

Radiofrequenzablation bei Primärtumoren des Gastrointestinaltrakts (Kolorektal- und Pankreaskarzinom)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 58
ISSN-online: 1998-0469

Radiofrequenzablation bei Primärtumoren des Gastrointestinaltrakts (Kolorektal- und Pankreaskarzinom)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2012

Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH
Projektbearbeitung: Dr. med. Christopher Adlbrecht
Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA
Externe Begutachtung: Ao.Univ.Prof.Dr.Christian Müller, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ. Klinik für Innere Medizin III, Allgemeines Krankenhaus Wien
Interne Begutachtung: PD Dr. phil. Claudia Wild

Korrespondenz

Marisa Warmuth, marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at

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

Adlbrecht C, Warmuth M. Radiofrequenzablation bei Primärtumoren des Gastrointestinaltrakts (Kolo-
lorektal- und Pankreaskarzinom). Systematischer Review. Decision Support Dokument Nr. 58; 2012.
Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Require-
ments of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

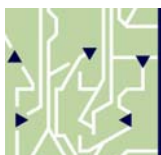
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Ma-
nuscript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskata-
log systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

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

Für den Inhalt verantwortlich:



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

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

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

Decision Support Dokument Nr.: 58
ISSN-online: 1998-0469

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

| | |
|--|----|
| Zusammenfassung | 5 |
| Executive Summary | 6 |
| 1 Technologie/ Verfahren | 7 |
| 1.1 Hintergrund | 7 |
| 1.1.1 Kolorektales Karzinom..... | 7 |
| 1.1.2 Pankreaskarzinom | 8 |
| 1.2 Beschreibung der Leistung | 8 |
| 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel | 11 |
| 1.3.1 Kolorektales Karzinom..... | 11 |
| 1.3.2 Pankreaskarzinom | 11 |
| 1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten | 12 |
| 2 Literatursuche und -auswahl | 15 |
| 2.1 Fragestellung | 15 |
| 2.2 Einschlusskriterien | 15 |
| 2.3 Literatursuche | 16 |
| 2.4 Literatúrauswahl kolorektales Karzinom..... | 17 |
| 2.5 Literatúrauswahl Pankreaskarzinom | 18 |
| 3 Beurteilung der Qualität der Studien..... | 19 |
| 4 Datenextraktion..... | 19 |
| 4.1 Darstellung der Studienergebnisse..... | 19 |
| 4.1.1 Kolorektales Karzinom..... | 19 |
| 4.1.2 Pankreaskarzinom | 19 |
| 5 Qualität der Evidenz | 25 |
| 5.1 Kolorektales Karzinom | 25 |
| 5.2 Pankreaskarzinom | 25 |
| 6 Diskussion..... | 27 |
| 7 Empfehlung..... | 29 |
| 8 Literaturverzeichnis..... | 31 |
| Anhang | 33 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses zum kolorektalen Karzinom (PRISMA Flow Diagram)..... | 17 |
|--|----|

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1.2-1: Übersicht der Hersteller von RFA-Generatoren und Elektroden..... | 10 |
| Tabelle 1.4-1: Preise von Radiofrequenz-Generatoren und Nadeln..... | 13 |
| Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria | 15 |
| Tabelle 4.1-1: Results from case-series of radiofrequency ablation in pancreatic cancer..... | 20 |
| Tabelle 5.2-1: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation in pancreatic cancer | 26 |
| Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage | 29 |

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine relativ neue, perkutan minimal-invasiv, endoskopisch oder auch intraoperativ durchführbare Ablationsmethode, bei der Tumorgewebe durch lokale Applikation von Hitze thermal geschädigt und zerstört wird. In dieser Übersichtsarbeit wurden zwei Indikationen der RFA zur Behandlung von Primärtumoren des Gastrointestinaltrakts untersucht: das kolorektale Karzinom und das Pankreaskarzinom. Generell ist, in Abhängigkeit vom Tumorstadium, die chirurgische Behandlung mit oder ohne Chemotherapie bzw. Strahlentherapie die Therapie der Wahl. Bei PatientInnen in fortgeschrittenem Tumorstadium oder mit schweren Begleiterkrankungen, die eine Operation unmöglich machen, könnte die RFA eine alternative oder ergänzende Behandlungsform darstellen.

Methode

Es wurde eine systematische Literatursuche in mehreren Datenbanken durchgeführt und durch eine (Scopus)-Handsuche ergänzt. Zusätzlich wurden RFA-Hersteller bezüglich weiterer Informationen kontaktiert. Die Literaturauswahl sowie der Studienein- bzw. ausschluß erfolgten durch zwei WissenschaftlerInnen unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Datenextraktion wurde von einer AutorIn durchgeführt und von einer zweiten AutorIn überprüft. In Abwesenheit (randomisierter) kontrollierter Studien wurden als beste verfügbare Evidenz prospektive (unkontrollierte) Fallserien mit einer Mindestzahl von 20 PatientInnen eingeschlossen. Die Qualität der Evidenz wurde anhand von GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Ergebnisse

Zur RFA beim kolorektalen Karzinom wurde keine Studie identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprach.

Zur RFA bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom liegen zwei prospektive Fallserien mit insgesamt 82 PatientInnen im Alter von 65-68 Jahren vor. Es handelte sich um inoperable Pankreaskarzinome mit einer Größe von ca. 3-12 cm. Die Überlebensrate nach RFA betrug 66% nach 1 Jahr und 22% nach 2 Jahren. Die Studien indizieren eine Verbesserung der Schmerzen nach RFA. Die Gesamtkomplikationsrate variierte von 9 bis 30%, die RFA-assoziierten Komplikationen machten 3-12% aus. Eine RFA-assoziierte Mortalität wurde nicht beobachtet.

Schlussfolgerung und Empfehlung

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns der prospektiven Fallserien ist die Qualität der vorliegenden Evidenz gemäß GRADE als sehr niedrig zu bewerten. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung des Pankreaskarzinoms beurteilen zu können. Für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms fehlt jegliche Evidenz. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit daher nicht empfohlen.

RFA: thermale Schädigung bösartiger Tumore des Dick-/Enddarms oder der Bauchspeicheldrüse

systematische Literatursuche in Datenbanken + Handsuche

beste verfügbare Evidenz: prospektive Fallserien

Qualität der Evidenz gemäß GRADE

Kolon/Rektum: keine Evidenz

Pankreas: 2 Fallserien, 82 inoperable Pat., 65-68 J alt

Überleben: 22% nach 2 Jahren

RFA-assoziierte Komplikationen: 3-12%

Pankreas: sehr niedrige Qualität der Evidenz

Kolon/Rektum: keine Evidenz

Executive Summary

Background and research question

RFA: thermal destruction of malignancies of the colon, rectum or pancreas

Radiofrequency ablation (RFA) is a relatively new, percutaneous minimally-invasive, endoscopic or intraoperative ablation method which destroys tumors by local application of heat. This systematic review evaluates two indications of RFA for the treatment of gastrointestinal primary tumors: colorectal cancer and pancreatic cancer. Dependent on the tumor stage, surgery and/or chemotherapy and/or radiotherapy represent the gold-standard of treatment. However, in advanced disease stages and patients with severe comorbidities, these interventions may not be feasible. In these cases, RFA may represent an alternative or complementary treatment option.

Methods

systematic literature search in databases + hand search
best available evidence: prospective case series
quality of evidence according to GRADE

A systematic literature search in various databases was supplemented by a handsearch (manually and using Scopus). Additionally, we contacted RFA-manufacturers for further information. Two review authors independently screened and selected the literature and included eligible studies. In cases of disagreement, consensus was achieved through discussion or by involving a third person. The data was extracted by one author and checked by a second author. In the absence of (randomised) controlled trials, we included prospective (uncontrolled) case-series with a minimum of 20 participants as best available evidence and assessed the quality of evidence according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach.

Results

colon/rectum: no evidence
pancreas: 2 case series, 82 inoperable pts, 65-68 years
survival: 22% at 2 yrs
RFA-associated complications: 3-12%

We were not able to identify studies concerning RFA in *colorectal cancer* which met the inclusion criteria of this systematic review.

In terms of RFA in pancreatic cancer, we identified two prospective case-series including 82 patients aged 65-68 years. Patients suffered from unresectable pancreatic cancer with a size of 3-12 cm. The overall survival rate following RFA was 66% after 1 year and 22% after 2 years. The studies indicate an improvement in pain after RFA. The overall complication rate varied from 9 to 30% and RFA-associated complications were between 3 and 12%. There was no RFA-associated mortality.

Conclusion and recommendation

pancreas: very low quality of evidence
colon/rectum: no evidence

According to GRADE, the quality of evidence is very low due to the uncontrolled study design of the included case-series. Overall, the available evidence is insufficient to assess the efficacy and safety of RFA for the treatment of pancreatic cancer. Furthermore, there is no evidence concerning RFA for the treatment of colorectal cancer. Currently, the inclusion into the hospital benefit catalogue is not recommended.

