeit beteiligt waren. Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Helmberger, ehemals Direktor der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universität zu Lübeck, herzlich für die Überlassung des Promotionsthemas und die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit danken.

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Lubienski danke ich für die Fortführung der Zusammenarbeit sowie die fachliche und freundliche Unterstützung und die Korrektur der Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. rer. biol. hum. Inke König vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Metaanalyse und Frau Dr. med. Dagmar Lühmann vom Institut für Sozialmedizin der Universität zu Lübeck, für die Beratung zum Aufbau der Literaturrecherche.

Des Weiteren möchte ich meiner Familie und meinen Freunden ein herzliches Dankeschön sagen, insbesondere meinem Ehemann Alexis, meinem Sohn Jonathan, meinen Eltern Clara und Johannes, meinen Schwiegereltern Gabriele und Wolfgang, meinen Geschwistern, Schwägerinnen und Schwagern. Durch fachliche und moralische Unterstützung, durch viele Stunden der Kinderbetreuung während der Examens- und Promotionszeit, durch das aufmunternde Kinderlachen, durch die unermüdliche Korrekturarbeit und durch die immerwährende Unterstützung und Diskussionsbereitschaft leisteten sie einen wichtigen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit und zum Abschluss meines Studiums.

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

Name	Eva Kristina Philipp
Geburtsdatum:	20.10.1981
Geburtsort:	Bremen

BERUFLICHER WERDEGANG

seit 01/2010	Assistenzärztin in Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Klinikum Oldenburg
--------------	---

HOCHSCHULAUSSBILDUNG

10/2002 - 04/2009	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
04/2009	2. Ärztliche Prüfung
seit SoSe 2006	Doktorandin am Institut für Radiologie und Nuklearmedizin der Universität zu Lübeck
08/2004	Ärztliche Vorprüfung

SCHULAUSSBILDUNG

1998 - 2001	Gymnasiale Oberstufe am Schulzentrum Blumenthal, Bremen - Abschluss: Abitur
1994 - 1998	Gymnasium am Schulzentrum an der Lehmhorster Strasse, Bremen
1992 - 1994	Orientierungsstufe an der Lüder-Clüver-Strasse, Bremen
1988 - 1992	Grundschule an der Wigmodistrasse, Bremen

SONSTIGES:

08/2001 - 07/2002	Europäischer Freiwilligendienst (EVS = European volunteer service) in Bedford / Großbritannien
-------------------	--