

# Radiofrequenztherapie bei hepatozellulärem Karzinom und Lebermetastasen

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 049  
ISSN-online: 1992-0496



# Radiofrequenztherapie bei hepatozellulärem Karzinom und Lebermetastasen

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, Oktober 2011

### Projektteam

Projektbearbeitung: Johannes Gugerbauer  
Dr. Marisa Warmuth, MIPH

### Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA  
Externe Begutachtung: Ao.Univ.Prof. Dr.med.univ. Ivo Graziadei, Universitätsklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie und Hepatologie), LKH Innsbruck  
Interne Begutachtung: PD Dr. Claudia Wild

### Korrespondenz

Marisa Warmuth, [marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at](mailto:marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at)

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

Gugerbauer J, Warmuth, M. Radiofrequenztherapie bei hepatozellulärem Karzinom und Lebermetastasen. Systematischer Review. Decision Support Document Nr. 049; 2011. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

### Interessenskonflikt

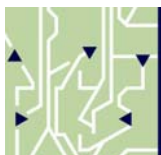
Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

## IMPRESSUM

### Medieninhaber und Herausgeber:

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

### Für den Inhalt verantwortlich:



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

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

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

Decision Support Dokument Nr.: 049  
ISSN-online: 1992-0496

© 2011 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt .....	3
Zusammenfassung .....	7
Executive Summary .....	8
1. Radiofrequenztherapie .....	9
1.1 Hintergrund .....	9
1.1.1 Primäre Lebermalignome .....	9
1.1.2 Sekundäre Lebermalignome .....	11
1.2 Beschreibung der Leistung .....	11
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel .....	11
2. Literatursuche und –auswahl .....	13
2.1 Fragestellung .....	13
2.2 Einschlusskriterien .....	13
2.3 Literatursuche .....	13
2.4 Literaturauswahl .....	15
3. Beurteilung der Qualität der Studien .....	17
4. Datenextraktion .....	19
4.1 Darstellung der Studienergebnisse .....	19
4.1.1 Hepatozelluläres Karzinom .....	19
4.1.2 Kolorektale Lebermetastasen .....	26
5. Diskussion .....	31
6. Schlussfolgerung .....	35
7. Literaturverzeichnis .....	37
Appendix .....	39

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien.....	13
Tabelle 4.1-1: Overview of included meta-analyses: Radiofrequency ablation vs. surgical resection in hepatocellular carcinoma patients.....	22
Tabelle 4.1-3: Clinical outcomes in studies of radiofrequency ablation vs. surgical resection in hepatocellular carcinoma (*Expanded version of [20]).....	25
Tabelle 4.1-4: Overview of included systematic reviews: Radiofrequency ablation vs. resection in colorectal liver metastases patients.....	28
Tabelle 4.1-5: Overview of included systematic reviews: Single-arm radiofrequency ablation in colorectal liver metastases patients.....	29
Appendix 1: Medline Suchstrategie am 7.Juni 2011.....	39
Appendix 2: Embase Suchstrategie am 7.Juni 2011.....	39
Appendix 3: Cochrane Suchstrategie am 8.Juni 2011.....	40
Appendix 4: CRD Suchstrategie am 7.Juni 2011.....	41
Appendix 5: Appraisal of the quality of included systematic reviews and meta-analysis: Radiofrequency ablation vs. surgical resection in hepatocellular carcinoma patients.....	42
Appendix 6: Appraisal of the quality of included systematic reviews: Single-arm radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma patients.....	42
Appendix 7: Appraisal of the quality of included randomised controlled trials and non-randomised controlled trials: Radiofrequency ablation vs. surgical resection in hepatocellular carcinoma patients.....	43

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1-1: Barcelona Clinic Liver Cancer staging and treatment schedule (BCLC).....	10
Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	15

## Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alpha-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Staging and Treatment Algorithm
CI	Confidence Intervall
cm	Zentimeter
CRLM	kolorektale Lebermetastasen
CT	Computertomografie
DFS	disease-free survival
EASL	European Association for the Study of the Liver
HCC	hepatozelluläres Karzinom
ICG-R15	Indocyanine green retention at 15 minutes
kHz	Kilohertz
LRFA	laparoskopische Radiofrequenzablation
LT	Lebertransplantation
MA	Meta-Analyse
MRT	Magnetresonanztomografie
N	number
NA	not applicable
NR	not reported
NRCT	Non-randomised controlled trial
n.s.	not significant
OR	Odds Ratio
OS	overall survival
P	probability
PEI	perkutane Ethanolinjektion
PET	Positronenemissionstomografie
PRFA	perkutane Radiofrequenzablation
pts	patients
RCT	Randomised controlled trial
RFA	Radiofrequenzablation
s.	significant
SD	Standard deviation
SG	single tumor
SR	Systematischer Review
SRFA	surgical (offene) Radiofrequenzablation
SRS	surgical resection
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TARE	transarterielle Radioembolisation
TN	number of tumors
TNM	tumor, node, metastasis
TS	tumor size
US	Ultraschall
y	year
yrs	years





# Zusammenfassung

## Hintergrund und Fragestellung

Die Radiofrequenzablation (RFA) stellt neben der konventionellen chirurgischen Resektion eine alternative Behandlungsmöglichkeit für PatientInnen mit Leberkarzinomen, wie hepatozellulären Karzinomen (HCC) und kolorektalen Lebermetastasen (CRLM), dar. Bei der RFA werden Elektroden in das zu behandelnde Gewebe eingebracht und mittels Radiofrequenzwellen auf 80-110°C erhitzt, sodass es durch eine Nekrose zu einer lokalen Ablation des Tumorgewebes kommt. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der RFA mit der chirurgischen Resektion, sowohl zur Behandlung des HCC, als auch zur Therapie von CRLM, zu vergleichen.

**RFA=**  
**Radiofrequenzablation**  
**bei HCC und CRLM**  
**thermische Zerstörung**  
**von Tumorgewebe**  
**Fragestellung: RFA vs.**  
**Resektion bei HCC und**  
**CRLM**

## Methode

Wir führten eine systematische Literatursuche in verschiedenen Datenbanken und auf mehreren Webseiten durch. Zusätzlich erfolgte eine unsystematische Handsuche, wodurch insgesamt 327 Referenzen identifiziert werden konnten. Die Literatursuche erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion wurde von einer AutorIn durchgeführt und von einer zweiten AutorIn auf Vollständigkeit und Korrektheit überprüft. In beiden Fällen wurden Differenzen durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst.

**systematische Suche**  
**und Handsuche: 327**  
**Referenzen**

## Ergebnisse

Insgesamt identifizierten wir acht Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen, von denen fünf Studien zum Vergleich RFA vs. chirurgische Resektion bei HCC, zwei Studien zum Vergleich RFA vs. chirurgische Resektion bei CRLM sowie zwei Studien zur Darstellung der Single-arm RFA bei CRLM herangezogen wurden. Die vorhandene Evidenz indiziert, dass die chirurgische Resektion der RFA sowohl bei der Behandlung des HCC als auch bei der Therapie von CRLM im Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebensrate sowie die Rezidivrate überlegen zu sein scheint. Andererseits wurden nach chirurgischer Resektion von HCC eine höhere interventions-assoziierte Mortalität und Gesamtkomplikationsrate beobachtet. Weiters fehlt jegliche Evidenz hinsichtlich Sicherheit der RFA bei CRLM, sowohl von kontrollierten Studien, als auch von Fallserien.

**5 Studien: RFA vs. SRS**  
**bei HCC**  
**2 Studien: RFA vs. SRS**  
**bei CRLM**  
**2 Single-arm Studien:**  
**RFA bei CRLM**

## Schlussfolgerung

Während die chirurgische Resektion der RFA im Hinblick auf einige Wirksamkeitsendpunkte (5-Jahres-Überlebensrate, Rezidivrate) bei der Behandlung von Leberkarzinomen (HCC und CRLM) überlegen zu sein scheint, liegt der Vorteil der RFA in der geringeren interventions-assoziierten Mortalität und Morbidität bei der Behandlung des HCC. Für Sicherheitsendpunkte der RFA-Therapie von CRLM kann aufgrund der fehlenden Evidenz keine Aussage getroffen werden.

**SRS wirksamer als RFA**  
**(HCC und CRLM),**  
**RFA sicherer als SRS**  
**(HCC),**  
**keine Evidenz für**  
**Sicherheit der RFA bei**  
**CRLM**

## Executive Summary

### Background and research question

**RFA=radiofrequency ablation for HCC and CRLM thermal ablation of tumor tissue research question: RFA vs. resection for HCC and CRLM**

Besides conventional surgical resection (SRS) radiofrequency ablation (RFA) represents a new, alternative treatment option for patients with hepatic malignancies, such as hepatocellular carcinoma (HCC) and colorectal liver metastases (CRLM). With RFA, tumor tissue is destroyed by applying heat (80-110°C) that is delivered by electrodes and leads to a necrosis and local ablation of the tumor. This systematic review aims at comparing the efficacy and safety of RFA and surgical resection for the treatment of both HCC and CRLM.

### Methods

**systematic search and handsearch: 327 references**

We conducted a systematic literature search in different databases and on various websites. In addition, we conducted an unsystematic handsearch. In total, we identified 327 references. Two researches independently selected the literature. One review author extracted the data and a second review author controlled the extracted data regarding completeness and accuracy. Differences were resolved by discussion or by involving a third person.

### Results

**5 studies comparing RFA vs. SRS for HCC  
2 studies comparing RFA vs. SRS for CRLM  
2 single-arm studies RFA for CRLM**

In total, we identified eight studies that met our inclusion criteria. Of those, five studies compared RFA with SRS for the treatment of HCC, two studies compared RFA with SRS for the treatment of CRLM and two studies presented information on single-arm RFA for the treatment of CRLM. The evidence indicates that compared to RFA SRS is superior in terms of 5-year-survival and recurrence for the treatment of both HCC and CRLM. However, following SRS of HCC intervention-associated mortality and morbidity rates are higher than after RFA of HCC. In addition, there is no evidence regarding the safety of RFA for the treatment of CRLM, neither from controlled trials, nor from case-series.

### Conclusion

**SRS more effective than RFA (HCC and CRLM), RFA safer than SRS (HCC), no evidence for safety of RFA (CRLM)**

In conclusion, for the treatment of hepatic malignancies (HCC and CRLM) it appears that SRS is superior to RFA in terms of selected efficacy outcomes (5-year-survival, recurrence). However, the advantage of RFA seems to be a lower intervention-associated mortality and morbidity in the treatment of HCC compared with SRS. Due to a lack of evidence, no conclusion can be drawn on the safety of RFA for CRLM.

