



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

# Hyperthermie

Zusammenfassender Bericht  
des Unterausschusses  
“Ärztliche Behandlung“ des  
Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Bewertung gemäß  
§ 135 Abs. 1 SGB V der  
**Hyperthermie**  
(u. a. Ganzkörper-Hyperthermie,  
Regionale Tiefenhyperthermie,  
Oberflächen-Hyperthermie,  
Hyperthermie in Kombination mit  
Radiatio und/oder Chemotherapie)

15.06.2005

© 2005 Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des  
Gemeinsamen Bundesausschusses  
Korrespondenzadresse:  
Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung 1  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

Tel.: 02241 9388-24

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Kurzzusammenfassung / Abstract</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Formaler Ablauf der Beratungen</b>	<b>10</b>
4.1	Antragsstellung	10
4.2	Antragsbegründung	10
4.3	Prioritätenfestlegung durch den Unterausschuss	10
4.4	Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen	11
4.5	Fragenkatalog	11
4.6	Eingegangene Stellungnahmen	12
4.7	Beratung im Unterausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur	12
4.8	Zeitlicher Beratungsverlauf	13
4.9	Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung	17
<b>5</b>	<b>Methodik der Verfahrensbewertung</b>	<b>18</b>
5.1	Informationsgewinnung	18
5.2	Informationsbewertung	19
<b>6</b>	<b>Allgemeiner Hintergrund zu den verschiedenen Hyperthermieverfahren</b>	<b>25</b>
6.1	Definition und Abgrenzung	25
6.2	Hintergrund	25
6.3	Gliederung der Hyperthermieverfahren	26
6.4	Mögliche Wirkmechanismen der Hyperthermie	28
6.5	Technische Aspekte der Durchführung von Hyperthermie	32
6.6	Exemplarische Beispiele von Hyperthermieverfahren	36
6.7	Risiken und Nebenwirkungen der Hyperthermie	38
6.8	Offene Fragen und Besonderheiten des Wirksamkeitsnachweises bei der Hyperthermie	39
6.9	Zur Einführung verwandte Literatur und Quellenangaben	40
<b>7</b>	<b>Indikationen der Beratung / Abgrenzung des Beratungsthemas</b>	<b>42</b>
7.1	Eingrenzung der zu beratenden Hyperthermieverfahren	42
7.2	Eingrenzung der zu beratenden Anwendungsindikationen	42
7.3	Eingrenzung der zu beratenden technischen Varianten	44
7.4	Konkreter Beratungsumfang	44
<b>8</b>	<b>Bewertung und Diskussion der wissenschaftlichen Unterlagen und Stellungnahmen zur Hyperthermiebehandlung bei onkologischen Indikationen</b>	<b>45</b>
8.1	Indikation Bronchialkarzinom	45

8.2	Indikation Cholangiozelluläres Karzinom	60
8.3	Indikation Keimzelltumoren	67
8.4	Indikation Kolonkarzinom	77
8.5	Indikation Magenkarzinom	96
8.6	Indikation Maligne Beckentumoren	122
8.7	Indikation Maligne Blasentumoren	129
8.8	Indikation Maligne hirneigene Tumoren	154
8.9	Indikation Maligne knocheneigene Tumoren	172
8.10	Indikation maligne Kopf-Hals-Tumoren	184
8.11	Indikation Maligne Lebertumoren/-metastasen	211
8.12	Indikation Maligne Ovarialtumoren	224
8.13	Indikation Maligne Pankreastumoren	248
8.14	Indikation Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)	261
8.15	Indikation Mammakarzinom	294
8.16	Indikation Pleuramesotheliom	338
8.17	Indikation Prostatakarzinom	355
8.18	Indikation Rektumkarzinom	367
8.19	Indikation Weichteilsarkome	391
8.20	Indikation Zervixkarzinom des Uterus	419
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>444</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b>	<b>447</b>
10.1	Literaturrecherche	447
10.2	Gesamtliteraturliste	464
10.3	Eingegangene Stellungnahmen zur Hyperthermie	580
10.4	Übersicht der recherchierten Indikationen für Hyperthermie	581
10.5	Übersicht der technischen Varianten zur Hyperthermie	583
10.6	Übersicht der beratenen Indikationen zur Hyperthermie	588
10.7	Standardisierte Auswertungsbögen	589
10.8	Bronchialkarzinom	591
10.9	Cholangiozelluläres Karzinom	600
10.10	Keimzelltumoren	603
10.11	Kolonkarzinom	606
10.12	Magenkarzinom	618
10.13	Maligne Beckentumoren	639
10.14	Maligne Blasentumoren	645
10.15	Maligne hirneigene Tumoren	668
10.16	Maligne knocheneigene Tumoren	684
10.17	Maligne Kopf-Hals-Tumoren	689
10.18	Maligne Lebertumoren/-metastasen	717
10.19	Maligne Ovarialtumoren	726
10.20	Maligne Pankreastumoren	734
10.21	Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)	740
10.22	Mammakarzinom	771

10.23	Pleuramesotheliom	791
10.24	Prostatakarzinom	795
10.25	Rektumkarzinom	800
10.26	Weichteilsarkome	824
10.27	Zervixkarzinom des Uterus	834
10.28	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt und Bundesanzeiger	855
10.29	Fragenkatalog	857
10.30	Bewertungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen	859
10.31	Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)	863
10.32	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses	867
10.33	Begründung	868
10.34	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	871
10.35	Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt	872

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anteil überlebender Zellen bei verschiedenen Temperaturen in Abhängigkeit von der Zeit	28
Abbildung 2	Zeitlicher Verlauf von Gewebeschäden in Abhängigkeit von der applizierten Temperatur	29
Abbildung 3	Hautreaktionen bei Hyperthermie und Bestrahlung in unterschiedlichen Zeitabständen	31
Abbildung 4	Temperaturverlauf bei verschiedenen Arten der Energiezufuhr a) Kondensatorfeld, b) Spulenfeld, c) Strahlenfeld ( $\lambda=12\text{cm}$ ), d) Strahlenfeld ( $\lambda=69\text{cm}$ ), e) Ultraschall)	33
Abbildung 5	Molekulare und physiologische Effekte von Wärme - assoziierte biologische Endpunkte	34
Abbildung 6	Energie - und Temperaturverteilung verschiedener Hyperthermieverfahren	37
Abbildung 7	Temperaturverteilung in einer Kernspintomographie	38
Abbildung 8	Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen beim Kolonkarzinom (Quelle: Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, 1997)	80
Abbildung 9	Überlebenskurven nach dem Cutler-Ederer-Verfahren von 2659 Patienten mit Kolonkarzinom der UICC-Stadien I bis IV. (Die Daten wurden seit der Gründung des Tumorregisters gesammelt und von Herrn M. Schmidt, Tumorzentrum München, aufbereitet und zur Verfügung gestellt.)	82
Abbildung 10	Kaplan-Meier-Überlebenskurve, verglichen wird die Standardtherapie mit der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC).	83
Abbildung 11	Inzidenz des Magenkarzinoms in den USA zwischen 1973 und 1999 (Daten aus SEER Cancer Statistics Review)	96
Abbildung 12	Altersabhängige Inzidenz des Magenkarzinoms in den USA (Daten aus SEER Cancer Statistics Review)	97
Abbildung 13	Infiltrationstiefe und Raten von Lymphknotenmetastasen	99
Abbildung 14	Diagnostischer Algorithmus beim Harnblasenkarzinom (aus Böhle et al. (2001) Harnblasenkarzinom. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie)	133
Abbildung 15	Therapieschema für anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome und Glioblastoma multiforme	159
Abbildung 16	Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit malignen Gliomen	160
Abbildung 17	Behandlungsplan der aktuellen COSS-96 Studie	177
Abbildung 18	Diagnose- und Therapie-Algorithmus (aus Manual Gastrointestinale Tumore des Tumorzentrums München, 2001)	251
Abbildung 19	Mögliche Behandlungskonzepte bei malignem diffusen Pleuramesotheliom in den Stadien I, II (und III)	345

Abbildung 20	Behandlung bei malignem Pleuramesotheliom der Stadien III und IV	346
Abbildung 21	Survival-Daten nach dem Cutler-Ederer-Verfahren aus dem Tumorzentrum München. 2128 Patienten mit Rektumkarzinom der UICC-Stadien I bis IV. (Die Daten wurden seit der Gründung des Tumorregisters gesammelt und von Herrn M. Schmidt, Tumorzentrum München, zur Verfügung gestellt.)	373

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Liste der eingegangenen Stellungnahmen zum Beratungsthema Hyperthermie	12
Tabelle 2	Zeitlicher Verlauf der Beratungen zum Thema Hyperthermie	13
Tabelle 3	Einteilung der Hyperthermie nach Temperatur Quelle: Holger Wehner: Hyperthermie; in: Bühring/Kemper Naturheilverfahren und unkonventionelle medizinische Richtungen. Springer Loseblattwerk Stand Aug. 2002	26
Tabelle 4	Übersicht der Anwendungsbereiche von Hyperthermieverfahren	42
Tabelle 5	In Stellungnahmen genannte Indikationen für Hyperthermieverfahren	43
Tabelle 6	TNM-Klassifikation der Bronchialkarzinome	46
Tabelle 7	TNM-Klassifikation des primären Leberzellkarzinoms	61
Tabelle 8	Stadiengruppierung des primären Leberzellkarzinoms nach UICC	61
Tabelle 9	TNM-Klassifikation des Kolonkarzinoms	78
Tabelle 10	Stadieneinteilung des Kolonkarzinoms	79
Tabelle 11	Indikation zur adjuvanten Therapie bei Kolonkarzinomen	81
Tabelle 12	Übersicht über Stadieneinteilung - TNM/pTNM-Klassifikation der Magenkarzinome	100
Tabelle 13	Stadiengruppierung des Magenkarzinoms (UICC 1997).	101
Tabelle 14	Tumorstadien-Klassifikation nach (p)TNM	130
Tabelle 15	Grading des Blasenkarzinoms	131
Tabelle 16	5-Jahres-Überlebensraten bei Blasentumoren nach Stadium und Behandlung	139
Tabelle 17	WHO-Klassifikation von Hirntumoren	156
Tabelle 18	WHO-Gradeinteilung von Hirntumoren	157
Tabelle 19	TNM-Schema für supratentorielle Tumoren	157
Tabelle 20	Überlebenszeiten von malignen Gliomen in Abhängigkeit von verschiedenen Therapiemaßnahmen	161
Tabelle 21	Prognosefaktoren von malignen Gliomen	161
Tabelle 22	TNM-Klassifikation der malignen knocheneigenen Tumore	173
Tabelle 23	Grading der malignen knocheneigenen Tumore	173
Tabelle 24	Studien zu malignen knocheneigenen Tumoren – Beispiel: TZ Tübingen*	176
Tabelle 25	(T)NM: Klinische Klassifikation	186
Tabelle 26	Grading der malignen Kopf-Hals-Tumoren	186
Tabelle 27	TNM – Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms	212



Tabelle 28	Stadiengruppierung (aus MANUAL Gastrointestinale Tumoren © 2001 Tumorzentrum München):	213
Tabelle 29	5-Jahres-Überlebensraten operabler Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen (aus MANUAL Gastrointestinale Tumoren © 2001 Tumorzentrum München)	215
Tabelle 30	Tabelle: Stadieneinteilung der malignen Ovarialtumore nach UICC/FIGO	227
Tabelle 31	FIGO-Stadium und 5 Jahres-Überlebensraten:	228
Tabelle 32	Prognosefaktoren epithelialer Ovarialkarzinome	236
Tabelle 33	TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms	249
Tabelle 34	Stadieneinteilung nach UICC (1997)	250
Tabelle 35	Stadienorientierte Therapie (nach Cancer.gov):	252
Tabelle 36	TNM-Klassifikation nach UICC	263
Tabelle 37	Stadieneinteilung des malignen Melanoms	264
Tabelle 38	Stadieneinteilung des Malignen Melanoms (nach Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 1994)	264
Tabelle 39	Histopathologie von Pleuratumoren	338
Tabelle 40	TNM-Klassifikation des malignen Pleuramesothelioms	340
Tabelle 41	Klinische Stadiengruppierung des malignen Pleuramesothelioms [ab 01.01.2003]	341
Tabelle 42	Behandlungsempfehlungen des National Cancer Institutes zu malignen Pleuramesotheliomen	343
Tabelle 43	Behandlungsoptionen für das maligne Pleuramesotheliom - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (1996)	344
Tabelle 44	Mittlere Überlebenszeit beim malignen Pleuramesotheliom in Abhängigkeit von der klinischen Stadiengruppierung (zitiert nach Drings et al., 2003; Neumeister et al., 2002)	347
Tabelle 45	Mittlere Überlebenszeit beim malignen Pleuramesotheliom mit Bezug auf Behandlungsverfahren (zitiert nach Patz et al., 2002)	347
Tabelle 46	TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms	356
Tabelle 47	Äquivalenzen zwischen den Grading-Systemen von Gleason, dem Pathologisch-Urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom“ und der WHO-Einteilung (nach Helpap)	358
Tabelle 48	TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms	369
Tabelle 49	Stadiengruppierung des Rektumkarzinoms	370
Tabelle 50	Behandlungsstrategien für verschiedene Stadien des Rektumkarzinoms	370
Tabelle 51	Verschiedene Typen von Weichteilsarkomen	392
Tabelle 52	TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome	393
Tabelle 53	Grading des Weichteilsarkoms	394
Tabelle 54	Aktuelle Studien zum Weichteilsarkom – Beispiel: TZ Tübingen	397

Tabelle 55	Isolated limb perfusion for unresectable soft-tissue sarcomas (Lancet Oncol 2003; 4: 429–37)	399
Tabelle 56	stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensraten der Weichteilsarkome nach chirurgischer Therapie	400
Tabelle 57	5-Jahresüberlebensraten von Sarkomen der Extremitäten nach kombinierter chirurgischer und bestrahlender Therapie	400
Tabelle 58	Kurzfassung der Tumorklassifikation nach TNM und FIGO (1)	420

## 1 Kurzzusammenfassung / Abstract

### Kurzzusammenfassung

Beim Bundesausschuss war mit Schreiben des AOK-BV vom 13.09.2001 beantragt worden, Hyperthermieverfahren (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie, systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V als neue Behandlungsmethode(n) zu überprüfen. Das Beratungsthema wurde am 27.09.2001 im Bundesanzeiger und am 12.10.2001 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

### Beratung im Ausschuss

Die Beratung erfolgte indikationsabhängig (siehe Kapitel 8) unter differenzierter Auseinandersetzung mit den angewandten technischen Verfahren und stützte sich auf eine umfassende Recherche der wissenschaftlichen Literatur. In die Bewertung wurden alle Stellungnahmen, z.B. wissenschaftlicher Institutionen, Verbände, Firmen oder Patientenverbände, einbezogen, die dem Bundesausschuss eingereicht wurden.

Eine spezielle Form der Hyperthermieanwendung, die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne, die indikationsübergreifend eingesetzt wird, wurde methodenbezogen separat geprüft und bewertet (siehe Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.09.2004).

### Ergebnis der Überprüfung gemäß 135 Abs. 1 SGB V

Für alle überprüften Anwendungsindikationen (siehe Kapitel 8) hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V erbracht, dass der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der hier beratenen Hyperthermieverfahren – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht valide belegt sind, so dass eine Anerkennung und Einführung für die vertragsärztliche Versorgung nicht empfohlen werden kann.

Die Vielzahl der technischen Varianten der Hyperthermie ist, wie bei anderen medizinischen Entwicklungen, Ausdruck dafür, dass sich die Technologie noch im Stadium der Forschung und Entwicklung befindet. Hierfür spricht auch, dass bisher in den einschlägigen Fachdisziplinen, die an der Behandlung der o.g. Tumorerkrankungen beteiligt sind, noch kein medizinisch-wissenschaftlicher Konsens hinsichtlich der Bewertung der Therapieergebnisse und der notwendigen Standardisierung (z.B. Temperatur, Einwirkdauer, Thermometrie, begleitende Therapieprotokolle) erreicht werden konnte.

Bei solchen experimentellen Therapien, auch in den Indikationen, in denen die Forschung schon weiter fortgeschritten ist, sollten Erprobungen in Anlehnung

an die Deklaration von Helsinki – insbesondere auch zum Schutz der Patienten – auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

### Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zur Hyperthermie fanden am 18. Januar 2005 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss, die Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie) der Anlage B der BUB-Richtlinien („nicht anerkannte Methoden“) zuzuweisen. Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 14.05.2005 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 10.34) und am 17.06.2005 im Deutschen Ärzteblatt (siehe Anhang 10.35) bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 15.05.2005 in Kraft.

### Abstract

The paramount decision-making body of the joint self-governing body is the Federal Joint Committee (called “Gemeinsamer Bundesausschuss” [G-BA]). The G-BA has been institutionalised by the legislature as a legal entity under public law. It has wide-ranging regulatory powers. The various duties and wide-ranging powers of this committee are laid down in Volume Five of the Social Legislation Code (SGB V), which governs statutory health insurance.

The G-BA according to its legal mandate has to decide on the effectiveness, medical necessity and favourable cost-outcome-relationship of medical benefits as prerequisite for reimbursement within the statutory health insurance system. The result of each review process is published as a Health Technology Assessment like the following report.

On request of the Federal Association of the AOK (AOK – “Allgemeine Ortskrankenkasse”, a major statutory sickness fund) dated from 13.09.2001, the effectiveness, medical necessity and costoutcome-relationship of “hyperthermia (among other things whole-body hyperthermia, local hyperthermia, hyperthermia as adjunctive therapy in addition to or together with radio- and/or chemotherapy)” was reviewed according to federal law (SGB V, § 135 [1]). In October 2001, the topic of the review was published by the “Federal Standing Committee of Physicians and Sickness Funds” (FSCPSF [“Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen”, predecessor of the G-BA.]). From September 2002 to December 2004, the detailed review process took place.

### Method

Hyperthermia in this context is defined as a therapeutic procedure to intentionally induce an abnormally high temperature in the human body either locally, regionally or whole body. Hyperthermia is used mainly as an adjunct to standard treatments (e.g., radiotherapy and chemotherapy) of neoplastic

diseases. The elevated temperatures required can be achieved by different techniques, including electromagnetic phenomena, perfusion with heated fluids or ultrasound.

#### Review Process of the G-BA

The “hyperthermia (among other things whole-body hyperthermia, local hyperthermia, hyperthermia as adjunctive therapy in addition to or together with radio- and/or chemotherapy)” was subject to consultation and comprehensive review, based on an extensive search of the scientific literature where all available publications on clinical evaluation studies were selected and appraised. Moreover, written statements to the G-BA on “hyperthermia (among other things whole-body hyperthermia, local hyperthermia, hyperthermia as adjunctive therapy in addition to or together with radio- and/or chemotherapy)” received from scientific, patients’ and other associations as well as from individuals were integrated into the review process.

#### Result of the Review according to SGB V § 135 [1]

For the method of “hyperthermia (among other things whole-body hyperthermia, local hyperthermia, hyperthermia as adjunctive therapy in addition to or together with radio- and/or chemotherapy)” the review according to SGB V § 135 [1] did not confirm that the effectiveness, medical necessity and favourable cost-outcome-relationship of these therapeutic procedures – as compared to methods already paid for by sickness funds – could be taken for granted according to the current state of scientific knowledge.

Thus, this method could not be approved for provision in ambulatory health care as reimbursed by statutory health insurance.

#### Final Decision Making and Directive by the G-BA

The G-BA’s final consultation and decision making process regarding appraisal of hyperthermia took place on 18.01.2005. The G-BA decided on an exclusion of “hyperthermia (among other things whole-body hyperthermia, local hyperthermia, hyperthermia as adjunctive therapy in addition to or together with radio- and/or chemotherapy)” (Directive: BUB-Richtlinien, Anlage B, Nr. 42, Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie.); see Appendix 10.30). This directive was not objected to by the German Ministry of Health and Social Security, and was published on 14.05.2005 in the Federal Register of Germany (“Bundesanzeiger”; see Appendix 10.34) and on 17.06.2005 in the Journal of the German Medical Association (“Deutsches Ärzteblatt”, Appendix 10.35). Since 15.05.2005 the directive has been in force.

## 2 Abkürzungen

ADL	Activities of Daily Living
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	alkalische Phosphatase
ARDS	Akutes respiratorisches Versagen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BET	brusterhaltende Therapie
bNED	biochemicaly no evidence of disease
BPI	Brief Pain Inventory
BUB	Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
°C	Grad Celsius
CES-D	Center for Epidemologic Studies – Depression
CHPP	kontinuierliche hypertherme peritoneale Perfusion
CIIPHCP	zytoreduktive Operation und kontinuierliche intraoperative intraperitoneale hypertherme Chemoperfusion
CNPP	kontinuierliche normotherme peritoneale Perfusion
CMT	Cancer Multistep Therapy
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CR	Komplette Remission
CRS	Zytoreduktive Operation
CT	Computertomographie
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V.
DRU	digitale rektale Untersuchung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	extensive disease
EEG	Elektroencephalographie
EIC	extensive intraduktaler Komponente
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatiko-Graphie
ESHO	European Society of Hyperthermic Oncology

ETD	equivalent total radiation dose
F	Frequenz
FACT-C	Funktional Assessment of Cancer Therapy – Colon
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FIGO	Fondation Internationale de Gynécologie et de Obstétrique – Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FNP	Feinnadelpunktion
GCSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GIST	gastrointestinaler Stromazelltumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
GTV	gross tumor volume
Gy	Gray (Strahlungswirkung, Maßeinheit [Joule/kg])
h	Stunde
HAI	isolierte Leberperfusion
HAP	hypertherme antineoplastische Perfusion
HAT	isolierte hypertherme (Leber)perfusion
Hb	Hämoglobin
HCC	hepatozelluläre Karzinome
HCR	Hyperthermo- Chemo-Radiotherapie
HDR	Hoch-Dosis-Radiotherapie
HILP	hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion
HITHOC	hypertherme intrathorakale Chemotherapie-Perfusion
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	Hereditäre nicht polypomatöse Karzinomatosis Coli
HP	hypertherme Perfusion
HT	Hyperthermie
HTA	Health Technology Assessment
HPC-Doxorubicin	Hydroxypropylcellulose-Doxorubicin
HRT	Hormonsubstitutionstherapie
IAH	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie
IHA	Intraarterielle Chemotherapie
IHCP	intraperitoneale hypertherme Chemoperfusion
IHLP	isolierte hypertherme Extremitätenperfusion
IHP	isolierte hepatische Perfusion
IL-2	Interleukin-2

ILP	isolierte Extremitätenperfusion
IMIG	Institut für Markforschung im Gesundheitswesen
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IPCH	intraperitoneale hypertherme Chemotherapie
IPHC	intraperitoneale hyperthermer Perfusion mit Zytostatika
IPHHOI	intraperitoneale hypertherme hypoosmolare Infusion
IPHP	intraperitoneale hypertherme Perfusion
IRS	Immunreaktivitäts-Score
IRT	interstitielle Radiotherapie
ITRT	interstitielle Thermoradiotherapie
JÜR	Jahres-Überlebensrate (z.B. 5-Jahres-Überlebensrate)
LACC	lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom
LC	Local control
LCB	Large Core Biopsy – Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie
LD	limited disease
LDH	Laktathydrogenase
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
LITT	Laserinduzierte Thermotheapie
l/min	Liter/Minute
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LRCC	Lokalrezidiv eines Zervixkarzinoms
MAB	maximale Androgenblockade
mg	Milligramm
min	Minute
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule (Maßeinheit für Druckwerte)
mMol	Millimol
Mon.	Monat(e)
MPM	Malignes Pleura Mesotheliom
MR	„minor response“
MRT	Magnetresonanztomographie
MST	mediane Überlebenszeit
MTP	Mediane Zeit bis zum Progress
NHS	National Health Service
NC	„no change“
NDR	Niedrig-Dosis-Radiotherapie
NR	keine Remission
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom



OC	Ovarialkarzinom
OVH	Ovulationshemmer
Pat.	Patient(en)
PC	Pelvic control
PD	progressive disease
PDT	Photodynamische Therapie
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
p-Wert	Wahrscheinlichkeitswert, der aussagt, dass kein Unterschied zwischen verschiedenen Gruppen oder Verfahren existiert (Nullhypothese).
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNS	paraneoplastisches Syndrom
PR	Partielle Remission
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PST	Primär systemische (= neoadjuvante Chemo-) Therapie
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiographie
PTD	perkutane transhepatische Drainage
RCT	Randomisierte klinische Studie
RCT-Gruppe	Radio-Chemotherapiegruppe
RF-HAT	Radiofrequenz-Hyperthermie
RFT	Radiofrequenz Thermo-therapie
RT	Strahlentherapie
RTOG	Radiation Oncology Group
SAR	spezifischen Absorptionsrate
SCC	Squamouscell carcinoma (=Plattenepithel-Ca)
SCLC	kleinzelliges Bronchialkarzinom
SD	Stable Disease
SGB	Sozialgesetzbuch
sKMT	systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie
SMANCS	styrene maleic anhydride neocarzinostatin
STS	soft tissue sarcoma
SWOG	Southwest Oncology Group
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TCAE	Transcatheter Arterial Embolisation
TCH	Thermochemotherapie
TCT	Thermo-Chemotherapie
TIPHC	Thorakoskopische intrapleurale hypertherme Chemoperfusion
Tis	Carcinoma in situ

TNF	Tumornekrosefaktor
TNM-Stadium	Tumorklassifikation (Tumor, Nodus [Lymphknoten], Metastasen)
TRT	Thermoradiotherapie
TUR	transurethrale (elektrische Schlingen)resektion
TWIST	Time without symptoms and toxicity
UICC	International Union Against Cancer (Internationale Gesellschaft gegen Krebs)
ÜZ	Überlebenszeit
WBH	Ganzkörperhyperthermie
WHO	World Health Organization
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 3 Aufgabenstellung

Die gesetzliche Regelung in § 135 Abs.1 SGB V sieht vor, dass „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur abgerechnet werden dürfen, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte sowie die apparativen Anforderungen, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztlichen Behandlungen.

Dieser gesetzliche Auftrag umfasst auch die Überprüfung bereits bisher anerkannter (vergüteter) GKV-Leistungen dahingehend, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit erfüllt sind.

Der vormals für die Regelungen der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung zuständige Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat erstmals am 01.10.1997 Verfahrensrichtlinien für die Überprüfung beschlossen, die im Bundesanzeiger vom 31.12.1997, S. 1532 veröffentlicht und am 01.01.1998 in Kraft getreten sind.

Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen des Unterausschusses fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Die Verfahrensrichtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden werden regelmäßig überprüft (erstmalig im Jahr 1999: Neufassung als „Richtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien)“, Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 22. März 2000). Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat am 01.12.2003 nach erneuter Überprüfung und inhaltlicher Anpassung eine Neufassung beschlossen, die am 23.03.2004 im Bundesanzeiger S. 5 678 veröffentlicht wurde (siehe Anhang Kapitel 10.30).

## **4 Formaler Ablauf der Beratungen**

### **4.1 Antragsstellung**

Gemäß § 4 Abs. 1 der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Unterausschuss zu stellen.

Mit Datum vom 13.09.2001 hat der AOK-Bundesverband den Antrag eingereicht und dem Arbeitsausschuss zur 41. Sitzung am 27.09.2001 vorgelegt.

Es wurde beantragt, Hyperthermieverfahren (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie, systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V als neue Behandlungsmethode(n) zu überprüfen (Anhang Kapitel 10.31 Beratungsantrag des AOK-Bundesverbandes).

Laut Beratungsantrag des AOK-Bundesverbandes vom 13.09.2001 handelt es sich bei den aufgeführten Therapien um eingreifende Verfahren, die unter anderem bei onkologischen Indikationen von den Anwendern als den herkömmlichen Therapieansätzen in bestimmten Fällen eindeutig überlegen dargestellt werden. Die Behandlung wird sowohl stationär als auch ambulant durchgeführt. Die Verfahren sind gegenwärtig nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Eine indikationsbezogene Bewertung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dieser neuen Verfahren wurde deshalb für erforderlich gehalten.

### **4.2 Antragsbegründung**

Gemäß § 4 Abs. 1 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen (Anhang Kapitel 10.31 Beratungsantrag des AOK-Bundesverbandes). Die Begründung wurde mit der Antragstellung am 13.09.2001 vorgelegt.

### **4.3 Prioritätenfestlegung durch den Unterausschuss**

Gemäß § 5 der Verfahrensrichtlinie legt der Unterausschuss fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

Diese Prioritätenfestlegung erfolgte in der 41. Ausschusssitzung am 27.09.2001.

#### **4.4 Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen**

Gemäß § 6 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Unterausschuss diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit dieser Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Das Beratungsthema Hyperthermie mit den Teilaspekten:

- Ganzkörperhyperthermie
- Regionale Tiefenhyperthermie
- Oberflächen-Hyperthermie
- Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie
- systemische Krebsmehrschritt-Therapie nach von Ardenne (sKMT)

wurde am 06.10.2001 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 12.10.2001 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang Kapitel 10.28: Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 187, S.21163 vom 06.10.2001, im Deutschen Ärzteblatt Nr. 41/A2675 vom 12.10.2001).

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, im Ärzteblatt und darüber hinaus im Internet ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) erfahren die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen einen großen Verbreitungsgrad. Es obliegt den Dachverbänden der Ärztegesellschaften oder anderen Sachverständigen-gruppen und Spitzenverbänden von Patientenorganisationen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

#### **4.5 Fragenkatalog**

Der Unterausschuss hat einen Fragenkatalog entwickelt, der den Stellungnehmenden eine Strukturierung ihrer Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses ermöglicht. Es wird explizit darauf hingewiesen, dass die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Dieser Fragenkatalog wurde auf der Grundlage der geltenden Verfahrensrichtlinie vom Unterausschuss in der 41. Sitzung am 27.09.2001 verabschiedet.

Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilen, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang Kapitel 10.29: Fragenkatalog)

#### 4.6 Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung sind fünf Stellungnahmen eingegangen.

Tabelle 1 Liste der eingegangenen Stellungnahmen zum Beratungsthema Hyperthermie

Nr	Institution	Datum der Stellungnahme
1.	LMU, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern, Prof. Dr. R. Issels	19.12.2001
2.	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH), Prof. Dr. P. Wust	07.10.2002
3.	Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Wolfgang Neumann, GF der Deutschen Krebsgesellschaft Fr. Dr. Birthe Schmitt-Thomas, Koordination ISTO	13.12.2001
4.	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC), Dr. med. Georg Holfelder	06.12.2001
5.	Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V., Dr. Gernot Bauer	18.01.2002

#### 4.7 Beratung im Unterausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur

Die Basis der Beurteilung bildete die Fragestellung des Unterausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die „Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie)“ – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, so dass die „Hyperthermie“ als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

Alle Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur wurden an die Mitglieder des Unterausschusses verschickt oder als Tischvorlagen ausgehändigt.

(Anhang Kapitel 10.2: Gesamtliteraturliste)

Der Unterausschuss hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte. In der 57. Sitzung des Unterausschusses am 30.01.2003 wurde zunächst der allgemeine Sachstand zur Antragstellung, zur Methode, zu den Stellungnahmen und zu den sonstigen verschickten Unterlagen referiert.

In die eingehende Erörterung des Beratungsthemas „Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie)“ wurden alle eingegangenen Stellungnahmen, recherchierte HTA-Gutachten, Empfehlungen aus Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen benannt sowie durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert, detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung des Ausschusses bewertet.

In der 12. Sitzung des Unterausschusses am 10.12.2004 wurde das Beratungsthema „Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie)“ abschließend zusammenfassend diskutiert und die daraus resultierende Beschlussvorlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss konsentiert.

Eine spezielle Form der Hyperthermieanwendung, die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) nach von Ardenne, die indikationsübergreifend eingesetzt wird, wurde *methodenbezogen* separat geprüft und bewertet (siehe Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.09.2004, Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 1 vom 04.01.2005).