1 Technologie/ Verfahren

1.1 Hintergrund

In diesem systematischen Review wird auf das kolorektale Karzinom und das Pankreaskarzinom als Primärtumore des Gastrointestinaltrakts eingegangen. Es handelt sich dabei um vom Dickdarm (Colon) bzw. dem Enddarm (Rektum) oder von der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ausgehende, bösartige Tumore. Auf die Behandlung von Lebermetastasen dieser Tumor-entitäten sowie des hepatozellulären Karzinoms mit Radiofrequenzablation (RFA) wurde bereits in einem gesonderten Assessment eingegangen [1]. Die RFA kommt auch bei weiteren Indikationen im Bereich des Gastrointestinaltrakts, wie dem Barrett-Ösophagus, zum Einsatz. Diesbezüglich wurde die Evidenz ebenfalls bereits in einer systematischen Übersichtsarbeit des EBM Review Centers der Medizinischen Universität Graz beleuchtet, die auch als Journal-Publikation vorliegt [2].

vom Dick-/Enddarm oder von der Bauchspeicheldrüse ausgehende, bösartige Tumore

RFA bei Leber, Barrett-Ösophagus bereits publiziert

1.1.1 Kolorektales Karzinom

Laut dem Österreichischen Krebsregister der Statistik Austria erkrankten in Österreich im Jahr 2007 insgesamt 4.462 Personen an Darmkrebs. Die Inzidenz betrug damit 30/100.000 EinwohnerInnen pro Jahr (Männer: 39/100.000; Frauen: 23/100.000). Die Erkrankungsrate steigt mit dem Alter. Bei unter 75-Jährigen in Österreich trat 2007 Darmkrebs nur bei 3/100.000 Personen pro Jahr (Männer: 4/100.000; Frauen: 2/100.000) auf [3].

Inzidenz: 30/100.000 EinwohnerInnen pro Jahr

Die Mortalitätsrate liegt bei 13/100.000 Personen pro Jahr (Männer: 18/100.000; Frauen: 10/100.000). Insgesamt starben im Jahr 2007 2.10 Menschen an Darmkrebs (1.178 Männer und 1.032 Frauen) [3].

Mortalität: 13/100.000 EinwohnerInnen pro Jahr

Mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms sind geringe körperliche Aktivität, Übergewicht, geringe Aufnahme von Obst und Gemüse, die tägliche Aufnahme von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch, Rauchen sowie stärkerer Alkoholkonsum (vor allem in Zusammenhang mit Folsäuremangel) assoziiert [4].

Risikofaktoren

Im Frühstadium finden sich häufig keine oder nur unspezifische Symptome. Zu den klassischen Symptomen zählen die Änderung der Stuhlgewohnheiten (Wechsel von Obstipation und Diarrhoe), Blut- und Schleimabgang, sowie Bauchschmerzen und Gewichtsverlust [4].

im Frühstadium häufig keine oder nur unspezifische Symptome

Zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik beim kolorektalen Karzinom gehören nicht nur die Kolonoskopie mit histologischer Aufarbeitung, sondern auch bildgebende Verfahren wie der Abdomen-Ultraschall und die Computertomographie. Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der lokalen bzw. systemischen Tumorausbreitung. Nach Ausbreitung des Tumors wird die Erkrankung in Stadien eingeteilt. PatientInnen im Anfangsstadium haben eine gute Prognose nach chirurgischer Entfernung - mit Rezidivrisiken zwischen 4 und 13%. Beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom ist das Rezidivrisiko wesentlich höher [4]. Bei PatientInnen mit einem kurativ chirurgisch entfernten Kolonkarzinom im Frühstadium ist eine zusätzliche Chemotherapie nicht indiziert. Im späteren Stadium sollten PatientInnen in kontrol-

Diagnose mittels Kolonoskopie, Bildgebung

Stadieneinteilung, Prognose

lierte Studien eingeschlossen werden, um die Behandlung weiter verbessern zu können [4].

| | |
|---------------------------------------|---|
| Metastasen bei bis zu 50% | Etwa 25% der PatientInnen weisen bereits bei der Erstdiagnose Metastasen auf und 50% der PatientInnen entwickeln irgendwann im Laufe der Erkrankung Metastasen (v.a. in Lunge und Leber) [5]. |
| Therapie abh. vom Tumorstadium | Therapieoptionen umfassen die chirurgische Resektion, Chemotherapie bzw. Strahlentherapie, die je nach Tumorstadium und Komorbidität der PatientInnen eingesetzt werden. Die Prognose ist vom Tumorstadium abhängig und gerade im fortgeschrittenen Stadium schlecht [5]. |

1.1.2 Pankreaskarzinom

| | |
|--|--|
| Inzidenz: 9/100.000 EinwohnerInnen pro Jahr | Laut dem Österreichischen Krebsregister der Statistik Austria erkrankten in Österreich im Jahr 2007 insgesamt 1.351 Personen an einem Pankreaskarzinom. Die Inzidenz betrug damit 9/100.000 Einwohner pro Jahr (Männer: 10/100.000; Frauen: 8/100.000). Die Erkrankungsrate steigt mit dem Alter. Bei unter 75-Jährigen in Österreich trat im Jahr 2007 ein Pankreaskarzinom im Gegensatz dazu nur bei 1/100.000 Personen auf [3]. |
| Mortalität: 9/100.000 EinwohnerInnen pro Jahr | Das Pankreaskarzinom hat mit 4% die niedrigste 5-Jahres Überlebensrate von allen malignen Erkrankungen. Die Mortalitätsrate liegt bei 9/100 000 Personen pro Jahr (Männer: 10/100 000; Frauen: 7/100 000). Insgesamt starben im Jahr 2007 1.379 Menschen an einem Pankreaskarzinom (652 Männer und 727 Frauen) [3]. |
| Risikofaktoren | Als mit dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms assoziierte Risikofaktoren sind eine positive Familienanamnese, Erkrankungen wie Diabetes, Übergewicht, chronische Entzündungen und die intraduktale muzinöse Neoplasie des Pankreas, sowie Tabakkonsum bekannt [6]. Weiters stellen Herbizide, Fungizide, Pestizide und Chromverbindungen Risikofaktoren dar [7]. |
| im Frühstadium häufig keine oder nur unspezifische Symptome | Symptome des Pankreaskarzinoms können Bauchschmerzen, Ikterus (Gelbsucht), Rückenschmerzen und Gewichtsverlust sein. Durch Störungen des Zuckerstoffwechsels kann es auch zum Auftreten eines Diabetes kommen. Häufig ist das Pankreaskarzinom jedoch zu Beginn symptomlos [7]. |
| Diagnose | Zur Diagnose dienen bildgebende Verfahren wie Ultraschalluntersuchungen und Computertomographie. |
| Therapie: im Frühstadium chirurgische Resektion | Die Therapie der Wahl ist im operablen Frühstadium die chirurgische Resektion, eine Kombination mit Chemotherapie ist möglich. In weit fortgeschrittenen Stadien stehen Chemotherapie und Strahlentherapie zur Verfügung. Die einzige kurative Therapieoption ist die chirurgische Tumorentfernung im frühen Stadium [7]. |

1.2 Beschreibung der Leistung

| | |
|---|--|
| RFA: minimal-invasive, thermale Ablation | Minimal-invasiven, thermalen Ablationsverfahren wird in der Tumorthherapie eine zunehmende Bedeutung zugesprochen. Dabei setzt sich, neben der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT), der Kryotherapie und der Mikrowellenablation, vor allem die RFA immer mehr durch [8]. |
|---|--|

Die RFA wurde bisher überwiegend zur Behandlung bösartiger Lebertumore eingesetzt. In den letzten Jahren fand die Technologie aber auch Anwendung bei der Behandlung weiterer solider – sowohl primärer als auch sekundärer - Tumore, z.B. der Lunge, des Knochens oder der Niere. Gegenwärtig gilt die RFA hauptsächlich als alternative Intervention zur chirurgischen Resektion, beispielsweise bei inoperablen Tumoren (aufgrund der Tumorlokalisation, eines schlechten Allgemeinzustandes des Patienten/ der Patientin oder aufgrund von Begleiterkrankungen) oder bei Ablehnung einer chirurgischen Resektion seitens der PatientInnen [9-11].

Die RFA kann perkutan, laparoskopisch oder intraoperativ erfolgen und wird entweder in Allgemeinanästhesie oder Lokalanästhesie durchgeführt. Dabei wird manuell unter bildgebender Überwachung (Ultraschall (US), Durchleuchtung, Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT)) eine Nadelelektrode in das Tumorgewebe eingebracht, über die mittels eines Radiofrequenzgenerators hochfrequente Wechselstromimpulse in das Gewebe emittiert werden. Die Wahl der Länge und Art der Elektrode ist von der Lage und Beschaffenheit des Tumors abhängig. Bei monopolaren Systemen müssen für die Herstellung eines Stromkreises Neutralelektroden an der Hautoberfläche (meist am Oberschenkel) angebracht werden. Im Gegensatz dazu sind bei bipolaren Ablationselektroden keine externen Neutralelektroden erforderlich, weil der Stromfluss ausschließlich an der Sondenspitze zwischen zwei getrennten Elektroden erfolgt. Die elektrische Energie wird durch Oszillation in thermische Energie (je nach Bedarf zwischen 40 und 100°C) an der Spitze der Nadelelektrode umgewandelt, welche eine Erhitzung des Gewebes bewirkt, die schließlich zu einer Koagulationsnekrose führt. Dieser Effekt – Thermoablation genannt – kann durch eine Erhöhung des applizierten Stroms und der Vergrößerung der Kontaktfläche der Neutralelektroden verstärkt werden. Die größte Hitze wird in der Mitte der Nadelelektrode erreicht, während an den Rändern die erzeugte Energie zu gering ist, um das Gewebe zu schädigen. Darum wird in der Praxis die RFA nur bis zu einer Tumorgöße von 5 cm (bei Wahrung eines Sicherheitsrandes von 1 cm) empfohlen. Läsionen von mehr als 7 cm können nur durch Neusetzen der Elektrode erreicht werden, wobei dabei die Gefahr steigt, dass angrenzende Organe oder Gewebe verletzt werden [11-14].