# 1. Radiofrequenztherapie

## 1.1 Hintergrund

Leberkrebs bezeichnet im Allgemeinen bösartige (maligne) Tumore der Leber. Es wird zwischen primären und sekundären Karzinomen unterschieden.

Primäre Karzinome gehen vom Lebergewebe aus und bilden neben dem Gallengangskarzinom (cholangiozelluläres Karzinom) das überwiegend vorkommende hepatozelluläre Karzinom (HCC), das in 60-80% der Fälle [1] auf dem Boden einer zirrhotischen Leber entsteht [2].

Sekundäre Leberkarzinome sind Metastasen von Primärkarzinomen anderer Organe, wie Brustkrebs, Pankreaskrebs, neuroendokrinen Tumoren oder kolorektalem Karzinom und stellen den Großteil der Leberkarzinome dar [3].

Europaweit lag Österreich im Jahr 2008 in Bezug auf die Inzidenz von bösartigen Neubildungen der Leber bei Männern an fünfter Stelle nach Italien, Luxemburg, Frankreich und Spanien und bei Frauen an vierter Stelle nach Italien, Luxemburg und Rumänien [1].

In Österreich betrug die Inzidenz einer bösartigen Neubildung der Leber im Jahr 2007 rund 6 pro 100.000 Personen, wobei 9 pro 100.000 Männer sowie 3 pro 100.000 Frauen betroffen waren. Die Sterberate lag bei 5 pro 100.000 Personen pro Jahr (8 pro 100.000 Männer; 3 pro 100.000 Frauen). Somit ist sowohl die Neuerkrankungsrate als auch die Sterberate bei Männern fast dreimal so hoch wie bei Frauen [4].

**HCC: häufigster Primärtumor der Leber**

**CRLM: häufigste Leberkarzinome**

**6 pro 100.000 Personen in Österreich betroffen...**

**...dreimal mehr Männer als Frauen**

### 1.1.1 Primäre Lebermalignome

Hepatozelluläre Karzinome gehören zu den am häufigsten auftretenden Krebserkrankungen mit einer jährlichen weltweiten Inzidenz von 3-4% aller Krebserkrankungen. Risikofaktoren sind unter anderem Virusinfektionen (Hepatitis B und/ oder Hepatitis C), Alkoholabusus, erbliche Stoffwechselstörungen (Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsinmangel), Autoimmunerkrankungen (primär biliäre Zirrhose) sowie nicht alkoholische Fettleber (metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus). Weitere Risikofaktoren umfassen eine positive Familienanamnese sowie bestimmte ethnische Gruppen (Asiaten  $\geq 40$  Jahre, Asiatinnen  $\geq 50$  Jahre; SchwarzafrikanerInnen sowie NordamerikanerInnen schwarzafrikanischer Herkunft mit Hepatitis B) [1].

**HCC: 3-4% aller Krebserkrankungen weltweit**

**Risikofaktoren: Hepatitis, Alkohol, Stoffwechselstörungen, etc.**

Die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten [2, 5] eines HCC beinhalten:

**Therapieoptionen für HCC**

- ✿ chirurgische hepatische Resektion (SRS)
- ✿ Lebertransplantation (LT)
- ✿ Ablationsverfahren (Radiofrequenzablation (RFA))
- ✿ perkutane Ethanolinjektion (PEI)
- ✿ transarterielle Chemoembolisation (TACE)

- ✿ transarterielle Radioembolisation (TARE) mit Yttrium-90 Mikrosphären
- ✿ externe Radiotherapie
- ✿ sowie systemische Therapie mit Multikinase-Inhibitoren (Sorafenib).

**SRS: Standardmethode für HCC ohne Zirrhose (Barcelona-Kriterien)**

**LT: Standardmethode für HCC mit Zirrhose (Mailand-Kriterien)**

**BCLC für Prognose/Therapie**

Als Goldstandard zur Behandlung resektabler HCC gilt heutzutage – unter Berücksichtigung der „Barcelona-Kriterien“ (Child-Pugh class A, Fehlen einer portalen Hypertension und normales Bilirubin) - die chirurgische Resektion (partielle Hepatektomie) [6]. Die Lebertransplantation (LT) wird als die Standardbehandlung für PatientInnen mit HCC und zugrundeliegender Zirrhose angesehen, wobei als Selektionskriterien die Mailand-Kriterien (solitärer Knoten ≤5cm oder maximal drei Tumorknoten ≤3cm) gelten [7, 8], welche jedoch aufgrund ihrer Strenge kontroversiell diskutiert werden. Zur Abschätzung der Prognose und Therapie hat sich der Barcelona Clinic Liver Cancer Staging and Treatment Algorithm (BCLC) als geeignet erwiesen (siehe Abb. 1.1), welcher neben der Tumorausdehnung und –ausbreitung auch den Allgemeinzustand des Patienten/ der Patientin sowie die Leberfunktion berücksichtigt [2, 9].

**AJCC: TNM - Klassifikation**

Als Klassifikationssystem für das HCC wird überwiegend das American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM (tumor, node, metastasis) herangezogen. Dieses System kategorisiert die PatientInnen anhand der lokalen Tumorausdehnung (Größe und Anzahl der Tumore), des regionalen Lymphknotenbefalls sowie der systemischen Metastasierung [10].

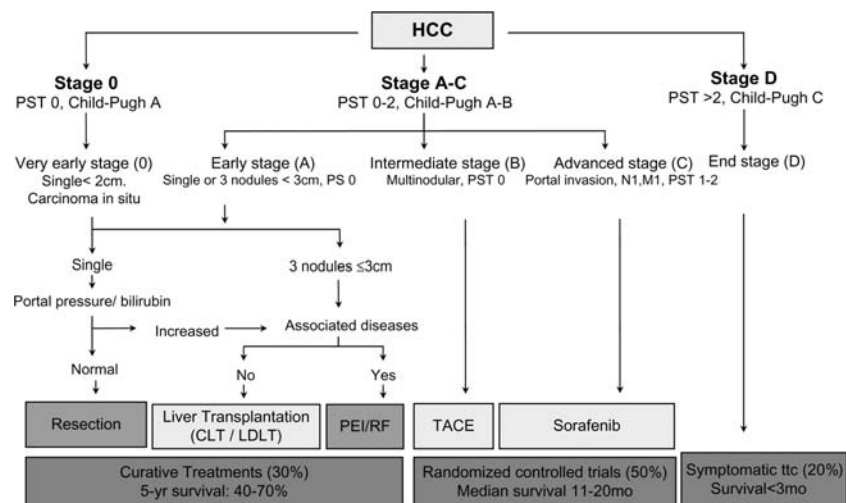


Abbildung 1.1-1: Barcelona Clinic Liver Cancer staging and treatment schedule (BCLC)

Quelle: Llovet JM et Bruix J (2008) [11]

## 1.1.2 Sekundäre Lebermalignome

Kolorektale Lebermetastasen (CRLM) sind eine der häufigsten malignen hepatischen Tumore. Rund 50% der PatientInnen mit primärem kolorektalen Karzinom entwickeln kolorektale Lebermetastasen [12].

Als Goldstandard für resektable kolorektale Lebermetastasen gilt weiterhin die chirurgische Resektion [12, 13]. Die chirurgische Resektion ist zwar die Standardmethode zur Behandlung von CRLM, ein Großteil der betroffenen PatientInnen kann jedoch zum Zeitpunkt der Diagnose aufgrund von Komorbiditäten, Leberinsuffizienz oder unzureichendem Restlebervolumen keiner chirurgischen Behandlung zugeführt werden. Als Alternativen zur Behandlung nicht resektabler CRLM werden die Radiofrequenzablation (RFA), die arterielle Chemotherapie, die Chemoembolisation oder die Radioembolisation herangezogen [14].

**Kolorektalkarzinome bilden in bis zu 50% Lebermetastasen**

**SRS: Goldstandard für resektable CRLM**

## 1.2 Beschreibung der Leistung

Die Funktionsweise der Radiofrequenzablation (RFA) beruht auf der Wechselwirkung von Gewebe mit Radiofrequenzwellen (300-500 kHz), welche mittels Applikator in das zu behandelnde Gewebe eingebracht werden. Als Energiequelle dient ein Hochfrequenzstromgenerator [15].

Die dabei um den Applikator entstehende Erwärmung auf 80-110°C bewirkt eine lokale Denaturierung der Zellproteine und in der Folge eine Koagulationsnekrose des Tumorgewebes unter Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Das Ablationsvolumen ist von der Energiemenge, der Applikationsdauer und der Größe der Applikatoren abhängig [15].

Die Applikatoren der am Markt befindlichen Systeme sind Nadelsysteme, welche eine vollständige Ablation von Gewebe bis zu einem Durchmesser von 3-4 cm erlauben [15].

Die Radiofrequenztherapie kann perkutan (PRFA), offen (SRFA) oder laparoskopisch (LRFA) erfolgen [15].

**Radiofrequenzwellen**

**bewirken eine thermische Zerstörung von Tumorgewebe**

**Zugangswege :  
perkutan, offen,  
laparoskopisch**

## 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Die RFA ist indiziert bei PatientInnen mit HCC (solitärer Knoten  $\leq 5$ cm oder maximal drei Tumorknoten  $\leq 3$ cm) und Leberzirrhose, wenn Kontraindikationen zur Transplantation vorliegen, zur Überbrückung bis zur Lebertransplantation („bridging-to-transplant“) sowie bei fehlender chirurgischer Resektabilität (aufgrund von Komorbiditäten, Leberinsuffizienz, unzureichendem Restlebervolumen) [13, 16].

Kontraindikationen der RFA stellen eine Tumorgröße  $> 5$ cm, extrahepatisches Tumorwachstum, Lokalisation nahe dem Gallengang, dem Kolon oder dem rechten Vorhof sowie resektable CRLM mit einem Durchmesser  $> 3$ cm dar [13, 17].

Die Leitlinien der EASL (European Association for the Study of the Liver) und der AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) empfehlen die RFA als nicht-chirurgische Methode bei HCC im

**Indikationen RFA:  
solitärer Knoten  $\leq 5$ cm  
oder max. 3 Knoten  
 $\leq 3$ cm in zirrhotischer  
Leber**

**Kontraindikationen  
RFA: Tumor  $> 5$ cm,  
Lokalisation, resektable  
CRLM  $> 3$ cm**

**EASL/ AASLD Leitlinien**

Frühstadium (Child-Pugh class A oder B, solitärem HCC oder maximal drei Tumorknoten <3cm) [18].