#### 4.8 Zeitlicher Beratungsverlauf

Der zeitliche Verlauf der Beratungen zum Thema Hyperthermie ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 2 Zeitlicher Verlauf der Beratungen zum Thema Hyperthermie

Sitzung des Unterausschusses	Datum	Beratungsgegenstand
41. Sitzung	27.09.2001	Festlegung der Hyperthermie als prioritär zu beratendes Thema
53. Sitzung	19.09.2002	Beginn der Beratungen- Bildung einer Arbeitsgruppe
57. Sitzung	30.01.2003	Überblick über die technischen Prinzipien der Hyperthermieverfahren und ihre klinische Anwendung

58. Sitzung	20.02.2003	Ergebnis der indikationsoffenen Literaturrecherche Eingrenzung der zu beratenden Hyperthermieverfahren sowie der zu beratenden Indikationen Besonderheiten des Wirksamkeitsnachweises bei der Hyperthermie Einführungsvorträge zum Hintergrund: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Blasen Tumoren</li> <li>• Rektumkarzinom</li> </ul>
60. Sitzung	24.04.2003	Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Blasen Tumoren</li> </ul>
61. Sitzung	27.05.2003	Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Blasen Tumoren</li> </ul> Einführungsvorträge und Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen zu den Indikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Kopf-Hals-Tumoren</li> <li>• Zervixkarzinom des Uterus</li> </ul>
64. Sitzung	28.08.2003	Einführungsvorträge und Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleuramesotheliom</li> <li>• Maligne Pankreastumoren</li> </ul> Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Kopf-Hals-Tumoren</li> </ul>
65. Sitzung	25.09.2003	Einführungsvorträge und Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Ovarialtumoren</li> <li>• Mammakarzinom</li> <li>• Cholangiozelluläres Karzinom</li> </ul> Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zervixkarzinom des Uterus</li> <li>• Pleuramesotheliom</li> <li>• Maligne Pankreastumoren</li> </ul>
66. Sitzung	30.10.2003	Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rektumkarzinom</li> <li>• Einführungsvortrag:</li> <li>• Weichteilsarkome</li> </ul> Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholangiozelluläres Karzinom</li> </ul>
67. Sitzung	27.11.2003	Einführungsvortrag und Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne hirneigene Tumoren</li> </ul> Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur



		aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weichteilsarkome</li> </ul> Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rektumkarzinom</li> <li>• Mammakarzinom</li> <li>• Maligne Ovarialtumoren</li> </ul>
68. Sitzung	16.12.2003	Einführungsvortrag und Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne knocheneigene Tumoren</li> <li>• Keimzelltumoren</li> <li>• Prostatakarzinom</li> </ul> Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weichteilsarkome</li> <li>• Maligne hirneigene Tumoren</li> </ul>
2. Sitzung	25.02.2004	Einführungsvortrag und Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Beckentumoren</li> <li>• Bronchialkarzinom</li> <li>• Maligne Lebertumoren/-metastasen</li> </ul> Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne knocheneigene Tumoren</li> <li>• Keimzelltumoren</li> <li>• Prostatakarzinom</li> </ul>
3. Sitzung	23.03.2004	Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Beckentumoren</li> <li>• Bronchialkarzinom</li> <li>• Maligne Lebertumoren/-metastasen</li> </ul>
5. Sitzung	27.05.2004	Einführungsvortrag und Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)</li> </ul>
7. Sitzung	15.07.2004	Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)</li> </ul> Einführungsvortrag und Auswertungen der wissenschaftlichen Literatur aus der Recherche und den Stellungnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolonkarzinom</li> </ul>
8. Sitzung	26.08.2004	Diskussion der Auswertungsergebnisse der Recherche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolonkarzinom</li> </ul> Diskussion der Auswertungsergebnisse der Update-Recherche sowie endgültiges Fazit bei den Indikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Beckentumoren</li> <li>• Kopf-Hals-Tumoren</li> <li>• Ovarialtumoren</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Pankreastumoren</li> <li>• Zervixtumoren des Uterus</li> </ul>
9. Sitzung	28.09.2004	<p>Diskussion der Auswertungsergebnisse der Update-Recherche sowie endgültiges Fazit bei den Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchialkarzinom</li> <li>• Maligne Blasentumoren</li> <li>• Maligne hirneigene Tumoren</li> <li>• Pleuramesotheliom</li> <li>• Prostatakarzinom</li> </ul>
10. Sitzung	26.10.2004	<p>Diskussion der Auswertungsergebnisse der Update-Recherche sowie endgültiges Fazit bei den Indikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholangiozelluläres Karzinom</li> <li>• Keimzelltumoren</li> <li>• Mammakarzinom</li> <li>• Maligne knocheneigene Tumoren</li> </ul> <p>Einführungsvortrag und Auswertung der wissenschaftlichen Literatur sowie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magenkarzinom</li> </ul>
11. Sitzung	23.11.2004	<p>Diskussion der Auswertungsergebnisse der Update-Recherche sowie endgültiges Fazit bei den Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolonkarzinom</li> <li>• Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)</li> <li>• Maligne Lebertumoren/-metastasen</li> <li>• Rektumkarzinom</li> <li>• Weichteilsarkome</li> </ul> <p>Diskussion der Auswertungsergebnisse der Primär- und Update-Recherche sowie endgültiges Fazit bei der Indikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magenkarzinom</li> </ul>
11. Sitzung	23.11.2004	Abschluss der Bearbeitung
12. Sitzung	10.12.2004	Abschlussdiskussion der Richtlinie und der Begründung
	18.01.2005	Beschluss des Bundesausschusses
	14.05.2005	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
		Veröffentlichung im Dt.Ärzteblatt

#### **4.9 Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung**

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zum Beratungsthema „Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie)“ fanden am 18.01.2005 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss die Zuweisung zur Anlage B der BUB-Richtlinien; siehe Anhang Kapitel 10.32). Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 14.05.2005 im Bundesanzeiger (siehe Anhang Kapitel 10.34) und am 17.06.2005 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 15.05.2005 in Kraft.

## **5 Methodik der Verfahrensbewertung**

### **5.1 Informationsgewinnung**

Zunächst wurde eine indikationsoffene Recherche durchgeführt, um mögliche Anwendungsgebiete der Hyperthermie herauszufinden. Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden die Publikationen zum derzeit relevanten und gesicherten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zur Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächenhyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie) identifiziert.

Der Unterausschuss schränkte die Beratungen auf onkologische Indikationen ein, die auch in den Stellungnahmen genannt wurden. Danach erfolgten indikationsspezifische Recherchen. Ziel der Recherchen war insbesondere die Identifikation von randomisierten kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten, evidenzbasierten Leitlinien und HTA-Berichten. Auf die Bewertung tierexperimenteller Studien und Laboruntersuchungen wurde verzichtet, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen als limitiert angesehen wird.

Die identifizierte Literatur wurde zur weiteren Bearbeitung in die Literaturdatenbank Reference Manager importiert.

#### **5.1.1 Datenbanken**

Es wurden folgende Datenbanken zur Informationsgewinnung herangezogen: The Cochrane Library (die NHS CRD-Datenbanken DARE, NEED und HTA sind in dieser Datenbank enthalten), HSTAT, TripDatabase, AWMF, MEDLINE, EMBASE, AMED, Cancerlit, PEDro, CHID, Bandolier, CCMed, Springer-Verlag, Thieme-Verlag, LocatorPlus, Karlsruher Virtueller Katalog.

Die in den unterschiedlichen Datenbanken verwendeten Suchstrategien sind im Anhang (Kapitel 10.71) aufgelistet.

#### **5.1.2 Zeitraum der Recherche**

Bei den biomedizinischen Datenbanken mit Fokus auf der Primärliteratur (MEDLINE, EMBASE, AMED und Cancerlit) wurden alle Studien eingeschlossen, die 1990 und später publiziert wurden, um den deutlichen Weiterentwicklungen in der onkologischen Standardtherapie, die die Vergleichsgruppe zur Hyperthermie darstellen, Rechnung zu tragen.

Die Recherche im Cochrane Controlled Trial Register, der umfangreichsten Datenbank mit Schwerpunkt auf randomisierten kontrollierten Studien, wurde ohne zeitliche Begrenzung durchgeführt. Damit wurde sichergestellt, dass alle wesentlichen, auch vor 1990 publizierten RCT zur Hyperthermie identifiziert wurden.

Auch die sonstigen Datenbanken wurden ohne zeitliche Begrenzung durchsucht.

Die indikationsoffene Recherche wurde im Oktober 2002 durchgeführt, von November 2002 bis Mai 2003 schlossen sich die indikationsspezifischen Recherchen an. Ein Update für alle Indikationen wurde im April/Mai 2004 vorgenommen.

### **5.1.3 Fachgesellschaften**

Die Publikationsverzeichnisse der nationalen und internationalen Fachgesellschaften (u.a. AWMF, NCI, NGC) und sonstigen relevanten Institutionen wurden insbesondere im Hinblick auf vorliegende aktuelle und evidenzbasierte Leitlinien, Gutachten u.ä. zur Hyperthermie gesichtet.

### **5.1.4 „Handsuche“ und sog. Graue Literatur**

Zusätzlich zu den genannten Datenbanken und Institutionen wurden die Publikationsverzeichnisse der weltweit bestehenden HTA-Institutionen – deren Publikationen nicht oder nicht vollständig in den o.g. Datenbanken erfasst sind – nach vorliegenden relevanten Publikationen und/oder laufenden Projekten durchsucht.

Ferner brachten die Bearbeiter durch eine Handsuche weitere als relevant erkannte Publikationen in den Beratungsprozess ein.

### **5.1.5 Stellungnahmen**

Die in den Stellungnahmen vertretenen Auffassungen und die benannte Literatur gingen in die Bewertung ein. Alle angeführten klinischen Studien wurden im Einzelnen in den Literatúrauswahl- und bewertungsprozess einbezogen. Auch Mitteilungen zur Hyperthermie an den Unterausschuss, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

## **5.2 Informationsbewertung**

Für die Bearbeitung des Themas „Hyperthermie“ hat der Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassenseite und der Ärzteseite zusammensetzte. Ihre Aufgabe war, die Stellungnahmen und die wesentliche Literatur auszuwerten und dem Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ Bericht zu erstatten. Dies erfolgte zunächst in Form eines einführenden Vortrages. Anschließend wurden Literaturrecherche und -auswahl sowie Auswertungen der wesentlichen Einzelstudien und der Stellungnahmen zur „Hyperthermie“ referiert.

Alle Fundstellen wurden nach zuvor festgelegten Filterkriterien wie den unten genannten Zielparametern von zwei unabhängigen Bewertern hinsichtlich ihrer

Relevanz geprüft. Hierauf basierend wurden die relevanten Fundstellen ausgewählt und einer methodisch-qualitativen Auswertung unterzogen.

Die Auswertungen wurden dem Unterausschuss vorgestellt, dort diskutiert und konsentiert. Jede vorgestellte Unterlage wurde den Ausschussmitgliedern vorab als Beratungsunterlage zugeschickt. Darüber hinaus konnten Ausschussmitglieder jede in der Bibliographie aufgeführte wissenschaftliche Untersuchung anfordern und zusätzlich dort nicht gelistete, aber von ihnen als relevant erachtete Artikel auf Anforderung über die Geschäftsführung des Unterausschusses bestellen und zur Beratung aufrufen.

### **5.2.1 Bearbeitung der Literatur**

Eine Übersicht mit der Definition der einzelnen Suchbegriffe einschließlich der Unterbegriffe, der Suchschritte und der Verknüpfungen sowie die Anzahl der durch die dargestellten Suchstrategien aufgefundenen Dokumente finden sich im Anhang (Kapitel 10.1) als Tabelle.

Zur Literatursichtung und –auswahl in der ersten Sichtung (1. Screening) wurden die folgenden Filterkriterien als Ausschlussgründe verwandt:

- I Thematisch nicht relevant
- II themenbezogen unbesetzt
- III Einzelmeinungen ohne empirisches Material
- IV Tierstudien / Grundlagenforschung
- V Gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
- VI Fallbericht (Einzelfallkasuistik)
- VII Sonstiges

Anschließend wurden im Rahmen eines zweiten Sichtungsprozesses die für eine Einzelauswertung relevanten Primärstudien mittels der folgenden Kriterien zur Literatúrauswahl eingegrenzt (2. Screening):

1. Ziel-Patientengruppe bzw. Ziel-Indikation nicht berücksichtigt
2. Ziel-Behandlungsverfahren nicht berücksichtigt
3. patientenrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 5.2.2)
4. Fallzahlen  $\leq 5$  Beobachtungsfälle

Unter den Ausschlusskriterien konnte jedes der drei Kriterien, insbesondere Punkt 3 (patientenrelevante Endpunkte), einen Ausschluss begründen.

*Differenzierungskriterium für die Auswertung:*

Einer ausführlichen Auswertung (siehe Anhang Kapitel 10.7) wurden prospektive randomisierte Therapiestudien mit adäquater Vergleichsgruppe mit definierter relevanter Vergleichsbedingung und mit ausreichendem

Stichprobenumfang zugeführt (vergleichende Wirksamkeits- und/oder Verträglichkeitsbeurteilung möglich, zugehörig der Evidenzstufe I).

Therapiestudien ohne Randomisierung und ggf. ohne adäquate Vergleichsgruppe (insbesondere Evidenzstufen IIa, IIb oder IIc) erhielten eine semi-standardisierte Kurzauswertung (siehe Anhang Kapitel 10.7).

### 5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Vor der Auswertung der Studien, HTA-Berichte, Leitlinien und Stellungnahmen zur Anwendung der Hyperthermie hat sich der Ausschuss detailliert mit der Definition der klinisch relevanten Outcomeparameter beschäftigt.

Während in der Literatur und in den Stellungnahmen teilweise auf Ergebnisse hinsichtlich einer durch Hyperthermie in Verbindung mit anderen Behandlungsverfahren wie Strahlen- oder Chemotherapie erreichten „Tumorregression“ bzw. lokalen "Tumor-Response" abgestellt wird, sieht der Ausschuss diese Endpunkte aus folgenden Gründen nicht als entscheidende, klinisch relevante Ergebnisparameter an:

Zur Beurteilung des Stellenwertes einer onkologischen Therapie existieren verschiedene Blickwinkel.

a) Tumorzentrierte Sichtweise: Grundsätzlich besteht die Notwendigkeit, Parameter zu finden, die den langfristigen Verlauf der für den Patienten relevanten Therapieergebnisse vorhersagen können – sogenannte Surrogatparameter. Dies sind zum Beispiel Anstieg von Tumormarkern oder Progression des Tumors in bildgebenden Verfahren.

Der Gebrauch von Surrogatparametern für Entscheidungen über den Versorgungsstandard ist nach Auffassung des Ausschusses nur zulässig, sofern die Korrelation zwischen solchen Surrogatparametern und für den Patienten relevanten Therapieergebnissen eindeutig gesichert ist. Dies ist zum Beispiel für das Auftreten eines Rezidivs und das Überleben in der kurativen Situation der Fall, aus diesem Grund ist das „event-free survival“ für diese Situation auch ein akzeptierter Parameter. Surrogatparameter wie das Erreichen einer Remission, das Verhindern einer Tumorprogression oder auch die meisten Tumormarker sind jedoch in der palliativen Situation nicht so eindeutig mit patienten-relevanten Therapieergebnissen zu korrelieren, dass der Gebrauch dieser Surrogatparameter für Entscheidungen mit Versorgungsrelevanz in der internationalen Literatur empfohlen würde.

b) Patientenzentrierte Sichtweise: Für eine *kurative* Therapie ist vom Standpunkt des Patienten aus entscheidend, ob er von seiner potentiell tödlichen, aber heilbaren Erkrankung langfristig geheilt wird. Wenn zwei Therapien in Bezug auf diesen kurativen Effekt gleichwertig sind, ist vom Standpunkt des Patienten aus gesehen entscheidend, unter welcher Therapie die Lebensqualität besser ist bzw. geringere Nebenwirkungen auftreten.

Für die *palliative* Therapie ist Heilung kein primäres Therapieziel und unter den Überlebenszeitparametern letztendlich die Gesamt-Überlebenszeit entschei-

dend. Lebensqualität bzw. Nebenwirkungen stellen weitere wichtige Parameter dar. Progression des Krankheitsverlaufes kann zwar den Patienten relevant belasten, geht aber wie andere tumorzentrierte Parameter im Ergebnis in der Gesamtüberlebenszeit auf. Die Parameter erkrankungsfreie Überlebenszeit [disease-free survival], rezidivfreie Überlebenszeit [recurrence- / event-free survival], und auch progressionsfreie Überlebenszeit [progression-free survival] scheiden zur Beurteilung der palliativen Therapie aus, da sie auf tumorzentrierte Befundveränderungen Bezug nehmen. Es verbleibt der Parameter Gesamt-Überlebenszeit [overall survival] als relevante Zielgröße. Hinsichtlich der Parameter Lebensqualität bzw. Nebenwirkungen kann generell festgestellt werden, dass bzgl. des Überlebens wirksame Antitumorprinzipien in der Regel auch die Lebensqualität verbessern. Ohne valide Aussagen zum Überleben sind Daten zur Lebensqualität allein zur Beurteilung des Stellenwertes einer Therapie jedoch nicht ausreichend.

Gelegentlich können für die Beurteilung der patientenrelevanten Therapieeffekte auch indikationsspezifische Parameter wie Organ-, Extremitäten- oder Funktionserhalt bzw. kosmetische Aspekte eine wesentliche Rolle spielen, sodass sie neben der Lebensqualität gesondert Berücksichtigung finden sollten.

Zusammenfassend ist der Ausschuss zu der Überzeugung gelangt, dass Aussagen zum Stellenwert einer therapeutischen Maßnahme daher auf der Basis patientenzentrierter Parameter (Überleben, Lebensqualität, Toxizität) getroffen werden sollten. Tumorzentrierte Parameter (wie Remissionsraten oder Tumormarkerverläufe) hingegen sind für die Beurteilung des Nutzens einer Therapie ungeeignet, da eine klare Korrelation zu den patientenrelevanten Therapieergebnissen nicht besteht.

Aufgrund dieser Überlegungen hat der Ausschuss für die Literaturlauswahl folgende Rangfolge der für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens klinisch relevanten Zielparameter konsentiert:

- (I) Überlebenszeiten: mediane oder mittlere ÜZ; 3- oder 5-Jahres-ÜZ-Raten
  - (I.1) Überlebenszeit insgesamt [overall survival]
  - (I.2) erkrankungsfreie Überlebenszeit [disease-free survival]
  - (I.3) rezidivfreie Überlebenszeit [event-free survival]
  - (I.4) progressionsfreie Überlebenszeit [progression-free survival]
- (II.1) Lebensqualität
- (II.2) Organ(funktions)erhalt
- (II.3) Vermeidung ästhetisch verstümmelnder Operationen
- (II.4) Verträglichkeits- bzw. Toxizitätsparameter



- Endpunkte zu (I) gelten als vorrangig. Falls zu mindestens einem der Outcome-Parameter (I.1) bis (I.4) in der Publikation verwertbare Daten gefunden werden, gilt Ausschlusskriterium (3) nicht als erfüllt.
- Endpunkte zu (II.1) bis (II.4) gelten als auswahlrelevant *nur dann, wenn* zu demselben Behandlungsverfahren bei derselben Patientengruppe bzw. Indikation *aus derselben oder einer anderen Publikation* ebenfalls Endpunkte zu (I) vorliegen.
- Als relevante Endpunkte gelten *nicht* Surrogatparameter wie z.B. initial response, complete response, partial response, response (complete + partial response), best response, histological response etc.

### 5.2.3 Primärstudien

Die Auswertung einzelner Primärstudien erfolgte anhand standardisierter Auswertungsbögen im Rahmen einer detaillierten Einzelauswertung oder einer Kurzauswertung (siehe Anhang Kapitel 10.7), welche durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe konsentiert wurden, jeweils durch zwei unabhängige Beurteiler. Die strukturierte Überprüfung der Qualität der exemplarisch ausgewerteten Primärstudien mit Hilfe des Auswertungsbogens ist erforderlich, da der Zusammenhang zwischen Validität und Qualität einer Studie als gut etabliert gilt. In der Regel kommt es bei weniger sorgfältig durchgeführten Studien zu einer Überschätzung der Therapieeffekte. Merkmale einer qualitativ hochwertigen Studie sind folgende Anhaltspunkte, die in den Auswertungen dargestellt wurden:

- Die Studienpopulation soll möglichst detailliert beschrieben werden.
- Verum- und Kontrollgruppe sollen aus der gleichen Population kommen.
- Die Rekrutierung der Teilnehmer soll möglichst Bias und Confounding vermeiden.
- Ein- und Ausschlusskriterien sollen beschrieben sein.
- Die Größe des Untersuchungskollektives soll sicherstellen, dass Ergebnisse sich mit hinreichender Sicherheit nicht zufällig ereignet haben (Vermeidung sowohl von alpha- als auch beta-Fehler).
- Die Art der Randomisation soll beschrieben werden.
- Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention.
- Die Vergleichsgruppen sollen sich bis auf die Intervention möglichst nicht unterscheiden, innerhalb der einzelnen Gruppen soll die Behandlung gleich sein.
- Auswahl angemessener Outcome-Parameter, Beschreibung der Validität und Messung dieser Parameter.
- Drop-Outs sollten weniger als 20% sein.

- Eine angemessene statistische Auswertung sollte durchgeführt sein.
- Es sollte möglichst eine Intention-to-treat Analyse verwendet worden sein.

Im Sinne einer umfassenden Überprüfung wurden durch den Unterausschuss soweit möglich auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, in der Beratung berücksichtigt und nicht verworfen. Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Fazit des Auswerterers detailliert benannt. Die Einordnung in die Evidenzhierarchie und die Bewertung der Ergebnisse der einzelnen Publikationen erfolgte abschließend durch eine detaillierte Diskussion im Unterausschuss.

Entsprechend einer Klarstellung des Bundesausschusses ist zur Vermeidung von Missverständnissen darauf hinzuweisen, dass die Studienbewertung nur einen Teilaspekt der Bewertung der Hyperthermie darstellt, da der Gemeinsame Bundesausschuss über den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Methode in einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage, der Stellungnahmen und aller weiteren relevanten Unterlagen, entscheidet. Hierbei finden insbesondere die medizinische Problematik (Notwendigkeit der Behandlung) und das Vorhandensein von Therapiealternativen Berücksichtigung.

#### **5.2.4 Sekundärliteratur**

(Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte, Leitlinien):

Zusätzlich zur Primärstudienauswertung wurden systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte, soweit vorhanden, narrativ ausgewertet und die Ergebnisse in den Beratungsprozess einbezogen.

#### **5.2.5 Stellungnahmen**

Alle Stellungnahmen wurden den Ausschussmitgliedern in Kopie zugeschickt und waren neben den wissenschaftlichen Unterlagen Beratungsgrundlage für die Ausschusssitzungen.

## **6 Allgemeiner Hintergrund zu den verschiedenen Hyperthermieverfahren**

### **6.1 Definition und Abgrenzung**

Im Allgemeinen bezeichnet der Begriff Hyperthermie die Überwärmung des Körpers gegen die Tendenz des Wärmeregulationszentrums (im Gegensatz zum Fieber), d.h. bei zu starker Wärmezufuhr (z.B. durch Wärmeeinstrahlung, im heißen Bad) oder bei starker Wärmebildung (durch starke körperliche Belastung) ohne hinreichende Möglichkeit zur Wärmeabgabe (aus Roche Lexikon Medizin 5. Auflage).

Als Fieber wird eine erhöhte Körpertemperatur bei erhöhtem Sollwert bezeichnet. Endogene oder exogene Pyrogene verändern den Sollwert der hypothalamischen Zentren, die die Temperatur kontrollieren, und der Körper reagiert mit Wärmeproduktion. Bei Hyperthermie hingegen ist dieser Sollwert unverändert, und die durch externe Wärmezufuhr erhöhte Temperatur setzt Wärmeabgabemechanismen des Körpers in Gang.

Im Folgenden geht es ausschließlich um gezielt erzeugte Hyperthermie (engl. induced hyperthermia). Zu den Hyperthermieverfahren zählen verschiedenste technische Methoden, die eine lokale, regionale oder systemische Erwärmung des Körpers über die normale Körpertemperatur hinaus erzielen. Über eine zeitlich befristete Einwirkung, entweder in alleiniger Anwendung der Hyperthermie oder in Kombination mit anderen Verfahren, wie z.B. Strahlentherapie, sollen Heilungsvorgänge eingeleitet oder beschleunigt werden.

Der Ausschuss prüfte im Rahmen der Beratung vorrangig und detailliert die in den Stellungnahmen benannten Anwendungsindikationen. Hierbei handelt es sich ausschließlich um bösartige Tumorerkrankungen. Alle weiteren Ausführungen beschäftigen sich deshalb überwiegend mit dem Einfluss der Hyperthermie auf maligne Zellen bzw. Tumoren.

### **6.2 Hintergrund**

Ein zytotoxischer Effekt von Temperaturerhöhungen ist bereits im 19. Jahrhundert beobachtet worden, als Patienten mit malignen Tumoren während hochfieberhafter bakterieller Erkrankungen eine Rückbildung dieser Tumoren erfuhren. Deshalb erzeugte man bei Krebspatienten bewusst durch Gabe von Bakterientoxinen Fieber und konnte teilweise eine Rückbildung der Tumore beobachten (Coley, 1893). Man nahm an, dass maligne Zellen an sich empfindlicher gegenüber Temperaturerhöhungen seien als normale Zellen. Es scheint jedoch eher so zu sein, dass das veränderte physiologische Milieu bösartiger Zellen zu einer größeren Temperaturempfindlichkeit führt. Die

Mechanismen der thermischen Zellschädigung sind noch nicht abschließend aufgeklärt. Es zeigen sich jedoch Veränderungen an Zellmembran und Zellkern durch die Hitze. Eine Rolle beim Zelltod scheinen auch hitzeinduzierte Eiweißstoffe zu spielen.

### 6.3 Gliederung der Hyperthermieverfahren

Die diversen Verfahren der Hyperthermie können nach diversen Kriterien eingeteilt werden.

#### 6.3.1 Beurteilungskriterium Temperatur

Die Einteilung der Hyperthermie kann zum einen nach der erreichten Temperatur definiert werden (siehe nachfolgende Tabelle):

Tabelle 3 Einteilung der Hyperthermie nach Temperatur  
Quelle: Holger Wehner: Hyperthermie; in: Bühring/Kemper Naturheilverfahren und unkonventionelle medizinische Richtungen. Springer Loseblattwerk Stand Aug. 2002

°C	Bezeichnung
37,0 - 38,5	subklinische Hyperthermie
38,6 - 40,0	moderate Hyperthermie
40,1 - 41,5	intermediäre Hyperthermie
41,6 - 43,0	extreme oder hohe Hyperthermie
> 43,0	Thermotherapie

Obwohl eine allgemein verbindliche Definition fehlt, ist die hier gezeigte Einteilung im Wesentlichen akzeptiert und lässt eine sinnvolle Gliederung zu. Alle Temperaturbereiche werden klinisch genutzt.

#### 6.3.2 Beurteilungskriterium (Thermo-) Ablation

Thermoablative Verfahren (wie z.B. HIFU, RFA, LITT) streben eine Abtötung (Koagulation) des Zielgewebes in einem definierten Zielvolumen mit Temperaturen von etwa 80–100°C an. Zur Wärmeerzeugung werden hochintensiver fokussierter Ultraschall, Radiowellen oder auch Laserlicht eingesetzt. Thermoablative Verfahren werden vom Beratungsantrag nicht umfasst und daher auch nicht vertieft dargestellt. Zu Einzelmethoden liegen separate Beratungsanträge beim Gemeinsamen Bundesausschuss vor.

Bei nicht-ablativen Verfahren sollen über zeitlich befristete Einwirkung der Hyperthermie, entweder in alleiniger Anwendung oder in Kombination mit anderen Verfahren, wie z.B. Strahlentherapie, Heilungsvorgänge eingeleitet oder beschleunigt werden. Bei Aufarbeitung der internationalen Literatur wurden über 100 verschiedene Bezeichnungen (zum Teil Synonyme) für verschiedene nicht-ablative Hyperthermieverfahren und ihre technischen Varianten gefunden.

### **6.3.3 Beurteilungskriterium Ausdehnung**

Eine weitere Einteilung erfolgt über Umfang bzw. Ausdehnung der Wärmeapplikation. Dabei wird unterschieden zwischen lokaler (oberflächlicher) Hyperthermie, regionaler (Tiefen-) Hyperthermie, Teilkörper- und Ganzkörper-Hyperthermie. Interstitielle Hyperthermie und Extremitätenperfusion können der regionalen Hyperthermie zugeordnet werden.

In der klinischen Anwendung spielt das Volumen des zu erwärmenden Areals eine wesentliche Rolle. Kleine Bezirke des Körpers können im Regelfall deutlich höher erwärmt werden als große Volumina oder gar der ganze Körper bei Ganzkörper-Hyperthermie.

Bei der lokalen bzw. regionalen Hyperthermie können hohe Temperaturen bis 45°C mittels elektromagnetischer Wellen, Ultraschall oder auch Perfusion von Geweben mittels Herz-Lungen-Maschine am abgetrennten Kreislauf einer Extremität oder Instillation hyperthermer Flüssigkeiten in die Bauchhöhle erreicht werden. Bei der Teilkörper-Hyperthermie werden größere Areale des Körpers als bei der lokalen Hyperthermie erwärmt, dafür sind die erzielbaren Temperaturen geringer. Eingesetzt werden kapazitive Systeme und Antennensysteme, hierzu unten mehr. Bei der Ganzkörper-Hyperthermie schließlich werden radiative Systeme eingesetzt. Es gibt aber auch Anwendungen, bei denen beispielsweise umgebaute Dialysegeräte zur Energiezufuhr eingesetzt werden.

Bei der interstitiellen Hyperthermie werden Antennen direkt in den Tumor eingeführt oder über Hohlgane an den Tumor herangebracht. Es ist auf diese Weise eine sehr kleinräumige Erwärmung möglich, die in der Regel mit interstitieller Strahlentherapie im Afterloadingverfahren kombiniert wird.

Bei der Extremitätenperfusion wird im Rahmen eines operativen Eingriffes nach Kanülierung der zuführenden Arterie und abführenden Vene und Separation der Extremität vom Körperkreislauf das Blut (und damit nachfolgend die Extremität) in einem externen Wärmeaustauscher auf eine bestimmte Temperatur erwärmt. Im Normalfall erfolgt parallel eine Gabe von Zytostatika.

### **6.3.4 Beurteilungskriterien Penetrationstiefe und Invasivität**

Weitere, nicht ganz so häufige Beurteilungskriterien zur Einteilung verschiedener Verfahren der Hyperthermie sind Penetrationstiefe und Unterscheidung in nicht-invasive und invasive Hyperthermie.

Als Oberflächen-Hyperthermie wird ein Verfahren zur Behandlung von Tumoren der Haut, der Subkutis und der Oberflächenmuskulatur bezeichnet, die bis maximal 3cm von der Körperoberfläche entfernt liegen. Bei Eindringtiefen von 3-6cm ab Körperoberfläche wird von der sogenannten "medium depth" (mittlere Tiefe) Hyperthermie gesprochen, die bei der Behandlung der tiefen Muskulatur und der Extremitäten zur Anwendung kommen kann. Bei einer Penetrationstiefe bis zum Körperinneren wird das Verfahren zum Teil als Tiefenhyperthermie bezeichnet, insbesondere für die Behandlung von Thorax-, Abdomen- und Beckentumoren, eingesetzt.

Nicht-invasive Hyperthermie wird mit verschiedenen technischen Verfahren und Applikatoren durch die intakte Haut erzeugt. Bei invasiven Hyperthermieverfahren hingegen werden die Applikatoren in den Tumor (z.B. interstitielle Hyperthermie) oder in Hohlorgane (z.B. intrakavitäre Hyperthermie) oder intraluminal (z.B. hypertherme Extremitäten- oder Organperfusion) eingeführt.