Nachteile der manuellen Elektrodenpositionierung umfassen das Fehlen einer Planungssoftware, eine nicht immer exakte Elektrodenplatzierung bzw. eindeutige Erfolgskontrolle der Elektrodenplatzierung sowie Tumorablation und die Abhängigkeit des Erfolges von der Erfahrung des/r behandelnden Arztes/Ärztin. Um diesen Nachteilen zu begegnen, wurden alternative Methoden entwickelt: die Stereotaxie und Robotik. Bei der stereotaktischen (robotergestützten) Radiofrequenzablation (SRFA) erfolgt die Platzierung der Elektrode auf Basis einer dreidimensionalen Pfadplanung mittels rahmenloser¹ stereotaktischer Navigationssysteme. Der Vorteil ist – neben einer höheren Genauigkeit – die Möglichkeit der Behandlung größerer und irregulär geformter Tumore. Um zu gewährleisten, dass die in der Planung festgelegten Koordinaten nicht durch Bewegungen der PatientInnen und Organe (z.B. Atembewegungen) ungültig werden, kommen während der Behandlung Fixationssysteme sowie Systeme, die bewegungsbedingte Positi-

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

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

...was zur Koagulationsnekrose führt

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

¹ computergestützte Instrumentenführung mit Hilfe mechanischer, optischer oder elektromagnetischer dreidimensionaler Koordinatenmesssysteme im Ggs. zur Rahmenstereotaxie mit invasiver Fixierung des Rahmens am Patienten/ an der Patientin

änderungen korrigieren können, zum Einsatz. Generell stellt der Einsatz stereotaktischer Systeme und Roboter einen Mehraufwand von Personal, Zeit und Kosten dar [8, 15].

**Ablationsprozess dauert
ca. 10-30 Minuten**

Der Prozess der Ablation nimmt ca. 10-30 Minuten (je nach Tumorgöße und -lage auch mehr oder weniger) in Anspruch. Nach dem Eingriff werden die PatientInnen für gewöhnlich mindestens eine Nacht im Krankenhaus aufgenommen und überwacht [11, 12, 14].

**neben technischen,
auch personelle
Ressourcen von Nöten**

Zur Durchführung einer RFA werden neben technischen Ressourcen (z.B. Geräte zur Durchführung der Anästhesie und Visualisierung, Radiofrequenzgenerator, Elektrodennadel) personelle Ressourcen (z.B. Anästhesist/Anästhesistin, interventionelle(r) Radiologe/Radiologin, AssistentInnen, Pflegepersonal) benötigt [11, 12].

**Erfolg der RFA hängt
von vielen Faktoren ab**

Der Erfolg der RFA scheint somit multifaktoriell zu sein und z.B. vom Behandlungsprotokoll, von der Größe, Form und Lokalisation des Tumors, der Beschaffenheit des Tumorgewebes sowie angrenzender Organe/Strukturen, der verwendeten Bildgebung und damit verbunden der Genauigkeit der Elektrodenpositionierung, dem Ablationsvolumen sowie der Erfahrung des/r behandelnden Arztes/Ärztin abzuhängen.

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

Tabelle 1.2-1: Übersicht der Hersteller von RFA-Generatoren und Elektroden

| Hersteller; Land | Modelle |
|--|---|
| AngioDynamics (RITA Medical Systems Inc.); US | <ul style="list-style-type: none"> ☼ StarBurst® Radiofrequency Ablation System ☼ StarBurst® XL & Semi-Flex RFA Devices ☼ StarBurst® Xli-e/Xli-e Semi-Flex RFA Devices ☼ StarBurst® MRI RFA Device ☼ StarBurst® SDE RFA Device ☼ StarBurst® Talon/Talon Semi-Flex RFA Devices ☼ UniBlate™ RFA Electrode ☼ Generator and Hardware (e.g. Model 1500X Electrosurgical RF Generator) ☼ Accessories and Supplies |
| Boston Scientific Corp. (Radiotherapeutics Corp.); US | <ul style="list-style-type: none"> ☼ RF 3000™ Radiofrequency Ablation System and RF Needle Electrode Families (LeVeen™ Needle Electrodes, Soloist™ Single Needle Electrode) |
| Covidien (ValleyLab; Tyco Healthcare); US | <ul style="list-style-type: none"> ☼ Cool-tip™ RF Ablation System (Generator) ☼ Cool-tip™ RF Ablation Single Electrode Kits ☼ Cool-tip™ RF Ablation Cluster Electrode Kits ☼ Cool-tip™ RF Ablation Multiple Electrode Kits ☼ Cool-tip™ Remote Temperature Probes |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Medsphere International; CN | <ul style="list-style-type: none"> ☼ S-1500 RF Generator ☼ Oncology Electrode"Base" ☼ Oncology Electrode"Slim" |
| Olympus; US | ☼ Olympus Celon Power Systems (RFITT = radiofrequency induced thermotherapy) |
| Radionics (Integra Life); US | ☼ Cosman Coagulator (CC-1) System |
| RFA Medical, Inc.; US | ☼ InCircle™ |

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

1.3.1 Kolorektales Karzinom

Einschränkungen für die Anwendung der RFA beim kolorektalen Karzinom existieren für Tumore, die größer als 5cm im Durchmesser sind, oder eine kritische Lage aufweisen (wenn z.B. wichtige Organe/ Blutgefäße durch den Eingriff beschädigt werden können). Die RFA stellt bei PatientInnen, die aufgrund ihres Alters bzw. Komorbiditäten nicht für eine Standardtherapie (chirurgischer Eingriff und/oder Chemotherapie) in Frage kommen, eine Therapieoption dar [16].

Das therapeutische Ziel der RFA beim kolorektalen Karzinom mit palliativer Behandlungsintention ist eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere der Schmerzsymptomatik. Dabei sollen möglichst wenig angrenzende Strukturen geschädigt werden und somit das Risiko für Komplikationen reduziert werden.

Zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms bei PatientInnen mit einer Kontraindikation gegen die chirurgische Resektion stehen auch andere Therapieformen, wie Chemotherapie und Radiochemotherapie zur Verfügung. Diese finden zwar Anwendung, weisen jedoch, wie z.B. beim Rezidiv eines Rektumkarzinoms nur eine 5-Jahres Überlebensrate von <5% auf [17].

RFA: Therapieoption, wenn aufgrund des Alters bzw. Begleiterkrankungen nicht für Standardtherapie geeignet

Verbesserung von Überleben und Schmerzen

Chemo- oder Radiochemotherapie

1.3.2 Pankreaskarzinom

Beim Pankreaskarzinom gelten im Prinzip dieselben Einschränkungen für die Anwendung der RFA wie beim kolorektalen Karzinom. Tumore, die größer als 5cm im Durchmesser sind, oder eine kritische Lage aufweisen (wenn z.B. wichtige Organe/ Gefäße durch den Eingriff beschädigt werden können) sind für die Behandlung mittels RFA schwer zugänglich. Auch hier stellt die RFA bei PatientInnen, die aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht für eine Standardtherapie (chirurgischer Eingriff und / oder Chemotherapie) in Frage kommen eine Therapieoption dar [16].

Das therapeutische Ziel der RFA beim Pankreaskarzinom mit palliativer Behandlungsintention ist eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere der Schmerzsymptomatik. Da-

RFA: Therapieoption, wenn aufgrund des Alters bzw. Begleiterkrankungen nicht für Standardtherapie geeignet

Verbesserung von Überleben und Schmerzen

bei sollen möglichst wenig angrenzende Strukturen geschädigt werden und somit das Risiko für Komplikationen reduziert werden.

Chemo- oder Radiochemotherapie

Zur Behandlung des Pankreaskarzinoms bei PatientInnen mit Kontraindikationen gegen eine chirurgische Resektion steht als alternative Therapieform die Chemotherapie bzw. Strahlentherapie zur Verfügung, jedoch zeigte sich, dass gerade PatientInnen in schlechtem Allgemeinzustand dabei ein schlechtes Outcome haben [7].

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

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

Laut dem eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag zum Leistungskatalog des Bundesministeriums für Gesundheit wird die CT-gezielte RFA in der einreichenden Krankenanstalt zur Behandlung von *Lungentumoren* eingesetzt. Im Regelfall erfolgt die RFA einmalig, wird aber bis max. zwei Mal durchgeführt. Der stationäre Aufenthalt beträgt im Normalfall einen Tag, kann aber zwischen einem und fünf Tagen variieren.

keine Information für kolorektales und Pankreas-Karzinom

Für die Anwendung der RFA beim *kolorektalen Karzinom* und dem *Pankreaskarzinom* wurden keine Informationen übermittelt. Demnach sind weder die Häufigkeit der Durchführung in Österreich, noch die damit verbundenen Kosten bekannt.