**Indikationen SRS: nicht  
zirrhotische Leber,  
Child-Pugh class A**

Die chirurgische Resektion ist indiziert bei PatientInnen mit nicht zirrhotischer Leber oder Child-Pugh class A Zirrhose [19]. Limitierende Faktoren sind neben der Tumorausdehnung die in den meisten Fällen bestehende Zirrhose, welche mit einer eingeschränkten Regenerationsfähigkeit der Leber einhergeht. Zur Erreichung einer vollständigen Resektion (R0-Resektion) sind Kriterien wie die anatomische Tumorlokalisation (Leberarterien und -venen, Pfortaderäste, Gallengänge), das präoperativ berechnete funktionelle Restvolumen sowie die globale Leberfunktion zu beachten [2].

**Kontraindikationen SRS:  
komplizierte  
Leberzirrhose**

Kontraindikationen der Resektion stellen ausgeprägte Komplikationen der Leberzirrhose wie Pfortaderverschluss, ausgedehnte Umgehungskreisläufe, pulmonaler Hypertonus und extrahepatischer Tumorbefall dar [2].

## 2. Literatursuche und –auswahl

### 2.1 Fragestellung

Ist die Radiofrequenztherapie bei Leberkarzinomen wirksamer und sicherer als die chirurgische Resektion?

**PIKO-Fragestellungen:**

Aus den zahlreichen primären und sekundären Leberkarzinomen wurden zur Formulierung einer wissenschaftlichen Forschungsfrage die beiden am häufigsten auftretenden Entitäten ausgewählt:

1. Ist die RFA bei hepatozellulären Karzinomen (HCC) wirksamer und sicherer als die chirurgische Resektion (SRS)?
2. Ist die RFA bei kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) wirksamer und sicherer als die chirurgische Resektion (SRS)?

**Wirksamkeit/Sicherheit**

1. RFA vs. SRS bei HCC
2. RFA vs. SRS bei CRLM

### 2.2 Einschlusskriterien

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

**Einschlusskriterien für Studien**

*Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien*

Population	PatientInnen mit Leberkarzinom (hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder kolorektale Lebermetastasen CRLM))
Intervention	Radiofrequenztherapie
Kontrollintervention	Chirurgische Resektion
Outcomes (Zielvariablen)	Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben Morbidität Mortalität
Studiendesign	Meta-Analysen Systematische Reviews Randomisierte kontrollierte Studien Nicht-randomisierte kontrollierte Studien

### 2.3 Literatursuche

Die Literatursuche wurde am 07.06.2011 und am 08.06.2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (INAHTA)

**systematische Literatursuche in Datenbanken und auf Websites**

**Ca 2009: systematischer  
Review mit identischer  
Fragestellung**

Die Literatursuche wurde auf die letzten drei Jahre (Jänner 2009 - Juni 2011) sowie auf klinische Studien einschränkt, weil für den Zeitraum davor ein aktueller systemischer Review aus Kanada mit identischer Fragestellung vorlag [20].

Darüber hinaus wurde am 08.06.2011 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ NIHR Health Technology Assessment programme  
(<http://www.hta.ac.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence  
(<http://www.nice.org.uk/>)
- ✿ WHO Health Evidence Network  
(<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen>)

**systematische Suche:  
315 Treffer  
Handsuche: 12 Arbeiten**

Nach Entfernung der Duplikate lagen 315 bibliografische Zitate vor. Durch Handsuche wurden weitere 12 Arbeiten gefunden. Die detaillierte Suchstrategie ist im Appendix angeführt.



## 2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt wurden 327 Quellen für die Literatursuche identifiziert. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

**Literatursuche aus  
327 Quellen**

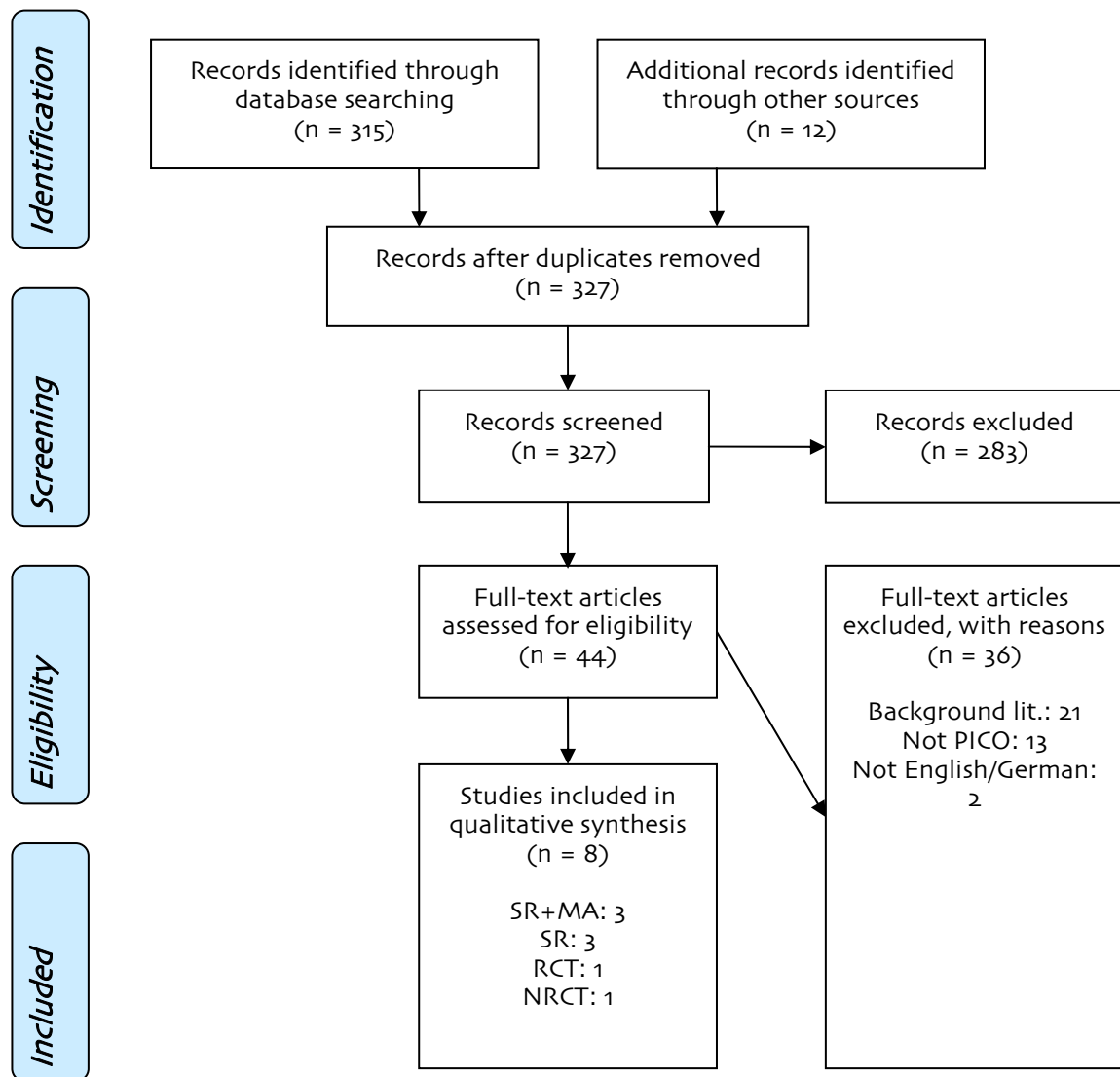


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)



### 3. Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [21]. Die Beurteilung der internen Validität der systematischen Reviews zeigt Appendix 5 und 6, jene der randomisierten kontrollierten Studien finden sich in Appendix 7.

**Qualitätsbeurteilung der Studien**



## 4. Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt und von einer zweiten Person auf Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten geprüft. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer weiteren Person gelöst.

**Datenextraktion**

### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Insgesamt konnten acht Studien [6, 20, 22-27] identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Es handelte sich dabei um drei Meta-Analysen [6, 20, 22], drei systematische Reviews [23, 24, 26], eine randomisierte kontrollierte Studie [25] sowie eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie [27].

**insgesamt 8 Studien eingeschlossen**

Zur Beantwortung der Forschungsfrage 1 (Vergleich RFA mit chirurgischer Resektion bei HCC) lagen drei Meta-Analysen [6, 20, 22], eine randomisierte kontrollierte Studie [25] sowie eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie [27] vor.

**3 MA, 1 RCT, 1 NRCT zum Vergleich RFA vs. SRS bei HCC**

Zur Beantwortung der Forschungsfrage 2 (Vergleich RFA mit chirurgischer Resektion bei CRLM) lagen insgesamt zwei systematische Reviews mit vergleichenden Daten vor [24, 26], wobei in einem der Reviews auch nichtkomparative Daten (Single-arm Radiofrequenztherapie) präsentiert wurden [24]. Ein dritter systematischer Review [23] lieferte weitere Informationen zur Single-arm Radiofrequenztherapie bei CRLM.

**3 SR zum Vergleich RFA vs. SRS bei CRLM**

#### 4.1.1 Hepatozelluläres Karzinom

##### Radiofrequenzablation vs. chirurgische Resektion

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden drei Meta-Analysen [6, 20, 22], eine randomisierte kontrollierte Studie [25] sowie eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie [27] identifiziert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in den Tabellen 4.1-1, 4.1-2 und 4.1-3.

**RFA vs. SRS**

Wirksamkeit

Die zwei Meta-Analysen aus China [6, 22] (Tabelle 4.1-1) schlossen insgesamt zwanzig komparative Studien (1 RCT und 19 NRCTs, davon 7 retrospektive Studien) ein, in denen 2.933 HCC-PatientInnen mit einer durchschnittlichen Tumorgröße von 2-4 cm behandelt wurden, davon 1.531 mittels RFA und 1.402 mittels chirurgischer Resektion. Das durchschnittliche Alter der PatientInnen lag zwischen 49±10 Jahren und 69±9 Jahren. Es wurden mehr Männer als Frauen behandelt, das Verhältnis betrug 2,4 zu 1,8. Die Nachbeobachtungsperiode lag zwischen 22 und 43 Monaten.