## 6.4 Mögliche Wirkmechanismen der Hyperthermie

### 6.4.1 Temperatur

Experimentell konnte gezeigt werden, dass Temperaturen von mindestens 42,5–43°C über einen Zeitraum von ca. 40-60 Minuten erforderlich sind, um maligne Zellen abzutöten. Niedrigere Temperaturen erfordern für zellabtötende bzw. direkt zytotoxische Effekte längere Behandlungszeiten. Bei niedrigen Temperaturen, d.h. mindestens 41°C, wird zudem ein strahlen- und/oder chemosensibilisierender Effekt diskutiert, i.e., Zellen reagieren in diesem Temperaturbereich eventuell empfindlicher auf Bestrahlung oder Chemotherapie.

Abbildung 1 zeigt diesen Zusammenhang zwischen Zeitdauer der Wärmeeinwirkung und Überlebensrate von Zellen in Zellkultur für verschiedene Ziel - Temperaturen. Während bei 45°C und 44°C in der Zellkultur innerhalb einer Stunde alle Zellen abgestorben sind, dauert es bei 43°C schon 2 Stunden und bei 41°C ist die weit überwiegende Zahl der Zellen nach drei Stunden noch am Leben.

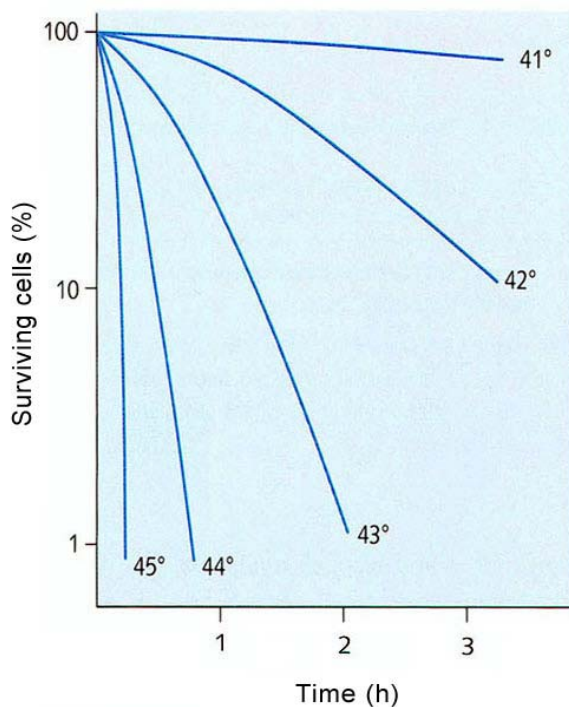


Abbildung 1 Anteil überlebender Zellen bei verschiedenen Temperaturen in Abhängigkeit von der Zeit

Der menschliche Körper verträgt für kurze Zeit sehr hohe Temperaturen. Jedoch können selbst relativ geringe Temperaturen bei sehr langer Einwirkzeit irreversible Gewebeveränderungen hervorrufen (siehe Abbildung 2). Der menschliche Körper reagiert damit analog der im Zellkulturmodell ermittelten Kinetik.

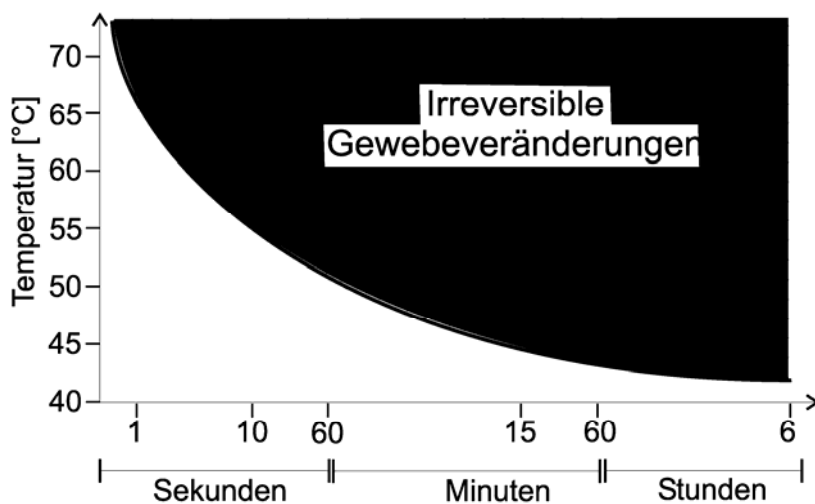


Abbildung 2 Zeitlicher Verlauf von Gewebeschäden in Abhängigkeit von der applizierten Temperatur

Nach derzeitigem Kenntnisstand existiert keine Beziehung zwischen der Art der Induktion einer Hyperthermie und ihrer Wirksamkeit. Ob die Temperaturerhöhung durch heiße Flüssigkeit, elektromagnetische Strahlung, Ultraschall usw. erzielt wird, ist offensichtlich irrelevant. Entscheidend ist die Höhe der erreichten Temperatur sowie der zeitliche Verlauf der Temperaturkurve.

#### 6.4.2 Hyperthermie in Kombination mit Strahlen - und/oder Chemotherapie – molekulare Mechanismen

In klinischen Untersuchungen konnte bislang kein monotherapeutisch angewandtes Hyperthermie-Verfahren eine länger anhaltende Remission von Tumoren herbeiführen. Deshalb wird die Hyperthermie im Regelfall nur additiv in Kombination mit Strahlen- und/oder Chemotherapie eingesetzt. Bei Kombinationsbehandlungen sollte nach Meinung von Experten die Hyperthermie entweder zeitgleich oder in kurzem zeitlichen Intervall zur Strahlen- und/oder Chemotherapie durchgeführt werden. Nur so kann der eventuelle radio - bzw. chemosensibilisierende Effekt nutzbar gemacht werden. Wird ein zytotoxischer oder direkt zelltötender Effekt durch relativ hohe Temperaturen im Tumor angestrebt, ist der Zeitabstand zwischen den einzelnen Komponenten möglicherweise weniger bedeutsam.

Die Hyperthermie als Krebstherapie in Kombination mit Chemo- und/oder Strahlentherapie beruht auf biologischen Zusammenhängen, die bisher nur zum Teil geklärt sind. Im Wesentlichen werden verschiedene, temperaturabhängige Mechanismen angenommen, die zum Großteil im Tierversuch oder an

Zellkulturen untersucht wurden und die in unterschiedlicher Weise die Chemo- und/oder Strahlentherapie ergänzen sollen.

Nachgewiesen werden konnten intrazelluläre molekulare und metabolische Veränderungen. Eine Erwärmung über 42°C führt u.a. über Konformationsänderungen von Makromolekülen zur Destabilisierung und schließlich zum Zusammenbruch molekularer Strukturen, wie z.B. Mikrotubuli. Diese bilden die mitotischen Spindelfasern und wichtige Komponenten des Zellskelettes. Daher sind Zellen in der Mitose wie auch in der S-Phase besonders wärmeempfindlich. Gerade diese Zellen sind im Allgemeinen relativ unempfindlich gegenüber Bestrahlung. Daher soll die zytotoxische Wärmewirkung eine gute Ergänzung zur Strahlentherapie darstellen.

In Tumoren finden sich häufig auch sauerstoffverarmte Bereiche. Diese entwickeln aufgrund unzureichender Gefäßversorgung während der Hyperthermieanwendung höhere Temperaturen. Hypoxische Zellen sind gegenüber Strahlentherapie im Allgemeinen relativ resistent, reagieren aber empfindlicher auf eine Überwärmung. Die Wärmebehandlung führt zu einer Steigerung des Stoffwechsels, einer gleichzeitigen Hemmung der Zellatmung und - zumindest unter bestimmten experimentellen Bedingungen - zu einer weiteren Verschlechterung der Blutversorgung innerhalb des Tumors. Der oxidative Energiestoffwechsel bricht zusammen, die anaerobe Glykolyse wird gesteigert. Dadurch kommt es zur Anreicherung von Laktat und folglich zu einer entsprechenden Ansäuerung des Gewebes. Das Normalgewebe ist im Gegensatz dazu durch thermoregulatorische Durchblutungssteigerung um das zwei- bis dreifache vor schädigenden Temperaturen gut geschützt.

Bei langdauernder und/oder wiederholter Hyperthermie ist schon im Temperaturbereich bei 41-43°Celsius die Bildung von sog. Heat-Shock-Proteinen (HSP) möglich. Daraus kann einerseits eine vorübergehende Thermotoleranz (Unempfindlichkeit gegenüber Überwärmung) und andererseits zumindest bei bestimmten Tumoren eine immunologische Förderung der Krebsbekämpfung durch Aktivierung der natürlichen Killerzellen resultieren.

Die folgende Abbildung 3 zeigt einen weiteren wesentlichen Aspekt. Bei der Kombination der Hyperthermie mit Strahlen- und/oder Chemotherapie kommt es nicht zu einer bloßen Addition der Effekte. Während beispielsweise im gezeigten Beispiel Hyperthermie vor einer Bestrahlung die Empfindlichkeit gegenüber Strahlung erhöht, senkt hier Hyperthermie 8h nach einer Bestrahlung angewandt die Wirksamkeit der Strahlentherapie.



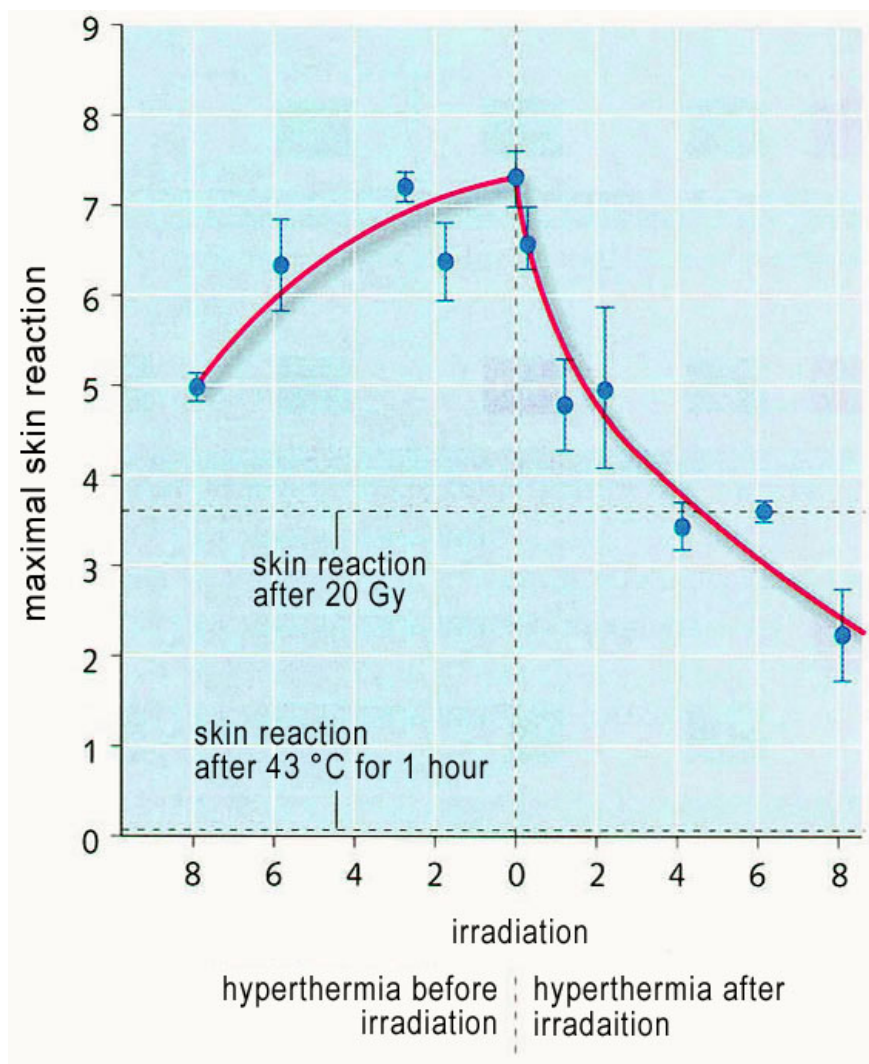


Abbildung 3 Hautreaktionen bei Hyperthermie und Bestrahlung in unterschiedlichen Zeitabständen

Für Chemotherapie gilt, dass der Zusammenhang ähnlich komplex ist, auch wenn im allgemeinen eine Steigerung der Chemotherapiewirkung vermutet werden kann. Ob dies tatsächlich eintritt und in welchem Umfang, ist jedoch nicht vorhersagbar und bedarf der exakten Untersuchung, bezogen auf die jeweilige Indikation und Intervention, sowie das (die) eingesetzte(n) Arzneimittel.

Durch die Hyperthermie wird auch die Reparatur von DNA-Schäden beeinträchtigt. Es sind bereits Temperaturen von 40–42°C für diese sensibilisierende Wirkung ausreichend. Schon 4 Stunden nach Bestrahlung ist dieser Effekt nur noch sehr gering. Die Sensibilisierung bzgl. der Wirkung von Zytostatika tritt spezifisch auf. Eine Verbesserung der Durchblutung und damit eine erhöhte Konzentration des Zytostatikums im Tumorgewebe und eine gesteigerte Durchlässigkeit der Zellmembran, die zu erhöhter Aufnahme des Zytostatikums in die Zelle führt, spielen dabei eine Rolle. Auch temperaturabhängige Veränderungen in der intrazellulären Verarbeitung und Wirkung einzelner Zytostatika sind bekannt. Da die besser durchbluteten Bereiche eines Tumors entsprechend gut von der Chemotherapie erreicht

werden, die schlechter durchbluteten besser auf die Hyperthermie ansprechen, ergibt sich auch hier theoretisch eine sinnvolle Ergänzung der beiden Methoden.

Welche Mechanismen der in klinischen Studien nachgewiesenen Wirkung der Hyperthermie in Kombination mit Strahlen - und/oder Chemotherapie tatsächlich zugrunde liegen, kann bisher nicht eindeutig beantwortet werden.

## **6.5 Technische Aspekte der Durchführung von Hyperthermie**

### **6.5.1 Möglichkeiten der Wärmeerzeugung**

Für die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Thema Hyperthermie werden ganz überwiegend Systeme eingesetzt, die auf elektromagnetischen Effekten beruhen. Sie beruhen auf einer Grundstruktur der Radiotechnik, einem Schwingkreis, bestehend aus Kondensator und Spule, in dem der Strom tatsächlich immer hin und her fließt und dabei elektrische Felder, Magnetfelder und elektromagnetische Strahlung erzeugt. Alle drei Phänomene sind geeignet, für die Hyperthermie als Energiequelle zu dienen und werden auch technisch umgesetzt.

Dabei werden unterschiedliche Eigenschaften der Gewebe ausgenutzt: Magnetische Permeabilität bei Magnetfeldern, Polarisation von Dipolen im elektrischen Feld und die eher unselektive Wärmeaufnahme durch elektromagnetische Strahlung.

Im Kondensatorfeld erfolgt die Erwärmung des Gewebes durch ein elektrisches Wechselfeld. Dabei erwärmen sich wasserarme Gewebe, wie z.B. Knochen und Fett, stärker als wasserreiche. Die übertragene Energie ist auf einen engen Bereich in der Nähe der beiden Elektroden beschränkt. Dieses Prinzip findet in der Kurz - und Dezimeterwellentherapie Anwendung.

Im Spulenfeld hingegen werden durch ein hochfrequentes magnetisches Wechselfeld im Körper Wirbelströme und dadurch Wärme erzeugt. Dabei wird die Eigenschaft des Körpers, elektrisch leitfähig zu sein, ausgenutzt. Wasserreiche Gewebe, wie Muskeln und innere Organe, erwärmen sich stärker als wasserarme. Angewendet wird dieses Prinzip bei der Kurz - und Dezimeterwellentherapie.

Im Strahlungsfeld wird der Körper als strahlungabsorbierendes Medium durch hochfrequente elektromagnetische Strahlung erwärmt. Eine Anwendung ist in allen drei Bereichen der Diathermie möglich.

In Abhängigkeit von der Art des Energieeintrages sind die resultierenden Temperaturänderungen in verschiedenen Geweben unterschiedlich und inhomogen verteilt, wie nachfolgende Abbildung 4 verdeutlicht.

Dargestellt ist ein System aus Fett (F) - Muskel (M) - Knochen (K) - Muskel (M) - Fett (F).

Die Abbildung verdeutlicht, wie die verschiedenen Formen der Temperaturerzeugung sich unterscheiden: Die symmetrische, oberflächenbetonte Erwärmung im Kondensatorfeld, die unterschiedliche Erwärmung von Fett und Knochen bei Spulen- und Strahlenfeld sowie die Abhängigkeit der Charakteristik der Energieabgabe von der Wellenlänge der Strahlung. Eine Besonderheit ist der Ultraschall, bei dem der Energieeintrag auf die Grenzflächen konzentriert ist. Auffällig ist, wie ungleichmäßig die Wärmeabgabe in der Tiefe ist. Daher ist eine valide Temperaturmessung und -dokumentation ein wichtiges Qualitätskriterium einer wissenschaftlich tragfähigen Beschäftigung mit dem Thema.

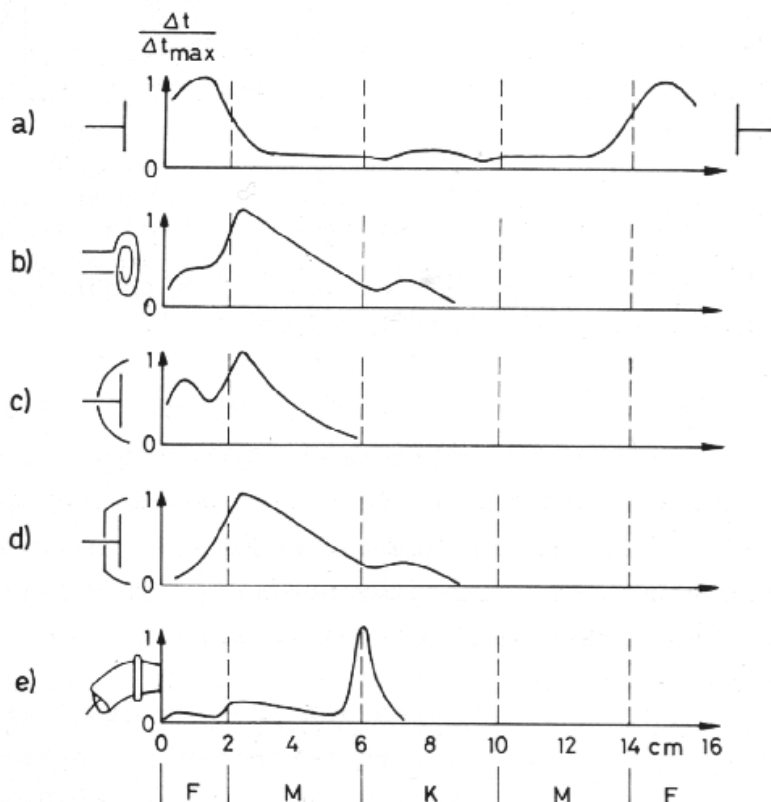


Abbildung 4 Temperaturverlauf bei verschiedenen Arten der Energiezufuhr a) Kondensatorfeld, b) Spulenfeld, c) Strahlenfeld ( $\lambda=12\text{cm}$ ), d) Strahlenfeld ( $\lambda=69\text{cm}$ ), e) Ultraschall

Während bei der lokalen bzw. regionalen Hyperthermie Mikrowellen, Radiowellen, Ultraschall und Perfusion zum Einsatz kommen, werden bei der Teilkörper-Hyperthermie vorwiegend kapazitive Systeme und Antennensysteme benutzt und bei der Ganzkörper-Hyperthermie vorwiegend radiative Systeme. Die verwendeten Radio- und Mikrowellen liegen im Frequenzbereich von 50-1000MHz, die kapazitiven und induktiven Systeme arbeiten mit Frequenzen von 5 bis 30MHz.

### 6.5.2 Grundlagen - Wärmetransport zur Zelle

Kapazitive Systeme erwärmen die Extrazellulärmatrix, die Zellen werden erst sekundär erwärmt. Strahlungssysteme hingegen erwärmen tendenziell die Zellen mehr als die umliegende Extrazellulärmatrix. Auf zellulärer Ebene

werden dabei auch durch kleine Temperaturunterschiede erstaunliche Kräfte frei. Entscheidend ist dabei nicht die absolute Höhe der Differenz, sondern die Strecke, auf die diese Differenz verteilt ist, also die Steilheit des Temperaturgradienten.

Wärmefluss, mechanischer Druck und elektrischer Strom, die durch die Wärmedifferenz zwischen Zellinnerem und Extrazellulärraum entstehen, sind u.U. so groß, dass die Membran der Zellen diesen nicht standhalten können. Auch die elektrischen Feldstärken, die in der Zellmembran entstehen können, sind enorm und verändern die Leitfähigkeit der Zellmembran. Diese Mechanismen können zur direkten Zerstörung der Zellmembran und der Zelle führen.

Die geschilderten physikalischen Mechanismen führen zu einer Vielzahl von Änderungen auf Zellebene (siehe auch Abbildung 5). Sie betreffen Membrantransportmechanismen, Signaltransduktion, DNA-Reparatur, Antikörperexpression, Expression so genannter Hitzeschockproteine oder letztlich Einleitung des programmierten Zelltodes, der Apoptose. Auf Gewebeebene ergeben sich Änderungen der Durchblutung, des Säure-Basen-Haushalts, der Sauerstoffversorgung, des Immunstatus oder der Pharmakokinetik.

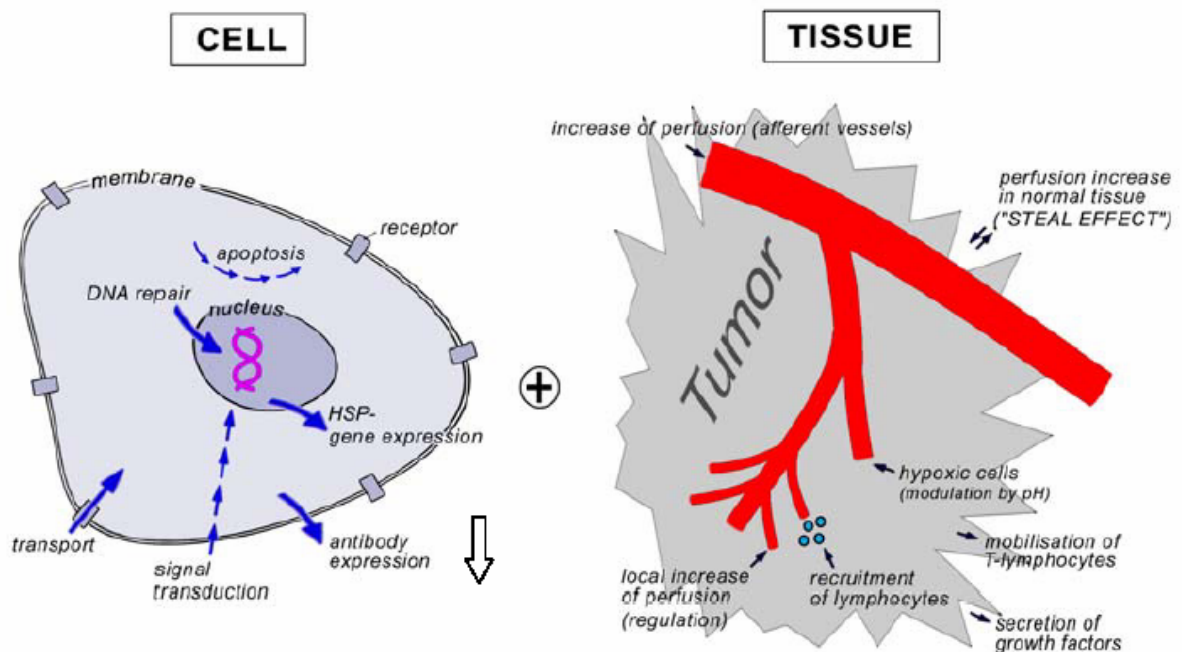


Abbildung 5 Molekulare und physiologische Effekte von Wärme - assoziierte biologische Endpunkte

### 6.5.3 Oberflächenhyperthermie

Bei der lokalen Hyperthermie in Form der Oberflächenhyperthermie, die bei oberflächlichen Tumoren eingesetzt wird, werden die Antennen (Applikatoren) direkt auf den Tumor oberflächlich aufgesetzt. Es gibt verschiedene

Applikator Typen. Gesteuert werden kann die Temperatur nur über die Leistung des Generators und/oder über die Positionierung des Applikators. Aufgrund der hohen Absorption ist die Leistungsdichte inhomogen mit einem Maximum an der Oberfläche, und die therapeutische Reichweite in die Tiefe beträgt nur wenige Zentimeter. Damit bestehen Limitationen selbst bei oberflächlich gelegenen Tumoren abhängig von Körperregion und Tumorgroße. Kommerziell verfügbare Applikatoren haben in der Regel Abstrahlflächen bis maximal 15cm Ausdehnung. Die Kontroll- und Steuerungsmechanismen zur Leistungs- und Temperaturverteilung sind auch aufgrund der physikalischen Voraussetzungen limitiert. Temperaturmessungen im Tumor, die die Qualität der Hyperthermie anzeigen, sind deshalb unabdingbar.

#### **6.5.4 Regionale (Tiefen-) Hyperthermie**

Die regionale Hyperthermie kann mit ringförmigen Applikatoren durchgeführt werden. Dabei wird der Patient zirkulär von Antennen umgeben. Durch die Anordnung der Antennen ist eine gezielte Anreicherung in tiefergelegenen Tumoren möglich. Die in der Tiefe erzielten Temperaturen liegen zwischen 40–43°C. Planungssysteme sollen Leistungsdichteverteilung und Temperaturverteilung in Abhängigkeit von den Therapieparametern beschreiben können.

#### **6.5.5 Ganzkörper-Hyperthermie**

Für die praktische Realisierung einer Ganzkörper-Hyperthermie (41-42°C) muss eine positive Energiebilanz zum Körper hergestellt werden, um eine allmähliche Temperaturerhöhung zu gewährleisten. Passive (thermische Isolation) und verschiedene aktive Verfahren der Wärmezufuhr können kombiniert werden. Verfahren, die den Körper thermisch isolieren und über eine Kontaktwärme begrenzte Energiezufuhr ermöglichen, führen jedoch zu relativ langen Aufheizzeiten von 120-180min. (Wachsimmersion, Heißwasser, Heißluft, beheizte Wasserdecken oder Wasseranzüge). Durch extrakorporale Aufheizung kann die Aufheizzeit auf 60 Minuten verkürzt werden, dieses Verfahren ist allerdings mit höheren Komplikationsraten behaftet. Derzeit werden vorwiegend radiative Systeme eingesetzt, die üblicherweise Aufheizzeiten von 60-90 Minuten erreichen.

Ein Beispiel für ein in Deutschland eingesetztes Gerät ist das IRATHERM 2000. Die gleichmäßige Verteilung der Infrarot-Strahlung wird mit fünf Paaren von Spezial-Halogen-Primärstrahlern und speziellen Reflektoren erreicht. Die Strahler werden an der Außenseite zur Kühlung mit Wasser durchströmt. Die Strahlungsdichte wird mit 12 W/dm<sup>2</sup> angegeben. Der Patient liegt während der Bestrahlung auf einer Netzliege. Während der Behandlung wird die Körperkerntemperatur rektal, vaginal oder intravesikal und die Oberflächentemperatur über mehrere Messsonden gemessen.

Die Ganzkörper-Hyperthermie ist eine aufwendige intensivmedizinische Therapie. Sie wird üblicherweise in Vollnarkose unter intensivmedizinischer Betreuung durchgeführt.

### 6.5.6 Temperaturmessung

Grundsätzlich gilt für alle technischen Implementationen der Anwendung von Hyperthermie, dass ein Regelkreis im Sinne einer negativen Rückkoppelung errichtet werden muss.

Die Temperaturmessung im Zielvolumen - idealerweise an mehreren sinnvoll ausgewählten Punkten – sollte die Energiezufuhr regeln. Da der menschliche Körper in sich nicht homogen ist, sondern aus verschiedenen Geweben und Grenzflächen besteht, und darüber hinaus Mechanismen der Wärmeabfuhr existieren, kann aus der zugeführten Energie allein nicht mit hinreichender Sicherheit auf die erreichte Temperatur im Zielgewebe geschlossen werden.

Entscheidend für die Wirkung der Hyperthermie auf den Tumor ist, dass die erforderliche Temperatur über den gesamten Zeitraum gleichmäßig im Tumor erreicht und aufrechterhalten wird. Dies ist insbesondere bei Tumoren im Körperinneren schwierig und unter anderem abhängig von der Durchblutung. Bei Tumoren in Thorax und Oberbauch, die in der Nähe großer Gefäße liegen, die einen Abstrom der Wärme begünstigen, ist die Aufrechterhaltung einer konstanten Temperatur besonders schwierig. Zu fordern ist daher eine Temperaturmessung zum Nachweis der angestrebten Temperaturen im Tumor.

Für die Praxis der Kommunikation wissenschaftlicher Ergebnisse hat sich eingebürgert, folgende Parameter anzugeben:

- $T_{\max}$  ist die maximal erreichte Temperatur.
- $T_{90}$  bezeichnet die Temperatur, die von mindestens 90% der Messpunkte erreicht oder überschritten wird.
- $T_{50}$  bezeichnet analog die Temperatur, die von 50% der Messpunkte erreicht bzw. überschritten wurde.
- $T_{\min}$  schließlich gibt die minimal erzielte Temperatur im Zielvolumen an.

### 6.6 Exemplarische Beispiele von Hyperthermieverfahren

Die unten stehende Abbildung 6 zeigt vergleichend die Planung einer Hyperthermiebehandlung: Oben links eine einzelne Antenne, als Stern der Zielpunkt, umgeben von den Linien gleicher Temperatur, den Isothermen. Rechts daneben dasselbe im ebenfalls idealisierten Medium jetzt mit zwei Antennen. Unten ist zweimal (markierter Bereich entspricht den knöchernen Strukturen) ein menschliches Becken zu sehen, in der Mitte des Körpers in einer sagittalen Ebene geschnitten. Die Person blickt nach links. Das große rechte Feld ist die untere LWS, das Kreuzbein und das Steißbein, das links gelegene kleinere Oval ist das Schambein. Man sieht, wie es mit optimierter Planung gelingt, sowohl Ziele außerhalb des Beckens (links) als auch im Becken gelegen (rechts) in geeigneter Weise zu planen.