Durchführung RFA kostet ca. 2.000 Euro pro PatientIn

Die Kosten der RFA (bei *Lungentumoren*) pro PatientIn betragen laut Änderungs- und Ergänzungsvorschlag knapp 2.000 Euro. Davon entfallen ca. 270 Euro auf Personal, 1.630 auf Material und 100 Euro auf Geräte.

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

Die Kosten der für die RFA benötigten Geräte belaufen sich je nach Hersteller und Modell auf 13.800 bis 15.000 Euro für die Generatoren und knapp 1.000 bis 2.450 Euro für die Nadeln (diese sind wiederverwendbar). Die Preise verstehen sich exklusive Mehrwertsteuer.

In der nachstehenden Tabelle 1.4-1 sind jene Hersteller gelistet, die eine Auskunft über den Preis ihrer Produkte erteilt haben.

Tabelle 1.4-1: Preise von Radiofrequenz-Generatoren und Nadeln

| Hersteller | Produktname | Preis (in Euro) |
|------------------------------------|---|-------------------------------|
| Covidien | Cool-tip™ RF Ablation Full System (Generator, verschiedene Elektroden und Wagen) | 53.500 |
| | Cool-tip™ RF Ablation System (Generator) | 15.000 |
| | Cool-tip™ RF Ablation Single Electrodes (Nadeln für 0,7-3 cm Ablation) | 1.200 |
| | Cool-tip™ RF Ablation Cluster Electrodes (Nadeln für 2,5 cm Ablation) | 1.400 |
| | Cool-tip™ RF Ablation Multiple Electrodes (Nadeln für 3-4 cm Ablation) | 1.800 – 2.450 |
| | Cool-tip™ Temperature Probes | 350 – 1.250 |
| | Cool-tip™ Accessories | 1.600 |
| RITA (Vertrieb: Werfen Austria) | RITA Generator Model 1500 X | 13.800 |
| | RITA IntelliFlow Pump (Pumpe für perfundierte Kanüle) | 4.500 |
| | StarBurst UniBlate™ Singlenadel (Nadel bis 3x2,5 cm Ablation) | 985 |
| | StarBurst™ SDE (Nadel für 2 cm Ablation) | 985 |
| | StarBurst™ TALON / TALON semiflex (Nadeln für 2-4 cm Ablation) | 1.380 / 1.490 |
| | StarBurst™ XL / SEMI-FLEX / MRI / XLi-enhanced Semi-Flex (Nadeln für 3-5 cm Ablation) | 1.450 / 1.560 / 1.560 / 1.890 |
| | StarBurst XLi-enhanced (Nadel für 5-7 cm Ablation) | 1.850 |

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit

- ✿ kolorektalem Karzinom bzw.
- ✿ Pankreaskarzinom

die RFA im Vergleich zu chirurgischer Behandlung und/oder Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, in Abhängigkeit von Tumorstadium und der Begleiterkrankungen der PatientInnen, wirksamer und sicherer im Hinblick auf Überleben, Schmerzsymptomatik, Lebensqualität, Morbidität und Mortalität?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

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

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

| | |
|--------------|--|
| Population | Patients with - colorectal cancer - pancreatic cancer |
| Intervention | radiofrequency ablation |
| Control | Standard of care |
| Outcomes | |
| Efficacy | Survival, pain, quality of life |
| Safety | Mortality, morbidity |
| Study design | |
| Efficacy | Randomised controlled trials Non-randomised controlled trials |
| Safety | Randomised controlled trials Non-randomised controlled trials Prospective case-series, n≥20 patients |

2.3 Literatursuche

| | |
|--|--|
| systematische Literatursuche in Datenbanken | Die systematische Literatursuche wurde vom 21. bis 28. Dezember 2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt: <ul style="list-style-type: none">✿ Medline via Ovid (21.12.2011)✿ Embase (23.12.2011)✿ Cochrane CENTRAL (28.12.2011) |
| eingeschränkt auf klinische Studien | Die systematische Suche wurde auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen 131 bibliographische Zitate für RFA beim Pankreaskarzinom sowie 453 bibliographische Zitate für RFA beim kolorektalen Karzinom vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang. |
| Handsuche | Aus den von den Herstellern (AngioDynamics/RITA Medical und Covidien) bereitgestellten Informationen wurden keine weiteren Quellen identifiziert. |
| insgesamt 467 für Pankreas, 152 für kolorektales Karzinom | Durch (Scopus)-Handsuche wurden zusätzliche 21 Arbeiten für das Pankreaskarzinom und 14 für das kolorektale Karzinom identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 467 für das Pankreaskarzinom und 152 für das kolorektale Karzinom erhöhte. |

2.4 Literatursuche und -auswahl kolorektales Karzinom

Insgesamt standen 467 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Es wurden nur englisch- und deutschsprachige Studien berücksichtigt, die seit dem Jahr 2005 publiziert wurden. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche
zunächst 467 Zitate

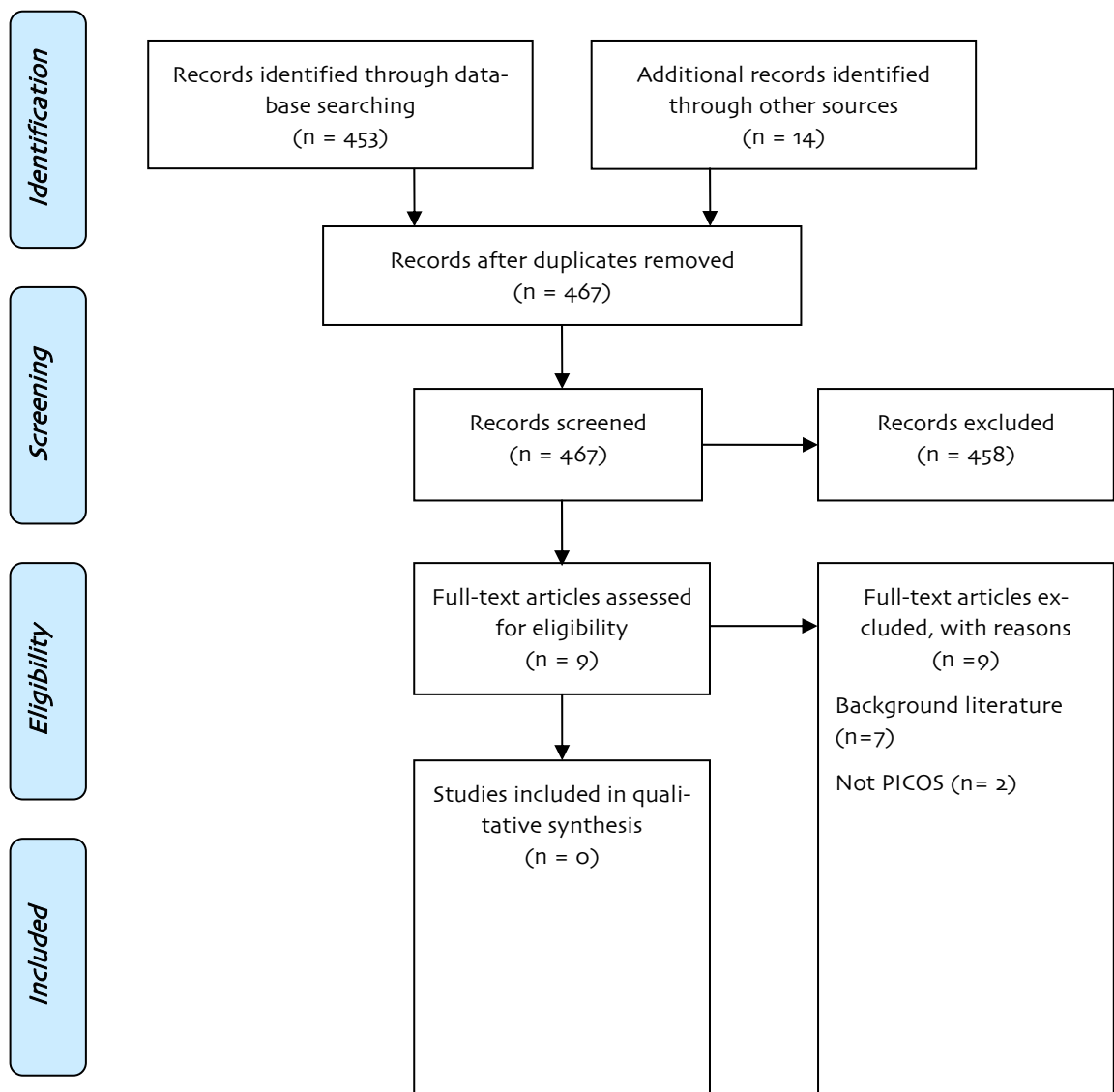


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses zum kolorektalen Karzinom (PRISMA Flow Diagram)

2.5 Literatursauswahl Pankreaskarzinom

Literatursauswahl
zunächst 152 Zitate

Insgesamt standen 152 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Es wurden nur englisch- und deutschsprachige Studien berücksichtigt, die seit dem Jahr 2005 publiziert wurden. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-2 dargestellt:

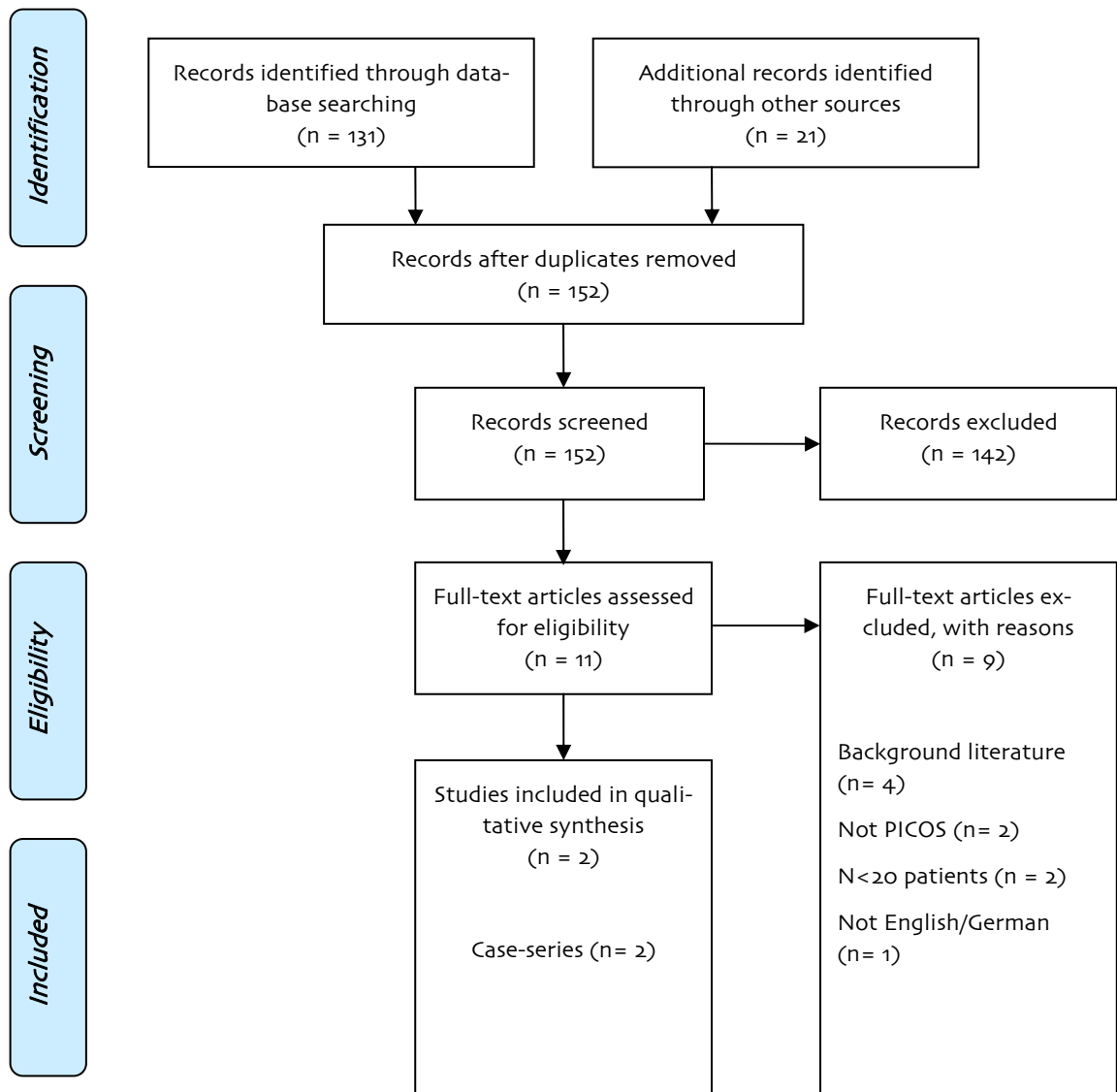


Abbildung 2.5-2: Darstellung des Auswahlprozesses zum Pankreaskarzinom (PRISMA Flow Diagram)

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 [18].

**Qualitätsbeurteilung
der Studien**

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite Person überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

4.1.1 Kolorektales Karzinom

Zur Beurteilung der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der RFA bei PatientInnen mit kolorektalem Karzinom liegen weder randomisierte kontrollierte, noch nicht randomisierte, kontrollierte Studien vor. Weiters konnten auch keine prospektiven Fallserien mit zumindest 20 PatientInnen identifiziert werden.

**keine einzige
prospektive Studien mit
zumindest 20
PatientInnen**

Nachdem zur RFA beim kolorektalen Karzinom keine einzige Studie identifiziert werden konnte, die den Einschlusskriterien entsprach, ist keine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit der RFA beim kolorektalen Karzinom basierend auf der derzeitigen Datenlage möglich.

**keine Aussage zur
Wirksamkeit und
Sicherheit möglich**

4.1.2 Pankreaskarzinom

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen weder randomisierte kontrollierte Studien, noch nicht randomisierte, kontrollierte Studien vor. Zur Beurteilung der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der RFA bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom liegt 1 als prospektiv ausgewiesene und 1 vermutlich prospektive Beobachtungsstudie (Fallserie) mit zumindest 20 eingeschlossenen PatientInnen vor [19, 20]. Beide Fallserien berichten über den Einsatz der intraoperativen RFA. Somit liegen zur Beurteilung der perkutanen und endoskopischen RFA keine entsprechenden Studien vor.

**beste verfügbare
Evidenz: 2 Fallserien
mit zumindest 20
eingeschlossenen
PatientInnen**

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der ausgewählten Einzelstudien zur RFA beim Pankreaskarzinom sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst.

Folgende *wichtige* Outcomes wurden aus den Studien extrahiert und in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst:

- ✿ Wirksamkeit:
 - ✿ Tumor-Response
 - ✿ Lebensqualität
 - ✿ Schmerzen
- ✿ Sicherheit:
 - ✿ Komplikationen
 - ✿ Mortalität

Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Outcomes (Tabelle 5.2-1) herangezogen:

- ✿ Wirksamkeit:
 - ✿ Überleben
 - ✿ Lebensqualität
 - ✿ Schmerzen
- ✿ Sicherheit:
 - ✿ Komplikationen
 - ✿ Mortalität

Tabelle 4.1-1: Results from case-series of radiofrequency ablation in pancreatic cancer

| Author, year, reference number | Girelli, 2010 [19] | Zou, 2010 [20] |
|---------------------------------|---|---|
| Country | IT | CN |
| Sponsor | Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie del Pancreas, Fondazione Zanotto, Fondazione Cariverona, Ministero Università e Sanità, Italy | n.a. |
| Intervention (Product; Company) | RFA (RITA® System Generator 1500X, StarBurst™ XL multiarray; RITA Medical Systems, Mountain View, California, US) | RFA (RITA 1500X RF generator; RITA Medical Systems Inc., Mountain View, California, US/ UniBlate™ electrode; Angio-Dynamics Inc., Queensbury, New York, US) |
| Combined interventions, n (%) | - RFA alone: 19 (38) - RFA + bypass palliative surgery: 31 (62) | -iodine-125 seed implantation: 32 (100) - RFA + bypass palliative surgery: 29 (91) |
| Comparator | none | none |
| Study design | case-series; prospective; consecutive | case-series; unclear, if prospective or retrospective |
| Number of patients | 50 | 32 |
| Age of patients in years | median 65 (IQR 55-74) | 68 (range 48-90) |

| Author, year, reference number | Girelli, 2010 [19] | Zou, 2010 [20] |
|--|---|---|
| Men vs women (%) | 54 vs 46 | 66 vs 34 |
| Tumor location, n (%) | - pancreatic head: 31 (62) - uncinate process: 3 (6) - pancreatic body or tail: 16 (32) | - pancreatic head: 23 (72) - pancreatic body or tail: 9 (28) |
| Tumor size (cm) | median 4 (IQR 3-5) | range 4-12 |
| Contraindications to surgery, n (%) | 50 (100) unresectable pancreatic cancer (stages III and IVa) | 32 (100) unresectable locally advanced pancreatic cancer |
| Follow up (months) | median 8 (IQR 5-14) | mean 18 (range 6-33) |
| Loss to follow up, n (%) | n.a. | n.a. |
| Outcome | | |
| Efficacy | | |
| Complete response, n (%) | n.a. | at 6 mo: 7/32 (22%) |
| Partial response, n (%) | n.a. | at 6 mo: 18/32 (56%) |
| Stable disease, n (%) | n.a. | at 6 mo: 5/32 (16%) |
| Progressive disease, n (%) | n.a. | at 6 mo: 2/32 (6%) |
| QoL score | n.a. | n.a. |
| Pain (VAS score 0-10) ² | score pre: median 4 (IQR 3-5) score post: median 2 (IQR 2-3) P=n.a. | score pre: 6±2 score post (at 3 mo): 2±1 P<0.05 |
| Safety | | |
| Overall complications, n (%) | 15/50 (30%) | 3/32 (9%) ³ |
| Abdominal complications, n (%) | 12/50 (24%) ⁴ | see overall complications |
| Procedure-related complications, n (%) | 6/50 (12%) | 1/32 (3%) |
| Overall mortality, n (%) | at 30d: 1/50 (2%) | - at 12 mo: 34% - at 24 mo: 78% |
| Procedure-related mortality, n (%) | n.a. | 0 |

Abbreviations: CN, China; cm, centimeter; d, day(s); IQR, interquartile range; IT, Italy; mo, months; n, number; n.a., not applicable; P, probability; QoL, quality of life; RFA, radiofrequency ablation; VAS, Visual Analogue Scale; vs, versus.