**2 MA: 2.933 PatientInnen (1.531 vs. 1.402)**

**Tumorgröße 2-4cm**

<p><b>Gesamtüberleben:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 J und 2 J: kein Unterschied</li> <li>- 3 J: kontroverielle Ergebnisse</li> <li>- 5 J: 41% vs. 52%, signifikant</li> </ul>	<p>In Bezug auf die <i>Gesamtüberlebensrate</i> zeigte sich nach einem Jahr [6, 22] und nach zwei Jahren [22] kein signifikanter Unterschied zwischen PatientInnen, welche mit RFA und solchen, welche mit chirurgischer Resektion behandelt worden waren. Nach drei Jahren wurden kontroverielle Ergebnisse erzielt, wobei in einer Meta-Analyse kein signifikanter Gruppenunterschied [6] und in einer zweiten Meta-Analyse ein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebensrate nach drei Jahren von rund 64% nach RFA im Vergleich zu mehr als 74% nach chirurgischer Resektion festgestellt werden konnte [22]. Die Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den Gruppen und machte rund 41% nach RFA sowie knapp 52% nach chirurgischer Resektion aus [22].</p>
<p><b>krankheitsfreies Überleben: signifikant besser nach SRS</b></p>	<p>Die <i>krankheitsfreie Überlebensrate</i> wurde in einer Meta-Analyse [22] berichtet. Dabei zeigte sich nach einem, zwei, drei sowie fünf Jahren ein signifikanter Unterschied zwischen PatientInnen, welche mit RFA und solchen, welche mit chirurgischer Resektion behandelt worden waren. Die krankheitsfreie Überlebensrate betrug demnach 69% vs. 80% nach einem Jahr, 50% vs. 74% nach zwei Jahren, 35% vs. 54% nach drei Jahren sowie 18% vs. 24% nach fünf Jahren [22].</p>
<p><b>Rezidivrate:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lokal: 19% vs. 4%, signifikant</li> <li>- fern: 40% vs. 39%</li> <li>- 1 J und 3 J: kein Unterschied</li> </ul>	<p>Die lokale <i>Rezidivrate</i> wurde in einer Meta-Analyse [22] angegeben und betrug 19% nach RFA, während diese nach chirurgischer Resektion nur 4% ausmachte (signifikanter Unterschied). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Fernrezidivrate kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (40% nach RFA und 39% nach chirurgischer Resektion). Die jeweiligen Zeitpunkte des Auftretens eines Lokal- oder Fernrezidivs wurden dabei nicht angegeben [22]. In einer weiteren Meta-Analyse wurde ein bzw. drei Jahre nach der Behandlung kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate gefunden (rund 21% in beiden Gruppen nach einem Jahr sowie rund 60% in beiden Gruppen nach drei Jahren), während diese am Ende der Nachbeobachtungszeit 67% nach RFA und 53% nach chirurgischer Resektion ausmachte, was einem signifikanten Unterschied entsprach. Das Ende der Nachbeobachtungszeit wurde dabei nicht näher definiert [6].</p>
<p><b>Ca: SR 2009... ...erweitert um 1 RCT und 1 NRCT: 7.282 PatientInnen (3.807 vs. 3.475)  Tumorgröße 3-6 cm</b></p>	<p>Wie Tabelle 4.1-2 zeigt, konnten aufbauend auf einer systematischen Übersichtsarbeit aus Kanada aus dem Jahr 2009 [20] zusätzlich eine randomisierte kontrollierte Studie [25] und eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie [27] eingeschlossen werden. Insgesamt lagen somit Daten aus neun komparativen Studien (2 RCTs, 7 NRCTs) vor, in denen 7.282 HCC-PatientInnen behandelt wurden, davon 3.807 mittels RFA und 3.475 mittels chirurgischer Resektion. Der Großteil der PatientInnen in den Studien war männlich, der Anteil lag zwischen 64% und 83%. Das Durchschnittsalter betrug rund 49 bis 69 Jahre. In sieben von neun Studien wies die Mehrzahl der PatientInnen einen singulären Tumorknoten auf, der Anteil lag zwischen 60% und 84%. Die Tumorgröße lag zwischen 3 und 6 cm. In einer nicht-randomisierten kontrollierten Studie wurden PatientInnen mit multizentrischem HCC behandelt, in einer weiteren nicht-randomisierten kontrollierten Studie wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht [20, 25, 27].</p>

Tabelle 4.1-3 zeigt, dass die *Gesamtüberlebensrate* nach einem, drei und vier bzw. fünf Jahren in drei komparativen Studien (1 RCT, 2 NRCTs) [20, 25, 27] einen signifikanten Unterschied zwischen RFA und chirurgischer Resektion zeigte. Diese betrug 83-94% (RFA) vs. 84-98% (SRS) nach einem Jahr, 42-70% (RFA) vs. 64-92% (SRS) nach drei Jahren, 66% (RFA) vs. 83% (SRS) nach vier Jahren sowie 20-21% (RFA) vs. 44-48% (SRS) nach fünf Jahren [20, 25, 27]. Die verbleibenden sechs komparativen Studien (1 RCT, 5 NRCTs) konnten ein bis fünf Jahre nach der Behandlung keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen RFA-PatientInnen und chirurgischen PatientInnen feststellen [20].

In Bezug auf die *krankheitsfreie Überlebensrate* nach einem, drei und vier bzw. fünf Jahren wurde in vier komparativen Studien (1 RCT, 3 NRCTs) [20, 25, 27] ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt. Die krankheitsfreie Überlebensrate in drei der genannten Studien betrug in Bezug auf RFA vs. chirurgische Resektion 29-82% vs. 62-85% nach einem Jahr, 3-46% vs. 34-61% nach drei Jahren, 34% vs. 55% nach vier Jahren sowie 0-22% vs. 4-27% nach fünf Jahren. In der vierten komparativen Studie wurde die mediane krankheitsfreie Überlebensrate mit 23 Monaten nach RFA vs. 25 Monaten nach chirurgischer Resektion angegeben [20]. Von den verbleibenden komparativen Studien konnte in vier Studien (1 RCT, 3 NRCTs) kein signifikanter Gruppenunterschied im krankheitsfreien Überleben nach ein bis fünf Jahren festgestellt werden. In einer weiteren Studie (NRCT) wurden dazu keine Angaben gemacht [20].

Die *Rezidivrate* nach einem bis fünf Jahren wurde in sechs (2 RCTs, 4 NRCTs) von neun komparativen Studien ermittelt und betrug in Bezug auf RFA vs. chirurgische Resektion 9-26% vs. 11-26% nach einem Jahr, 38-55% vs. 18-43% nach zwei Jahren, 23-68% vs. 25-49% nach drei Jahren sowie 85% vs. 73% nach fünf Jahren [20, 25].

#### Sicherheit

Wie in Tabelle 4.1-1 ersichtlich, betrug die *Mortalitätsrate* in einer Meta-Analyse 0,1% nach RFA und 0,8% nach chirurgischer Resektion und unterschied sich somit nicht signifikant zwischen den Gruppen [22]. Die *Gesamtkomplikationsrate* war jedoch nach chirurgischer Resektion signifikant höher (33%) als nach RFA (10%) [22]. In einer weiteren Meta-Analyse wurden keine Mortalitäts- und Morbiditätsraten berichtet [6].

Tabelle 4.1-3 zeigt, dass die *Mortalitätsrate* in sechs (2 RCTs, 4 NRCTs) von neun komparativen Studien erhoben wurde, wobei keiner der RFA-PatientInnen verstarb, wohl aber zwei chirurgische PatientInnen, was einer Mortalitätsrate von 1-2% entsprach [20, 25, 27]. Die *Gesamtkomplikationsrate* wurde in fünf (1 RCT, 4 NRCTs) von neun vergleichenden Studien angegeben und lag zwischen 4-10% nach RFA und zwischen 5-55% nach chirurgischer Resektion [20, 27].

#### Gesamtüberleben:

- signifikant besser nach SRS als nach RFA (3 Studien)

-kein Unterschied (6 Studien)

#### krankheitsfreies Überleben:

- signifikant besser nach SRS als nach RFA (4 Studien)

- kein Unterschied (4 Studien)

- keine Angabe (1 Studie)

#### Rezidivrate (6 Studien)

Mortalität: RFA 0,1% vs. SRS 0,8%

Gesamtkomplikationsrate: RFA 10% vs. SRS 33%

Mortalitätsrate nach RFA 0 vs. SRS 1-2%

Gesamtkomplikationsrate: RFA 4-10% vs. SRS 5-55%

Tabelle 4.1-1: Overview of included meta-analyses: Radiofrequency ablation vs. surgical resection in hepatocellular carcinoma patients

Author, year, reference number	Zhou 2010 [22]	Liu 2010 [6]
Country	CN	CN
Funding	NR	NR
Indication	HCC	HCC
Intervention	RFA	RFA
Comparator	SRS	SRS
Study design	Meta-analysis	Meta-analysis
Search details	PubMed, Medline	Medline, Pubmed, CBM, CNKI
Time span	January 1997 – November 2009	January 1990 – December 2008
Search terms/inclusion criteria	radiofrequency ablation, hepatocellular carcinoma	(radiofrequency, radio-frequency or radio frequency), (surgical resection or hepatectomy) and (liver or hepatic or hepatocellular) in English, French, German, Italian, Spanish, Danish, Dutch, Korean and Chinese
Total number of included studies	10	10
SR	0	0
RCT	1	0
NRCT	9	10 (3 cohort studies, 7 retrospective studies)
Case-series	0	0
Number of pts	1,411 (744 RFA, 667 SRS)	1,522 (787 RFA, 735 SRS)
Age of pts (yrs)	49.2 ± 9.9 – 69.4 ± 9.1	NR
Ratio males:females	2.40 : 1.84	NR
Median/mean size of tumor (cm)	1.98 – 3.65	NR
Duration of follow-up (months)	21.9 – 43.0	NR
Critical appraisal of studies	Results need to be interpreted with caution: 1) majority data from NRCTs 2) important heterogeneity between the two groups 3) use of different RFA systems and approaches	The review has some limitations: 1) The pooled OR might be an overestimate of the true effect. 2) Due to data constraints quality of life score was not analysed.
<b>Results</b>		
Overall survival rate in % RFA vs. SRS (OR: 95% CI)	1 y: 89.7 vs. 91.3 n.s. (0.84: 0.58, 1.21)  2 y: 79.3 vs. 82.2 n.s. (0.80: 0.50, 1.27)  3 y: 63.5 vs. 74.4 s. (0.56: 0.44, 0.71)  5 y: 41.3 vs. 51.9 s. (0.60: 0.36, 1.01)	1 y: 87.9 vs. 88.6 n.s. (0.94: 0.65, 1.36)  3 y: 62.5 vs. 63.6 n.s. (0.92: 0.56, 1.51)  End of follow-up: 57.4 vs. 60.9 n.s. (0.82: 0.48, 1.39)
Disease-free survival rate in % RFA vs. SRS (OR:95% CI)	1 y: 68.8 vs. 80.3 s. (0.54: 0.35, 0.84)  2 y: 49.6 vs. 74.3 s. (0.34: 0.21, 0.55)  3 y: 34.9 vs. 54.4 s. (0.44: 0.28, 0.68)  5 y: 18.4 vs. 23.8 n.s. (0.64: 0.42, 0.99)	NR