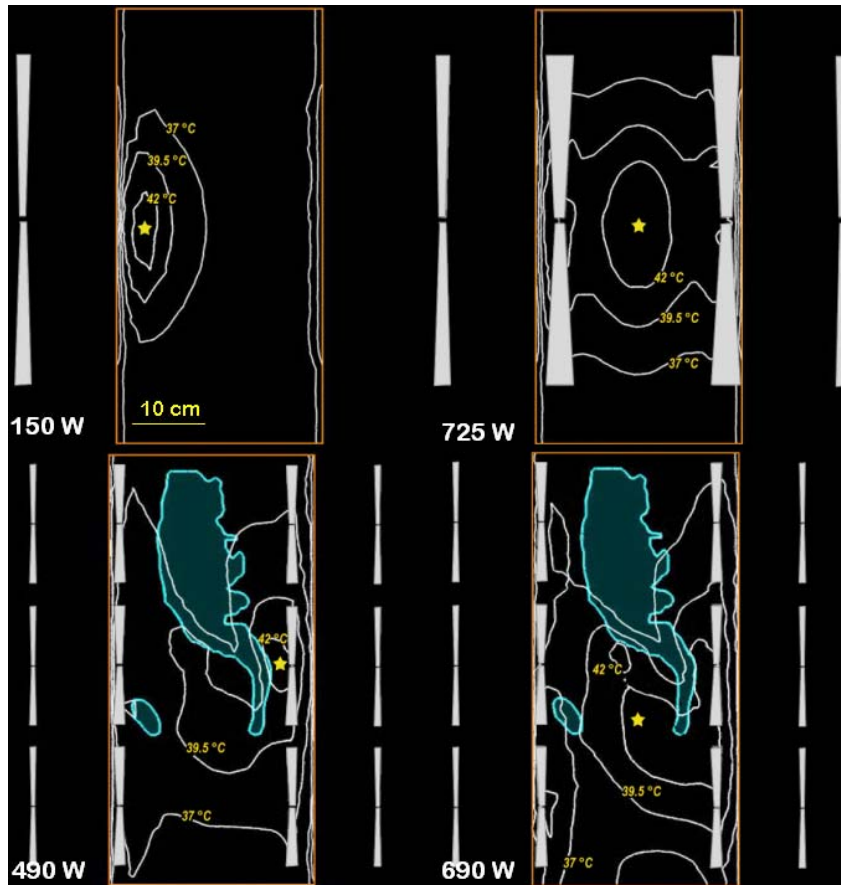
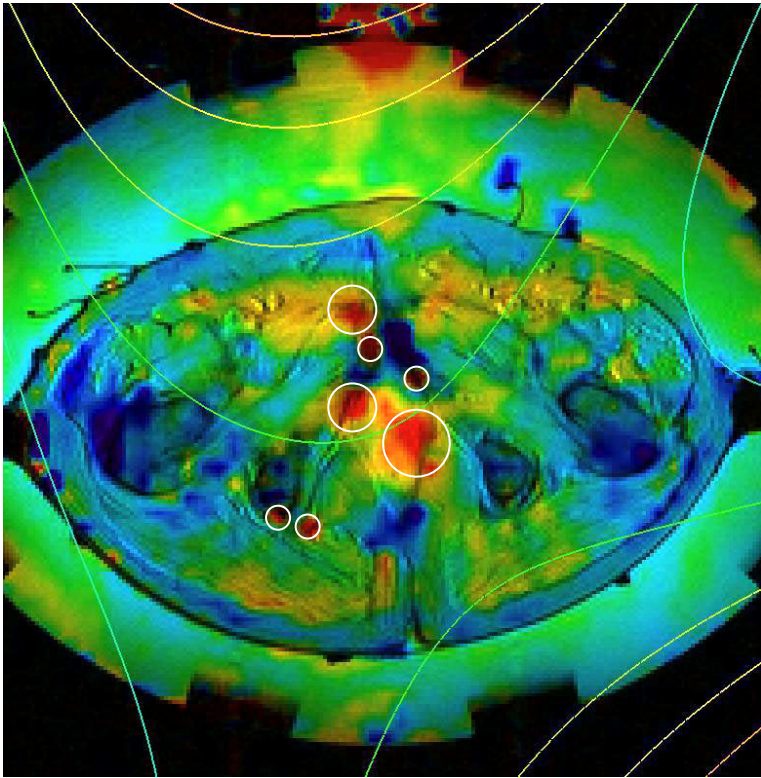


Abbildung 6 Energie - und Temperaturverteilung verschiedener Hyperthermieverfahren

In Abbildung 7 wird die Umsetzung in der konkreten Behandlungssituation dargestellt. Dabei erfolgt die direkte Messung der Temperatur mittels Kernspintomographen. Man sieht einen Querschnitt durch das Becken einer auf dem Rücken liegenden Person, wobei der Querschnitt in Höhe des Damms erfolgt. Der als sogenannter "hot spot" markierte Bereich, stellt eine Region gemessener hoher Temperatur dar. Genau dort gab der Patient eine unangenehme Empfindung an.





durch einen Kreis  
markierte Bereiche  
entsprechen den  
„hot spots“

Abbildung 7 Temperaturverteilung in einer Kernspintomographie

## 6.7 Risiken und Nebenwirkungen der Hyperthermie

Neben der erwünschten Erwärmung des Tumors können bei einer Hyperthermiebehandlung auch unerwünschte Temperaturerhöhungen im gesunden Gewebe auftreten. Überhitzungsprobleme betreffen vor allem die Haut (Verbrennungen), das subkutane Fettgewebe (Fettgewebsnekrosen), aber bei Behandlungen im Gesichtsbereich z. B. auch das Auge. Kritische Temperaturerhöhungen können in bestimmten Bereichen auch ohne die entsprechende Wahrnehmung des Patienten auftreten.

Von Bedeutung für den jeweiligen Tumor sind ungleichmäßige Erwärmung, z.B. bei Störungen der Durchblutung im Bereich der kleinen Gefäße, aber auch eine unterschiedliche Thermosensibilität innerhalb einer Tumorzellpopulation, da sich die Zellen in verschiedenen Stadien der Mitose befinden. Ungeklärt ist, ob Metastasen (z.B. während einer Ganzkörperhyperthermie) in gleicher Weise wie der Primärtumor durch Hyperthermie beeinflusst werden können oder ob Hyperthermie eventuell sogar die Aussaat von Metastasen provozieren kann.

Im Tierexperiment führen intensiv überwärmende Maßnahmen intensitätsabhängig vorübergehend zu einer Schädigung lymphatischer Organe (signifikante Verkleinerung und Abnahme des DNA-Gehaltes) und hemmen die Bildung humoraler Antikörper, zellvermittelte Immunreaktionen und Stimulierbarkeit der Lymphozyten durch Mitogene. Ungeklärt ist, ob durch zu hohe Temperaturen eventuell die für eine Krebsheilung wahrscheinlich nützlichen Immunreaktionen unterdrückt werden können. Zu bedenken ist



ferner, dass Primärtumore, abhängig unter anderem vom histologischen Tumortyp, und Metastasen sich unterschiedlich verhalten können hinsichtlich u.a. Empfindlichkeit gegenüber Hitze und Immunogenität. Hierzu sind gezielte Untersuchungen erforderlich.

Bei hohen Temperaturen sind potentiell schädliche Effekte auf innere Organe, wie Nieren, Herz und Leber, nachgewiesen. Es finden sich zahlreiche Veränderungen funktioneller Parameter. Bei der Ganzkörper-Hyperthermie bestehen zudem Risiken durch hohe Kreislaufbelastung und Narkose (bzw. tiefe Betäubung). Einzelne Todesfälle bei der Ganzkörper-Hyperthermie sind dokumentiert. Aber auch niedrigere Temperaturen (z.B. bei der "moderaten Ganzkörperhyperthermie") beinhalten ein Risiko. So ist eine Wachstumsförderung maligner Zellen nicht auszuschließen.

### **6.8 Offene Fragen und Besonderheiten des Wirksamkeitsnachweises bei der Hyperthermie**

Bevor auf die Beratungen zu den Einzelindikationen eingegangen wird, ist darauf hinzuweisen, dass zur Beurteilung des Wirksamkeitsnachweises der Hyperthermie einige Besonderheiten Berücksichtigung finden sollten.

Es gibt sowohl verschiedene Systeme zur Erzeugung der Hyperthermie (elektromagnetische Strahlung, Ultraschall, heiße Flüssigkeit etc.) als auch Unterschiede in der erreichten Temperatur sowie Einwirkdauer der Temperatur, auch abhängig vom Verfahren (z.B. können bei der Teilkörper-Hyperthermie höhere Temperaturen angestrebt werden als bei der Ganzkörper-Hyperthermie).

Die postulierte Wirksamkeit der Hyperthermie wird auf molekulare und physiologische Effekte von Wärme auf Zell- und Gewebeebene zurückgeführt. Eine Sensibilisierung von Tumorzellen bei zeitlicher Kooperation mit Radiotherapie und/oder Zytostatika wird dabei postuliert, ebenso eine "physiologische Umstimmung im Tumorgebiet in Abhängigkeit von der speziellen Tumorbiologie und der erzielten Temperatur" (aus der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie). Es gibt bei den angewendeten Verfahren kein einheitliches Standardprotokoll. Als problematisch wird die oftmals fehlende Temperaturkontrolle im Zielvolumen angesehen, da aus der zugeführten Energie nicht mit Sicherheit auf die erreichte Temperatur geschlossen werden kann.

In den Stellungnahmen wird bei einigen Indikationen behauptet, die Fallzahlen bei bestimmten Erkrankungen seien zu gering und daher randomisierte Studien unmöglich. Jedoch existiert auch bei seltenen onkologischen Indikationen eine ausgeprägte und etablierte Studienlandschaft. Daher kann obiges Argument nicht dazu führen, sich mit Studien niedriger Evidenz zufrieden zu geben (siehe Rheinberger und Thiele; Klinische Studien: "Unmöglich" gibt es nicht; Deutsches Ärzteblatt 100, Ausgabe 16 vom 18.04.2003, Seite A-1044 / B-880 / C-824). Insbesondere bei Tumoren mit vergleichsweise hoher Inzidenz, wie

kolorektalem Karzinom oder Mammakarzinom, aber auch relativ selteneren onkologischen Erkrankungen sind zum validen Nachweis des Nutzens der diskutierten Hyperthermieverfahren randomisierte Studien zu fordern und auch machbar.

## 6.9 Zur Einführung verwandte Literatur und Quellenangaben

**Hegewisch-Becker S, Jäger E, Knuth A, Riess H, Wiedemann GJ, Hossfeld DK.**

Ganzkörper-Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie. Dtsch Ärztebl 2000; 97 (44): A 2941-6

**Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, Felix R, Riess H.**

The cellular and molecular basis of hyperthermia. Crit Rev Oncol Hematol 2002; 43 (1): 33-56

**Issels RD. Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Eds).**

Kompendium Internistische Onkologie. Berlin: Springer. 1999, S. 2488-2506

**Issels RD.**

Hyperthermia combined with chemotherapy - Biological rationale, clinical application, and treatment results. Onkologie 1999; 22: 374-81

**Kerner T, Deja M, Ahlers O, Loffel J, Hildebrandt B, Wust P, Gerlach H, Riess H.**

Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies? Intensive Care Med 1999; 25 (9): 959-65

**Legendijk JJW, van Rhoon GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, van Dijk JD, van der Zee J, Van Heek - Romanowski R, Rahman SA, Gromoll C.**

ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. Int J Hyperthermia 1998; 14 (2): 125-33

**Peller M, Loffler R, Baur A, Turner P, Abdel - Rahman S, Futschik G, Santl M, Hiddemann W, Reiser M, Issels R.**

MRT-gesteuerte regionale Tiefenhyperthermie [MRI-controlled regional hyperthermia]. Radiologie 1999; 39 (9): 756-63

**Hand JW, Legendijk JJ, Bach AJ, Bolomey JC.**

Quality assurance guidelines for ESHO protocols. Int J Hyperthermia 1989; 5 (4): 421-8

**Wehner H, von Ardenne A, Kaltofen S.**

Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. Int J Hyperthermia 2001; 17 (1): 19-30

**Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM.**

Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol 2002; 3 (8): 487-97

**Wust P, Molls M.**

Hyperthermie in Kombination mit Radiotherapie und/oder Chemotherapie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie. Berlin: Springer. 1999, S. 536-540.

**Wust P.**

Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole - body - hyperthermia system IRATHERM - 2000. Int J Hyperthermia 2000; 16 (4): 325-39

**Wust P, Hegewisch-Becker S, Issels R.**

Hyperthermie - Aktueller Stand und therapeutische Ergebnisse. [Hyperthermia: Current status and therapeutic results]. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128 (39): 2023-9

### Abbildungen:

Die Abbildungen basieren auf Vorlagen von:

Prof. Dr. Issels, München

Prof. Dr. A. Szasz, Budapest.

PD Dr. Wessalowski, Düsseldorf

Prof. Dr. Wust, Berlin

Auszug aus [www.hyperthermie.org](http://www.hyperthermie.org)

Seminararbeit aus der AG PD Dr. Schweizer, Paderborn

(<http://fb6www.upb.de/ag/ag-schweizer/lectures/seminar/Diatherm.ppt>)

## 7 Indikationen der Beratung / Abgrenzung des Beratungsthemas

### 7.1 Eingrenzung der zu beratenden Hyperthermieverfahren

In die indikationsbezogene Auswertung wurden alle Publikationen zu nicht-ablativen Hyperthermieverfahren einbezogen, unabhängig davon, welche technische Variante angewandt wurde.

In einer Stellungnahme wird die interstitielle Hochfrequenz-Thermotherapie mit Nadelapplikatoren (HFTT) bei der Behandlung von hepatozellulären Karzinomen, Lebermetastasen, präsakralen Lokalrezidiven des Kolonkarzinoms und inoperablen Thoraxrezidiven beim Mammakarzinom genannt. Die HFTT gehört zu den sogenannten thermoablativen Verfahren.

Thermoablative Verfahren (wie auch HIFU, HITT, LITT), die auf eine Abtötung (Koagulation) des Zielgewebes mit Temperaturen von 80–100°C abzielen, wurden in die Beratungen der Hyperthermieverfahren nicht einbezogen.

Eine spezielle Form der Hyperthermieanwendung, die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) nach von Ardenne, die indikationsübergreifend eingesetzt wird, wurde methodenbezogen separat geprüft und bewertet (siehe Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.09.2004).

Wärmeanwendungen der physikalischen und rehabilitativen Therapie benignen muskuloskelettaler Erkrankungen und Beschwerden standen nicht zur Beratung.

### 7.2 Eingrenzung der zu beratenden Anwendungsindikationen

#### 7.2.1 Anwendungsbereiche der Hyperthermie

In einer indikationsoffenen Literaturrecherche (siehe Kapitel 5) wurden die in der Anlage (Kapitel 10.4) einzeln benannten Indikationen (knapp 200) identifiziert, bei denen die Erprobung der Hyperthermie beschrieben wird und die sich zu folgenden Bereichen zusammenfassen lassen:

Tabelle 4 Übersicht der Anwendungsbereiche von Hyperthermieverfahren

• Erkrankungen des Auges	• Erkrankungen des HNO-Bereiches
• Erkrankungen der Lunge	• Erkrankungen von Magen und Darm
• Erkrankungen des Immunsystems	• Erkrankungen neurologischer Art
• Erkrankungen von Leber und	• Onkologische Erkrankungen
• Erkrankungen von Gelenken	• Indikationen aus der Orthopädie
• Erkrankungen der Haut	• Schmerztherapie
• Erkrankungen der Niere	• Behandlung des Übergewichtes
• Erkrankungen von Herz- und Kreislauf	• Erkrankungen des Urogenitaltraktes

• Therapie von Wundheilungsstörungen	• Indikationen der Zahnmedizin
• Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises	• Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane
• sonstige Erkrankungen	

Die indikationsoffene Literaturrecherche ergab zahlreiche Fundstellen über die Erprobung der Hyperthermie bei vielfältigen nicht-onkologischen Indikationen. Demgegenüber wurde in keiner Stellungnahme eine Empfehlung für eine nicht-onkologische Indikation abgegeben. Eine Überprüfung bei der KBV hat ergeben, dass im Zeitraum Januar 1998 bis Dezember 2003 keine Anfragen oder Befürwortungen, z.B. durch Ärzte, Ärzteverbände oder Berufsgruppen, zu nicht-onkologischen Anwendungsbereichen eingegangen sind. Auch bei der Geschäftsstelle des Bundesausschusses sind im Zeitraum Januar 1998 bis Februar 2004 bis auf wenige Ausnahmen keine Gerichtsanfragen bezüglich nicht-onkologischer Indikationen gestellt worden. Die Ausnahmen beziehen sich auf die benigne Prostatahyperplasie, die ein eigenständiges Beratungsthema darstellt, sowie auf drei Einzelanfragen (Allergie bzw. Kieferhöhlenentzündung, Salmonellose, Osteomyelitis). Eine Umfrage bei der zuständigen Arbeitsgruppe des MDS/MDK führte ebenfalls zu dem Ergebnis, dass bundesweit in den letzten 3 bis 5 Jahren keine Kostenübernahmeanträge bei nicht-onkologischen Indikationen gestellt wurden.

Aus diesen Informationen resultiert als Fazit für die Hyperthermie bei nicht-onkologischen Indikationen, dass diesbezüglich

- keine Empfehlungen in den eingereichten Stellungnahmen
- keine Hinweise auf eine breite Resonanz in der Fachdiskussion und
- keine Hinweise auf eine Anwendung durch eine erhebliche Zahl von Ärzten vorliegen.

### 7.2.2 Anwendungsbereiche laut eingereichten Stellungnahmen

In den eingegangenen Stellungnahmen wurden folgende onkologische Indikationen genannt:

Tabelle 5 In Stellungnahmen genannte Indikationen für Hyperthermieverfahren

Bronchialkarzinom	Maligne Lebertumoren/-metastasen
Cholangiozelluläres Karzinom	Maligne Ovarialtumoren
Keimzelltumoren	Maligne Pankreastumoren
Kolonkarzinom	Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)
Magenkarzinom	Mammakarzinom
Maligne Beckentumoren	Pleuramesotheliom
Maligne Blasen Tumoren	Prostatakarzinom
Maligne hirneigene Tumoren	Rektumkarzinom
Maligne knocheneigene Tumoren	Weichteilsarkome
Maligne Kopf-Hals-Tumoren	Zervixkarzinom des Uterus

### **7.3 Eingrenzung der zu beratenden technischen Varianten**

Bei Durchsicht von mehr als 500 Literaturstellen aus der indikationsoffenen Recherche wurden über 100 verschiedene Begriffe (zum Teil Synonyme) für verschiedene Varianten der Hyperthermie gefunden. Eine Auflistung in Tabellenform findet sich in der Anlage (Kapitel 10.5).

### **7.4 Konkreter Beratungsumfang**

Als Ergebnis der Abwägung des Ausschusses zu der Frage, welche konkreten Indikationen in die Überprüfung einzubeziehen sind, wurde unter Berücksichtigung der Literatur, der Stellungnahmen und der vorliegenden versorgungsrelevanten Anfragen konsentiert, dass sich die Beratungen prioritär auf die in den Stellungnahmen aufgeführten onkologischen Indikationen beziehen sollen. Über die in den Stellungnahmen genannten onkologischen Indikationen hinaus konnten nach Durchsicht der wissenschaftlichen Literatur keine weiteren aktuellen onkologischen Anwendungsindikationen identifiziert werden.

Im Unterausschuss wurde darüber hinaus konsentiert, dass bei der Beratung diese Indikationen in den Vordergrund gestellt werden, nicht die unterschiedlichsten technischen Varianten, zumal sich diese aus der Literatur nicht eindeutig differenzieren lassen. Eine Auseinandersetzung mit den angewandten technischen Verfahren erfolgte jedoch indikationsabhängig. Auch im Beratungsantrag nicht explizit benannte Verfahren der Hyperthermie, wie z.B. die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion wurden in den Beratungsprozess einbezogen, wenn das Therapieprinzip bei der jeweiligen Indikation zur Anwendung gekommen ist.

## **8 Bewertung und Diskussion der wissenschaftlichen Unterlagen und Stellungnahmen zur Hyperthermiebehandlung bei onkologischen Indikationen**

### **8.1 Indikation Bronchialkarzinom**

#### **8.1.1 Hintergrund**

##### **Epidemiologie**

Das Bronchialkarzinom (BC) ist weltweit der häufigste Krebs des Mannes und der fünfthäufigste der Frau. Die Inzidenz des Tumors steigt jährlich um 0,5% und ist größer als die von kolorektalem Karzinom, Mammakarzinom und Zervixkarzinom zusammengenommen. In der westlichen Welt ist dieser Tumor die häufigste Krebsursache – mit abnehmender Tendenz beim Mann, aber weiter stark zunehmender Häufigkeit bei der Frau. Steigende Mortalitätsraten werden aus den Entwicklungsländern berichtet.

1997 starben in Deutschland 37248 Menschen (76% Männer, 24% Frauen) an einem BC. Das BC war damit bei Männern für ca. 1/3 und bei Frauen für knapp 10% aller Krebstodesfälle verantwortlich. Die mittlere jährliche Zuwachsrate beträgt zurzeit 3,5% und ist mit 6,3% in der Altersgruppe der 45- bis 60-jährigen Frauen besonders stark. 1998 starben ca. 9000 Frauen an einem BC. Es liegt hinter dem Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom an dritter Stelle der Krebstodesursachen bei Frauen.

Hauptursache des Bronchialkarzinoms ist mit 85% das inhalative Rauchen. 8% der Krebstodesfälle werden durch überwiegend berufsbedingte Karzinogene, wie Asbest und Uran, hervorgerufen, 5% durch Luftverschmutzung und 2% durch andere Faktoren verursacht.

Das Karzinomrisiko steigt mit der Zahl der gerauchten Zigaretten. Je früher mit dem Rauchen begonnen wird, desto höher ist es. Frauen haben bei gleicher Dosis und Dauer des Rauchens ein höheres relatives Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken als Männer.

##### **Histopathologie**

Bronchialkarzinome sind morphologisch heterogen. Zu unterscheiden sind differenzierte Karzinome (Plattenepithel- und Adenokarzinome, ihre Varianten und Kombinationen) und undifferenzierte Karzinome (kleinzelliges und großzelliges Karzinom mit Unterformen).

Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen maligner epithelialer Tumoren der Lunge: Plattenepithelkarzinom 30–40%, kleinzelliges Karzinom (SCLC; komb. SCLC) 15–20%, Adenokarzinom 25–30%, großzelliges Karzinom 10–15% , kombiniertes Adenosquamoses Karzinom 1–2 %. Zu erwähnen sind noch pleomorphes

sarkomatoides Karzinom, Karzinoidtumoren (typisch/atypisch), Bronchialdrüsenkarzinom, andere Karzinome. In der Praxis werden zwei große Gruppen unterschieden: kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.

### Stadieneinteilung

*Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Stadieneinteilung:*

Limited Disease (LD):

- Der Tumor ist auf einen Hemithorax begrenzt; eine lokale Ausdehnung ist möglich.
- Keine extrathorakalen Metastasen mit Ausnahme möglicher ipsilateraler und supraklavikulärer Lymphknoten, wenn sie in das gleiche Strahlenfeld wie der Primärtumor eingeschlossen werden können.

Extensive Disease (ED):

- Jede Ausbreitung über Limited Disease hinaus

Tabelle 6 TNM-Klassifikation der Bronchialkarzinome

*Nicht-kleinzelliges und kleinzelliges Bronchialkarzinom (TNM):*

TX Positive Zytologie

T1 ≤ 3 cm

T2 > 3 cm, Hauptbronchus ≥ 2 cm von der Carina, Invasion von viszeraler Pleura, partielle Atelektase

T3 Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura, Hauptbronchus < 2 cm von der Carina, totale Atelektase

T4 Mediastinum, Herz, große Gefäße, Carina, Trachea, Oesophagus, Wirbelkörper, getrennte Tumorherde im selben Lappen, maligner Erguss

N1 Ipsilaterale peribronchiale/hiläre Lymphknoten

N2 Ipsilaterale mediastinale/subcarinale Lymphknoten

N3 Kontralaterale mediastinale, hiläre, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten

M1 Fernmetastasen, einschließlich getrennter Tumorherde in einem anderen Lappen

### Klinische Symptomatik

Das invasive Bronchialkarzinom ist Endprodukt einer sich über Jahre erstreckenden Kette von Veränderungen auf zellulärer Ebene. Das frühe Karzinom ruft meist keine klinischen Beschwerden hervor und wird daher nur selten erkannt.



Führende Krankheitssymptome beim Bronchial-Karzinom sind Husten, Hämoptoe. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren treten Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Heiserkeit, Dysphagie, Stridor auf. Metastasierung verursacht, abhängig von der Lokalisation, Schmerzen in Knochen, Oberbauch, Kopf, ggf. Übelkeit. Eine Vielfalt von Symptomen kann im Rahmen paraneoplastischer Syndrome (PNS) auftreten. Man unterscheidet endokrine, neurologische, hämatologische und dermatologische PNS.

## **Diagnostik**

*Notwendig:*

- Computertomographie (CT) des Thorax unter Einschluss der Oberbauchregion (inkl. Nebennieren) vor einer kurativ intendierten Therapie
- Diagnostik und Ausschluss von Fernmetastasen
- Kardiorespiratorische Funktionsdiagnostik

*Im Einzelfall nützlich:*

- Mediastinoskopie, wenn im Computertomogramm mediastinale Lymphknoten mit einem Transversaldurchmesser von mindestens 1,0cm nachgewiesen wurden.
- Magnetresonanztomographie (MRT) (z.B. bei Pancoast-Tumoren und Verdacht auf Infiltration der Wirbelsäule).
- Thorakoskopie, wenn die Ätiologie eines Pleuraergusses durch Punktion oder Pleurabiopsie allein nicht zu klären ist.
- Diagnostische Thorakotomie, wenn die Tumordiagnose durch weniger invasive Verfahren nicht zu stellen ist.
- Sonographie regionärer Lymphknotenstationen zur Klärung des N-Stadiums vor Operation (externe Sonographie supraklavikulärer und zervikaler Lymphknotenstationen, Endosonographie der mediastinalen Lymphknotenstationen).

## **Therapieoptionen**

Für Prognose und Therapie wichtige Unterschiede zwischen dem kleinzelligen (SCLC) und dem nicht-kleinzelligen (NSCLC) Bronchialkarzinom sind: Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom sind Proliferationsrate, Wachstumsgeschwindigkeit und Chemosensitivität höher.

*Chirurgie (operative Therapie)*

Die Wahl des Operationsverfahrens ist abhängig vom Tumorstadium:

Bei peripheren Tumoren (T1, T2) erfolgt eine Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendisektion (Letalität 2-3%). Ein zentraler oder Lappen-überschreitender Sitz erfordert eine Pneumonektomie (Letalität 6%), bei einem rechtsseitig gelegenen Tumor kommt eine obere oder untere Bilobektomie in Betracht. Eine weitere Möglichkeit sind ggf. bronchoplastische (Manschettenresektion) in Kombination mit angioplastischen Verfahren. Wenn Nachbarorgane/-strukturen eng anliegen oder per continuitatem infiltriert sind (T3, T4) ist eine erweiterte Resektion angezeigt, ggf. mit anschließender Rekonstruktion (Thoraxwand, Zwerchfell).

*Indikationen für eine palliative Operation*, d.h. nicht mit dem Ziel einer Heilung, sondern zur Linderung von Beschwerden bzw. Therapie von Komplikationen, sind:

- Tumorzerfall mit zentraler Nekrose und Aspirationsgefahr,
- Tumorblutung,
- extrem große Tumoren mit Verdrängungserscheinungen oder Kompression von Trachea, Herz oder Ösophagus,
- tumorbedingte Atelektase mit Retentionspneumonie oder Abszedierung,
- Schmerzen infolge Thoraxwandinfiltration.

Das SCLC ist bei Diagnosestellung fast immer metastasiert und entzieht sich damit einer primär lokalen Therapie. Die Ergebnisse einer alleinigen Strahlen- oder Resektionsbehandlung sind schlecht. Beim NSCLC bringt im Stadium IA-IIIB das primäre thoraxchirurgische Vorgehen, sofern klinisch und funktionell Operabilität besteht, derzeit die besten Langzeitergebnisse. Die alleinige Strahlentherapie schneidet schlechter ab. Die prozentuale 5-Jahreslangzeitüberlebensrate zeigt jedoch enttäuschende Langzeitergebnisse. Die meisten Patienten sterben an peripheren Metastasen. Der Grund sind präoperativ mit konventionellen Stagingtechniken nicht zu entdeckende Mikrometastasen in Knochenmark oder Lymphknoten („minimal residual disease“). Kein Konsens besteht hingegen für ein primär chirurgisches Vorgehen im Stadium IIIA. Hier sind die Langzeitergebnisse schlecht wegen der großen Heterogenität dieses Tumorstadiums.

### *Chemotherapie*

Viele Chemotherapeutika sind sowohl beim SCLC als auch beim NSCLC wirksam. Am effektivsten sind Cisplatin und Carboplatin. Die meisten Studien legen nahe, dass Carboplatin ebenso wirksam ist wie Cisplatin, aber weniger toxisch. Die publizierten Daten stützen jedoch nicht den Ersatz von Cisplatin durch Carboplatin bei Patienten mit heilbarer Erkrankung. Zytostatikakombinationen weisen deutlich günstigere Ansprechraten auf als eine Monotherapie. Häufige Kombinationspartner für Platinderivate sind Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin und Irinotecan.

Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie können gravierend sein, sind aber im Allgemeinen beherrschbar und bilden sich zurück. Sie betreffen meist Übelkeit,

Erbrechen, Haarausfall, Myelosuppression, Nephrotoxizität, Neuropathie, Hochtonschwerhörigkeit und Elektrolytverlust.

Beim SCLC, das sehr sensibel auf Chemotherapeutika reagiert, werden 2-3 Substanzen in Kombination über 4-6 Zyklen gegeben. In Abhängigkeit vom initialen Tumorstadium werden in bis zu 50% der Patienten komplette Remissionen (CR) erreicht. Im Gegensatz zum NSCLC ist die mediane Lebenserwartung von Patienten mit SCLC in den letzten 20 Jahren verbessert worden.

### *Strahlentherapie*

Strahlentherapie erfolgt meist extern über einen Linearbeschleuniger. Standard im nicht-operablen Stadium sind 60 Gray (Gy), in 30 Fraktionen über 6 Wochen. Toxische Nebenwirkungen der Strahlentherapie in gesunden Organen umfassen Pneumonitis, Ösophagitis, Hautabschilferung, Myelopathie und kardiale Störungen. Durch computergestützte 3D-Planung über Linearbeschleuniger und den Einsatz von Micro-leaf-Kollimatoren ist das Tumolvolumen sehr exakt bei kleinem Sicherheitssaum zu bestrahlen. Dies reduziert den Anteil des mitbestrahlten Lungenparenchyms und damit das Risiko der Strahlenpneumonitis. Eine höhere Zielvolumendosis ist möglich, daher sind höhere Remissionsraten mit längerem Überleben erreichbar. Eine Änderung der Fraktionierung in 2 oder 3 Fraktionen täglich führt zu einer weiteren Steigerung der Remissionsraten bei besserem Langzeitüberleben. Parallele Chemotherapie kann die Wirksamkeit der Strahlentherapie steigern, indem sie den Tumor für die Strahlung empfindlicher macht, sie kann aber auch die Nebenwirkungen verstärken (besonders Ösophagitis).

Beim SCLC profitieren Patienten mit limitierter Krankheit und kompletter Remission von einer zusätzlichen Strahlentherapie des Mediastinums (40Gy). Eine Strahlentherapie im 1. Zyklus ist günstiger als nach 5 Zyklen, Hyperfraktionierung ist von Vorteil. Von einer adjuvanten Hirnschädelbestrahlung profitieren Patienten mit einer kompletten Remission. Sie halbiert die Inzidenz der Hirnmetastasen und verlängert das mediane Überleben.

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Stadium eines NSCLC scheinen von einer neoadjuvanten Therapiestrategie zu profitieren. Dies gilt nicht für adjuvante (postoperative) Therapieoptionen wie Chemo-, Radiochemo- oder Strahlentherapie. Adjuvante Strahlentherapie sollte wegen widersprüchlicher Ergebnisse derzeit nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Liegt im lokal fortgeschrittenen Stadium klinisch oder funktionell Inoperabilität vor, kommen eine primäre Strahlentherapie oder eine Kombination mit Chemotherapie in Betracht.

### **Überlebensraten**

Patienten mit SCLC leben nach Diagnosestellung unbehandelt 4-6 Wochen. Beim limitierten Stadium werden mit Chemotherapie und paralleler Strahlentherapie mediane Überlebenszeiten von bis zu 20 Monaten und 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) von 15-25% erreicht. Im Stadium „extensive disease“ ist nach Chemotherapie

mit einer medianen Lebenserwartung von 7-10 Monaten zu rechnen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt allerdings unter 5%.