² Visual Analogue Scale (VAS) 0-10: 0=no pain, 10=strongest pain ever experienced

³ 1/32 (3%) was related to RFA, which was an acute pancreatitis; the remaining 2/32 had anastomosis-associated transient biliary leak

⁴ 6/50 (12%) were related to RFA, including pancreatic fistulas (n=2), portal vein thrombosis (n=2), portal vein thrombosis and duodenal bleeding (n=1), portal vein thrombosis and severe pancreatitis (n=1); the remaining 6/50 (12%) were related to palliative surgery

2 Fallserien: 82 Pat., 65-68 Jahre alt, 54-66% Männer, Tumore 3-12 cm groß, meist im Pankreaskopf, follow-up 8-18 Mo

Es wurden 2 Fallserien mit insgesamt 82 PatientInnen mit nicht-resezierbarem Pankreaskarzinom identifiziert. Die PatientInnen waren rund 65-68 Jahre alt, 54-66% waren männlich. Die Tumorgöße variierte zwischen 3 und 12 cm. Der Großteil der Tumore war im Pankreaskopf (62-72%) gelegen [19, 20]. In einer Fallserie erhielten alle 32 PatientInnen (100%) zusätzlich zur RFA eine interstitielle Bestrahlung mit Iod-125-Seeds [20]. In der zweiten Fallserie mit 50 PatientInnen wurde bei 38% eine alleinige RFA durchgeführt [19]. Bei 62-91% der StudienteilnehmerInnen beider Studien erfolgte zusätzlich zur RFA ein palliativer chirurgischer Eingriff. Die Nachbeobachtungszeit betrug durchschnittlich 8-18 Monate, die Drop-out Rate (loss to follow up) wurde nicht angegeben [19, 20].

Wirksamkeit

Überleben

2-Jahres Mortalität beim Pankreaskarzinom: 78%

Zum Überleben findet sich in der einen Fallserie lediglich eine Angabe zur 30-Tagesmortalität. Diese betrug in der besagten Studie 1/50 (2%) [19]. Von einer weiteren Fallserie, die allerdings PatientInnen beschreibt, die mit einer Kombination aus RFA und Implantation von ¹²⁵I Seeds behandelt wurden, wird nicht definitiv klargestellt, ob es sich wirklich um prospektiv erhobene Daten handelt. Zur Gesamtüberlebensrate im Sinne einer längeren Beobachtungszeit werden in dieser Studie 66% nach 1 Jahr und 22% nach 2 angegeben [20].

Lebensqualität

keine Evidenz

In keiner der beiden Studien wird eine Angabe zur Lebensqualität (QoL) mit Hilfe eines standardisierten QoL – Scores gemacht [19, 20].

Schmerzen

Besserung der Schmerzen nach RFA

In beiden Fallserien wird über eine Verbesserung der Schmerzen (VAS-Score 0-10: 0=kein Schmerz; 10=stärkster Schmerz) um 2 bis 4 Punkte auf der VAS-Skala nach der RFA im Vergleich zu der Symptomatik vor der Behandlung berichtet [19, 20].

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Auf Grundlage der vorhandenen Evidenz können keine gesicherten Aussagen über die Wirksamkeit der RFA zur Behandlung des Pankreaskarzinoms gemacht werden.

Sicherheit

Gesamtkomplikationen

Gesamtkomplikationsrate: 9-33%

Die Gesamtkomplikationsrate in den beiden vorhandenen Fallserien betrug 9-30%. So traten in einer Fallserie insgesamt bei 15 der 50 eingeschlossenen PatientInnen (30%) Komplikationen auf [19]. In der zweiten Fallserie kam es bei 3 der 32 StudienteilnehmerInnen (9%) zu Komplikationen [20].

Interventions-assoziierte Komplikationen

Interventions-assoziierte Komplikationen: 3-12%

Insgesamt betrug die Rate interventionsassoziiierter Komplikationen 3-12% [19, 20]. In einer Fallserie traten bei 6 der 50 behandelten PatientInnen (12%) Komplikationen auf, die mit der RFA in Zusammenhang standen. Dabei handelte es sich um Pankreasfisteln (n=2), Pfortaderthrombosen (n=2), Pfortaderthrombose mit einer duodenalen Blutung (n=1) und Pfortaderthrombose mit Pankreatitis (n=1) [19]. In der zweiten Fallserie wurde

lediglich eine Komplikation, nämlich eine akute Pankreatitis, mit der RFA in direkten Zusammenhang gebracht [20].

Interventions-assoziierte Mortalität

In einer Studie wird nicht näher auf die, mit der RFA-Intervention assoziierte Mortalität eingegangen [19], und in der zweiten Fallserie traten keine mit der Intervention assoziierte Todesfälle auf [20].

Es können aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz keine sicheren Aussagen über die Sicherheit der RFA bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms gemacht werden.

**keine RFA-assoziierten
Todesfälle**

5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group verwendet [21]. GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ✦ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✦ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Qualität der Evidenz nach GRADE

5.1 Kolorektales Karzinom

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung zum kolorektalen Karzinom kann aufgrund der fehlenden Evidenz nicht in einer Tabelle dargestellt werden. Für die Beurteilung der Effektivität und Sicherheit der RFA im Vergleich zu chirurgischer Behandlung und/oder Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, in Abhängigkeit von Tumorstadium und der Begleiterkrankungen der PatientInnen, gibt es *keine Evidenz*.

RFA beim kolorektalen Karzinom: keine Evidenz

5.2 Pankreaskarzinom

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung zum Pankreaskarzinom ist in Tabelle 5.2-1 dargestellt. Insgesamt ist die vorliegende Qualität der Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung des Pankreaskarzinoms *sehr niedrig*. Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der RFA beim Pankreaskarzinom im Vergleich zu chirurgischer Behandlung und/oder Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, in Abhängigkeit von Tumorstadium und der Komorbiditäten der PatientInnen, nicht möglich.

RFA beim Pankreaskarzinom: sehr niedrige Qualität der Evidenz

Wirksamkeit nicht beurteilbar

Tabelle 5.2-1: Evidence profile: efficacy and safety of radiofrequency ablation in pancreatic cancer

| No of studies/patients | Design | Limitations | Consistency of results | Directness | Effect size | Other modifying factors* | Quality of evidence |
|---|-------------|---------------------------------------|----------------------------|------------|---|--------------------------|---------------------|
| Efficacy | | | | | | | |
| Outcome: overall survival | | | | | | | |
| 1/32 | case-series | serious limitations ⁵ (-1) | only one trial | direct | 66% at 12 months 22% at 24 months | sparse data | very low |
| Outcome: quality of life | | | | | | | |
| no evidence | | | | | | | |
| Outcome: pain | | | | | | | |
| 2/83 | case-series | serious limitations ⁴ (-1) | no important inconsistency | direct | Visual analog scale 0-10 (pre- vs postinterventional) : - 4 vs 2, P=n.a. - 6±2 vs 2±1 at 3 months, P<0.05 | sparse data | very low |
| Safety | | | | | | | |
| Outcome: overall complications | | | | | | | |
| 2/82 | case-series | serious limitations ⁴ (-1) | important inconsistency | direct | 9-30% | sparse data | very low |
| Outcome: procedure-related complications | | | | | | | |
| 2/82 | case-series | serious limitations ⁴ (-1) | no important inconsistency | direct | 3-12% | sparse data | very low |
| Outcome: procedure-related mortality | | | | | | | |
| 1/32 | case-series | serious limitations ⁴ (-1) | only one trial | direct | 0 | sparse data | very low |

* low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

Abbreviations: n.a., not applicable; P, probability; vs, versus.

⁵ All case-series were downgraded from low quality to very low quality because of lack of control group

6 Diskussion

Die RFA stellt eine neue, Methode zur Behandlung von Tumoren des Gastrointestinaltrakts dar. In dieser Übersichtsarbeit wurden zwei Indikationen der RFA zur Behandlung von Primärtumoren des Gastrointestinaltrakts untersucht: das kolorektale Karzinom und das Pankreaskarzinom. Von der Invasivität her zu unterscheiden sind die möglichen Formen der RFA, so existieren nicht nur die minimal-invasiv perkutane und die endoskopische, sondern auch die intraoperative RFA.

Die potentiellen Vorteile der RFA liegen in der geringeren Invasivität (im Vergleich zur chirurgischen Resektion) bzw. in der Möglichkeit, sowohl inoperable (aufgrund ihrer Erkrankung und/oder eines reduzierten Allgemeinzustandes und/oder Begleiterkrankungen) PatientInnen, als auch solche, die eine Operation ablehnen, zu behandeln. Für die PatientInnen erhofft man sich dadurch vor allem eine Verbesserung des Überlebens, der Lebensqualität bzw. der Schmerzen. Der potentielle Vorteil der minimal-invasiven Technik gilt allerdings nur für die perkutane, bildgebungs-gezielte RFA. Die beiden einzigen identifizierten Fallserien beim Pankreaskarzinom mit mehr als 20 PatientInnen, die in den Review aufgenommen wurden, berichten jedoch beide über die, per definitionem invasive, intraoperative RFA.