Author, year, reference number	Zhou 2010 [22]	Liu 2010 [6]
<b>Recurrence rate in % RFA vs. SRS (OR: 95% CI)</b>	Local: 19.0 vs. 4.2 s. (4.50: 2.45, 8.27)  Distant: 39.6 vs. 38.8 n.s. (1.16: 0.83, 1.61)	1 y: 20.6 vs. 20.9 n.s. (0.96: 0.69, 1.33)  3 y: 59.4 vs. 60.4 n.s. (1.19: 0.63, 2.27)  End of follow-up: 66.7 vs. 52.9 s. (1.73: 1.04, 2.87)
<b>Morbidity in % RFA vs. SRS (OR: 95% CI)</b>	9.6 vs. 32.5 s. (0.29:0.13, 0.65)	NR
<b>Mortality in % RFA vs. SRS (OR: 95% CI)</b>	0.1 vs. 0.8 n.s. (0.36: 0.10, 1.27)	NR
<b>Conclusion of review authors</b>	SRS was superior to RFA in the treatment of pts with small HCC eligible for surgical treatment, particularly for tumors >3 cm. However, the findings need to be interpreted carefully due to the low level of evidence. Further RCTs are needed to define the value of SRS and RFA for small HCC, even for tumors ≤3 cm.	RFA did not decrease the number of overall recurrences and had no effect on survival when compared with SRS in a selected group of pts.

Tabelle 4.1-2: Patient characteristics in studies of radiofrequency ablation vs. surgical resection in hepatocellular carcinoma (\*Expanded version of [20])

Author, year Country	Population	Treatment	N	Tumor Size (cm)	TN	Age Mean (SD or range)	Sex, Male, n (%)
Randomised controlled trials							
Huang* (2010) [25]; CN	Single HCC $\leq 5$ cm or up to 3 nodules each $< 3$ cm; no extrahepatic metastasis or obvious vascular invasion; liver function Child-Pugh class A or B; no previous or simultaneous malignancies; ICG-R15 $< 20\%$ ; no previous treatment of HCC.	PRFA	115	$\leq 3$ : 57 $> 3$ : 27	73%SG	56.57 (14.30)	79 (69)
		SRS	115	$\leq 3$ : 45 $> 3$ : 44	77%SG	55.91 (12.68)	85 (74)
Chen (2006)†; CN	Solitary HCC, no metastasis; TS $\leq 5$ cm; Child-Pugh class A; good liver function; no previous treatment.	PRFA	90	$\leq 3$ : 52%; 3.1-5: 48%	1	51.9 (11.2)	56 (79)
		SRS	90	$\leq 3$ : 47%; 3.1-5: 53%	1	49.4 (10.9)	75 (83)
Comparative cohort studies							
Guo* (2010) [27]; CN	HCC; TN $\leq 3$ ; TS $< 5$ cm; no extrahepatic metastases; no radiologic evidence of invasion into major portal/hepatic veins; liver function Child-Pugh class A or B with no history of encephalopathy, ascites, refractory to diuretics or variceal bleeding; no previous treatment.	PRFA	86	Median: 3.2 $\leq 3$ : 42 3.1-5: 44	0%SG	52.5 (26.0-80.0)	63 (73)
		SRS	73	Median: 3.5 $\leq 3$ : 30 3.1-5: 43	0%SG	50.0 (17.0-68.0)	57 (78)
Guglielmi (2008); IT	HCC; TS $< 6$ cm; TN $\leq 3$ ; Child-Pugh class A and single HCC considered for surgery; Child-Pugh class B and multiple HCC considered for PFRA; 76% and 59% of pts with Child-Pugh class A in SRS and PRFA group.	PRFA	109	$\leq 3$ : 34%; 3-6: 66%	60% SG	65% $> 65y$	88 (81)
		SRS	91	$\leq 3$ : 30%; 3-6: 70%	76%SG	48% $> 65y$	73 (80)
Hasegawa (2008); JP	HCC; TS $\leq 3$ cm; TN $\leq 3$ ; Child-Pugh class A or B; 2,570 of 2,875 (90%) and 2,288 of 3,022 (76%) with Child-Pugh class A in SRS and PRFA groups, respectively; a database from national survey of 795 institutions.	PRFA	3,022	2.0 (1.0, 3.0)‡	72%SG	69 (52,80)‡	1,937 (64)
		SRS	2,857	2.2 (1.2, 3.0)‡	84%SG	67 (48,77)‡	2,114 (74)
Takahashi (2007); JP	Naïve HCC; Child-Pugh class A; 47 of 171 receiving TACE before PRFA, 124 of 171 pts treated by PRFA alone; no information on criteria for treatment with SRS or PRFA.	PRFA	171	2.1 (0.7-4.8)#	73%SG	69 (44-84)#	120 (70)
		SRS	53	2.5 (1-5)#	77%SG	66 (41-80)#	39 (74)
Lupo (2007); IT	Single HCC; TS 3-5 cm; Child-Pugh class A or B; no previous treatment for HCC; criteria for choosing PRFA: a localization of the tumor requiring too much parenchymal loss with SRS or patient's refusal of surgery; in PRFA: Child-Pugh class A of 73%; in SRS: Child-Pugh class A of 67%.	PRFA	60	Median: 3.7	1	68 (42-85)#	47 (78)
		SRS	42	Median: 4.0	1	67 (28-80)#	33 (79)
Cho (2005); KR	HCC; TS $< 5$ cm; TN $\leq 3$ ; Child-Pugh class A; no evidence of extrahepatic metastasis; no information on criteria for treatment with PRFA or SRA.	PRFA	99	3.1 $\pm$ 0.8	NA	58	76 (77)
		SRS	61	3.4 $\pm$ 1.0	NA	57	48 (79)
Hong (2005); KR	Single HCC; Pts with liver cirrhosis whose Child-Pugh score is 5 (Class A) or without cirrhosis; TS $\leq 4$ cm; no previous treatment of HCC; reasons for undergoing PRFA: refusal of surgery or general anaesthesia (33 pts), insufficient postoperative hepatic reserve.	PRFA	55	2.4 $\pm$ 0.6	1	59.1 $\pm$ 9.6	41 (75)
		SRS	93	2.5 $\pm$ 0.8	1	49.2 $\pm$ 9.9	69 (74)

†Intention to treat analysis was conducted. However, for PFRA group, descriptive demographic statistics in Table 1 were based on 71 patients who received PRFA treatment, and excluded 19 patients who withdrew their consent.

‡Median (5<sup>th</sup> percentile, 95<sup>th</sup> percentile).

#Median/mean (range).

Tabelle 4.1-3: Clinical outcomes in studies of radiofrequency ablation vs. surgical resection in hepatocellular carcinoma (\*Expanded version of [20])

Author (Year)	Type of Treatment (N)	Survival (%)			P value	DFS (%)			P value	Recurrence (%)			Mortality n (%)	Complications n (%)
		T1	T2	T3		T1	T2	T3		T1	T2	T3		
<b>Randomised controlled trials</b>														
		<b>1 Y</b>	<b>3 Y</b>	<b>4 Y</b>		<b>1 Y</b>	<b>3 Y</b>	<b>4 Y</b>		<b>1Y</b>	<b>2Y</b>	<b>3Y</b>		
Huang* (2010) [25]	PRFA (115)	87	70	66	P=0.001	82	46	34	P=0.017	17	38	50	0 (0)	NA
	SRS (115)	98	92	83		85	61	55		12	23	34	0 (0)	NA
Chen (2006)#	PRFA (90)	94	69	66	P>0.05	91	60	48	P>0.05	9	19	23	0 (0)	3 (4.2)
	SRS (90)	93	73	64		87	70	52		11	18	25	1 (1.1)	50 (55)
<b>Comparative cohort studies</b>														
		<b>1 Y</b>	<b>3 Y</b>	<b>5 Y</b>		<b>1 Y</b>	<b>3 Y</b>	<b>5 Y</b>		<b>1Y</b>	<b>2Y</b>	<b>3Y</b>		
Guo* (2010) [27]	PRFA (86)	94	64	21	P=0.02	29	3	0	P≤0.001	NA	NA	NA	0 (0)	7 (8.1)
	SRS (73)	92	69	44		62	34	4		NA	NA	NA	0 (0)	14 (19.2)
Guglielmi (2008)‡	PRFA (109)	83	42	20	P=0.01	60	22	22	P=0.001	NA	NA	NA	0 (0)	11 (10)
	SRS (91)	84	64	48		83	56	27		NA	NA	NA	0 (0)	33 (36)
		<b>1 Y</b>	<b>2 Y</b>							<b>1 Y</b>	<b>2 Y</b>			
Hasegawa (2008)	PRFA (3,022)	99	93		P>0.05	NA	NA	NA		26	55		NA	NA
	SRS (2,857)	98	95			NA	NA	NA		17	36		NA	NA
		<b>1 Y</b>	<b>3 Y</b>	<b>5Y</b>						<b>1 Y</b>	<b>3 Y</b>	<b>5Y</b>		
Takahashi (2007)	PRFA(171)	99*	90*	77	P>0.05	Median DFS: 23 months			P=0.012	26	68	85	NA	NA
	SRS (53)	96*	81*	70		Median DFS: 25 months				20	49	73	NA	NA
		<b>1Y</b>	<b>3Y</b>	<b>5Y</b>		<b>1Y</b>	<b>3Y</b>	<b>5Y</b>						
Lupo (2007)	PRFA (60)	96	53	32	P>0.05	68	18	0	P>0.05	NA	NA	NA	0 (0)	6 (10)
	SRS (42)	91	57	43		74	35	14		NA	NA	NA	1 (2.4)	7 (17)
		<b>1Y</b>	<b>2Y</b>	<b>3Y</b>		<b>1Y</b>	<b>2Y</b>	<b>3Y</b>		<b>1Y</b>	<b>2Y</b>	<b>&gt;2Y</b>		
Cho (2005)	PRFA (99)	96	87	80	P>0.05	73	51	31	P>0.05	24	40	46	0 (0)	4 (6.5)
	SRS (61)	98	87	77		72	51	37		26	38	43	0 (0)	5 (5.0)
		<b>1Y</b>	<b>2Y</b>	<b>3Y</b>		<b>1Y</b>	<b>2Y</b>	<b>3Y</b>		<b>1Y</b>	<b>2Y</b>	<b>3Y</b>		
Hong (2005)	PRFA (55)	100	88*	73	P>0.05	74	57	40	P>0.05	26*	45*	58	NA	NA
	SRS (93)	98	92*	84		76	63	55		24*	43*	45	NA	NA

#Originally, this paper was published in Chinese in 2005. Thereafter, authors added additional patients and republished the paper including all patients in 2006. However, the 2006 article did not report recurrence rates, so we derived these from the 2005 study.