Beim *NSCLC* unterscheiden sich mediane Überlebenszeiten und Überlebensraten je nach Stadium erheblich:

Stadium I nach Resektion und adjuvanter Chemotherapie: 5-JÜR > 60-70%

Stadium II nach Resektion und adjuvanter Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie: 5-JÜR > 40-50%

Stadium IIIA (operabel) nach Resektion mit oder ohne präoperative Chemotherapie, adjuvante Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie: 5-JÜR 15-30%

Stadium IIIA (inoperabel) oder IIIB (mit Befall kontralateraler oder supraklavikulärer LK) nach Chemotherapie mit paralleler oder anschließender Radiatio: 5-JÜR 10-20%

Stadium IIIB (mit Pleuraerguss) oder Stadium IV nach Polychemotherapie: medianes Überleben 8-10 Monate, 1-JÜR 30-35%, 2-JÜR 10-15%. Nach Resektion einer solitären Hirnmetastase und eines Primärtumors im Stadium I: 5-JÜR 10-15%.

Patienten mit metastasiertem *NSCLC* haben unbehandelt eine mediane Überlebenszeit von 4-6 Monaten, nur 10-15% leben noch nach 1 Jahr. Chemotherapie erreicht in diesem Tumorstadium gegenüber dem „best supportive care“ eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung des medianen Überlebens um 7 Wochen; die 1-JÜR wird um 10% gesteigert. Bei der Bewertung des Nutzens sind allerdings die bei der Chemotherapie verbrachten Tage abzuziehen.

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

### **Blum R.H.**

Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer – A New Standard of Care. *N Engl J Med* 2004, 350:404-5

### **British Thoracic Society (BTS), Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, Ireland Working Party.**

Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001, 56:89-108

### **Carney D.**

Lung Cancer – Time to Move on From Chemotherapy. *N Engl J Med* 2002, 346:126-8

### **Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO):**

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Kurzgefaßte Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Aufl., W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York 2002, S. 107-20

### **Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO)**

Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Kurzgefaßte Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Aufl., W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York 2002, S. 121-40

### **International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) Collaborative Group: Cisplatin-Based Adjuvant**

Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. 2004, *N Engl J Med* 350:351-60

### **Macha H.N.**

Bronchialkarzinom. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Internist* 2003, 44 [Suppl 1]: S28-34

### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

Small Cell Lung Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2003, USA

**Schalhorn A., Huber R. (Hrsg)**

Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Manual des Tumorzentrums München, 2003, Zuckschwerdt Verlag, 6. überarbeitete Auflage

**Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P., Langer C., Sandler A., Krook J., Zhu J., Johnson D.H. for The Eastern Cooperative Oncology Group**

Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92-8

**Spira A., Ettinger D.S.**

Multidisciplinary Management of Lung Cancer. N Engl J Med 2004; 350:379-92

**8.1.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Bronchialkarzinom****Literaturrecherche und –auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 78 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Hiervon wurden drei Studien einer ausführlichen Auswertung und vier Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 78 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurde eine Studie einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.8.1).

**Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche****Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Ausführliche Einzelauswertungen wurden zu Studien vorrangiger Evidenzstufe (drei prospektive Therapiestudien mit nicht randomisierter Vergleichsgruppe) mit einem Hyperthermieverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebogen im Anhang).

**Karasawa K.**

Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced non small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30 (5): 1171-7

Karasawa et al. führten eine Therapiestudie mit nicht-randomisierter, „historischer“ Vergleichsgruppe (aus dem selben Zeitraum!) an Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, vorzugsweise mit Infiltration der Thoraxwand, durch. Zielkriterien waren lokales Ansprechen und Erreichen von Operabilität. 19 Patienten der Prüfgruppe erhielten 2x wöchentlich Hyperthermie bis zur maximal verträglichen Dosis (keine Temperaturangaben) über 45-60 Minuten (min) binnen 15min nach konventionell fraktionierter Radiotherapie. Bei präoperativer Behandlung erfolgten 3-8 Sitzungen, bei definitiver 5-16. Die Strahlendosis betrug 38-47 bzw. 42-80Gy. Die 30 Patienten der Kontrollgruppe erhielten nur Strahlentherapie in gleicher Dosierung. Die Autoren selbst zogen den Schluss, dass optimale Dosis, Fraktionierung, Anzahl der Behandlungen etc. in einer randomisierten Phase-III-Studie geprüft werden müssen. Dem ist zuzustimmen. Obgleich lokales Ansprechen und Überlebensraten in der Studiengruppe besser

waren und somit Erfolg versprechend sind, ermöglichen die Daten keine sicheren Aussagen über den langfristigen Nutzen einer regionalen Hyperthermiebehandlung zusätzlich zur fraktionierten Radiatio. Kritisch zu gewichten ist die große Streubreite der Behandlungen.

#### **Rizzo S.**

Survival of chemo-radiotherapy-treated and thermotherapy-treated patients with unresectable lung cancer. *Oncol Rep* 1998; 5 (3): 667-71

Rizzo fand bei einem 2-Jahres-Follow-up ein ähnliches Gesamtüberleben nach Radiofrequenz-Thermotherapie (RFT) bzw. Chemo-/Chemoradiotherapie. Die RFT erzielte bessere Ergebnisse im Stadium IV und bei Patienten mit NSCLC. Allerdings kann mangels konkreter Angaben zu den jeweiligen Therapiemodalitäten weder die Qualität der Prüf- noch der Kontrollintervention bewertet werden. Bereits bei der Patientenrekrutierung in zwei Zentren ist von einem Bias auszugehen. Zuverlässige Aussagen zur Hyperthermie sind nicht möglich.

#### **Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Nakayama Y, Kurosaki H, Nasu S, Ishikawa H, Saitoh JI, Akimoto T, Niibe H.**

Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (5): 472-83

Sakurai et al. behandelten 13 konsekutive Patienten (Pat.) mit NSCLC, das die knöcherne Thoraxwand infiltrierte, zwischen 1995-1999 mit lokaler Radiofrequenz-Hyperthermie (RF-HT) zusätzlich zu fraktionierter Strahlentherapie (RT), ab einer Gesamtdosis von mindestens 40Gy (Gesamtdosis 60-70Gy in 6-7 Wochen). Die Patienten erhielten 1x wöchentlich insgesamt 2-4 Behandlungen. Die historischen Kontrollen (1976-1994) hatten entsprechende Strahlentherapie erhalten.

Ergebnisse: Qualität der Hyperthermie: Intratumorale Temperaturen wurden bei 26 von insgesamt 32 Hyperthermiebehandlungen bestimmt. Die niedrigsten, mittleren und höchsten Werte mit Standardabweichungen betragen  $40,8 \pm 0,22$ ,  $41,7 \pm 0,26$  bzw.  $42,5 \pm 0,30$  bei einer durchschnittlichen Dauer von  $49,9 \pm 8,8$  min. - Primäres Ansprechen: RF-HT vs. RT = CR 3 vs. 1, PR 7 vs. 6, (nicht signifikant) - Überleben der kurativ behandelten Pat. (9 bzw. 13) nach 2 Jahren: rezidivfreies Überleben 76% vs. 17%; Gesamtüberleben 44% vs. 15%. Komplikationen: In keiner Gruppe schwere pulmonale Komplikationen Grad III und IV, in der Kontrollgruppe bei 1 Pat. eine Myelopathie Grad IV. Nach Ansicht der Autoren könnte die regionale Hyperthermie in Kombination mit externer Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle ohne gesteigerte Nebenwirkungen verbessern bei Patienten mit NSCLC, das die Brustwand tief infiltrierte. Dem ist jedoch entgegen zu halten, dass die Daten keine Schlussfolgerungen zulassen: Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Manifestation von Fernmetastasen (4 bzw. 0 Pat.). Die Fallzahlen waren gering (2 x 13PAT.) und die historischen Kontrollen stammten aus einem Zeitraum von 18 Jahren. Ferner entspricht eine Röntgenbestrahlung nicht mehr dem heutigen Standard.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Die drei Studien der formalen Evidenzklasse IIa-c mit kleinen Fallzahlen konnten keinen sicheren Nachweis eines therapeutischen Nutzens im Sinne der vom Ausschuss als vorrangig angesehenen klinischen Zielparameter einer verlängerten

Überlebenszeit oder höherer Überlebenszeitraten unter begleitender Hyperthermie-Behandlung erbringen.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe (zwei offene Studien, eine Fallserie und eine Pilotstudie) ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Hierbei handelte es sich um Studien, in denen lokale/regionale Radiofrequenz-Hyperthermie zusätzlich zu konventionell fraktionierter Strahlentherapie untersucht wurde. In der Pilotstudie wurde die Machbarkeit einer veno-venösen Perfusions-induzierten systemischen Hyperthermie als einziger Behandlung geprüft.

In allen diesen Studien war im Prüfplan keine Vergleichsgruppe oder adäquate Kontrollbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit additiver Hyperthermie-Behandlung zuzuordnen. Wegen dieser methodischen Mängel konnte keine dieser Studien zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei Bronchialkarzinomen finden sich nachfolgend.

#### **Hiraoka M, Masunaga S-I, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Akuta K, Li YP, Takahashi M, Abe M.**

Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers. *Int. J. of Radiation Oncology, Biology and Physics* 1992; 22: 1009-1014

Zwischen 11/1980–1/1990 erhielten 20 Patienten mit fortgeschrittenen Lungentumoren, die Kontakt mit der Thoraxwand oder diese infiltrierte hatten, Thermoradiotherapie (TRT). Mittlerer Tumordurchmesser 6,8cm (4-9,5). Klinische Tumorstadien: 9x IIIA, 2x IIIB, 4x IV; 5 Rezidive nach Operation (OP) oder Radiatio.

Methoden: *Regionale RF-Hyperthermie*: 8 (19x) oder 13, 6 MHz nach der Radiatio 1x/Woche bei 17 Pat., insgesamt 1-7 Behandlungen, 2x/Woche bei 3 Pat., 5-12 Behandlungen–über 30-60min. Transkutane, invasive Temperaturmessung. *Radiatio*: 17 Pat. erhielten konventionell fraktionierte Radiatio mit 1,6-2,0Gy an 5 Tagen/Woche. 9/17 Pat. erhielten 50,4-70Gy als definitive Radiatio, 4 Pat. 28-40Gy prä-OP; 4 Pat. 13,6-38Gy als palliative Therapie. 3Pat. 2x wöchentlich 4,0Gy, insgesamt 32-52Gy.

Ergebnisse: Definitiv behandelte Pat.: CR 2/12 (17%), PR 7/12 (58%), NR 3/12 (25%). 4 prä-OP behandelte Tumore wurden nach 2 Wochen erfolgreich reseziert. Die 4 palliativ behandelten Tumore zeigten keine Regression.

*Nebenwirkungen*: Schmerzen 12 Pat. (60%), Dyspnoe 3 Pat. (15%), je 1 Hautabszeß, Pneumothorax.

Die bestimmten Temperaturparameter wurden als unbefriedigend gewertet.

Fazit der Autoren: Die regionale kapazitive RF-Hyperthermie ist klinisch einsetzbar zur Behandlung von großen Lungentumoren in Kontakt zur oder mit Infiltration der Thoraxwand. Die Zahl der behandelten Pat. ist zu klein, um den Effekt einer Thermoradiotherapie definitiv zu bewerten.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Takehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S.**

Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *International Journal of Hyperthermia* 1990; 6 (4): 719-40.

In einer Multicenterstudie wurden zwischen 1/1985-12/1988 insgesamt 177 Pat. mit tief gelegenen Tumoren in Lunge, Magen, Pankreas, Leber, Harnblase und Rektum behandelt; jedem Zentrum wurden spezifische Organtumore zugewiesen. 96/177 Pat. (54%) erhielten Strahlentherapie + Hyperthermie, 81/177 Chemotherapie + Hyperthermie. Die Pat. wurden in 3 Kategorien eingeteilt; Kategorie II waren 25 Pat. mit therapierefraktärem, inoperablem Lungenkarzinom. *Histologie*: 8 Plattenepithel-, 7 Adeno-, 4 großzellig anaplastische Karzinome, 1 Tumor unbekannter Histologie.

Zielkriterien: (1) lokale Kontrolle, Vergleich der beiden Gruppen mit Hyperthermie bzw. mit konventioneller Therapie, (2) Patientenfaktoren, (3) limitierende Faktoren der Hyperthermie, (4) Beitrag zur Lebensqualität, (5) Nebenwirkungen, (6) zukünftige Probleme.

Methoden: *RF-Hyperthermie* (8MHz) 2x/Woche nach der Radiatio oder in Kombination mit Chemotherapie; 40-50min bei 42°C intratumoral. *Radiotherapie*: 6-10MV Röntgenstrahlen. Dosierung (Einzel-, Gesamtdosis) entsprechend Protokoll oder klinischem Ansprechen. *Keine Chemotherapie bei Lungentumoren.*

Ergebnisse bei den Lungentumoren: 20 Pat. erhielten RT+HT: CR 3/20 (15%), PR 13/20 (65%), MR 3 (15%), NC 1 (5%). Unterschiede zwischen histologisch differenten Tumoren.

5 Plattenepithelkarzinome wurden präoperativ behandelt: 2 PR, 1 MR, 2 NC.

Lokale Ansprechrates insgesamt (CR+PR): 80%. Subjektive Beschwerden (Hämoptise, Husten, Schmerzen) nahmen bei 21/25 Pat. (84%) ab, der Performancestatus besserte sich bei 20/25 (80%). Bei einem Follow-up von 1 Jahr überlebten 8/17 Pat. (47%); 4/5 Pat. mit SCC überlebten 11-12 Monate. Nebenwirkungen: Schmerzen bei 7/20 Pat. (35%).

Fazit der Autoren: Im Vergleich zu historischen Kontrollen verbessert Hyperthermie in Kombination mit Strahlen- oder Chemotherapie die Ansprechrates verschiedener Tumoren. Sie verbessere auch die subjektiven Symptome und die Lebensqualität der Patienten. Die kombinierte Behandlung könnte in Einzelfällen fortgeschrittene Tumoren heilen, wenn keine Fernmetastasen vorliegen.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.



**Sakao S, Takiguchi Y, Nemoto K, Tatsumi K, Tanabe N, Kurosu K, Ooiwa T, Shirasawa H, Kuriyama T.**

Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2002; 7:343-348.

In einer offenen klinischen Studie wurde zwischen 9/1993 und 3/1997 die Eignung von Hyperthermie in Kombination mit gleichzeitiger Strahlentherapie (Thermoradiotherapie) zur Schmerzlinderung und lokalen Tumorkontrolle getestet beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), das die Brustwand infiltrierte. Eingeschlossen wurden 13 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (8 Stadium IIIB, 5 Stadium IV) und schweren, medikamentös nicht beherrschbaren Schmerzen durch die Thoraxwandinfiltration.

Methoden: Strahlentherapie: Konventionell fraktionierte Radiatio (2Gy/Tag, 5x wöchentlich, Gesamtdosis 60-70Gy) mit einem 6 MV-Linearbeschleuniger. Hyperthermie: Binnen 30min nach Beendigung der Radiatio 1-2x/Woche 8MHz-Radiofrequenzhyperthermie, 40-45°C über 40-50min; Dauer einer Hyperthermie-sitzung ca. 1h; geplant 6 Sitzungen, Steigerung bis auf 9 bei Bedarf möglich. Intratumorale Thermometrie an 5 Punkten.

Ergebnisse: (1) Schmerzlinderung: 2/13 Pat. wurden völlig schmerzfrei, 9 teilweise, je 1 Pat. erfuhr nur geringfügige bzw. keine Linderung. Mediane Dauer der Schmerzlinderung 32,5 Wochen (16-86). (2) Objektive Tumorresponse: 11/13 Pat. (85%), davon 2 CR, 9 PR. Bei 2 Pat. NR. (3) Überleben: 1-JÜR 63%, medianes Überleben 13,5 Monate (2-28) bei Patienten im Stadium IIIB und 40% bzw. 10 Monate (6-22) im Stadium IV. (4) Toxizität: passager Schmerzen im Hautbereich 3x, keine schwerwiegende Toxizität. (5) Thermometrie: Der Prozentsatz der > 41°C gemessenen Werte in Relation zum objektiven Ansprechen des Tumors war signifikant höher bei Patienten mit CR und PR.

Fazit der Autoren: Gleichzeitige Thermoradiotherapie von Thoraxwandinfiltraten fortgeschrittener NSCLC war machbar, mit akzeptabler Toxizität. Sie könnte wirksam sein zur Schmerzlinderung und lokalen Tumorkontrolle. Weitere Studien zum Vergleich von Thermoradiotherapie gegen Radiodtherapie allein werden für solche Patientengruppen benötigt.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Zwischenberger JB, Vertrees RA, Woodson LC, Bedell EA, Alpard SK, McQuitty CK, Chernin JM.**

Percutaneous venovenous perfusion-induced systemic hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: initial clinical experience. *Annals of Thoracic Surgery* 2001; 72 (1): 234-42.

Fünf Pat. mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium IV (4,4±1 Monat nach Erstdiagnose) wurden zwischen 2/1998 und 4/1999 mit systemischer Hyperthermie behandelt: Unter Vollnarkose wurde das Blut extrakorporal (Vena jugularis – Vena femoralis) erwärmt [VV-PISH] bis auf eine Kerntemperatur von 42,5°C über 2 Stunden. Geprüft wurden die Machbarkeit sowie

die unmittelbaren technischen und Patienten-bezogenen Risiken. 2 Pat. erhielten zusätzlich Polychemotherapie.

Ergebnisse: Während der Behandlung nahm die Diurese erheblich ab und musste bei 4/5 Pat. kräftig stimuliert werden. Bei allen Pat. trat eine Vasodilatation auf. 3/5 Pat. mussten 24-36 Stunden nach der Hyperthermie beatmet werden wegen Lungenödem oder Somnolenz. Kein Patient verstarb während einer 30-Tagefrist; das mediane Überleben betrug 172 Tage (40–271). 50% der Tumoren nahmen an Größe ab. Tumorgröße nach 30 Tagen: in 2 Fällen Größenabnahme (14 bzw. 24,6%), 1x unverändert, in 2 Fällen Zunahme (40% bzw. bei 2 Manifestationen: 1173 bzw. 1004%). Beim Tod im Vergleich zum Ausgangsbefund 2x Zunahme (2 bzw. 315%), 1x Abnahme um 52% und in einem Fall mit 2 Manifestationen Zunahme um 9% und Abnahme um 77%. 1 Pat. verweigerte CT-Kontrolle, daher keine Daten vorhanden.

Fazit der Autoren: Die VV-PISH sei durchführbar mit möglicherweise besseren tumorzerstörenden Effekten bei homogener Erwärmung mit einer angestrebten Kern- und lokalisationsspezifischen Temperatur von 42,5°C. Die Technik der perkutanen VV-PISH biete potentiell Vorteile hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit der Erwärmung im Vergleich zu anderen externen Methoden. Die venovenöse Perfusion ermögliche eine genauere Kontrolle der intratumoralen Temperatur, Aufrechterhaltung der Elektrolyt-Homöostase, bessere Durchblutung der Organe in Brust- und Bauchraum und anhaltend höhere Temperatur für bessere tumorzerstörende Effekte.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter an 4 bzw. 5 Patienten mit systemischer Hyperthermie (VV-PISH) können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

## **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche zur Indikation „Bronchialkarzinom“ wurde eine aktuelle Studie einer Kurzauswertung zugeführt.

#### **Shigemura N, Akashi A, Ohta M, Matsuda H.**

Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleuropneumectomy for lung cancer with advanced pleural spread: A pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2 (4): 671-5.

Phase I-Studie an fünf Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (NSCLC) und ausgedehnter Pleurakarzinose (Pleurerguss oder Dissemination).

Studienziel: Machbarkeit, kurz- und mittelfristige Ergebnisse eines aggressiven zweistufigen lokoregionären Vorgehens mit Kombination aus intrapleuraler hyperthermer Chemoperfusion (Thorakoskopie) und Panpleuropneumektomie

(offene Thorakotomie). Einschlusskriterien: gesicherter Lungentumor Stadium cNO – 1MO; Alter  $\leq 70$  Jahre; keine kardialen Komplikationen; guter Allgemeinzustand.

Zielkriterien: Chirurgie: Operationszeit, intraoperativer Blutverlust, postoperative stationäre Verweildauer, Dauer der Thoraxdrainage. Kombinierte Behandlung: Überlebenszeit, CEA-Spiegel vor und nach der Therapie.

Therapieschema: Thorakoskopische intrapleurale hypertherme Chemoperfusion (TIPHC): Unter thorakoskopischer Kontrolle Einlegen von zwei Kathetern zur Perfusion und Drainage, Verbindung mit einem speziellen Perfusor. Intrathorakale Temperatur  $43^{\circ}\text{C}$ ; Instillation von Cisplatin  $200\text{mg}/\text{m}^2$ , Perfusionsdauer 2h. Zusätzliche Thoraxdrainage. Vor dem 2. Eingriff mindestens 2 Kontrollen auf Tumorzellen (Drainage), negative Ergebnisse. Panpleuropneumektomie als lokale radikale Chirurgie (offene Thorakotomie) zwei Wochen nach TIPHC.

Ergebnisse: Mittlere Überlebenszeit 19 Monate (längste 32). Ein Patient mit (intraoperativ diagnostiziertem) N2-Stadium entwickelte 8 Monate nach dem Eingriff Lebermetastasen und verstarb. Die überlebenden Patienten erlitten kein Rezidiv. CEA-Spiegel: Die präoperativ deutlich erhöhten Werte fielen nach TIPHC bei allen Patienten erheblich ab, nach Panpleuropneumektomie normalisierten sie sich bei vier Patienten. Der weiterhin deutlich erhöhte Wert des später verstorbenen Patienten fiel nur mäßig ab. Die mittlere Operationsdauer betrug  $280\pm 35$  min, der mittlere Blutverlust  $620\pm 89$  ml, die Dauer des stationären Aufenthaltes  $1,2\pm 0,5$  Tage. Postoperative Komplikationen: supraventrikuläre Arrhythmien (2 Pat.), Lungenembolie (1 Pat.).

Fazit der Autoren: Wegen der kleinen Fallzahl und relativ kurzen Nachbeobachtungszeit sollten Schlußfolgerungen nur vorsichtig gezogen werden. Die Ergebnisse legen jedoch nahe, daß Patienten, bei denen die Metastasierung auf die Pleura beschränkt sei, durch die kombinierte Behandlung eine radikale lokale Tumorkontrolle erreichen könnten. Patienten mit Pleurakarzinose und malignem Pleurerguß sollten als Kandidaten für dieses Therapieregime berücksichtigt werden, um den klinischen Nutzen an einer größeren Fallzahl zu prüfen.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlußfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

### **HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Bronchialkarzinom erwähnen, wurden nicht identifiziert.

### **Leitlinien**

In verschiedenen deutschen und internationalen Leitlinien zu Behandlungsverfahren beim Bronchialkarzinom werden Hyperthermie-Behandlungsverfahren nicht erwähnt:

### **Deutschland:**

**Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) 2002**

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Kurzgefaßte Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Aufl., W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York 2002, S. 107-20

**Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) 2002**

Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Kurzgefaßte Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Aufl., W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York 2002, S. 121-40

**International:****British Thoracic Society (BTS), Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, Ireland Working Party**

Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001, 56:89-108

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

Small Cell Lung Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2003, USA

**Stellungnahmen:**

In den eingegangenen fünf Stellungnahmen wird das Bronchialkarzinom von der Hufelandgesellschaft als Indikation für systemische Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie aufgeführt. Als Referenz wird Shen et al., 1987 angegeben (Tierversuch).

Auch in der Stellungnahme der IAH wird das Bronchialkarzinom als Indikation bei der Ganzkörperhyperthermie ohne Nennung von Referenzen angeführt.

In den anderen Stellungnahmen werden Bronchialkarzinome nicht erwähnt.

### **8.1.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit zur Indikation Bronchialkarzinom**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim Bronchialkarzinom**

Beim Bronchialkarzinom ist der Stellenwert der Hyperthermie im Vergleich zur Standardtherapie der Primärtumoren (in Studien wurden vorrangig nicht-kleinzelliges [NSCLC] und kleinzelliges [SCLC] Bronchialkarzinom untersucht) nicht geklärt.

Die bisher vorliegenden Studien konnten keinen Nachweis des therapeutischen Nutzens alleiniger oder begleitender Hyperthermie erbringen. Auch zur Verträglichkeit bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermie-Verfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen getroffen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung beim Bronchialkarzinom sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## **8.2 Indikation Cholangiozelluläres Karzinom**

### **8.2.1 Hintergrund**

#### **Epidemiologie**

Das cholangiozelluläre Karzinom ist ein äußerst seltener Tumor, der etwa zehn Prozent aller primären malignen Lebertumore ausmacht. Die Inzidenz reicht weltweit von etwa 1 in den USA bis 7,3 pro 100.000 Einwohner in Israel.

Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Das Durchschnittsalter liegt bei 55 Jahren.

Cholestase und Cholangitis durch Gallensteine oder andere Ursachen sind verantwortlich für eine Reihe von Risikofaktoren. Die Prävalenz von Gallensteinen in Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom unterscheidet sich zwar nicht von der Normalbevölkerung, jedoch bedeutet eine Hepatolithiasis ein erhöhtes Risiko. Etwa 5 bis 10% der Patienten mit intrahepatischen Gallensteinen erkranken an diesem Tumor. Leberegel, Trematoden, die in den Gallengängen parasitieren, wie *Clonorchis sinensis* und *Opisthorchis viverrini* sind in Ostasien gehäuft mit dem Auftreten einer Hepatolithiasis und dem cholangiozellulären Karzinom verbunden. Patienten mit Choledochuszyste und einem Caroli-Syndrom besitzen ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) erhöht das Risiko, ein cholangiozelluläres Karzinom zu entwickeln, auf 9 bis 15%. Patienten mit einer PSC oder Colitis ulcerosa entwickeln ein cholangiozelluläres Karzinom überwiegend im fünften Lebensjahrzehnt. Einige Radionuklide, chemische Karzinogene sowie Medikamente werden mit dem vermehrten Auftreten des cholangiozellulären Karzinoms verbunden.

#### **Histopathologie**

Grundsätzlich werden intrahepatische und extrahepatische Gallengangskarzinome unterschieden. Intrahepatische Gallengangskarzinome werden häufig als cholangiozelluläre Karzinome bezeichnet und zählen zusammen mit den hepatozellulären Karzinomen zu den primären Leberkarzinomen. Cholangiokarzinome sind nahezu ausschließlich Adenokarzinome. Selten sind Zystadenokarzinome, Karzinoide, Leio- und Rhabdomyosarkome. Cholangiozelluläre Karzinome können diffus oder nodulär, papillär oder infiltrativ wachsen und breiten sich vornehmlich entlang von Nerven aus.

#### **Stadieneinteilung**

Entsprechend der Zuordnung der cholangiozellulären Karzinome zu den Leberzellkarzinomen wird die TNM Klassifikation und Stadiengruppierung der International Union against Cancer (UICC) von 1997 angewandt:

Tabelle 7 TNM-Klassifikation des primären Leberzellkarzinoms

**TNM-Klassifikation des primären Leberzellkarzinoms****T: Primärtumor**

T1	Solitärer Tumor <2cm, ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor < 2cm, mit Gefäßinvasion, Multiple Tumoren <2cm, ein Leberappen, ohne Gefäßinvasion Solitärer Tumor >2cm, ohne Gefäßinvasion
T3	Solitärer Tumor >2cm, mit Gefäßinvasion Multiple Tumoren <2cm, ein Leberlappen, mit Gefäßinvasion Multiple Tumoren >2cm, ein Leberlappen, mit/ohne Gefäßinvasion
T4	Multiple Tumoren in mehr als einem Lappen, Gefäßinvasion eines größeren Astes der V.portae oder Vv. Hepaticae

**N: Regionale Lymphknoten**

N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

**M: Metastasen**

M0	Keine Metastasen
M1	Metastasen

Tabelle 8 Stadiengruppierung des primären Leberzellkarzinoms nach UICC

**UICC-Stadiengruppierung**

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T 2	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium IVA	T4	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

**Klinische Symptomatik und Diagnostik**

Beschwerden machen sich oft erst spät bemerkbar. Je nach Lokalisation werden beobachtet: schmerzlose, obstruktive Cholestase; häufig Juckreiz und Gewichtsverlust. Anhaltende Schmerzen im Oberbauch mit Druckgefühl, tastbare knotige

Schwellungen im Leberbereich, ein Ikterus oder Ascites im Bauchraum bzw. Beinödeme können Symptome dieses Tumors sein.

Zur Diagnosestellung eingesetzt werden: Sonographie, CT, MRT, Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC), Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatiko-Graphie (ERCP), Cholangioskopie und Biopsie.

### **Therapieoptionen**

Beim cholangiozellulären Karzinom stellt die chirurgische Resektion die einzige, potenziell kurative Therapieform dar, insbesondere die aggressive Operation bei günstiger Lage des Tumors.

Alternativ kommt die Lebertransplantation in Frage mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 30%. Wegen der begrenzten Prognose und den schlechten Langzeitergebnissen wird die Indikation zur Transplantation kritisch bewertet und teilweise abgelehnt.

Im Rahmen palliativer Therapieansätze werden eingesetzt:

a) Interventionelle Verfahren:

Stenteinlage durch ERCP

Drainage durch perkutane transhepatische Drainage (PTD)

b) Chemotherapie:

Derzeit bietet keine Chemotherapie eine rationale Option in der Behandlung des cholangiozellulären Karzinoms. In Einzelfällen konnte in früheren Studien eine Remission durch Kombination von 5-FU mit dem nicht mehr angewandten CCNU oder Doxorubicin und Mitomycin erreicht werden. Eine lokale Chemotherapie mit arterieller Infusion erzielt zwar eine Tumorreduktion mit einer deutlich höheren Ansprechrate, hat aber keine signifikant lebensverlängernde Wirkung.

c) Strahlentherapie:

Eine Strahlentherapie hat keinen Einfluß auf das Überleben, kann jedoch bei Schmerzen palliativ wirksam sein.

Weitere Therapieverfahren befinden sich noch im experimentellen Stadium:

d) Photodynamische Therapie

e) Hyperthermieverfahren

### **Überlebenszeiten und Prognosefaktoren**

Aufgrund der späten klinischen Manifestation, des schnellen Wachstums und der zum Zeitpunkt der Diagnose meistens schon vorhandenen Metastasierung, sind weniger als zehn Prozent aller Patienten kurativ resektabel. Das mediane Überleben von Patienten mit einem nicht resektablen Tumor liegt bei sechs Monaten. Aber auch nach radikaler Resektion sind die Überlebensraten schlecht. Die Ein-, Drei- und Fünfjahresüberlebensraten werden in der Literatur mit 60 bis 79 Prozent, 30 bis 40



Prozent und 14 bis 35 Prozent angegeben, wobei die mediane Überlebenszeit selbst bei R0-Resektionen lediglich bei eineinhalb Jahren liegt.

### **Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen**

**Bockhorn M., Broelsch C., Frilling A.,**

Die Tumorchirurgie der Leber, Essener Unikate 15/2001, S. 38-47

**Cathomas G. , Renner E.L:**

Lebertransplantation und Tumoren: Risiko und Chance, Schweiz Med Wochenschr 2001;130:963-8

**Gores G.J.**

Cholangiocarcinoma: Current Concepts and Insights, Hepatology, Vol. 37, No. 5, 2003, 961-969

**Okuda K. et al.**

Cholangiocarcinoma: Recent progress. Part 2: Molecular pathology and treatment, Review, Journal of Gastroenterology and Hepatology (2002) 17, 1056-1063

## **8.2.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Cholangiozelluläres Karzinom**

### **Literaturrecherche und -auswertung:**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 16 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Hiervon wurden drei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 17 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurde keine Studie einer Bewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst. (Kapitel 10.9.1)

### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen Behandlungsverfahren beim cholangiozellulärem Karzinom verglichen worden wäre; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei cholangiozellulärem Karzinom lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Operation, Strahlen- oder Chemotherapie bzw. intraarterieller Injektion von Zytostatika evaluiert.