Die Standardbehandlung beider Tumorentitäten richtete sich nach dem Tumorstadium und den Komorbiditäten der PatientInnen. Der Vergleich mit der RFA müsste somit stadienabhängig erfolgen.

Zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms mit RFA konnten keine prospektiven Studien mit mindestens 20 PatientInnen identifiziert werden. Daher ist keine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit der RFA beim kolorektalen Karzinom basierend auf der derzeitigen Datenlage möglich. Folglich ist auch eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Behandlung des kolorektalen Karzinoms mit RFA zu Ergebnissen der Standardtherapie unmöglich.

Auf die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen und dem Hepatozellulären Karzinom wurde in einem vorangegangenen Dokument eingegangen [1]. Dabei hatte sich die chirurgische Resektion im Hinblick auf die Überlebensrate, sowie die Rezidivhäufigkeit als wirksamer als die RFA gezeigt. Die RFA war jedoch bei der Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms mit einer geringeren interventions-assoziierten Mortalität und Morbidität assoziiert. Im Rahmen einer Review zur Behandlung des Barrett-Ösophagus mit RFA wurden lediglich Beobachtungsstudien identifiziert, sodass auch hier (randomisierte) kontrollierte Studien fehlen [2].

In Abwesenheit (randomisierter) kontrollierter Studien wurden als beste verfügbare Evidenz nur zwei Studien mit zumindest 20 eingeschlossenen PatientInnen für die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit der intraoperativen RFA zur Behandlung des Pankreaskarzinoms in den vorliegenden Bericht eingeschlossen [19, 20].

RFA für Tumoren des Kolon/Rektums bzw. Pankreas

perkutan: minimal-invasiv: keine Studien

intraoperativ: invasives Verfahren,

2 Fallserien

Kolon/ Rektum: keine prospektiven Studien mit mindestens 20 PatientInnen

RFA bei kolorektalen Lebermetastasen

oder beim Barrett-Ösophagus

2 Fallserien ≥20 PatientInnen

| | |
|---|--|
| <p>(R)CTs zur Beurteilung der Wirksamkeit notwendig</p> <p>lt. S3-Leitlinie RFA beim Pankreaskarzinom dzt. nicht relevant</p> | <p>Randomisierte, kontrollierte Studien der RFA im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie (in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der chirurgischen Resektabilität, damit auch Behandlungsintention (palliativ versus kurativ)) unumgänglich, um den Stellenwert der RFA zur Behandlung des Pankreaskarzinoms beurteilen zu können. Im Einklang damit wurde in einer S3-Leitlinie festgehalten, dass die RFA bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms derzeit keine Rolle spielt [7].</p> <p>Beide, in die vorliegende Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien, sind unkontrollierte Fallserien, in denen insgesamt 82 Patienten mit nicht resezierbarem Pankreaskarzinom mittels RFA behandelt wurden [19, 20], somit ist von einer palliativen Behandlungsintention auszugehen.</p> |
| <p>Komplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> - RFA: 9-30% - RFA-assoziiert: 3-12% - Chirurgie: 11-33% | <p>Eine Aussage zur Sicherheit lässt sich auch nur basierend auf der sehr niedrigen Qualität der Evidenz von kleinen Fallserien formulieren. Jedenfalls erscheint die intraoperative RFA beim Pankreaskarzinom <i>keine</i> nebenwirkungsarme Therapie zu sein. In den beiden Fallserien traten bei 30% [19] bzw. 9% [20] Komplikationen auf, die in 3% [20] bzw. 12% [19] der Fälle der RFA zugerechnet wurden. Im Vergleich dazu bewegen sich die zu erwartenden chirurgischen Komplikationsraten bei operablen PatientInnen im Bereich von 11 bis 33% [19]. RFA-assoziierte Todesfälle wurden nicht beobachtet [20].</p> |
| <p>Erfolg der RFA ist multifaktoriell</p> | <p>Da der Erfolg der RFA aufgrund der Lernkurve von der Erfahrung des/r behandelnden Arztes/Ärztin abhängig ist, wäre es zielführend, die RFA ausschließlich in Zentren durchzuführen, die ein Mindestaufkommen von für die RFA infrage kommenden PatientInnen aufweisen können. Dadurch könnte auch die zur Erlangung der nötigen Expertise erforderliche Mindestanzahl an Interventionen pro Arzte/Ärztin gewährleistet werden.</p> |

7 Empfehlung

In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

| | | |
|----------|--|--|
| | | Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. |
| | | Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. |
| X | | Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen. |
| | | Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen. |

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung des *Pankreaskarzinoms* im Vergleich zur chirurgischen Resektion/Chemotherapie/Strahlentherapie beurteilen zu können.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der RFA zur Behandlung des *kolorektalen Karzinoms* im Vergleich zur chirurgischen Behandlung/Chemotherapie/Strahlentherapie gibt es keine Evidenz.

Laufende Studien:

Die Suche „*Radiofrequency ablation AND colorectal cancer*“ lieferte am 4.3.2012 in der ClinicalTrials.gov Studien-Datenbank (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>) 16 Ergebnisse. Keine der aufscheinenden Studien entsprach der PIKO-Fragestellung.

Die Suche nach registrierten Studien mit dem Begriff „*Radiofrequency ablation AND pancreatic cancer*“ lieferte am 4.3.2012 2 relevante Ergebnisse. Eine davon untersucht die RFA bei verschiedenen, das Pankreas und die ableitenden Gallenwege betreffenden Erkrankungen an 200 PatientInnen und soll 2015 abgeschlossen werden. Es gibt dabei keine Kontrollgruppe (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01439698). Die zweite Studie untersucht die RFA bei inoperablem Krebs der Gallenwege oder des Pankreas an 47 PatientInnen. Die Studie soll im März 2013 abgeschlossen werden (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01303159). Auch hier ist keine Kontrollgruppe geplant. Diese laufenden Studien untersuchen die dritte Art, nämlich die endoskopisch durchgeführte RFA.

Eine neuerliche Evaluierung wird empfohlen, sobald prospektive, (randomisierte) kontrollierte Studien abgeschlossen sind. In Abwesenheit laufender Studien, können allerdings keine näheren zeitlichen Angaben gemacht werden.

Pankreas: Evidenz nicht ausreichend

kolorektales Karzinom: keine Evidenz

lfd. Studien:

- kolorektales Karzinom: 0

- Pankreaskarzinom: 2 Fallserien

neuerliche Evaluierung bei Vorliegen kontrollierter Studien

8 Literaturverzeichnis

- [1] Gugerbauer J, Warmuth M. Radiofrequenztherapie bei hepatozellulärem Karzinom und Lebermetastasen. Systematischer Review. . Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment Wien. 2011;Decision Support Document Nr. 049.
- [2] Semlitsch T, Jeitler K, Schoefl R, Horvath K, Pignitter N, Harnoncourt F, et al. A systematic review of the evidence for radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Surg Endosc.* 2010;24(12):2935-43.
- [3] Zielonke N, Hackl M, Baldaszi E. KREBSINZIDENZ UND KREBSMORTALITÄT IN ÖSTERREICH. STATISTIK AUSTRIA. 2010.
- [4] Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, et al. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. *Z Gastroenterol.* 2008;46:1-73.
- [5] van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment. *Annals of Oncology.* 2010;21(SUPPL. 5):v93-v7.
- [6] Yamaguchi K, Tanaka M. EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer 2009 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Japanese journal of clinical oncology.* 2011 Jul;41(7):836-40.
- [7] Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer C, et al. S3-guideline "Exocrine pancreatic carcinoma" 2007: Results of an evidence-based consensus conference (13.-14.10.2006). *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2008;46(5):449-82.
- [8] Bale R, Widman G, Stoffner DIR. Stereotaxy: Breaking the limits of current radiofrequency ablation techniques. *European Journal of Radiology.* 2010;75:5.
- [9] Baek JH, Kim YS, Lee D, Huh JY, Lee JH. Benign predominantly solid thyroid nodules: Prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. *American Journal of Roentgenology.* 2010;194(4):1137-42.
- [10] Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal ablation for benign thyroid nodules: Radiofrequency and laser. *Korean Journal of Radiology.* 2011;12(5):525-40.
- [11] Vogl TJ, Naguib NNN, Lehnert T, Nour-Eldin N-EA. Radiofrequency, microwave and laser ablation of pulmonary neoplasms: clinical studies and technical considerations--review article. *European Journal of Radiology.* 2011 Feb;77(2):346-57.
- [12] Sommer OJ. Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen.* 2004;2:6.
- [13] Mahnken AH, Tacke JA, Wildberger JE, Günther RW. Radiofrequenzablation zur Behandlung des Osteoid-Osteoms. *Deutsches Ärzteblatt.* 2006;103(18):A1227-32.
- [14] Brook OR, Mendiratta-Lala M, Brennan D, Siewert B, Faintuch S, Goldberg SN. Imaging findings after radiofrequency ablation of adrenal tumors. *American Journal of Roentgenology.* 2011;196(2):382-8.
- [15] Bale R, Widmann G, Jaschke W. [Stereotaxy and robotics for ablation - toy or tool?]. *Radiologe.* 2012 Jan;52(1):56-62.
- [16] Gillams AR. The use of radiofrequency in cancer. *British Journal of Cancer.* 2005;92(10):1825-9.