\*Estimated value, extracted from the graphs of the articles.

‡in PRFA group, 89 out of 109 with complete necrosis were included in disease-free survival analysis.

## 4.1.2 Kolorektale Lebermetastasen

**3 SR** Insgesamt konnten drei systematische Reviews [23, 24, 26] identifiziert werden, welche entweder die Radiofrequenzablation zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen mit der chirurgischen Resektion verglichen [24, 26] oder unkontrollierte Studien zur Radiofrequenzablation bei kolorektalen Lebermetastasen zusammenfassten [23, 24].

### Radiofrequenzablation vs. chirurgische Resektion

**2 SR : 1 SR konnte keine Studien identifizieren, somit stammt Evidenz aus 1 SR**

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden zwei systematische Reviews [24, 26] identifiziert, wobei ein systematischer Review [26] aufgrund seiner strikten Einschlusskriterien keine entsprechenden Studien finden konnte, sodass nachfolgend dargestellte Ergebnisse aus nur einem systematischen Review [24] stammen. Die Darstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 4.1-4.

#### Wirksamkeit

**1 SR (5 NRCT): 433 PatientInnen (132 vs. 301)  
TumorgroÙe 2-4 cm**

Ein systematischer Review [24] schloss fünf nicht-randomisierte kontrollierte Studien ein, in denen insgesamt 433 PatientInnen mit einer durchschnittlichen TumorgroÙe von 2-4 cm behandelt wurden, davon 132 mittels RFA und 301 mittels chirurgischer Resektion. Es wurden keine Angaben zur Alters- oder Geschlechtsverteilung gemacht. Der Nachuntersuchungszeitraum wurde mit 17-68 Monaten angegeben [24].

**5-Jahres-Überlebensrate: RFA 19-27 Monate vs. SRS 48-71 Monate**

Die *Gesamtüberlebensrate* nach drei Jahren wurde in einer (chirurgische Resektion) bzw. zwei (RFA) Studie(n) angegeben und betrug 28-53 Monate nach RFA und 55 Monate nach chirurgischer Resektion. Die Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren wurde in drei (RFA) bzw. vier Studien (chirurgische Resektion) angegeben und betrug 19-27 Monate nach RFA und 48-71 Monate nach chirurgischer Resektion.

**krankheitsfreies Überleben: ?**

Angaben zur *krankheitsfreien Überlebensrate* wurden nicht gemacht.

**Rezidivrate : höher nach RFA als nach SRS**

Die lokale *Rezidivrate* wurde in allen Studien erhoben und variierte nach RFA zwischen 12% und 37% und nach chirurgischer Resektion zwischen 0% und 10%. Die systemische Rezidivrate wurde in vier (chirurgische Resektion) bzw. fünf (RFA) Studien angegeben und betrug 41-72% nach RFA und 39-60% nach chirurgischer Resektion.

#### Sicherheit

**Sicherheit: ?**

Zur *Morbidität* und *Mortalität* wurden keine Angaben gemacht [24].

### Single-arm Radiofrequenzablation

**2 SR (Fallserien)**

Tabelle 4.1-5 zeigt die Ergebnisse von zwei systematischen Reviews [23, 24], welche Informationen von unkontrollierten Fallserien zur Radiofrequenzablation bei kolorektalen Lebermetastasen zusammenfassten.

### Wirksamkeit

Zwei systematische Reviews [23, 24] inkludierten insgesamt 55 Fallserien. In einer Übersichtsarbeit [24] wurden 875 PatientInnen in neun Fallserien inkludiert, während die zweite systematische Übersichtsarbeit [23] zur Anzahl der PatientInnen in den 46 eingeschlossenen Studien keine Angaben machte. Angaben bezüglich des Alters der PatientInnen sowie der Geschlechtsverteilung fehlten in beiden Arbeiten [23, 24]. Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 1-6 cm, der Nachuntersuchungszeitraum erstreckte sich über 6-38 Monate.

**55 Fallserien**

**Tumorgöße 1-6 cm**

Die *Gesamtüberlebensrate* nach einem bzw. zwei Jahren wurde in einem systematischen Review angegeben und betrug 73-96% bzw. 51-80% [23]. Die Gesamtüberlebensrate nach drei, vier und fünf Jahren lag zwischen 25-68%, 26-38% und 17-54%, wobei die Anzahl der herangezogenen Studien in den beiden systematischen Reviews stark variierte [23, 24].

**5-Jahres-  
Überlebensrate: 17-54%**

Die *krankheitsfreie Überlebensrate* wurde in einer Übersichtsarbeit beschrieben und lag zwischen 22% und 90% nach 9-36 Monaten [23].

**Krankheitsfreies  
Überleben: 22-90%**

Die *Gesamtrezidivrate* wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit mit 8-63% angegeben [23]. Die lokale Rezidivrate wurde in beiden systematischen Reviews berichtet und machte 6-42% aus [23, 24], während die systemische Rezidivrate in einer Übersichtsarbeit 43-89% betrug [24].

**Rezidivrate: 8-63%**

### Sicherheit

Zur *Morbidität* und *Mortalität* lieferten beide Studien keine Ergebnisse [23, 24].

**Sicherheit: ?**

Tabelle 4.1-4: Overview of included systematic reviews: Radiofrequency ablation vs. resection in colorectal liver metastases patients

Author, year, reference number	Gurusamy 2010 [26]	Stang 2009 [24]
Country	UK	DE
Funding	NR	NR
Indication	CRLM	CRLM
Intervention	RFA	RFA
Comparator	SRS	SRS
Study design	Systematic Review	Systematic Review
Search details	The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Science citation Index Expanded, LILACS	Medline
Time span	until September 2009	until August 2008
Search terms/inclusion criteria	only RCTs comparing liver resection versus other treatments (RFA) for hepatic node positive pts with CRLM	'colorectal neoplasms' AND 'liver neoplasms' AND 'radiofrequency ablation' AND 'survival' OR 'treatment outcome'
Total number of included studies	0	5
SR	0	0
RCT	0	0
NRCT	0	5
Case-series	0	0
Number of pts	NR	433 (132 RFA, 301 SRS)
Age of pts (yrs)	NR	NR
Ratio males:females	NR	NR
Median/mean size of tumor (cm)	NR	2.0 – 4.0
Duration of follow-up (months)	NR	17 – 68
Critical appraisal of studies by review authors	We were unable to identify any RCT fulfilling the inclusion criteria of this review. We were also unable to identify any quasi-randomised or cohort studies, which could meaningfully answer this important issue.	Factors that determine resectability include comorbidity, disease extent, response to chemotherapy and hepatic reserve. The definition of what constitutes resectability varies largely between analysed studies and depends on the opinion and experience of the respective centre.
<b>Results</b>		
Overall survival rate in % RFA vs. SRS	NR	3 y: 28 – 53 (across 2 studies) vs. 55 (in 1 study) 5 y: 19 – 27 (across 3 studies) vs. 48 – 71 (across 4 studies)
Disease-free survival rate in % RFA vs. SRS	NR	NR
Recurrence rate in % RFA vs. SRS	NR	Local: 12 – 37 vs. 0 – 9.5 (across 5 studies) Systemic: 41 – 72 (across 5 studies) vs. 39 – 60 (across 4 studies; 1 NR)
Morbidity in % RFA vs. SRS	NR	NR
Mortality in % RFA vs. SRS	NR	NR
Conclusion by review authors	There is no evidence in the literature to assess the role of surgery versus other treatments for patients with CRLM with hepatic node involvement. High quality RCTs are feasible and necessary to determine the optimal management of pts with CRLM with hepatic node involvement.	Our findings support that RFA prolongs time without toxicity and survival as an adjunct to hepatectomy and/or chemotherapy in well-selected pts but not as an alternative to resection.

Tabelle 4.1-5: Overview of included systematic reviews: Single-arm radiofrequency ablation in colorectal liver metastases patients

Author, year, reference number	Wong 2010 [23]	Stang 2009 [24]
Country	US	DE
Funding	None (2 authors had a consultant or advisory role, 2 authors received honoraria)	NR
Indication	CRLM	CRLM
Intervention	RFA	RFA
Comparator	none	none
Study design	Clinical Evidence Review	Systematic Review
Search details	Medline, preMedline, Cochrane Collaboration Library, National Cancer Institute's Physician Data Query database of clinical trials, National Library of Medicine's ClinicalTrials.gov database	Medline
Time span	January 1996 – April 2007	up to August 2008
Search terms/inclusion criteria	(catheter ablation, radiofrequency ablation, RFA, electro-coagulation, colorectal neoplasm, colonic neoplasm, sigmoid neoplasm, rectal neoplasm, liver neoplasm, cancer, tumor, malignancy, carcinoma, and adenocarcinoma) in English and human patients	'colorectal neoplasms' AND 'liver neoplasms' AND 'radiofrequency ablation' AND 'survival' OR 'treatment outcome'
Total number of included studies	46	9
SR	0	0
RCT	0	0
NRCT	0	0
Case-series	46	9
Number of pts	NR	875
Age of pts (yrs)	NR	NR
Ratio males:females (%)	NR	NR
Median/mean size of tumor (cm)	1.0 – 5.6	2.2 – 3.9
Duration of follow-up (months)	6 – 33	18 – 38
Critical appraisal of studies by review authors	The heterogeneity of the literature and the limited scope of most of the studies impeded the ability of the authors to develop evidence-based recommendations.	NR
<b>Results</b>		
Overall survival rate in %	1 y: 72.5 – 96 (across 13 studies; 14 NR) 2 y: 50.2 – 80 (across 8 studies; 14 NR) 3 y: 25.1 – 68 (across 10 studies; 14 NR) 4 y: 38 (in 1 study; 14 NR) 5 y: 17 – 31 (across 3 studies; 14 NR)	3 y: 36 – 68 (across 2 studies) 4 y: 26 (in 1 study) 5 y: 18.4 – 54 (across 7 studies)
Disease-free survival rate in %	22 – 90 at 9 – 36 months (across 12 studies; 17 NR)	NR
Recurrence rate in %	Local: 6 – 40 (across 24 studies; 5 NR) Overall: 7.7 – 63.4 (across 12 studies; 17 NR)	Local: 9 – 42 (across 7 studies; 2 NR) Systemic: 43 – 89 (across 7 studies; 2 NR)
Morbidity in %	NR	NR
Mortality in %	NR	NR
Conclusion by review authors	There is a compelling need for more research to determine the efficacy and utility of RFA to increase local recurrence-free, progression-free, and disease-free survival as well as OS for pts with CRLM. Clinical trials have established that SRS can improve OS for pts with resectable CRLM.	RFA offers a complementary option for local treatment of limited CRLM. There is no data to support RFA as an alternative treatment option in surgical candidates with resectable CRLM. However, there is data supportive of RFA as a useful adjunct to surgery and chemotherapy in well-selected pts with unresectable CRLM. Until the clinical benefits are verified in RCTs, the use of RFA for an individual patient should be decided within a multidisciplinary tumorboard.