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Unter den Publikationen zu Therapieevaluationsstudien von Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim cholangiozellulärem Karzinom konnten nur solche Veröffentlichungen gefunden werden, bei denen entweder keine adäquate Vergleichsgruppe vorhanden war oder bei denen aufgrund des Studienaufbaus keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Hyperthermie-Therapie entsprechend der als

vorrangig angesehenen klinisch und patienten- relevanten Zielparameter möglich waren. Da die Aussagekraft dieser Studien gering ist, erfolgte eine Kurzauswertung, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei cholangiozellulären Karzinomen finden sich nachfolgend.

**Nagata Y, Hiraoka M Akuta K Abe M Takahashi M Jo S Nishimura Y Masunaga S Fukuda M Imura H.**

Radiofrequency thermotherapy for malignant liver tumors. *Cancer* 1990 Apr 15;65(8):1730-6.

Thermometriedaten und klinische Effekte der Hyperthermie wurden bei 67 malignen Lebertumoren evaluiert. In die retrospektive Fallserie waren 41 hepatozelluläre Karzinome (HCC), 20 Metastasen und 6 cholangiozelluläre Karzinome eingeschlossen. Die durchgeführte Thermometrie wird von den Autoren als unzureichend beschrieben. Die Therapiekombination und die Responserate in der non HCC-Gruppe kann den einzelnen Untergruppen nicht mehr zugeordnet werden. Bei der niedrigen Fallzahl sind - auch in der Selbsteinschätzung der Autoren - belastbare und schlüssige Aussagen über den therapeutischen Effekt der Hyperthermiebehandlung des cholangiozellulären Karzinoms nicht möglich.

**Okamoto A, Tsuruta K Ishiwata J Isawa T Kamisawa T Tanaka Y.**

Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladder. *Int Surg* 1996 Apr-Jun;81(2):130-5.

49 Patienten mit T3- und T4-Karzinomen der Gallenblase wurden mit 3 verschiedenen Therapieregimen behandelt und in Bezug auf die Überlebensrate verglichen. Neben der alleinigen Operation (Gruppe 1) und der Kombination von Operation und intraoperativer bzw. externer Radiatio (Gruppe 2) erhielten in Gruppe 3 dieser retrospektiven Studie 11 Patienten mit nichtresektablem Gallenblasentumor eine Hyperthermiebehandlung in Kombination mit Radiochemotherapie (HCRT). Zwischen Gruppe 2 und 3 zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Überlebensrate. Die HCRT wird als mögliche Palliativtherapie bei fortgeschrittenem Karzinom mit Obstruktions-Ikterus bewertet. Bei dem kleinen selektierten Patientenkollektiv lassen Ergebnis und Bewertung der Studie keine belastbare Evidenz für die Hyperthermie erkennen.

**Tanaka, Y.**

Effects of multimodal treatment and hyperthermia on hepatic tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* / 31/SUPPL.(S111-S114) /1992/. Conference Paper; Journal.

In der vorliegenden retrospektiven Fallserie wurde bei 57 Patienten mit irresektablem Leberkarzinom (30 HCC, fünf cholangiozelluläre Karzinome und 22 metastasierte Leberkarzinome) eine Kombinationstherapie von Hyperthermie und intraarterieller Injektion von Zytostatika entweder mit oder ohne Zusatz einer Embolisierungssubstanz angewendet.

Fünf Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom erhielten eine kombinierte Radiotherapie und Hyperthermie; in einem Fall zusätzlich die intraarterielle Injektion eines Zytostatikums. Eine Temperaturmessung fand bei diesen fünf Patienten nicht statt. Die Überlebenskurve zeigt keinen signifikanten Vorteil bei den

cholangiozellulären Karzinomen auf. Es handelt sich um eine klinisch irrelevante Fallserie ohne therapeutischen Effekt.

### **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

In der Update-Recherche konnten keine Publikationen identifiziert werden, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten.

#### **HTA-Berichte:**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation cholangiozelluläres Karzinom erwähnen, wurden nicht identifiziert.

#### **Leitlinien:**

Leitlinien, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation cholangiozelluläres Karzinom empfehlen, konnten nicht identifiziert werden.

#### **Stellungnahmen:**

Unter den eingegangenen fünf Stellungnahmen wird die Indikation „Cholangiozelluläres Karzinom“ in der Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. erwähnt, welche sich auf die ausführliche Stellungnahme der IAH bezieht. Dort wird die Arbeit von Wang et al., 2001 erwähnt, bei der das cholangiozelluläre Karzinom eingeschlossen ist. Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine experimentelle Arbeit aus der Grundlagenforschung ohne klinischen Bezug. Daher wurde diese Arbeit nicht berücksichtigt.

In den anderen Stellungnahmen findet die Indikation cholangiozelluläres Karzinom keine Berücksichtigung.

### **8.2.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Cholangiozelluläres Karzinom**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim cholangiozellulären Karzinom**

Derzeit ist der Stellenwert der Hyperthermie beim cholangiozellulären Karzinom im Vergleich zu Standardtherapien, wie Operation, Chemotherapie und/oder Radiotherapie, noch nicht geklärt.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung beim cholangiozellulären Karzinom. Auch zur Verträglichkeit, Standardisierung bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermieverfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung beim cholangiozellulären Karzinom sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.3 Indikation Keimzelltumoren

### 8.3.1 Hintergrund

#### Vorbemerkung

Da zur Hyperthermiebehandlung von Keimzelltumoren bisher nur Daten pädiatrischer Keimzelltumore vorliegen, werden in der Hintergrunddarstellung ausschließlich pädiatrische Keimzelltumorerkrankungen besprochen.

#### Epidemiologie

Keimzelltumore sind selten. Die relative Häufigkeit aller im Kindertumorregister erfassten Keimzelltumoren beträgt 2,9%, bezogen auf die Gesamtheit aller pädiatrisch onkologischen Tumorerkrankungen. Die Inzidenz beträgt 0,7 pro Jahr und 100.000 Kinder.

Altersverteilung:

Es existiert ein Altersgipfel im ersten Lebensjahr (hier beträgt die Inzidenz 2,5/100.000 Kinder) mit starker Abnahme bis zum Alter von vier Jahren. Ein zweiter flacher Altersgipfel existiert zwischen dem achten und 14. Lebensjahr (0,3/100.000 Kinder). Lokalisation und Alter korrelieren unabhängig voneinander mit der Histologie. Maligne Tumoren sind am häufigsten zwischen dem ersten und vierten Lebensjahr und nach dem zehnten Lebensjahr.

Geschlechtsdisposition:

Die Geschlechtsposition ist leicht mädchenwendig, das Verhältnis von Mädchen zu Jungen beträgt 1:0,8. Eine deutlichere Mädchenwendigkeit (4:1) findet sich bei Steißbeintumoren, eine deutliche Knabenwendigkeit bei der Lokalisation im ZNS (2:1).

Ätiologie:

Ätiologisch ist bei Hodentumoren der Kryptorchismus in 5% der auftretenden Neuerkrankungen als Risikofaktor bekannt. Die einschlägige Literatur formuliert des Weiteren eine Assoziation zu Einflüssen durch die Schwerindustrie als vermutete Ursache, ohne hierfür eine kausale Begründung anzugeben oder ein bestimmtes Agens anzuschuldigen. Sicher ist hingegen eine genetische Prädisposition. Es besteht eine starke Assoziation zwischen Gonadoblastomen und Dysgerminom (seltener auch anderen Keimzelltumortypen). Vereinzelt werden Dottersacktumor und Osteosarkom beim selben Patienten beobachtet. Chromosomale Aberrationen am langen und kurzen Arm von Chromosom 1, dem langen Arm von Chromosom 6 und Veränderungen bei den Geschlechtschromosomen sind häufig, ohne dass sich bisher eine Korrelation zwischen Zytogenetik, Histologie und Primärlokalisierung herstellen lassen. Unabhängig von der Histologie finden sich am Ovar 26%, am Steißbein 24%, am Hoden 18%, am ZNS 18% und bei anderen Lokalisationen 13% der Erkrankungen.

## **Histopathologie**

Keimzellen sind pluripotente Zellen, die im Laufe der embryonalen Entwicklung im Bereich des späteren Thorax angelegt werden und dann beidseits der Wirbelsäule nach unten in ihre Zielorgane absteigen. Versprengte bzw. liegengebliebene Keimzellen können später zu Primärtumorlokalisation außerhalb der eigentlichen Keimdrüsen führen. So können intrathorakale oder retroperitoneale Lokalisationen, aber auch Primärtumoren im Bereich des Steißbein oder sogar im zentralen Nervensystem auftreten.

Die histologische Einteilung von Keimzelltumoren ist relativ komplex. Es existiert eine WHO-Klassifikation, innerhalb derer die einzelnen Entitäten nach spezifischen Kriterien weiter unterteilt werden. Testikuläre Keimzelltumoren werden nach Mostofi und Sobin 1977, ovariäre Keimzelltumoren nach Serov et al. 1973, intrakranielle Keimzelltumoren nach Kleihues et al. 1993 weiter unterteilt. Diese Klassifikationen enthalten die homologen Tumoridentitäten. Für die übrigen Lokalisationen gibt es keine gesonderte Klassifikation. Die Teratome werden meist nach dem Grading von Gonzalez-Crussi eingeteilt.

Reine Keimzelltumore können nach absteigendem Grad der Bösartigkeit in folgende Reihenfolge gebracht werden:

Den höchsten Malignitätsgrad hat das Chorionkarzinom, gefolgt vom embryonalen Karzinom, dem Dottersacktumor, dem Germinom und schließlich der am wenigsten bösartigen Variante, dem Teratom (immatur und matur). Dabei ist wichtig, dass 30% der Keimzelltumore mehr als eine der genannten histologischen Identitäten enthalten. Die Therapie richtet sich dabei immer nach der Einzelkomponente mit der höchsten Malignität.

## **Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung der Keimzelltumore erfolgt nach der TNM-Klassifikation, die hier nicht gesondert wiedergegeben wird. Hodentumore werden nach der modifizierten Lugano-Klassifikation, Ovarialtumore nach der FIGO-Einteilung klassifiziert. Die Stratifikationskriterien für die schlussendliche Zuweisung zu einer Behandlung bestimmter Intensität berücksichtigen die Lokalisation der Erkrankung, das Stadium der jeweiligen Erkrankung und den histologischen Tumortyp.

## **Klinische Symptomatik**

Die Symptome können entsprechend den verschiedenen Lokalisationen äußerst vielgestaltig sein. Bei Lokalisation im Zentralen Nervensystem (ZNS) steht eine Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Parinaud-Syndrom, Ausbildung einer Halbseitenlähmung, Gangstörung, Visusbeeinträchtigung oder Doppelbildern im Vordergrund. Daneben können hormonelle Unregelmäßigkeiten wie Diabetes insipidus oder Pubertas praecox eintreten.

Bei primärer Lokalisation im Bereich des Ovar kann sich die Symptomatik auf eine reine Zunahme des Bauchumfanges beschränken, es können auch unklare oder akute abdominelle Schmerzen bis hin zum akuten Abdomen auftreten.

Bei Hodentumoren findet sich meist eine schmerzlose Schwellung mit oder ohne Hydrozele. In 5% der Fälle ist in der Vorgeschichte ein Kryptorchismus bekannt.

Keimzelltumoren der Steißbeinregion können exophytisch (60%) oder endophytisch (40%) wachsen. Große exophytisch wachsende Tumoren prädisponieren zu Frühgeburtslichkeit bzw. können ein Geburtshindernis darstellen; sie neigen zur Ruptur. Endophytisch wachsende Tumoren werden postnatal durch Gesäßschwellung oder verdrängendes Wachstum symptomatisch.

Tumoren anderer Lokalisation verursachen Symptome entsprechend ihrer jeweiligen Lokalisation.

### **Diagnostik**

Die Diagnostik umfasst die klinische Untersuchung und bildgebende Diagnostik mittels konventionellem Röntgen, CT, MRT und Sonographie.

Bei der Diagnostik von Keimzelltumoren spielen die Tumormarker eine herausragende Rolle, das Alpha-1-Fetoprotein und das  $\beta$ -HCG sind relativ spezifische Marker, die auch gut mit dem Verlauf der Erkrankung korrelieren und deshalb als Verlaufsparemeter auch in der Nachsorgephase geeignet sind. Auch bei dieser Entität ist die histologische Sicherung der Erkrankung nach Möglichkeit anzustreben.

### **Therapieoptionen**

Standardtherapieoption ist heute zwingend die Therapie im Rahmen der Therapiestudien der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH). Hier hat sich ein ganzes Ensemble von Studien für die verschiedenen Indikationen herausgebildet: Extrakranielle Tumorlokalisationen werden im Rahmen der MAKEI-96-Studie behandelt. Teratome werden im Rahmen der Teratoma-96-Studie, Hodentumore im Rahmen der MAHO-98-Studie, schließlich Tumoren mit Lokalisation im zentralen Nervensystem im Rahmen der SIOP-CNS-GCT- 96 Studie behandelt.

Allen Studien gemeinsam ist folgende Rationale:

Am Beginn steht die klinische Diagnose durch Bildgebung und Tumormarker. Bei malignen Keimzelltumoren ist die systemische Therapie mit Verbindung mit zusätzlicher Lokaltherapie Standard. Die primäre Resektion erfolgt nur bei eindeutiger Begrenzung auf das Ursprungsorgan. Bei organüberschreitenden Tumoren und/oder Entdeckung von Metastasen erfolgt die präoperative Chemotherapie mit dem Ziel, eine vollständige Resektion zu erleichtern (speziell im Bereich des ZNS und des kleinen Becken). Bei ZNS-Lokalisation beinhaltet die Therapiestratifikation auch die strahlentherapeutischen Maßnahmen. Metastasen Chirurgie ist nur bei *persistierenden* Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie erforderlich.

Die *Chemotherapie* erfolgt grundsätzlich als Kombinations-Chemotherapie, bestehend aus drei – seltener zwei – Zytostatika. Die wichtigste Substanz ist nach wie vor Cisplatin. Weitere hochwirksame Zytostatika sind Etoposid, Ifosfamid, Vinblastin und Bleomycin sowie Carboplatin als Alternative zu Cisplatin. Auch als

wirksam haben sich Actinomycin D, Cyclophosphamid, Methotrexat und Doxorubicin erwiesen.

Für die *Lokaltherapie* gilt folgendes:

Die chirurgische Therapie sieht die primäre Resektion bei organbegrenzten Tumoren, tumormarker negativen Tumoren oder bei regionaler Ausbreitung tumormarker positiver Tumore nur dann vor, wenn trotz onkologischer Radikalität eine Verstümmelung vermieden werden kann. Bei fortgeschrittenen tumormarker negativen Tumoren erfolgt nur die Klärung der Artdiagnose durch eine Biopsie und eine verzögerte Resektion nach neoadjuvanter Chemotherapie oder Bestrahlung, soweit noch residueller Tumor nachweisbar ist.

Bei Hodentumoren erfolgt als Sonderfall primär die hohe inguinale Semikastration.

Bei Ovarialtumoren erfolgt die Ovarektomie der befallenen Seite mit Kontrolle des kontralateralen Eierstocks.

Die *Strahlentherapie* ist für folgende Fälle eine Option:

Germinome sind unabhängig von der Lokalisation strahlensensibel und erhalten bei Sitz im zentralen Nervensystem eine Strahlentherapie der kraniospinalen Achse in einer Dosierung für 24Gy gefolgt von einer lokalen Tumoraufsättigung bis 40-45 Gy.

Sezernierende Keimzelltumoren und maligne Teratome erhalten nach der Chemotherapie ebenfalls eine Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse von 35-36Gy, gefolgt von einer lokalen Tumoraufsättigung bis 50-54Gy.

Mature Teratome schließlich erhalten bei unvollständiger Resektion eine Strahlenbehandlung der erweiterten Tumorregion bis 50Gy.

Die Therapie sollte nach Möglichkeit unter Studienbedingung (z.B. im Rahmen der SIOP-Studie zur Behandlung intrakranialer Keimzelltumoren) durchgeführt werden. Bei Kindern mit anderen Lokalisationen wird zum Erhalt der Fertilität und des Wachstums die Chemotherapie zur Behandlung von organüberschreitenden Tumoren bevorzugt. Bei Residualtumoren ist in Abhängigkeit von der Histologie eine zusätzliche Strahlenbehandlung zu erwägen.

*Modifikation der Therapie*

*Besonderheiten bei der Behandlung von Teratomen*

Bei ovariellen Teratomen gilt als Besonderheit die peritoneale Absiedlung von Teratomgewebe (sog. Gliomatosis peritonei). Es handelt sich dabei meist um eine gliöse Aussaat von Tumorzellen in Form kleiner Gliaknoten. Die Prognose dieser Veränderungen ist gut, meist zeigen sie eine Ausreifung unter Chemotherapie. Große Knoten sind operativ zu entfernen und verbleibende kleine Herde sind engmaschig nachzukontrollieren.

*Rezidivtherapie*

Für die Rezidivtherapie sieht die pädiatrisch, onkologische Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) folgendes vor:



*„Ein neuer Behandlungsansatz mit kurativem Aspekten besteht bei Rezidivpatienten in einer kombinierten Thermo-/Chemotherapie, die entweder als Rezidivtherapie in Kombination mit platinhaltigen Regimen angewandt oder bei verzögertem Ansprechen zur Therapieintensivierung benutzt wird in Abhängigkeit von Vorbehandlung, Tumorausdehnung, Lokalisation und Patientenalter. Da bei Kindern mit rezidivierten Keimzelltumoren die lokale Tumorkontrolle das Hauptproblem darstellt, haben rein chemotherapeutische Behandlungsregime mit POMP oder ACE, oder gar Hochdosis-Chemotherapie mit Blutstammzell-Komponenten, bisher keine langfristigen Remissionen erbracht. Entsprechend den vorhandenen Publikationen ist eine Hochdosistherapie nur bei vorher erreichter kompletter Remission sinnvoll.“*

## **Überlebensraten**

Die Prognose der Erkrankung ist entsprechend verschiedenen histologischen Tumortypen vielgestaltig. Sie reicht von einer heute 99%igen Überlebensrate bei Hodentumoren bis hin zu den ungünstigen intrakraniellen tumormarkerproduzierenden Tumoren, deren 5 Jahres-Überlebensrate 65% beträgt. Dies ist eine dramatische Verbesserung gegenüber früheren Ergebnissen: eine rein chirurgische Intervention im Bereich des zentralen Nervensystems ergab unabhängig von der Histologie früher nur ein 2 bis 3%iges 5-Jahres-Überleben, der Verzicht auf Chemotherapie bei extrakranieller Lokalisation nicht organbegrenzter Erkrankung war früher mit einem ca. 5%igem 5-Jahres-Überleben korreliert. Dies zeigt die dramatische Verbesserung der Tumorergebnisse durch die interdisziplinären kombinierten Therapieverfahren im Rahmen der pädiatrisch onkologischen Studien.

Ein wichtiger Prognosefaktor ist die komplette und inkomplette Tumorresektion.

## **Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen**

### **Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg)**

Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 2002, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe  
Saarbrücken

### **Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologien: Dt. Krebsgesellschaft**

Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage Keimzelltumoren

## **8.3.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Keimzelltumoren**

### **Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 20 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Hiervon wurden vier Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten fünf zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurde eine Studie einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst. (Kapitel 10.10.1)

## **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermiebehandlung mit anderen Behandlungsverfahren bei pädiatrischen Keimzelltumoren verglichen worden wäre. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei Keimzelltumoren lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Operation, Strahlen- oder Chemotherapie angewandt.

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Bei diesen Studien war keine Kontrollgruppe bzw. keine adäquate Vergleichsbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung mit additiver Hyperthermie zuzuordnen, Daher konnte keine dieser Studien aufgrund der methodischen Mängel zu einer validen Beurteilung der Wirksamkeit beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei Keimzelltumoren finden sich nachfolgend.

#### **Goebel U.**

Management of germ cell tumors in children: Approaches to cure. *Onkologie* 2002; 25 (1): 14-22

Göbel berichtet im Jahr 2002 über das Gesamtkonzept der pädiatrischen Studien MAKEI und SIOP-CNS-GCT. Diese stellen ein Studienkonzept für Keimzelltumoren im Kindesalter dar. Es wird berichtet, dass Patienten mit sacrococcygealen Rezidiven von Dottersacktumoren von Hyperthermie und Cisplatin profitieren. Eine explizite Auswertung im eigentlichen Sinne liegt nicht vor. Die Ergebnisbewertung ist schwierig. Natürlich liegt hier nur ein anekdotischer Bericht vor, andererseits handelt es sich hier um eine so extrem seltene Rarität, dass hier explizite Studien vergleichender Natur kaum gefordert werden können. Zweifelsohne handelt es sich aber immer um einen Therapieansatz, der, wenn überhaupt, nur stationär im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien stattfinden kann.

#### **Schneider DT.**

Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2001; 19 (7): 1951-60

Schneider berichtet über 22 Patienten im Rahmen des prospektiven pädiatrischen Studienkonzepts MAKEI, die an sacrococcygealen Dottersacktumoren litten. Von den diesen 22 Patienten hatten 22 ein erstes Rezidiv, 14 davon später ein zweites Rezidiv, weitere 5 ein drittes und schließlich 4 ein viertes Rezidiv der Erkrankung. Die Patienten erhielten Chemotherapie (Platinhaltige Dreierkombinationen [Ifosfamid, Etoposid, Bleomycin, Vincristin, Cisplatin bzw. Carboplatin] und/oder Hyperthermie; Radiotherapie erfolgte bei 8/22 Patienten. Die Therapie der sacrococcygealen

Rezidive, für die kein eigenes Standardprotokoll existierte, erfolgte individualisiert, wurde jedoch systematisch erfasst. Hyperthermie wurde dabei von einem von 22 Patienten im Rahmen der Primärtherapie, 5 von 22 Patienten im ersten Rezidiv, 3 von 14 Patienten im zweiten Rezidiv, einem von 5 Patienten im dritten Rezidiv und bei keinem der beiden Patienten im vierten Rezidiv angewandt. Es konnte fünfmal eine Vollremission der Erkrankung, zweimal eine partielle Remission und zwei mal ein Stillstand der Erkrankung erzielt werden.

Die Ergebnisse zeigen angesichts dieser extrem seltenen Indikation - es handelt sich bei einer Studie mit Registercharakter und über 90%igem Erfassungsgrad der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung um alle Patienten in Deutschland innerhalb eines 20-Jahres-Zeitraumes – im Rahmen der Möglichkeiten den Stellenwert des Verfahrens. Zu berücksichtigen ist, dass es sich hierbei um intensivst vorbehandelte Patienten handelt, bei denen dennoch durch die Hyperthermie in ca. der Hälfte der Fälle ein sehr gutes Ansprechen der Erkrankung erzielt werden kann.

**Wessalowski R.**

Treatment results in children and adolescents with loco-regional recurrences of abdominal germ cell tumors (GCTs): a pilot-study with PEI chemotherapy and regional deep hyperthermia (RHT) in comparison to a matched cohort. *Klin Padiatr* 1997; 209 (4): 250-6

Wessalowski berichtet 1997 eine retrospektive Analyse mit historischer Kontrollgruppe (kein eigentliches matched-pair-Verfahren) derselben Patienten. Er vergleicht 32 pädiatrische Rezidivkeimzelltumore, davon 17 Dottersacktumore, 7 embryonale Karzinome und 8 unreife Teratome. 9 der 32 Patienten erhielten Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid + Hyperthermie [regionale Riefenhyperthermie an Tag 1 und 4, Sigma-Applikator, Fa. BSD. Thermometrie mittels intratumoraler Sonden und intravaginaler/intrarektaler Messung sowie Messung des umgebenden Normalgewebes, Aufwärmphase 30min., Plateauphase 60min., keine eindeutige Angabe der Temperatur], die anderen konventionell behandelten 23 dienten als Vergleich. Bei den 9 Patienten konnten fünf Vollremissionen, zweimal mal eine partielle Remission und einmal eine stabile Erkrankung erzielt werden, nur bei einem Patienten war die Erkrankung progredient. Im Vergleich der beiden Kollektive fand sich eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit für ein event-free-survival mit der kombinierten Chemotherapie/regionalen Hyperthermie (0,41 vs. 0,16,  $p=0,03$ )

Wie zuvor wurde hier der Versuch unternommen, im Rahmen der Möglichkeiten, die aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung existieren, den Stellenwert des Verfahrens bei einer ausgesprochenen Rarität zu evaluieren. 4 der Patienten überlappen vermutlich mit der Studie Schneider 2001.

**Wessalowski R, Kruck H, Pape H, Kahn T, Willers R, Gobel U.**

Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors: a phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors. *Cancer* 1998; 82 (4): 793-800

Wessalowski berichte 1998 - 1 Jahr später - über die prospektive Phase-I/II-Studie, die Teil der MAKEI Studie ist. Es handelt sich hierbei um refraktäre oder rezedivierte pädiatrische Keimzelltumore. Jetzt bei 10 Patienten wird die Kombination von Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid und regionaler Hyperthermie angewandt. Die Hyperthermie erfolgte in der oben beschriebenen Art und Weise. Temperaturplanung

und Thermometrie werden hier jedoch detaillierter dargestellt. Die Blasentemperatur soll 42,0°C nicht überschreiten, darüber erfolgt Wasserkühlung der Blase. Mittlere erreichte Temperaturen im Tumor waren  $T_{\min} = 39,9 \pm 0,9^\circ\text{C}$ ,  $T_{50} = 40,4 \pm 0,8^\circ\text{C}$ ,  $T_{20} = 41,8 \pm 0,6^\circ\text{C}$ ,  $T_{\max} = 42,6 \pm 0,8^\circ\text{C}$ . Es wird fünfmal eine Vollremission, zweimal eine partielle Remission, zweimal ein Stillstand der Erkrankung und einmal ein Progress erzielt. Es handelt sich hierbei um eine Fortschreibung der Daten von Wessalowski 1997, die keine neuen Aspekte bringt.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Die hier dargestellten Arbeiten zur regionalen Hyperthermie und Chemotherapie stammen aus derselben Arbeitsgruppe, die wiederum das Gesamtkollektiv der pädiatrisch-onkologischen Studien federführend repräsentiert. Die Daten an insgesamt 10 Patienten mit Radiochemotherapie und Hyperthermie stellen dabei den Gesamtbestand einer großen onkologischen Studiengruppe über einen 21-Jahres-Zeitraum dar. Dies zeigt die Schwierigkeit, mit der vergleichende Studien in diesen Nischen der Medizin verbunden sind. Da aber die Durchführung dieser Therapien zum einen regelmäßig im Rahmen von klinischen Studien unter der Leitung einer Deutschen Hochschulklinik erfolgt und zum zweiten stationär durchgeführt wird, was allein schon durch die Gabe von Cisplatin und Ifosfamid erzwungen wird, handelt es sich hierbei nicht um Therapien, die dem vertragsärztlichen Sektor zuzuordnen sind. Die Frage nach der systematischen Einordnung derartiger Studienergebnisse stellt sich daher im Rahmen der Beratungen nicht, da die hier fraglichen Therapien nicht der vertragsärztlichen Versorgungslandschaft zugeordnet werden können.

### **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

#### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

#### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurde eine aktuelle Studie einer Kurzauswertung zugeführt.

#### **Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, Pape H, Willers R, Engert J, Harms D, Gobel U.**

An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. *Klin Padiatr* 2003; 215 (6): 303-9.

Wessalowski et al. berichten über eine Phase-II-Studie, in die 39 Patienten mit nicht-testikulären Keimzelltumoren (24 Patienten) bzw. Weichteil- oder Chondrosarkom (15 Pat.) nach lokoregionalem Rezidiv oder als nicht resektabel nach neoadjuvanter Chemotherapie eingestuft, eingeschlossen wurden. Der Rekrutierungszeitraum betrug fast 10 Jahre (von Juli 1993 bis Dezember 2002). Die Patienten erhielten eine Kombination aus viertägiger Chemotherapie Ifosfamid (1800-2000mg/m<sup>2</sup>, Tag 1-4), Etoposid (100mg, Tag 1-4) sowie Cisplatin (40mg/m<sup>2</sup>, Tag 1+4), sowie einer regionalen Tiefenhyperthermie an den Tagen 1 und 4 (90-170MHz, Dauer: 60min, Zieltemperatur: 42-44°C). Nach der Thermochemotherapie erfolgte bei 28/39 Patienten eine chirurgische Tumorsektion und/oder eine Radiotherapie (13/39). Das mediane Follow-up betrug 27 Monate. Bei 20 Patienten konnte durch die

Thermochemotherapie eine Vollremission, bei zehn weiteren eine partielle Remission erzielt werden. Das 5-Jahres-Überleben betrug für alle Patienten  $0.52 \pm 0.11$  (25/39). Bei Patienten mit Keimzelltumoren betrug das Gesamtüberleben (nach medianen Follow-up von 36 Monaten)  $0.61 \pm 0.13$  (17/34). Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei dieser Studie um eine Fortschreibung von Wessalowski et al. 1997. Die Autoren geben zu bedenken, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eine matched-pair-Analyse mit klinischen Registern erforderlich ist, um validere Aussagen bzgl. des Therapieeffektes treffen zu können. Dieser Aussage ist zuzustimmen. Insgesamt handelt es sich um den Versuch, im Rahmen der Möglichkeiten, den Stellenwert des Verfahrens bei einer ausgesprochenen Rarität zu evaluieren.

### **HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Keimzelltumore erwähnen, wurden nicht identifiziert.

### **Leitlinien**

Die AWMF-Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie erwähnt die Hyperthermie ausdrücklich als Behandlungsoption. Das PDQ des NCI zur Therapie der extrakraniellen Keimzelltumore erwähnt hingegen die Hyperthermie nicht.

### **Deutschland:**

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie**

Keimzelltumoren. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 3. Auflage 2002.

### **International:**

Die Leitlinienliteratur in Europa ergibt keine Fundstelle.

### **National Cancer Institute.**

Childhood Extracranial Germ Cell Tumors (PDQ®): Treatment.

### **Stellungnahmen**

Maligne Keimzelltumore werden in der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie bei der Beantwortung des Fragenkataloges zur Hyperthermie in der pädiatrischen Onkologie erwähnt, insbesondere unter Hinweis auf die Arbeiten der Gruppe um Wessalowski, die im Einzelnen in den Beratungsprozess einbezogen wurden.

In den weiteren Stellungnahmen fand sich kein Hinweis auf die Indikation Keimzelltumoren.

### **8.3.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Keimzelltumoren**

Insgesamt ergibt sich folgende Einschätzung der Hyperthermiebehandlungsverfahren bei Keimzelltumoren:

- Es existieren keinerlei Daten bei Erwachsenen
- Die Therapie bei Kindern erfolgt im Rahmen der GPOH-Studien, der Stellenwert der Hyperthermie im Rahmen der Rezidivtherapie wird im Rahmen dieser Studien bearbeitet. Die Daten entsprechen dem besten möglichen Ergebnis bei einer derartigen Rarität, stellen aber letztendlich nur eine konsekutive Fallserie bei wenigen Patienten dar.

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei Keimzelltumoren**

Derzeit ist der Stellenwert der Hyperthermie bei Keimzelltumoren (in Studien wurden ausschließlich pädiatrische Keimzelltumore untersucht) im Vergleich zur Standardtherapie, der Kombination aus Chemotherapie, Strahlentherapie und chirurgischem Vorgehen, noch nicht geklärt.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung bei Keimzelltumoren. Auch zur Verträglichkeit, Standardisierung bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermieverfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung bei Keimzelltumoren sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien derartig seltener Tumorentitäten, wie den Keimzelltumoren, sollten Erprobungen nur in dafür spezialisierten Zentren und in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.4 Indikation Kolonkarzinom

### 8.4.1 Hintergrund

#### Epidemiologie

Kolonkarzinome sind häufig. Die Inzidenz 1992 im Saarland betrug bei Frauen 45,4 auf 100.000, bei Männern 42,8 auf 100.000 pro Jahr. Die Mortalität betrug 29,9 auf 100.000 bei Frauen und 22,8 auf 100.000 bei Männern nach Angaben des Tumorzentrums München. Damit stirbt etwa jeder 2. Patient, der an einem kolorektalen Karzinom erkrankt, auch heute noch an den Folgen dieses Leidens. Der Häufigkeitkeitsgipfel liegt um das 65. Lebensjahr, wobei nur 5% der Patienten jünger als 43 Jahre sind. Insbesondere bei diesen jüngeren Patienten ist ätiologisch häufig eine genetische Prädisposition (Familiäre Adenomatöse Polyposis [FAP] oder Hereditäre nicht polypomatöse Karzinomatosis Coli [HNPCC]) kausal zugrundeliegend. Desweiteren werden Konsum von Alkohol und Tabak sowie eine ballaststoffarme, an Fleisch und tierischen Fetten reiche Nahrung als ätiologisch relevant angeschuldigt, auch wenn hierzu widersprüchliche Daten veröffentlicht werden.