- [17] Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, Hassan I, Haddock MG, O'Connell MJ, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg.* 2003 Apr;237(4):502-8.
- [18] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2009.
- [19] Girelli R, Frigerio I, Salvia R, Barbi E, Tinazzi Martini P, Bassi C. Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2010 Feb;97(2):220-5.
- [20] Zou YP, Li WM, Zheng F, Li FC, Huang H, Du JD, et al. Intraoperative radiofrequency ablation combined with 125 iodine seed implantation for unresectable pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2010;16(40):5104-10.
- [21] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek Jea. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(Available from: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0895-4356/PIIS0895435610003306.pdf> [Accessed on 27 February 2012].):383-94.

Anhang

Literatursuche kolorektales Karzinom

Appendix 1: Search strategy for Cochrane Central

| | |
|--------------|---|
| Search Name: | Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer |
| Comments: | MEL 2012 (CA/MW) |
| Save Date: | 2011-12-28 11:10:28.053 |
| ID | Search |
| #1 | radiofrequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) |
| #2 | radio-frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) |
| #3 | radio frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) |
| #4 | MeSH descriptor Catheter Ablation explode all trees |
| #5 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4) |
| #6 | MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees |
| #7 | colorectal cancer* |
| #8 | colorectal carcinoma* |
| #9 | colorectal tumor* |
| #10 | colorectal tumour* |
| #11 | colorectal neoplasm* |
| #12 | (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) |
| #13 | (#5 AND #12) |
| #14 | (#13) |
| 7 Hits | |

Appendix 2: Search strategy for Embase

| | |
|---|-----------------|
| Embase | |
| Session Results | |
| No. Query Results | Re- |
| results Date | |
| #15. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor' OR 'colorectal neoplasm' OR 'colorectal neoplasms' OR 'colorectal cancer' OR 'colorectal cancers' OR 'colorectal carcinoma' OR 'colorectal carcinomas' OR 'colorectal tumour' OR 'colorectal tumours' OR 'colorectal tumors') AND ('clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'prospective | 402 23 Dec 2011 |

| | | |
|--|--------|-------------|
| study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de | | |
| #14. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor' OR 'colorectal neoplasm' OR 'colorectal neoplasms' OR 'colorectal cancer' OR 'colorectal cancers' OR 'colorectal carcinoma' OR 'colorectal carcinomas' OR 'colorectal tumour' OR 'colorectal tumours' OR 'colorectal tumors') AND ('clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) | 426 | 23 Dec 2011 |
| #13. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor' OR 'colorectal neoplasm' OR 'colorectal neoplasms' OR 'colorectal cancer' OR 'colorectal cancers' OR 'colorectal carcinoma' OR 'colorectal carcinomas' OR 'colorectal tumour' OR 'colorectal tumours' OR 'colorectal tumors') | 944 | 23 Dec 2011 |
| #12. 'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor' OR 'colorectal neoplasm' OR 'colorectal neoplasms' OR 'colorectal cancer' OR 'colorectal cancers' OR 'colorectal carcinoma' OR 'colorectal carcinomas' OR 'colorectal tumour' OR 'colorectal tumours' OR 'colorectal tumors' | 97,725 | 23 Dec 2011 |
| #11. 'colorectal tumors' | 2,514 | 23 Dec 2011 |
| #10. 'colorectal tumours' | 856 | 23 Dec 2011 |
| #9. 'colorectal tumour' | 414 | 23 Dec 2011 |
| #8. 'colorectal carcinomas' | 3,737 | 23 Dec 2011 |
| #7. 'colorectal carcinoma' | 19,421 | 23 Dec 2011 |
| #6. 'colorectal cancers' | 6,255 | 23 Dec 2011 |
| #5. 'colorectal cancer' | 78,654 | 23 Dec 2011 |

| | |
|--|-----------------------|
| #4. 'colorectal neoplasms' Dec 2011 | 2,051 23 |
| #3. 'colorectal neoplasm' Dec 2011 | 541 23 |
| #2. 'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor' 2011 | 14,769 23 Dec |
| #1. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp | 29,035 23 Dec 2011 |

Appendix 3: Search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 20, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 16, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

- 1 (radiofrequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*).mp. (10203)
 - 2 (radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*).mp. (686)
 - 3 exp Catheter Ablation/ (17201)
 - 4 1 or 2 or 3 (19937)
 - 5 exp Colorectal Neoplasms/ or colorectal cancer*.mp. (139653)
 - 6 colorectal carcinoma*.mp. (11688)
 - 7 colorectal tumo?r*.mp. (4475)
 - 8 colorectal neoplasm*.mp. (48487)
 - 9 5 or 6 or 7 or 8 (141693)
 - 10 4 and 9 (675)
 - 11 exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (990159)
 - 12 10 and 11 (110)
- 21.12.2011

Literatursuche Pankreaskarzinom

Appendix 4: Search strategy for Cochrane Central

Search Name: Radiofrequency Ablation for Pancreatic Cancer
 Comments: MEL 2012 (CA/MW)
 Save Date: 2011-12-28 11:20:32.556
 ID Search
 #1 radiofrequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*)

| | |
|--------|---|
| #2 | radio-frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) |
| #3 | radio frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) |
| #4 | MeSH descriptor Catheter Ablation explode all trees |
| #5 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4) |
| #6 | MeSH descriptor Pancreatic Neoplasms explode all trees |
| #7 | Pancreatic Carcinoma* |
| #8 | Pancreatic Cancer* |
| #9 | Pancreatic Tumor* |
| #10 | Pancreatic Tumour* |
| #11 | Pancreatic Neoplasm* |
| #12 | (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) |
| #13 | (#5 AND #12) |
| #14 | (#13) |
| 4 Hits | |

Appendix 5: Search strategy for Embase

| Embase | |
|---|-----------------|
| Session Results | |
| No. Query Results | Re- |
| sults Date | Results |
| #17. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('pancreas tumor'/exp OR 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic carcinoma' OR 'pancreatic carcinomas' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumors' OR 'pancreatic tumour' OR 'pancreatic tumours' OR pancreas NEAR/1 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*)) AND ('clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de | 125 23 Dec 2011 |
| #16. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('pancreas tumor'/exp OR 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic carcinoma' OR 'pancreatic carcinomas' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic | 130 23 Dec 2011 |

| | |
|--|-----------------------|
| cancers' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumors' OR 'pancreatic tumour' OR 'pancreatic tumours' OR pancreas NEAR/1 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*) AND ('clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) | |
| #15. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('pancreas tumor'/exp OR 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic carcinoma' OR 'pancreatic carcinomas' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumors' OR 'pancreatic tumour' OR 'pancreatic tumours' OR pancreas NEAR/1 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*)) | 364 23 Dec 2011 |
| #14. 'pancreas tumor'/exp OR 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic carcinoma' OR 'pancreatic carcinomas' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumors' OR 'pancreatic tumour' OR 'pancreatic tumours' OR pancreas NEAR/1 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*) | 77,056 23 Dec 2011 |
| #13. pancreas NEAR/1 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*) | 73,638 23 Dec 2011 |
| #12. 'pancreatic tumours' | 684 23 Dec 2011 |
| #11. 'pancreatic tumour' | 509 23 Dec 2011 |
| #10. 'pancreatic tumors' | 2,800 23 Dec 2011 |
| #9. 'pancreatic tumor' | 2,835 23 Dec 2011 |
| #8. 'pancreatic cancers' | 1,821 23 Dec 2011 |
| #7. 'pancreatic cancer' | 21,852 23 Dec 2011 |
| #6. 'pancreatic carcinomas' | 1,015 23 Dec 2011 |
| #5. 'pancreatic carcinoma' | 6,414 23 Dec 2011 |
| #4. 'pancreatic neoplasms' | 1,756 23 Dec 2011 |

| | |
|--|---------------|
| #3. 'pancreatic neoplasm' Dec 2011 | 629 23 |
| #2. 'pancreas tumor'/exp OR 'pancreas tumor' 2011 | 72,681 23 Dec |
| #1. radiofrequency NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/2 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp | 29,035 23 Dec |

Appendix 6: Search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 20, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 16, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

- 1 (radiofrequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (10203)
 - 2 (radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (686)
 - 3 exp Catheter Ablation/ (17201)
 - 4 1 or 2 or 3 (19937)
 - 5 exp Pancreatic Neoplasms/ (49793)
 - 6 Pancreatic Carcinoma*.mp. (5669)
 - 7 Pancreatic Cancer*.mp. (17545)
 - 8 Pancreatic Tumor*.mp. (5075)
 - 9 Pancreatic Neoplasm*.mp. (47619)
 - 10 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (54954)
 - 11 4 and 10 (144)
 - 12 exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (990159)
 - 13 11 and 12 (15)
- 21.12.2011