## 5. Diskussion

Das primäre HCC entsteht bei der überwiegenden Mehrheit der PatientInnen auf dem Boden einer zirrhotischen Leber als Folge unterschiedlicher Grunderkrankungen und betrifft mehr Männer als Frauen. Häufiger treten jedoch sekundäre Leberkarzinome auf und hier vor allem Metastasen kolorektaler Karzinome. Die Lebertransplantation gilt als einzig wirklich kurative Therapieoption und wird – ausser bei der nicht-zirrhotischen Leber – als Therapie der ersten Wahl angesehen, welche jedoch aufgrund des Mangels an Transplantaten nicht routinemäßig eingesetzt werden kann. Somit gilt die chirurgische Resektion in der Behandlung von Leberkarzinomen weiterhin als Goldstandard. Diese ist jedoch limitiert durch die oftmals bestehende Leberzirrhose mit der Gefahr eines postoperativen Leberversagens bei zu geringem Restlebervolumen. Daher kommen auch zunehmend alternative Methoden, wie die RFA, zur Anwendung. Dabei wird die RFA nicht nur zur Behandlung inoperabler Leberkarzinome herangezogen, sondern zunehmend auch als Alternative zur Behandlung primär resektabler Leberkarzinome angesehen. Man erhofft sich durch diese Methode eine geringere Invasivität der Behandlung verbunden mit einer geringeren interventions-assoziierten Mortalität und Morbidität sowie schnelleren Rekonvaleszenz und nicht zuletzt eine kostengünstigere Alternative zur chirurgischen Resektion.

Da ein systematischer Review aus Kanada mit identischer Fragestellung aus dem Jahr 2009 vorlag [20], wurde für die vorliegende Übersichtsarbeit die Literatursuche auf die letzten drei Jahre (Jänner 2009 - Juni 2011) einschränkt. Die zusätzlichen acht identifizierten Studien [6, 20, 22-27] wurden in den Jahren 2009 und 2010 publiziert und sind sechs systematische Reviews respektive Meta-Analysen sowie zwei kontrollierte klinische Studien. Davon stammen vier aus Asien [6, 22, 25, 27], zwei aus Europa [24, 28] und zwei aus Nordamerika [20, 23]. Die Finanzierung der Studien verbleibt in den meisten Fällen unklar, nur eine Studie berichtete über die Sponsoren [27], während eine zweite Studie angab, keine finanzielle Zuwendung erhalten zu haben, wobei zwei AutorInnen jedoch ein Honorar eines RFA-Geräteherstellers erhielten [23].

Während zur Wirksamkeit und Sicherheit der RFA im Vergleich zur chirurgischen Resektion bei HCC Informationen aus fünf Studien herangezogen wurden [6, 20, 22, 25, 27], stammten Daten zur Wirksamkeit der RFA im Vergleich zur Chirurgie bei CRLM aus insgesamt drei Studien [23, 24, 26], wobei es sich bei einer Studie um einen systematischen Review ausschließlich von Fallserien handelte [23].

Zur Behandlung des HCC liegen bisher insgesamt nur zwei randomisierte kontrollierte Studien vor, welche die RFA im Vergleich zur chirurgischen Resektion untersuchten [[25], Chen (2006) (zitiert in [20, 22]), meist wurden nicht-randomisierte kontrollierte Studien – prospektiv oder retrospektiv - durchgeführt. Die vorhandenen systematischen Reviews und Meta-Analysen [6, 20, 22] stützen sich somit größtenteils auf Evidenz aus nicht-randomisierten kontrollierten Studien.

**HCC**

- zirrhotische Leber

- häufiger Männer

**LT: Therapie der ersten Wahl, aber nicht routinemäßig einsetzbar**

**SRS: Goldstandard, aber limitiert durch Zirrhose**

**RFA: als Alternative, aber auch für resektable Leberkarzinome**

**Ca: SR aus dem Jahr 2009**

**zusätzlich 8 Studien identifiziert: publiziert 2009 und 2010**

**Finanzierung meist unklar**

**Wirksamkeit und Sicherheit der RFA:**

**5 Studien für HCC**

**3 Studien für CRLM**

**HCC: bisher nur 2 RCT, daher stammt Evidenz in SR und MA meist aus NRCT**

<p><b>CRLM: 5 NRCT...</b>  <b>...vergleichen SRS</b>  <b>resektabler CRLM vs.</b>  <b>RFA nicht-resektabler</b>  <b>CRLM</b></p>	<p>Zur Wirksamkeit der RFA bei CRLM liegen bisher fünf nicht-randomisierte kontrollierte Studien (zitiert in [24]) vor, wobei diese zwei verschiedene PatientInnenpopulationen miteinander vergleichen, nämlich die chirurgische Resektion resektabler CRLM mit der RFA nicht-resektabler CRLM. Weiters bestehen eine Vielzahl von unkontrollierten Fallserien, wobei die Anzahl der in den publizierten systematischen Reviews inkludierten Fallserien erheblich schwankte [23, 24]. Zur Mortalität und Morbidität der RFA bei CRLM liegt keine Evidenz vor, weder aus kontrollierten Studien (im Vergleich zur chirurgischen Resektion), noch aus Fallserien.</p>
<p><b>China: hohe HCC</b>  <b>Inzidenz, relevante</b>  <b>Studien?</b></p>	<p>Aufgrund der hohen Inzidenz des mit Hepatitis B-Infektion assoziierten HCC in China besteht die Möglichkeit, dass es weitere relevante Studien zu diesem Thema gibt, welche aufgrund der Sprachbarriere nicht identifiziert/ eingeschlossen werden konnten.</p>
<p><b>kontroversielle</b>  <b>Ergebnisse aufgrund</b>  <b>von Unterschieden in:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Altersverteilung</li> <li>- Schwere der Grunderkrankung</li> <li>- Populationen</li> <li>- RFA-Systemen und – Protokollen</li> <li>- Vor-, Begleit-, Nachbehandlungen</li> <li>- Qualität der Behandlung</li> <li>- Endpunkten</li> <li>-Nachbeobachtungszeiträumen</li> </ul>	<p>Die in dieser systematischen Übersichtsarbeit dargestellten – variierenden bzw. teilweise kontroversiellen - Ergebnisse könnten durch mehrere Faktoren bedingt sein. Die Altersverteilung der PatientInnen in den inkludierten Studien schwankte beträchtlich oder wurde nicht angegeben. Ebenso variierte die Schwere der Grunderkrankung (Anzahl der Tumorknoten, Tumorgröße, Child-Pugh class), Informationen über Begleiterkrankungen fehlten häufig. Somit verbleibt unklar, ob sich chirurgische PatientInnen und RFA-PatientInnen in den Primärstudien hinsichtlich demografischer bzw. krankheitsspezifischer Charakteristika unterscheiden. In einigen Studien wurden unterschiedliche Populationen miteinander verglichen, nämlich primär resektable versus nicht-resektable Tumore. Es bestanden Abweichungen der verwendeten RFA-Systeme, RFA-Protokolle (unterschiedliche Zugangswege (perkutan, laparoskopisch, offen), verschiedene Applikatoren) und der neoadjuvanten/ adjuvanten Behandlungen bzw. Nachbehandlungen. Die Qualität der Behandlung (Vorhandensein von standardisierten Behandlungsprotokollen, Erfahrung des Operateurs/ der Operateurin) könnte ebenso einen Einfluss auf die Resultate gehabt haben. Die unterschiedlich langen Nachbeobachtungsphasen erschweren den Vergleich der Endpunkte. Diese wiederum wurden in den verschiedenen Studien unterschiedlich definiert und gemessen.</p>

Zusammenfassend indiziert die limitierte Evidenz, dass die chirurgische Resektion der Radiofrequenzablation bei der Behandlung des HCC im Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebensrate, die krankheitsfreie Überlebensrate nach 1-5 Jahren sowie der (lokalen) Rezidivrate überlegen zu sein scheint. Im Gegensatz dazu scheint die RFA der Chirurgie hinsichtlich interventions-assoziiertes Mortalität (tendenziell) sowie Gesamtkomplikationsrate überlegen zu sein. Weiters gibt es Hinweise, dass die chirurgische Resektion der RFA bei der Behandlung von CRLM im Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebensrate sowie die lokale und systemische Rezidivrate überlegen ist, wobei zu bedenken ist, dass hier PatientInnen mit resektablen Tumoren (chirurgische Resektion) mit PatientInnen mit nicht-resektablen Tumoren (RFA) verglichen wurden. Hinsichtlich der interventions-assoziierten Mortalität und Morbidität der RFA-Behandlung von CRLM, einerseits im Vergleich zur chirurgischen Resektion und andererseits in Fallserien, fehlt jegliche Evidenz. Daher kann bezüglich Sicherheit der RFA-Behandlung von CRLM keine Aussage getroffen werden.

**HCC:**

- **SRS besser als RFA: 5-J-Überlebensrate, krankheitsfreie Überlebensrate, Rezidivrate**

- **RFA besser als SRS: interventions-assoziierte Mortalität und Gesamtkomplikationen**

**CRLM:**

- **SRS besser als RFA: 5-J-Überlebensrate, Rezidivrate**

- **Mortalität und Morbidität: keine Evidenz**



## 6. Schlussfolgerung

Die vorliegende Evidenz indiziert, dass die chirurgische Resektion zur Behandlung von Leberkarzinomen (HCC und CRLM) im Hinblick auf die Überlebensrate sowie Rezidivhäufigkeit wirksamer zu sein scheint als die RFA, die RFA bei der Behandlung des HCC jedoch mit geringerer interventions-assoziiertes Mortalität und Morbidität vergesellschaftet ist. Im Hinblick auf Sicherheit der RFA zur Therapie von CRLM fehlt jegliche Evidenz.

**SRS bei HCC und CRLM  
wirksamer**

**RFA bei HCC sicherer**



## 7. Literaturverzeichnis

- [1] European Cancer Observatory. Cancer fact sheets - liver. 2008 [cited 2011 September 13]; Available from: <http://eu-cancer.iarc.fr/cancer-7-liver.html,en>
- [2] Kolligs FT, Hoffmann RT, Op Den Winkel M, Bruns CJ, Herrmann K, Jakobs TF, et al. Diagnosis and multimodal therapy for hepatocellular carcinoma. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2010;48(2):274-88.
- [3] Mayo SC, Pawlik TM. Thermal ablative therapies for secondary hepatic malignancies. *Cancer journal (Sudbury, Mass.* 2010 Mar-Apr;16(2):111-7.
- [4] Zielonke N. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich. Wien: Statistik Austria; 2010.
- [5] Aronsohn A, Mohanty SR. Current treatment strategies for hepatocellular carcinoma. *Current Cancer Therapy Reviews*. 2010;6(3):199-206.
- [6] Liu JG, Wang YJ, Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: a meta analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(27):3450-6.
- [7] Giorgio A. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: state of the art and future perspectives. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. 2010 Jan;5(1):69-76.
- [8] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-9.
- [9] Asmis T, Balaa F, Scully L, Papadatos D, Marginean C, Fasih N, et al. Diagnosis and management of hepatocellular carcinoma: Results of a consensus meeting of the Ottawa hospital cancer centre. *Current Oncology*. 2010;17(2):6-12.
- [10] Cha CH, Saif MW, Yamane BH, Weber SM. Hepatocellular Carcinoma: Current Management. *Current Problems in Surgery*. 2010;47(1):10-67.
- [11] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *Journal of hepatology*. 2008;48 Suppl 1:S20-37.
- [12] Ito K, Govindarajan A, Ito H, Fong Y. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. *Cancer Journal*. 2010 Mar-Apr;16(2):103-10.
- [13] Bangard C. [Radiofrequency of the liver - an update]. *Rofo*. 2011 Aug;183(8):704-13.
- [14] Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, Brown KT, Solomon SB, Covey AM, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Jun;22(6):755-61.
- [15] Ritz J-P, Buhr HJ. Grenzen und Perspektiven ablativer Verfahren bei Lebertumoren. *Viszeralchirurgie*. 2004;39:129-37.
- [16] Stippel DL. [Percutaneous, laparoscopic and open surgical radiofrequency ablation of malignant liver lesions]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2007 Aug;132(4):293-9.
- [17] Junginger T, Kneist W, Dunschede F, von Langsdorff C, Seifert J, Kanzler S. [Liver metastases of colorectal carcinoma--how often can

- be operated upon?]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2007 Aug;132(4):281-6.
- [18] Rhim H, Lim HK. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Pros and cons. *Gut and Liver*. 2010;4(SUPPL. 1):S113-S8.
- [19] Jarnagin WR. Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation. *Annals of Surgical Oncology*. 2010 May;17(5):1226-33.
- [20] Xie X, Dendukuri N, McGregor M. Percutaneous radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) 2009.
- [21] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Wien: Ludwig Boltzmann Insitut für Health Technology Assessment; 2007.
- [22] Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology*. 2010;10:78.
- [23] Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jan 20;28(3):493-508.
- [24] Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *European Journal of Cancer*. 2009;45(10):1748-56.
- [25] Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Annals of Surgery*. 2010 Dec;252(6):903-12.
- [26] Gurusamy Kurinchi S, Ramamoorthy R, Imber C, Davidson Brian R. Surgical resection versus non-surgical treatment for hepatic node positive patients with colorectal liver metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. 2010;Issue 1.
- [27] Guo W-X, Zhai B, Lai ECH, Li N, Shi J, Lau W-Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for multicentric small hepatocellular carcinomas: a nonrandomized comparative study. *World Journal of Surgery*. 2010 Nov;34(11):2671-6.
- [28] Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Imber C, Davidson BR. Surgical resection versus non-surgical treatment for hepatic node positive patients with colorectal liver metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1):CD006797.
- [29] Liu Z, Zhou Y, Zhang P, Qin H. Meta-analysis of the therapeutic effect of hepatectomy versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*. 2010;20(3):130-40.



# Appendix

## Appendix 1: Medline Suchstrategie am 7.Juni 2011

1	exp Liver Neoplasms/ (108673)
2	(liver adj3 cancer*).mp. (11754)
3	hepatic neoplasm*.mp. (569)
4	hepatic cancer*.mp. (700)
5	(liver adj3 carcinoma*).mp. (4861)
6	exp Carcinoma, Hepatocellular/ (48456)
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (113580)
8	(radiofrequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (9481)
9	(radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (636)
10	exp Catheter Ablation/ (16038)
11	8 or 9 or 10 (18496)
12	7 and 11 (2612)
13	limit 12 to yr="2009 -Current" (628)
14	exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomized adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (934884)
15	13 and 14 (108)

## Appendix 2: Embase Suchstrategie am 7.Juni 2011

#18.	#17 AND ([english]/lim OR [german]/lim)	235
#17.	#15 AND [15-1-2009]/sd AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	249
#16.	#15 AND [15-1-2009]/sd	1,734
#15.	#10 AND #14	4,510
#14.	#11 OR #12 OR #13	26,560
#13.	'catheter ablation'/exp	15,685
#12.	'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*)	839
#11.	radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*)	17,005

#10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	152,863
#9.	'hepatocellular carcinomas'	4,981
#8.	'hepatocellular carcinoma'	44,470
#7.	'liver cell carcinoma'/exp	65,308
#6.	'hepatic neoplasms'	546
#5.	'hepatic neoplasm'	186
#4.	liver NEAR/4 cancer*	122,774
#3.	'liver neoplasms'	2,703
#2.	'liver neoplasm'	604
#1.	'liver tumor'/exp	140,232

*Appendix 3: Cochrane Suchstrategie am 8.Juni 2011*

#1	MeSH descriptor Liver Neoplasms explode all trees
#2	liver NEAR cancer*
#3	hepatic neoplasm*
#4	hepatic cancer*
#5	liver NEAR carcinoma*
#6	MeSH descriptor Carcinoma, Hepatocellular explode all trees
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
#8	radiofrequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*)
#9	radio-frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*)
#10	radio frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*)
#11	MeSH descriptor Catheter Ablation explode all trees
#12	(#8 OR #9 OR #10 OR #11)
#13	(#7 AND #12), from 2009 to 2011

*Appendix 4: CRD Suchstrategie am 7.Juni 2011*

1	MeSH DESCRIPTOR Liver Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	liver NEAR cancer*
3	(hepatic neoplasm*)
4	(hepatic cancer*)
5	(liver NEAR carcinoma*)
6	MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Hepatocellular EXPLODE ALL TREES
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(radiofrequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*))
9	(radio-frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*))
10	MeSH DESCRIPTOR Catheter Ablation EXPLODE ALL TREES
11	#8 OR #9 OR #10
12	(#7 AND #11) WHERE PD FROM 15/01/2009 TO 07/06/2011

*Appendix 5: Appraisal of the quality of included systematic reviews and meta-analysis: Radiofrequency ablation vs. surgical resection in hepatocellular carcinoma patients*

Author, year, reference number	MA Zhou 2010 [22]	MA Liu 2010 [29]	SR Gurusamy 2010 [26]	SR Stang 2009 [24]
Did the review ask a focussed research question that incorporated the elements of the PICO (population, intervention, comparator, outcome)?	yes	no	yes	no
Were the inclusion and exclusion criteria of included studies clearly stated?	yes	yes	yes	yes
Did the review use a clear and comprehensive search strategy?	yes	yes	yes	yes
Did the review assess the validity of included studies, including a statement of validity criteria used?	yes	no	yes	no
Was the analysis or synthesis of the results appropriate?	yes	no	yes	no
Did the review include a summary of its main results, including a discussion of its strengths and limitations?	yes	yes	yes	yes

*Appendix 6: Appraisal of the quality of included systematic reviews: Single-arm radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma patients*

Author, year, reference number	SR Wong 2010 [23]	SR Stang 2009 [24]
Did the review ask a focussed research question that incorporated the elements of the PICO (population, intervention, comparator, outcome)?	no	no
Were the inclusion and exclusion criteria of included studies clearly stated?	yes	yes
Did the review use a clear and comprehensive search strategy?	no	yes
Did the review assess the validity of included studies, including a statement of validity criteria used?	no	no
Was the analysis or synthesis of the results appropriate?	no	no
Did the review include a summary of its main results, including a discussion of its strengths and limitations?	yes	yes

*Appendix 7: Appraisal of the quality of included randomised controlled trials and non-randomised controlled trials: Radiofrequency ablation vs. surgical resection in hepatocellular carcinoma patients*

<b>Author, year, reference number</b>	<b>Guo 2010 [27]</b>	<b>Huang 2010 [25]</b>
Were the objectives of the study clearly defined?	yes	yes
Were the inclusion and exclusion criteria clearly described?	yes	yes
Was there a clear description of the interventions used?	yes	yes
Were the characteristics of patients included in the study clearly described?	yes	yes
Were patients randomly assigned to intervention groups, and if so was the method of randomisation described?	no	yes
Was the randomised assignment of patients to intervention groups concealed from both patients and staff administering the study until recruitment was complete?	no	no
Was there an attempt made to blind both patients, and staff responsible for measuring outcomes of the intervention, to the interventions patients received?	no	no
Were the number of patients who withdrew or dropped-out of the study reported, and the characteristics of these patients described?	no	yes
Were the main outcomes of interest adequately reported?	yes	yes
Were point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measures?	yes	yes