Der Tumor ist zu 42% im Colon sigmoideum lokalisiert. Colon descendens und Colon transversum tragen nur mit 9% bzw. 15% zur Häufigkeit bei, wiederum 34% finden sich in Zökum und Colon ascendens. Dabei ist die Grenze zum Rektum bei etwa 16cm ab der Anokutanlinie definiert. Hierbei handelt es sich um eine willkürliche Definition, anatomisch liegt keine scharfe Grenze zwischen Rektum und Sigma vor.

Die Häufigkeit der *Peritonealkarzinose* beim kolorektalen Karzinom ist groß, zwischen 17 und 32% der Patienten mit fortgeschrittenen Kolonkarzinom erleiden eine Peritonealkarzinose, die bei Kolonkarzinom zweithäufigste Todesursache nach den Lebermetastasen ist.

#### Histopathologie

Kolonkarzinome sind Tumore, die vom Epithel des Dickdarms ausgehen. Es handelt sich ganz überwiegend um Adenokarzinome. Andere Histologien sind ausgesprochene Raritäten und bedürfen hier nicht der gesonderten Besprechung.

Die *Peritonealkarzinose* als solche nimmt von Karzinomen Ausgang, die im Bereich des Gastrointestinaltraktes lokalisiert sind. Namentlich kommen kolorektale Karzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Magenkrebs in Betracht, aber auch andere Tumore können gelegentlich einmal hierher metastasieren, hier ist an erster Stelle der Eierstockkrebs zu nennen.

#### Stadieneinteilung

Übersicht über die Stadieneinteilung des Kolonkarzinoms:

Tabelle 9 TNM-Klassifikation des Kolonkarzinoms

**T Primärtumor**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situa
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Muscularis propria hindurch in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

Anmerkungen:

- a) Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.
- b) Direkte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, z.B. die Infiltration des Sigma durch ein Zökalkarzinom.

**N Regionäre Lymphknoten**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten.

Anmerkung:

Ein mehr als 3mm großes Tumorknötchen im perirektalen oder perikolischen Bindegewebe ohne histologischen Anhalt für Reste eines Lymphknotens wird in der N-Kategorie als regionäre Lymphknotenmetastase klassifiziert. Ein Tumorknötchen bis 3mm Größe wird in der T-Kategorie als diskontinuierliche Ausbreitung, d.h. T3 klassifiziert.

**M Fernmetastasen**

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen



Tabelle 10 Stadieneinteilung des Kolonkarzinoms

**Stadiengruppierung**

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1, T2	N0	M0	Dukes A
Stadium II	T3, T4	N0	M0	Dukes B
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0	Dukes C
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	

Anmerkung:

Dukes B setzt sich zusammen aus einer Gruppe mit besserer (T3 N0 M0) und schlechterer (T4 N0 M0) Prognose, ebenso Dukes C (jedes T N1 M0 und jedes T N2 M0).

Bei Betrachtung der Stadiengruppierung fällt auf, dass Tumore im Dickdarm unabhängig von ihrer Größe, sofern keine weitere Lokalisation vorliegt, höchstens Stadium II, also ein günstiges Stadium darstellen. Prognostisch wesentlich ungünstiger sind die Stadien mit Befall der Lymphknoten. Hier ist es für die Prognose des Patienten fast irrelevant, welche Tumorgöße er hat. Wie üblich, haben Patienten mit Fernmetastasen die schlechteste Prognose.

*Peritonealkarzinosen* haben keine eigene Stadieneinteilung, sondern stellen immer ein M1-Stadium nach TNM und damit ein Stadium IV nach UICC dar. Es existiert für Zwecke der Kommunikation innerhalb von Studien ein Einteilungssystem, mit dem das Ausmaß des Befalls bei einer Peritonealkarzinose dokumentiert werden kann, außerhalb von therapeutischen Studien ist eine solche Einteilung jedoch nicht gebräuchlich.

**Klinische Symptomatik**

Kolonkarzinome können relativ lange ohne klinische Symptome bleiben, da insbesondere Tumore, die weit oral gelegen sind, aufgrund der dort noch weicheren Stuhlbeschaffenheit lange nicht zum Symptomen führen und erstes Symptom der Erkrankung dann z.B. der vollständige Verschluss des Darms durch den Tumor werden kann. Verdächtig sind Änderung der Stuhlgewohnheiten, Obstipation abwechselnd mit Durchfall, Blutabgänge und Gewichtsverlust. Allgemeinsymptome, Aszites, Ikterus, Anämie oder Schmerzen bei ausgedehntem Primärtumor oder auch ein Ileus sind ausgesprochene Spätsymptome.

**Diagnostik**

Es existiert ein Früherkennungssystem zur Erkennung kolorektaler Tumore. Besonders zu erwähnen ist, dass jeglicher Blutabgang peranal auch bei bekannten Hämorrhoiden Anlass für eine vollständige endoskopische Untersuchung des gesamten Kolons geben muss. Dasselbe gilt für einen positiven Hämokultttest. Auch dieser ist eine Indikation für eine vollständige diagnostische Aufklärung des gesamten Dickdarms.

Die Diagnostik des kolorektalen Karzinoms ist ganz überwiegend bildgebend, hier sind vor allen Dingen die Endoskopie, der Kolonkontrasteinlauf und die Sonographie zu nennen. Neben der immer notwendigen klinischen Untersuchung ist hier auch ein

Laborwert interessant, der zwar nicht zum Screening, jedoch zur Verlaufsbeurteilung der Therapie verwendet werden kann. Es handelt sich um das CEA (Carcinoembryonales Antigen). Bei der Abklärung von Patienten mit Peritonealkarzinose richtet sich die Diagnostik nach der zugrunde liegenden Erkrankung.

## Therapieoptionen

### Operative Resektion

Standardtherapie beim Kolonkarzinom ist die operative Resektion.

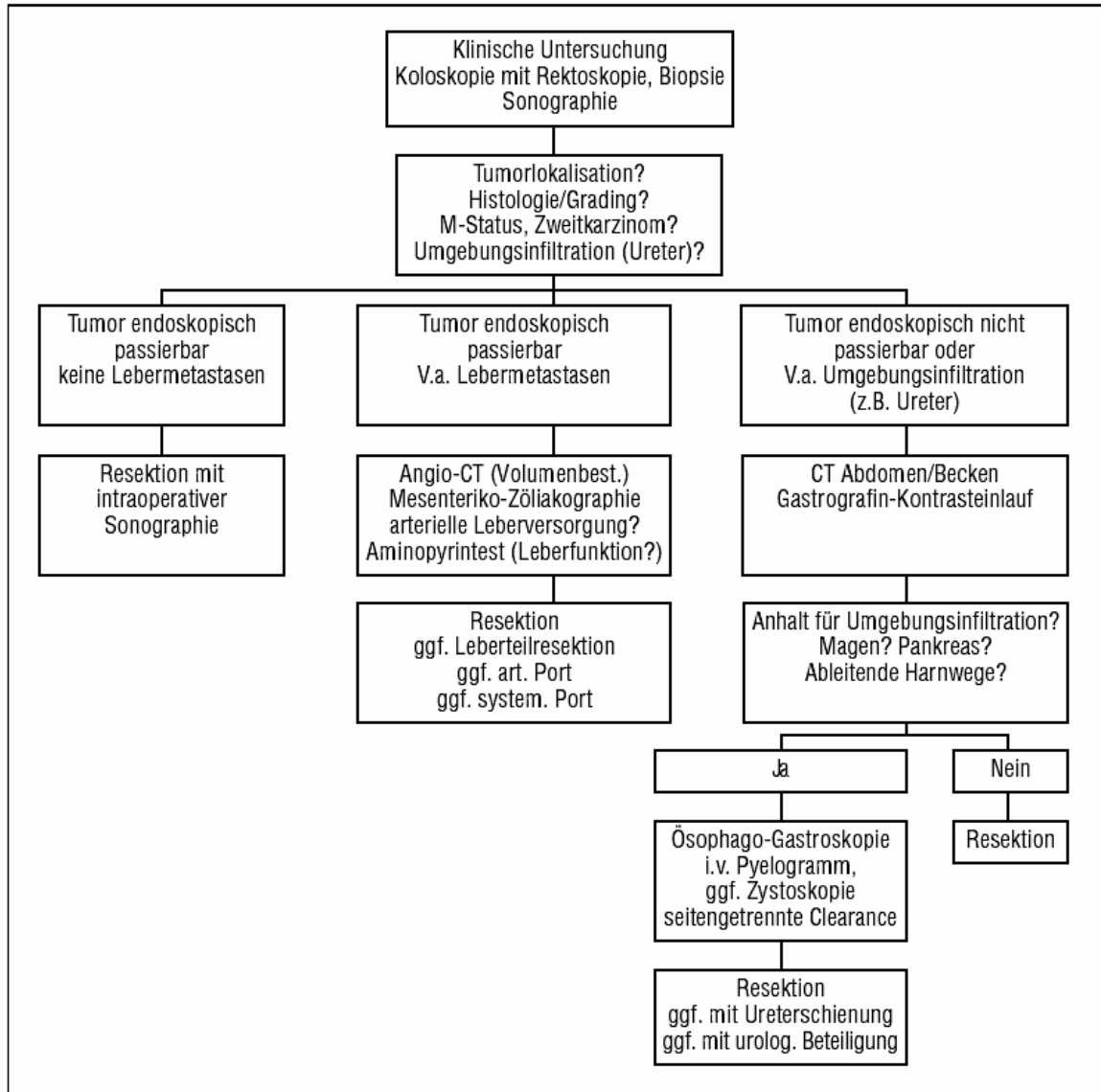


Abbildung 8 Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen beim Kolonkarzinom (Quelle: Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, 1997)

Das obige Ablaufdiagramm aus der Publikation der chirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München 1997 zeigt eine typische Strategie: Die initiale Diagnostik beschränkt sich auf Koloskopie und Rektoskopie, biopsische Klärung und Sonographie. Ist hiernach Eindeutigkeit über Tumorlokalisierung, Histologie und Grading sowie Umgebungsinfiltation gegeben, der Tumor endoskopisch passierbar und keine Lebermetastasen vorhanden, kann sofort operiert werden. Wenn der

Verdacht auf Lebermetastasen besteht, muss mit weiteren Zusatzuntersuchungen geklärt werden, ob eine Leberresektion zeitgleich erfolgen kann. Sollte der Tumor schließlich endoskopisch nicht passierbar sein oder ein erheblicher Verdacht auf eine Umgebungsinfiltration vorliegen, muss die lokale Situation mit weiteren bildgebenden Untersuchungen geklärt werden. In Abhängigkeit von deren Ergebnissen müssen gegebenenfalls weitere Disziplinen zur chirurgischen Planung hinzugezogen werden. Standardmäßig erfolgt eine Chemotherapie immer dann, wenn der Patient Lymphknotenmetastasen aufweist. Standard der adjuvanten Chemotherapie ist eine 5-FU-Leucovorin-basierte Therapie, nach dem Ergebnis des MOSAIC-Trials (NEJM 2004; 350: 2043-51) ist zukünftiger Standard auch eine Kombination aus 5FU-Leucovorin/Oxaliplatin.

### Strahlentherapie

Die Strahlentherapie spielt in der initialen Therapie des Kolonkarzinoms keine Rolle, im Gegensatz zum Rektumkarzinom, weil das Kolon ein „bewegliches Ziel“ ist und darüber hinaus von strahlensensiblen Organen umgeben ist, so dass keine günstigen Voraussetzungen für eine Strahlentherapie gegeben sind.

### Chemotherapie

Standardchemotherapien sind 5-Fluorouracil-basiert (5-FU), wobei sowohl die Monotherapie als auch die Kombination mit Folinsäure (FA [folinic acid]) als auch die Kombination von 5-FU/FA mit Oxaliplatin oder Irinotecan je nach therapeutischer Situation zum Einsatz kommen.

Tabelle 11 Indikation zur adjuvanten Therapie bei Kolonkarzinomen

			Stadium	Indikation
T1/T2	N0	M0	I	nein
T3/T4	N0	M0	II	nein
T1-T4	N1-N2	M0	III	ja

Standardtherapieoption für eine *Peritonealkarzinose* sind nicht so eindeutig definiert, neben lokalen Therapieversuchen in palliativer Intention (Operation und Chemotherapie lokal) kommen systemische Therapieversuche mit Chemotherapie, selten auch mit Hormontherapie, in Betracht, darüber hinaus Kombinationen von systemischer mit Lokaltherapie. Auch bei der Peritonealkarzinose spielt die Strahlentherapie keine Rolle.

### Überlebenszeiten und Prognosefaktoren

Die Prognose von *Kolonkarzinomen* ist, wie erwähnt, sehr stark abhängig von dem Vorliegen von Lymphknoten- und/oder Lebermetastasen. Die nachfolgende Abbildung aus der Publikation des Tumorzentrums München zeigt 2659 Patienten mit Kolonkarzinom seit Gründung des Tumorregisters.

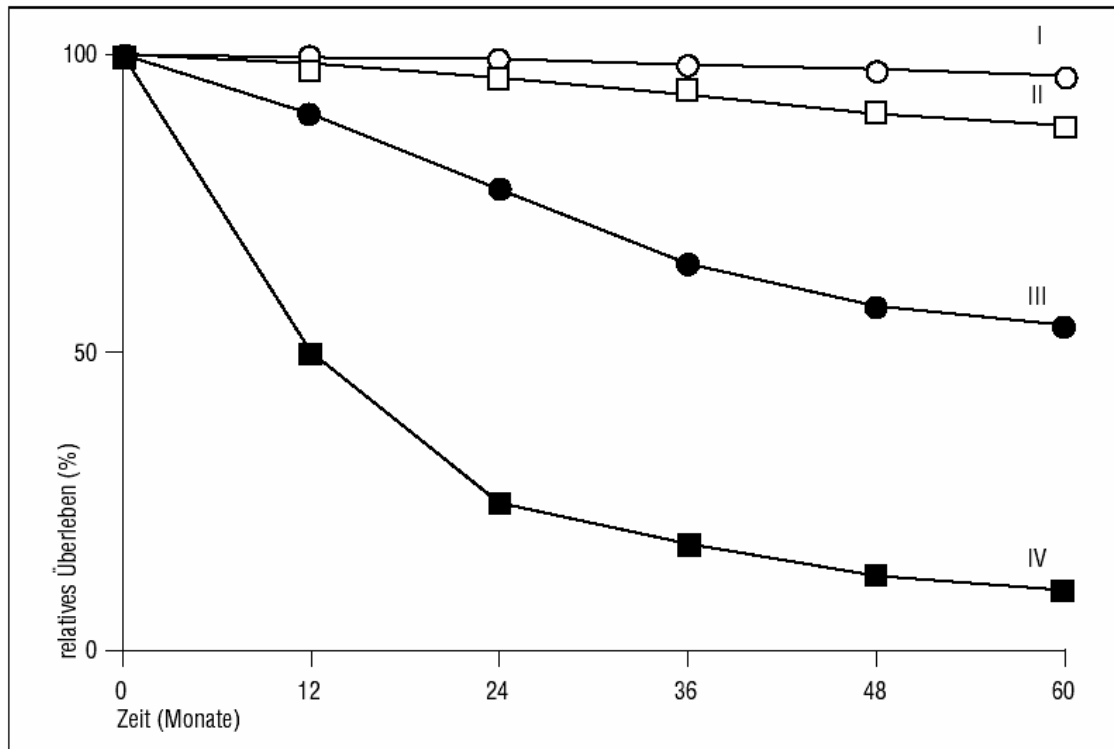


Abbildung 9 Überlebenskurven nach dem Cutler-Ederer-Verfahren von 2659 Patienten mit Kolonkarzinom der UICC-Stadien I bis IV. (Die Daten wurden seit der Gründung des Tumorregisters gesammelt und von Herrn M. Schmidt, Tumorzentrum München, aufbereitet und zur Verfügung gestellt.)

Man erkennt deutlich, dass die Patienten mit prognostisch günstigen Stadien I und II eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 90% aufweisen. Hervorzuheben ist, dass es sich hierbei nicht um Daten einer klinischen Studie, sondern um kumulative Registerdaten handelt, die die tatsächliche Realität der Therapiesituation der Region widerspiegeln. Deutlich abgesetzt davon ist die Linie der Patienten im Stadium III. Hier ist das 5-Jahres-Überleben ca. 55 bis 60%. Noch schlechter sind die Ergebnisse im Stadium IV mit einem Fünfjahres-Überleben von zirka 5 bis 10%. Die Grafik erläutert sehr schön die prognostische Signifikanz und Relevanz der TNM/UICC-Stadieneinteilung und -gruppierung.

Die Prognose von Patienten mit *Peritonealkarzinose* ist traditionell schlecht. Die nachfolgende Grafik ist aus der Publikation von Beaujard et al. entnommen, die vergleichend Daten einer hyperthermen isolierten peritonealen Perfusion plus systemische Chemotherapie nach Peritonektomie mit Standardtherapie berichten.

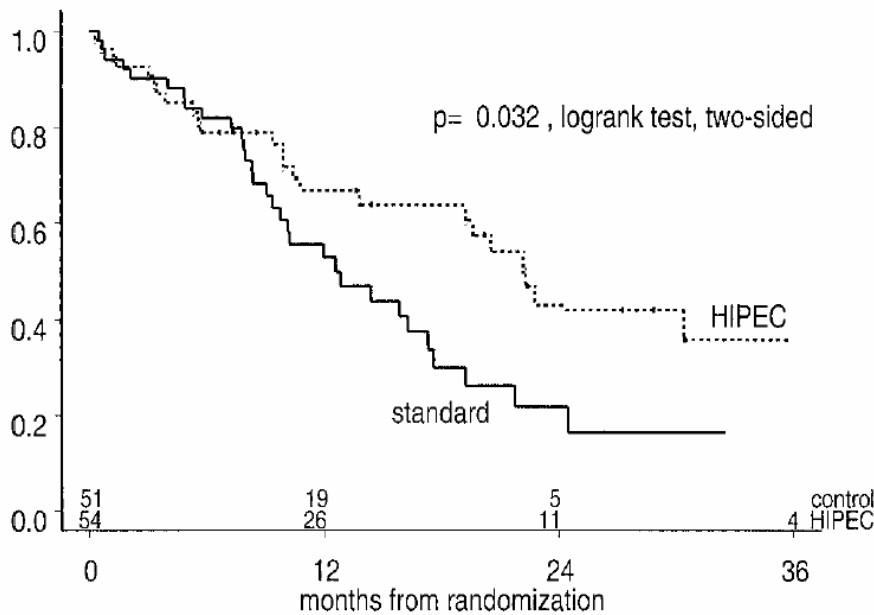


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Überlebenskurve, verglichen wird die Standardtherapie mit der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC).

Das 2-Jahres-Überleben im Standardarm beträgt ca. 20%, das Zweijahres-Überleben im aggressiv behandelten Experimentalarm beträgt ca. 40%. Zu beachten ist, dass dies ausgewählte Ergebnisse einer diagnostisch insgesamt sehr günstig einzustufenden Subpopulation sind, die grundsätzlich einer aggressiven chirurgischen Therapie zugänglich waren. Es existiert aber auch eine Gruppe von Tumorerkrankung mit peritonealer Aussaat, die deutlich niedriger maligne sind und eine längere Überlebenszeit aufweisen. Namentlich sind hier Pseudomyxome zu nennen, niedrigmaligne Tumore, die vom Appendixbereich ausgehen.

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

### Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg)

Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 2002, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe  
Saarbrücken

### Dt. Krebsgesellschaft

Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002: Lebermetastasen

### Dt. Krebsgesellschaft

Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002: Kolonkarzinom

### Engel J., Hölzel D., Kalies H.

MANUAL Gastrointestinale Tumoren © 2001 by Tumorzentrum München: Epidemiologie  
gastrointestinaler Malignome.

### L. Gerbes, T. Helmberger, R. Schauer, T. Waggershauer, M. Stangl, D. Jüngst, M. Bilzer, H.-G. Rau, A. Schalhorn

Primäre und sekundäre Lebermalignome. aus <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/gastro/760-16-Gerbes.pdf>

## 8.4.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Kolonkarzinom

## **Literaturrecherche und –auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 205 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Hiervon wurden 15 Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 103 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden drei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst. (Kapitel 10.11.1)

## **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

Bei der Auswertung zur Indikation Kolonkarzinom wurde zusätzlich die hierbei sehr häufig auftretende Komplikation der Peritonealkarzinose mit berücksichtigt.

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen Behandlungsverfahren beim Kolonkarzinom bzw. der Peritonealkarzinose verglichen worden wäre; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Operation, Strahlen- oder Chemotherapie evaluiert.

## **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## **Kurzbewertungen von Therapiestudien zu Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim Kolonkarzinom und der Peritonealkarzinose**

Unter den Publikationen zu Therapieevaluationsstudien von Hyperthermie-Behandlungsverfahren konnten nur solche Veröffentlichungen gefunden werden, bei denen entweder keine adäquate Vergleichsgruppe vorhanden war oder bei denen aufgrund des Studienaufbaus keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Hyperthermie-Therapie entsprechend der als vorrangig angesehenen klinisch und patienten-relevanten Zielparameter möglich waren. Da die Aussagekraft dieser Studien gering ist, erfolgte nur eine Kurzauswertung, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei Kolonkarzinomen finden sich nachfolgend.

### **Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenue J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN.**

Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; 88 (11): 2512-9

Es handelt sich um eine prospektive Phase-II-Studie, die Patienten mit Peritonealkarzinose eines gastrointestinalen Adenokarzinoms untersucht. Therapie ist eine einmalige intraperitoneale hypertherme Chemotherapie mit Mitomycin C von 90 Minuten Dauer mit einer Influxtemperatur von 46 bis 49°C plus chirurgische Resektion (maximale Peritonektomie). Es wurden insgesamt 83 Patienten behandelt,

davon 27 mit kolorektalem Karzinom und 42 mit Magenkarzinom. Mortalität 3 von 83 Patienten (Lungenembolie, septischer Schock, Multiorganversagen), Morbidität 8 von 83 (2 Patienten mit Ileus, 2 Peritonitis, 1 Infekt, 3, hämatologische Toxizität).

Das mediane Überleben bei resektablen Patienten aller Histologien betrug, sofern Tumorknoten kleiner 5mm zurückblieben, 16 Monate, bei größeren Tumorknoten nur 6 Monate. Das mediane Überleben nur der kolorektalen Karzinome (n=21) betrug bei Tumorknoten kleiner 5mm, 26 Monate, bei Tumorknoten größer 5mm 7 Monate. Es handelt sich um vielversprechende Ergebnisse für resektable Patienten mit kleinen verbleibenden Rest-Tumorknoten, die Anlass zu weiterer Forschung geben. Aufgrund der größeren Anlage der Studie ist hier jedoch noch kein Wirksamkeitsnachweis erbracht.

**Bremer K, Meyer A, Lohmann R.**

Pilot study of whole-body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with metastasised pretreated progressive breast, ovarian, and colorectal carcinomas. *Tumor Diagn Ther* 2001; 22 (6): 115-20

Prospektive Phase I/II-Studie bei metastasierten vorbehandelten Patienten mit Mama-, Ovar- und Kolorektalkarzinom. Zur Anwendung kam eine Ganzkörperhyperthermie plus Chemotherapie. Verwendet wurde das IRATHERM-2000-Gerät, mit dem eine Rektaltemperatur von 42-42,3°C erzielt wurde. Zusätzlich wurde Hyperglykämie, Hyperoxygenierung und Chemotherapie nach dem Konzept der sKMT angewandt. Zum Einsatz kamen 9 verschiedene Chemotherapieprotokolle. Es wurden 19 Patienten mit metastasierten Adenokarzinomen (Mamakarzinom 7, Ovarkarzinom 5, kolorektales Karzinom 7), in die Studie eingeschlossen. Berichtet werden die Remissionen, es werden 9 partielle Remissionen mit einer mittleren Dauer von 3 (Range 1 bis 8) Monaten erzielt, daneben 7 Patienten mit No Change. Hämatologische Toxizität WHO Grad III bei 3,4% der Patienten, keine WHO Grad IV Toxizität. Die Studie wird bewertet als Nachweis der Machbarkeit, unerwartete Komplikationen seien nicht aufgetreten. Ein Wirksamkeitsnachweis ist durch diese Studie nicht zu erbringen.

**Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, Cosimelli M, Giannarelli D, Aloe L, Arcuri E, Aromatario C, Consolo S, Callopoli A, Laurenzi L, Tedesco M, Di Angelo P, Giunta S, Cavaliere R.**

Peritonectomy and hyperthermic antineoplastic perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (5): 486-91

Bei dieser prospektiven Phase I/II-Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose eines gastrointestinalen oder ovariellen Adenokarzinoms kam die Peritonektomie plus einmalige intraperitoneale hypertherme Chemotherapie („HAP“) mit Mitomycin C und Cisplatin für 90 Minuten bei 41,5 bis 42,5°C zum Einsatz. Cisplatin wurde dabei nur bei Ovarialkarzinom eingesetzt. Bei Patienten, die für dieses aggressive Vorgehen nicht in Betracht kamen, wurde alternativ eine frühpostoperative regionale 5-FU/Leukovorin- bzw. Cisplatintherapie für fünf Tage angewandt („EPIC“). Es wurden 35 Patienten, davon 11 mit kolorektalen Karzinomen eingeschlossen, 26 der Patienten erhielten eine kombinierte Therapie aus Operation und interoperativer Chemotherapie, 5 dieser Patienten hatten ein kolorektales Karzinom. Bei 14 von 26 Patienten traten relevante Komplikationen auf, 4 von 26 Patienten verstarben. Das mittlere Follow-up betrug 17 Monate, Gesamtüberleben nach 2 Jahren 55,2%, medianes Überleben 26 Monate. Die Patienten mit kolorektalen Karzinomen hatten

ein 2-Jahres-Überleben von 54,7%, das mediane Überleben war in dieser Subgruppe noch nicht erreicht. Die Autoren betonen, dass die Therapie jetzt nach 18 Monaten einer Lernkurve sicher und machbar sei, jedoch weiterhin auf Studien zu beschränken sei. Aufgrund der Konzeption der Studie ist hiermit ein Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht.

**Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser A, Boige V, Rougier P, Ducreux M.**

Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92 (1): 71-6

Bei dieser retrospektiven Fallserie von Patient mit Peritonealkarzinose eines kolorektalen Karzinoms wurden die Patienten einer Peritonektomie plus einmaligen intraperitoneale hypertherme Chemotherapie (IPCH) mit Mitomycin C und Cisplatin unterzogen. Es kamen 7 verschiedene Chemotherapie-Protokollvariationen zum Einsatz. Alternativ wurde eine frühpostoperative regionale 5-FU und Mitomycin C-Therapie für fünf Tage angewandt (EPIC). 64 Patienten, davon 27 mit IPCH, wurden eingeschlossen. 3 von 27 Patienten verstarben an den Folgen des Eingriffs, 12 von 27 Patienten erlitten abdominelle Komplikationen (5 Fisteln, 3 Abszesse, 8 Reoperationen). 16 von 27 Patienten erlitten extraabdominelle Komplikation (8 pulmonale, 2 hämatologische Toxizitäten und 7 sonstige Komplikationen). Der Hospitalaufenthalt betrug gemittelt 30 Tage (14 bis 87 Tage). Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 27,4%. Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 13,4% für die Gesamtpopulation, kein signifikanter Unterschied zwischen IPCH und EPIC, jedoch ein Trend zugunsten von IPCH. Da die IPCH günstiger bewertet wird, wird eine randomisierte Studie Peritonektomie-IPCH-Systemische Chemotherapie versus Studie Peritonektomie-systemische Chemotherapie befürwortet. Ein Wirksamkeitsnachweis für die IPCH wird durch diese Studie nicht begründet.

**Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N, Sato T, Fushida S, Nishimura G, Miwa K, Miyazaki I, Murakami K, Katayama K, Yamaguchi A.**

Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84 (1): 60-6

Diese prospektive Phase-I/II-Studie schließt Patienten mit Peritonealkarzinose verschiedener intraabdomineller Malignome ein. Zur Anwendung kam eine einmalige intraoperative intraperitoneale hypertherme Chemotherapie mit Cisplatin, Mytomycin C und Etoposid, zusätzlich Adriamycin bzw. Pirarubicin bei Ovarialkarzinom, zum Einsatz. Die Temperatur betrug 42,0 bis 42,5°C. 25 Patienten wurden eingeschlossen. Kolorektale Karzinome hatten 14 dieser Patienten, bei 6 Patienten lag ein Ovarialkarzinom vor, je ein Patient hatte einen Tumor der Cervix, des Dünndarms, ein Pseudomyxom, ein Cystadenokarzinom und einen Pankreastumor. In dieser Studie wurden nur wenige Peritonektomien durchgeführt, kein Patient mit einem kolorektalen Karzinom erhielt eine Peritonektomie. Das Ergebnis wurde durch Second-Look-Operation bestätigt. Angegeben werden nur die Daten für die Patienten mit kolorektalem Karzinom. Von den 14 Patienten wurde bei 4 eine CR und bei 4 eine PR erzielt, 6 Patienten hatten ein NC. Das Überleben der Kolorektalkarzinompatienten betrug median 2,02 Jahre, das 1-Jahres-Überleben 51%, das 3-Jahres-Überleben 21%. Es wird beschrieben, dass keine operative Mortalität und nur eine „niedrige“ Morbidität des Eingriffes vorhanden war. Obwohl es eine



vielversprechende Therapieform war, sind hier weitere Studien auch nach Ansicht der Autoren erforderlich. Ein Wirksamkeitsnachweis ist in dieser Form nicht erbracht.

**Goffinet DR, Prionas SD, Kapp DS, Samulski TV, Fessenden P, Hahn GM, Lohrbach AW, Mariscal JM, Bagshaw MA.**

Interstitial sup(192)Ir flexible catheter radiofrequency hyperthermia treatments of head and neck and recurrent pelvic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (1): 199-210

Beschreibung einer Phase-I/II-Studie unter anderem an 5 Patienten mit perinealen bzw. Becken-Rezidiven eines kolorektalen Karzinoms. Therapie ist eine kombinierte interstitielle Brachytherapie und Hyperthermie. Zum Einsatz kommen 192-Iridium-Implantate, vor Implantation wird für 45 Minuten eine Radiofrequenz-Hyperthermie von 39,4 bis 42,7°C appliziert. Die Dosis beträgt 19 bis 43Gy, die Dauer der Implantation 47 bis 113 Stunden. Es wird für 0, 3, 3, 4 und 12 Monate eine Lokalkontrolle erzielt, dann bei allen Patienten Progress. Ein Patient erreicht dabei vorübergehend eine Vollremission. Diese präliminären Daten eines sehr kleinen Kollektivs ohne Kontrollgruppe sind zwar grundsätzlich interessant, jedoch ohne Relevanz hinsichtlich der Frage eines Wirksamkeitsnachweises der Methode.

**Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A, Hossfeld DK.**

Whole-body hyperthermia (41.8(degrees)C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: A phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1197-1204

Diese prospektive Phase-II-Studie schließt Patienten eines progredient metastasierenden kolorektalen Karzinoms ein, sofern die Erkrankung zweidimensional im CT messbar ist. Es wird eine monatliche Ganzkörperhyperthermie (RHS-7500) bei 41,8°C Kerntemperatur für 60 Minuten appliziert. Simultan wird Oxaliplatin gegeben, gefolgt von Leukovorin über eine Stunde und nachfolgend 5-FU-Dauerinfusionen von 48 Stunden. Dieses Prozedere wird alle vier Wochen wiederholt. Im Intervall nach 2 Wochen erfolgt nur die beschriebene Chemotherapie ohne Hyperthermie. 44 Patienten werden eingeschlossen. Die Toxizität ist moderat. Es wird keine WHO-Grad-IV-Toxizität berichtet, Toxizitäten des WHO-Grad III: Leukopenie, Thrombopenie, Anämie, je 5%, Erbrechen/Übelkeit 5%, Mukositis 2%, Diarrhoe 7%, periphere Neurotoxizität 2%. An Remissionen konnte eine CR, 7 PR und 23 SD dokumentiert werden. 9 Patienten waren progredient. Die objektive Responserate betrug 8 von 44 =22%. Die mediale Zeit bis zur Progression betrug 21 Wochen, das median Überleben 50 Wochen und das 1-Jahres Überleben 46%. Aufgrund dieser Daten wird geschlossen, dass eine randomisierte Studie gerechtfertigt ist. (Anmerkung: Diese randomisierte Studie musste wegen nichtzureichender Rekrutierung leider vorzeitig abgebrochen werden – mündliche Mitteilung auf dem Treffen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie der Deutschen Krebsgesellschaft). Kein Wirksamkeitsnachweis durch diese Phase-II-Studie erbracht.

**Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR.**

Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000; 66 (6): 561-8

Es handelt sich um eine prospektive Phase-II-Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose verschiedener intraabdomineller Malignome, wobei ein extraabdomineller Befall (insbesondere Leber oder Lunge) nicht vorliegen darf. Es wird eine maximale Peritonektomie durchgeführt und eine einmalige intraperitoneale hypertherme Chemotherapie mit Mitomycin C über 120 Minuten bei einer Influxtemperatur von 40,5°C angewandt. 84 Patienten, davon 38 mit kolorektalen Karzinomen, 22 mit Appendix-, 19 mit Magenkarzinomen und 5 mit anderen gastrointestinalen Karzinomen werden behandelt. Die operative Mortalität beträgt 5 von 84 (1 pulmonale Mitomycin Toxizität, 1 Fistel, 2 Infektionen, 1 Lungenembolie).

An Komplikationen werden berichtet: Fisteln 5%, Wundkomplikationen 5%, Nachbeatmung 10%, hämatologische Toxizität Grad III 7%, Grad IV 4%. Das mediane Überleben beträgt nach einem Follow-up von 27,1 Monaten 14,3 Monate. Die Überlebensraten nach 1, 2, 3 und 4 Jahren betragen 59, 37, 32 bzw. 22%. Die Analyse prognostischer Faktoren ergibt, dass das Fehlen von Aszites und das Erreichen einer R0/R1-Resektion günstige Faktoren sind.

Es handelt sich um die bis dahin größte prospektive Serie. Aggressive Chirurgie und hypertherme intraabdominelle Chemotherapie scheinen sicher und effektiv zu sein und eröffnen nach Ansicht der Autoren diesen Patienten eine Perspektive hinsichtlich eines Langzeit-Überlebens. Zusätzliche Studien und eine breitere Anwendung sind hier auch nach Ansicht der Autoren erforderlich. Auch diese Arbeit allein stellt noch kein Wirksamkeitsnachweis dar.

**McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD.**

Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. Eur J Surg Oncol 2001; 27 (1): 65-73

Diese Arbeit berichtet den Quality-of-Life-Teil der Loggie-Publikation aus 2000. 64% der Patienten wurden präoperativ, 84 postoperativ, 40 nach 3 Monaten, 39 nach 6 Monaten und 31 nach 12 Monaten befragt. Es kamen folgende Instrumente zum Einsatz

Skalen:

FACT-C (Funktional Assessment of Cancer Therapy – Colon), ADL (Activities of Daily Living), BPI (Brief Pain Inventory), CES-D (Center for Epidemiologic Studies – Depression), ECOG-Performance-Scale (Eastern Cooperative Oncology Group).

Signifikante Effekte auf Subskalen für physisches, emotionales und funktionelles Wohlbefinden sowie für FACT-C: Physisches und funktionelles Wohlbefinden nach OP verringert, aber nach 3,6 und 12 Monaten über Baseline erhöht. 19%, 46%, 59% bzw. 74% zeigten zu den Zeitpunkten post-OP, 3, 6 und 12 Monate >50% ihrer normalen Aktivitäten. Depression zu diesen Zeitpunkten 33%, 23%, 21% und 29% (Baseline 28%)

Die Daten belegen, dass die Prozedur gut tolerabel ist und dass die meisten Patienten innerhalb von 3 Monaten das funktionelle Ausgangsniveau erreichen oder überschreiten. Obwohl die Follow-up-Raten für eine Quality-of-Life-Studie durchaus akzeptabel sind, ist dabei anzumerken, dass von den 59 % Patienten, die 1 Jahr überlebt haben (dies sind ca. 50 Patienten), nur 31 die entsprechenden Daten

geliefert haben. Das drop out von knapp 20 Patienten, also 2/5 des Kollektivs, ist geeignet, die Daten erheblich zu verfälschen.

**Mittal BB, Zimmer MA, Sathiaseelan V, Benson III AB, Mittal RR, Dutta S, Rosen ST, Spies SM, Mettler JM, Groch MW.**

Phase I/II trial of combined sup(131)I anti-CEA monoclonal antibody and hyperthermia in patients with advanced colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 78 (9): 1861-70

Bericht über eine Phase-II-Studie bei Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome, bei denen ein hochgradig experimenteller Ansatz zur Anwendung kam. Es wurden 131-Jod-konjugierte Anti-CEA-Antikörper in einer Dosis von 30 bis 60mCi/m<sup>2</sup> und zusätzlich eine Hyperthermie angewandt, wobei die T90 40,3°C betrug. Bei 6 von 9 Patienten wurde in der Dosimetrie eine Anreicherung festgestellt, diese Patienten wurden eingeschlossen und behandelt. Zwei dieser Patienten verbesserten sich hinsichtlich der Symptomatik, 5 der 6 Patienten wiesen einen fallenden Tumormarker CEA auf, 1 Patient erreichte nach 1 Monat eine PR, bei den anderen 5 Patienten war keine Änderung festzustellen. An Toxizitäten waren 2 Thrombopenien und ein Hämatom aufgetreten. 3 der 6 Patienten waren nach 6, 11 bzw. 15 Monaten gestorben, 3 lebten mit Erkrankung nach 2, 4 bzw. 6 Monaten. Es handelt sich um präliminare Daten für einen Wirksamkeitsnachweis einer viel zu kleinen Gruppe, zusätzlich fehlt eine Kontrolle. Insgesamt ist diese sehr frühe Studie für einen Wirksamkeitsnachweis daher nicht geeignet.

**Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, Jo S, Nagata Y, Masunaga SI, Takahashi M, Abe M.**

Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 759-68

Die Autoren berichten von einer prospektiven Phase-II-Studie bei Patienten, die ein primär irresektables oder rezidivierendes kolorektales Karzinom aufweisen. Zur Anwendung kam eine Radiotherapie 58 Gy plus Hyperthermie (30 bis 60 Minuten, nach Radiotherapie 5,7 (2-14) Sitzungen, Temperatur mittel 43,3°C (n=27) bzw. 41,3°C (n=5). Die Vergleichsgruppe erhielt lediglich eine Radiotherapie von 57Gy. Eingeschlossen wurden 71 konsekutive Patienten aus dem Zeitraum 1981 bis 1989 mit primär irresektablem oder rezidivierendem kolorektalem Karzinom. Es existiert kein prospektiver Prüfplan – die beiden Gruppen konstituierten sich offenbar nach der Durchführbarkeit, bzw. Undurchführbarkeit der Hyperthermie. Die Lokalkontrollrate betrug mit Hyperthermie nach 6 Monaten 59%, nach 12 Monaten 31%. Ohne Hyperthermie waren die entsprechenden Zahlen 37 bzw. 22%. Ansprechend mit Hyperthermie 54% CR + PR, ohne Hyperthermie 36% CR + PR. Die Toxizität ohne Hyperthermie war moderat: Ein obstruktiver Ileus. Mit Hyperthermie traten 7 Fälle von obstruktivem Ileus, 3 intestinale Fisteln und 2 Perforationen auf. Angesichts der Toxizitätsdaten - von den Autoren in der Diskussion, jedoch nicht im Fazit thematisiert -, den fehlenden Überlebensdaten und vor allem dem schweren Bias (Gruppenbildung durch Kontraindikation für die Prüfintervention) ist diese Studie ohne Relevanz und als Wirksamkeitsbeleg nicht geeignet.

**Schneebaum S, Arnold MW, Staubus AE, Young DC, Dumond D, Martin EW Jr.**

Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996; 3 (1): 44-50

Dies prospektive Phase-II-Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose eines Kartinoms kolorektalen Ursprungs untersucht ebenfalls die hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie mit Mitomycin C für eine Stunde bei 41°C nach zytoreduktiver Chirurgie bei 15 Patienten. Sie berichtet, dass alle 21 Anastomosen komplikationlos geheilt sind und das kein Fall von Hämato- und Lungentoxizität als Folge von Mitomycin C auftrat. Nach einem medianen Follow-up von 15 Monaten war ein Rezidiv, definiert als CEA-Anstieg, bei 4 Patienten innerhalb von 9 Monaten, 9 Patienten innerhalb von 8 Monaten aufgetreten, 2 Patienten waren reoperiert worden. Es handelt sich hier um eine präliminäre nicht kontrollierte kleine Machbarkeitsstudie, die als Wirksamkeitsnachweis nicht geeignet ist.

**Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH.**

Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (8): 790-6

Eine prospektive Phase-I-Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose gastrointestinaler Karzinome. Zum Einsatz kommt eine zytoreduktive Chirurgie im Sinne einer Peritonektomie und eine hypertherme interoperative intraperitoneale Chemotherapie. Es werden 183 Patienten mit 200 Prozeduren eingeschlossen. Primärtumor ist in 150 Fällen ein Appendixtumor, Kolon 20 Fälle, Magen 7 Fälle, Pankreas 2 Fälle. Darüber hinaus ist je ein Fall von Tumoren des Dünndarms, Rektum, Gallenblase und ein peritoneales papilläres seröses Karzinom eingeschlossen worden. Die kombinierte Grad III/IV-Morbidität betrug 27% (Peripankreatitis 6%, Fistel 4,5%, Blutung 4,5%, Hämatologische Toxizität 4%). Die Mortalitätsrate betrug 1,5%. Das Gesamt-Überleben nach einem Jahr betrug 89,2 %, das mediane Überleben 21,8 Monate. Bei akzeptabler Nebenwirkungsrate erscheint die Therapie dieser relativ gutartigen Tumore geeignet, um in Phase III-Studien getestet werden zu können. Ein Wirksamkeitsnachweis ist mit diesem Studiendesign auch nicht erbracht.

**Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA.**

Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001; 37 (8): 979-84

Witkamp berichtet 2001 in EJOC über eine prospektive Phase I/II-Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose kolorektalen Ursprungs. Zum Einsatz kommt hypertherme interoperative intraperitoneale Chemotherapie (Mitomycin C), 90 Minuten, 40 bis 41°C nach zytoreduktiver Chirurgie im Sinne einer Peritonektomie und zusätzlich eine systemische Chemotherapie mit 5-FU-Leukovorin. Eingeschlossen werden 29 Patienten. Es trat ein toxischer Todesfall auf, 11 der 38 Patienten hatten chirurgische Komplikationen. Nach einem medianen Follow-up von 38 Monaten war das Überleben nach 2 Jahren 45%, 3 Jahren 23%. Die Therapie wird als machbar und von den Ergebnissen her als ausreichend eingestuft, um eine randomisierte Phase-III-Studie zu begründen, welche auch initiiert wurde. Ein Wirksamkeitsnachweis ist durch diese Studie selbst nicht erbracht.

**Yamaguchi A, Tsukioka Y, Fushida S, Kurosaka Y, Kanno M, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I.**  
Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (10): 964-8

Diese prospektive Phase-I/II-Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose kolorektalen Ursprungs schließt 8 Patienten ein, bei denen nach zytoreduktiver Chirurgie eine hypertherme interoperative intraperitoneale Chemotherapie mit Cisplatin und Mitomycin C bei 42°C für 45 bis 60 Minuten durchgeführt wurde. 2 der 8 Patienten hatten milde Knochenmarktoxizität, bei 4 von 8 Patienten wurde ein Ansprechen festgestellt (3 CR, 1 PR). Die CR-Patienten waren nach 15 und 30 Monaten noch krankheitsfrei am Leben. Es wird ein 2-Jahres-Überleben von 18,8% berichtet, eine nach Ansicht der Autoren sichere effektive Therapieform. Die Studie ist jedoch zu klein und nicht kontrolliert und die Nachbeobachtungszeit zu kurz, so dass ein Wirksamkeitsbeleg auch hier nicht erbracht ist.

### **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

#### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

#### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurden drei aktuelle Studien einer Kurzauswertung zugeführt.

**Cavaliere F, Perri P, Rossi CR, Pilati PL, De Simone M, Vaira M, Deraco M, Aloe S, Di Filippo S, Di Filippo F.**

Sitilo Experience on Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: Clinical Prognostic Features. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (4 Suppl): 29-33

Cavaliere stellt eine multizentrische Phase-II-Studie vor, in die Patienten mit einer Peritonealkarzinose durch kolorektale Adenokarzinome eingeschlossen wurden. Das Kollektiv umfasste 69 Patienten, bei denen eine Peritonealkarzinose nach vollständiger zytoreduktiver Chirurgie und sofortiger intraoperativer hyperthermer Chemoperfusion behandelt wurde. Auch hier enthielt das Perfusat Mitomycin C in einer Konzentration von 3,3mg/l sowie Cisplatin in einer Konzentration von 25mg/l. Die Perfusionsdauer betrug 60-90 Minuten, die Temperatur 41,5-42,5°C. Es konnte eine C0/C1-Resektions-Rate von 82% erreicht werden. Das 3-Jahres-Überleben betrug 26,7%, es zeigte sich eine signifikant schlechtere Prognose bei ausgedehntem Befall und inkompletter Resektion. Das 4-Jahres-Überleben betrug 44,7%, sofern ein gering ausgedehnter Befall und eine komplette Resektion vorlag. Falls zusätzlich ein längeres Intervall bis zur Metastasierung (>24 Mon.) vorlag, betrug das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben sogar 50%. 21,7% erlitten relevante, Komplikationen, 2,9% verstarben an den Folgen der Behandlung.

Die Autoren schließen, dass der Stellenwert der Latenz bis zur Metastasierung ein relevanter Parameter zu sein scheine und dieses der Bestätigung durch weitere Studien bedürfe. Der Wert der Patientenselektion wird betont.

Der Unterausschuss stimmt mit dieser Bewertung überein. Auch diese Studie legt nach Auffassung des Unterausschusses die Bearbeitung des Themas in randomisierten Studien nahe.

**Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN.**

Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 799-806

Glehen berichtet 2003 in einer prospektiven Phase-II-Studie über Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund verschiedener intraabdomineller Primärtumore. Evaluiert wird die Verträglichkeit der Peritonektomie kombiniert mit intraperitonealer Chemohyperthermie (IPCH). Von insgesamt 56 Patienten hatten 26 ein kolorektales Karzinom als Grunderkrankung. Die übrigen Patienten verteilten sich wie folgt: Ovarialkarzinom n=7, Magenkarzinom n=6, peritoneales Mesotheliom n=5, peritoneales Pseudomyxoma n=7, andere Histologien n=5. 3 Patienten wurden doppelt behandelt und eingeschlossen. Die Stadienverteilung zeigte, dass 40 Patienten in den Stadien III/IV und 16 Patienten in den Stadien II/I einzugruppiert waren. Bei allen Patienten wurde eine chirurgische Resektion (synchrone Resektion bei 36 Patienten) durchgeführt, alle Patienten erhielten ICPH unter Zugabe von Mitomycin C und/oder Cisplatin mit einer Inflowtemperatur von 46-48°C. Es konnte bei 27 Patienten eine makroskopisch komplette Resektion erzielt werden, die Mortalität betrug 1/56, die Morbidität 16/56 Patienten. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 79,0%, sofern eine makroskopisch komplette Resektion erzielt werden konnte. Bei Patienten bei denen eine makroskopisch komplette Resektion nicht erzielt werden konnte, betrug die 2-Jahres-Überlebensrate nur 44,7%, die Differenz war signifikant (p=0,001). Von den drei doppelt eingeschlossenen Patienten sind zwei 54 bzw. 47 Monate nach der ersten Prozedur krankheitsfrei am Leben.

Die Autoren schlussfolgern, dass IPCH und Peritonektomie unerwartet hohe Raten an Langzeitüberleben bei Patienten mit Peritonealkarzinose zu erzielen in der Lage seien. Es sei auch eine sorgfältige Patientenselektion erforderlich, da die Morbidität selbst für ein erfahrenes Team hoch bleibe.

Der Unterausschuss stimmt mit dieser Bewertung überein, auch diese Studie legt die Bearbeitung dieses Themas in randomisierten Studien nahe.

**Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, Foletto M, Campana L, Nitti D, Lise M.**

Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (5): 508-13

Es handelt sich hier um die retrospektive Analyse einer monozentrischen Fallserie bei Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund kolorektaler Adenokarzinome. Eingeschlossen wurden 34 Patienten. Die Peritonealkarzinose wurde mittels vollständiger zytoreduktiver Chirurgie und sofortiger intraoperativer hyperthermer Chemoperfusion behandelt. Das Perfusat enthielt Mitomycin C in einer Konzentration von 3,3mg/l sowie Cisplatin in einer Konzentration von 25mg/l. Die Perfusion wurde über 90 Minuten bei 41,5°C durchgeführt. Es ergab sich ein 2-Jahres-Überleben von 31% und ein krankheitsfreies 2-Jahres-Überleben von 10%, dabei zeigte sich eine signifikant schlechtere Prognose für gering differenzierte Tumore.

Die Autoren schlossen, dass unter Berücksichtigung der schlechten Prognose hier ermutigende Ergebnisse vorlägen, die eine randomisierte Phase-III-Studie rechtfertigten.

Der Unterausschuss schließt sich dieser Bewertung an.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Es bleiben folgende offene Fragen bei Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei Kolonkarzinom:

**Peritonealkarzinose:** Sicher scheint derzeit, dass ausgewählte Patienten von radikalem Vorgehen profitieren. Während chirurgische Resektion und systemische Chemotherapie hier gesichert wirksam erscheinen, ist bisher der Stellenwert der Hyperthermie und der peritonealen Perfusion nicht sicher belegt. Dies ist bei einer so häufigen Erkrankung unbedingt zu fordern.

**Ganzkörperhyperthermie und Chemotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung:**

Eine randomisierte Studie ist leider gescheitert, die vorhandene Phase-II-Studie allein stellt keinen Wirksamkeitsnachweis dar.

**Radioimmunkonjugate, kombiniert mit Hyperthermie, bei Lebermetastasen:**

Vorliegende Daten sind präliminär: Da bislang kontrollierte Studien fehlen, ist bisher kein Wirksamkeitsnachweis erbracht.

**Interstitielle Brachytherapie mit Seeds kombiniert mit Hyperthermie bei Lokalrezidiven kolorektaler Karzinome perineal und im Bereich des Beckens:**

Vorliegende Daten sind präliminär: Da bislang kontrollierte Studien fehlen, ist bisher kein Wirksamkeitsnachweis erbracht.

**Kombinierte Radiotherapie plus Hyperthermie bei fortgeschrittener Erkrankung:**

Hierfür existieren bisher keine randomisierten Daten und damit kein Wirksamkeitsnachweis, jedoch starke Hinweise auf eine erhöhte Toxizität.

### **HTA-Berichte:**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Kolonkarzinom erwähnen, wurden nicht identifiziert.

### **Leitlinien:**

In der kurzgefassten interdisziplinären Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft 2002, 3. Auflage 2002 zum Kolonkarzinom wird die Hyperthermie nicht erwähnt.

Eine europäische Leitlinie wurde nicht identifiziert, die PDQ des NCI erwähnt die Hyperthermie nicht.

### **Deutschland:**

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten**

Kolonkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 2002.

### **International:**

**National Cancer Institute.**

Colon Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 21. April 2004.

## **Stellungnahmen**

Von den fünf eingegangenen Stellungnahmen erwähnen drei die Indikation des Kolonkarzinoms ausdrücklich.

Die Stellungnahme aus der LMU München erwähnt kolorektale Karzinome als Indikation für eine laufende Phase II/III-Studie (HT2002-Protokoll), in der diese Karzinome mittels regionaler Hyperthermie sowie Teilkörper-Hyperthermie in Kombination mit einer Standardchemotherapie behandelt werden.

Die Stellungnahme der IAH erwähnt kolorektale Karzinome als Indikation zur Ganzkörper-Hyperthermie ohne Nennung expliziter Referenzen.

Die Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. nennt die Indikation kolorektales Karzinom bei der Beantwortung der Fragenkataloge zur systemischen Ganzkörper-Hyperthermie in Kombination mit der Chemotherapie sowie zur lokoregionalen Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie ohne Nennung von spezifischen Publikationen.



### **8.4.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Kolonkarzinom**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim Kolonkarzinom**

Der Stellenwert der Hyperthermie beim Kolonkarzinom ist im Vergleich zu den Standardtherapien, wie Chemotherapie, chirurgisches/interventionelles Vorgehen, Strahlentherapie, sowie deren Kombinationen, unklar.

Die bisher vorliegenden Studien sind qualitativ unzureichend und in ihren Ergebnissen widersprüchlich und konnten keinen Nachweis des therapeutischen Nutzens alleiniger oder begleitender Hyperthermie erbringen. Ebenso lassen die bisherigen Daten nicht klar erkennen, ob und ggf. welches Hyperthermiesystem mit welchen Anwendungsroutinen seine Wirksamkeit belegt hat.

Lediglich bei der Peritonealkarzinomatose kolorektaler Karzinome gibt es Hinweise für einen Nutzen der Kombination von zytoreduktiver Chirurgie mit intraoperativer lokoregionaler hyperthermer Chemoperfusion und/oder systemischer Chemotherapie. Welcher therapeutische Effekt hierbei der Hyperthermie zugeschrieben werden kann, ist nicht geklärt. Diese Verfahren erfordern mehrstündige operative Eingriffe, sind mit erheblichen Risiken verbunden und nur im Rahmen eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes verantwortlich durchzuführen.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung beim Kolonkarzinom sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.5 Indikation Magenkarzinom

### 8.5.1 Hintergrund

#### Epidemiologie

Die Anzahl der Todesfälle an Magenkarzinomen in Deutschland betrug im Jahr 1992 12.896. Die *Inzidenz* bei Frauen ist halb so groß wie bei Männern, für Frauen beträgt sie 13,2 auf 100 000 Einwohner/Jahr, bei Männern 29,8 pro 100 000 Einwohner/Jahr. Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. *Ätiologisch* wird u.a. eine Infektion mit *Helicobacter pylori* angeschuldigt, wobei aber nur 1% der Infizierten auch tatsächlich ein Magenkarzinom entwickeln. Als *Risikogruppen* konnten bestimmte Berufsgruppen, ein niedriger sozioökonomischer Status und eine besondere Ernährung identifiziert werden, hier insbesondere Räucherfleisch und gepökelte Speisen. Für das Magenkarzinom sind auch präkanzeröse Läsionen bekannt, hier zu nennen sind zum einen das Adenom, das 1-2% aller polypoiden Magenschleimhautläsionen ausmacht, dann die chronisch atrophische Gastritis Typ A, bei der die Karzinomhäufigkeit 0,5-13 % beträgt und deren Karzinomrisiko 3-21 mal höher als in einem alterskorrelierten Kontrollkollektiv einzuschätzen ist. Des weiteren sind die chronisch-atrophische Gastritis Typ B, deren Karzinominzidenz 5-13% beträgt, der Morbus Ménétrier (Riesenfaltenmagen), genetische Faktoren (diffuses Magenkarzinom, signifikant häufiger bei Patienten der Blutgruppe A, familiäre Karzinomhäufigkeit, familiäre Hypogammaglobulinämie) sowie der Zustand nach Magenresektion zu nennen, wobei hier die erhöhte Magenkarzinominzidenz 15-20 Jahre nach Resektion auftritt.

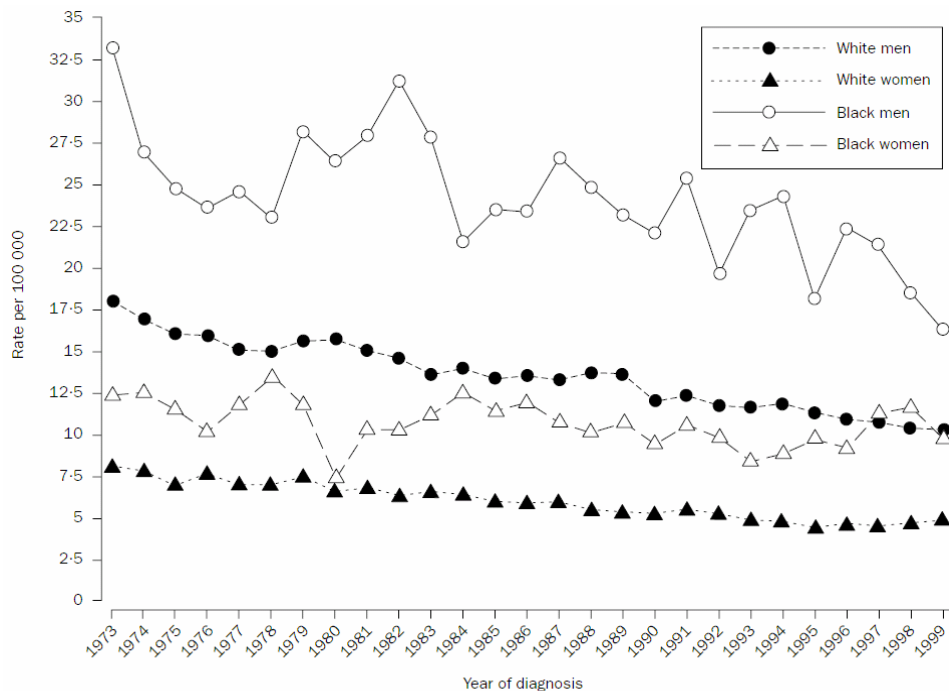


Figure 1: Incidence of gastric cancer in the USA from 1973 to 1999  
Data from SEER Cancer Statistics Review.<sup>5</sup>

Abbildung 11 Inzidenz des Magenkarzinoms in den USA zwischen 1973 und 1999 (Daten aus SEER Cancer Statistics Review)

Die abgebildete Kurve [Hohenberger et al, Lancet 2003, Band 362 S. 305 ff] zeigt die Inzidenz des Magenkarzinoms in den USA im Zeitverlauf von 1973 bis 1999. Interessant ist, dass die Inzidenz in den USA deutlich niedriger liegt als in Deutschland, Frauen hatten zuletzt ca. 6 pro 100.000 und Männer ca. 12 pro 100.000 Einwohner zu beklagen, wobei die dargestellten Werte diejenigen für die kaukasische Bevölkerung darstellen. Des Weiteren fällt auf, dass die Erkrankung auch in den letzten 30 Jahren stark rückläufig war, wie dies auch bereits vorher der Fall gewesen ist. Dies wird allgemein insbesondere mit verbesserter Ernährung in Zusammenhang gebracht. Diese Annahme kann dadurch veranschaulicht werden, dass die althergebrachten Methoden der Konservierung von Nahrungsmitteln darin bestehen, diese so giftig zu machen, dass nicht einmal Mikroorganismen mehr im Stande sind, diese zu verdauen. Dass dieses Verfahren nicht ohne Einfluss auf den Magen als ersten Abschnitt des eigentlichen Verdauungstraktes bleiben kann, ist einsehbar. Ein weiterer wesentlicher Faktor in diesem Zusammenhang ist die Erfindung des Kühlschranks, der heute universell verbreitet ist und der diese toxischen Methoden der Nahrungsaufbewahrung zu vermeiden hilft. In den Ländern, in denen kulturell bedingt auch heute noch die früheren Nahrungszubereitungsmethoden ihren Platz behalten haben, sind die Magenkrebsinzidenzraten deutlich höher. Die nachfolgende Abbildung ist derselben eben genannten Publikation entnommen und zeigt die altersabhängige Inzidenz von Magenkarzinomen in den USA. Sie verdeutlicht nochmals, dass unter dem Alter von 50 Jahren Magenkarzinome praktisch nicht vorkommen, danach jedoch steigt die Inzidenzrate stetig, bis im hohem Lebensalter die höchste Inzidenzrate gefunden wird. Bei Männern schwarzer Hautfarbe über 85 Jahren beträgt die jährliche Inzidenzrate 180 pro 100.000 Einwohner.

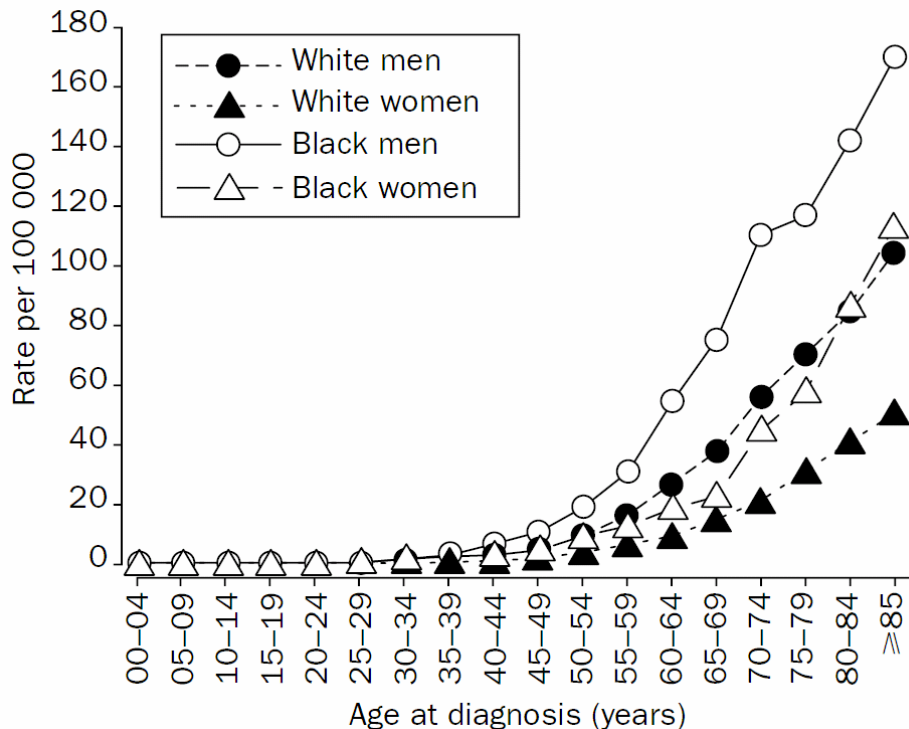


Abbildung 12 Altersabhängige Inzidenz des Magenkarzinoms in den USA (Daten aus SEER Cancer Statistics Review)

Bei 17–32% der fortgeschrittenen Kolonkarzinome und auch häufig bei Magenkrebs kann eine Peritonealkarzinose beobachtet werden. Die *Peritonealkarzinose* geht allgemein von intraperitonealen Tumorerkrankungen aus, wobei kolorektale Karzinome, also Tumore am Dick- und Enddarm, als Ursache dominieren. Weitere wesentliche Ursache ist der Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom), an dritter Stelle kommt der hier zu diskutierende Magenkrebs als verursachende Erkrankung. Andere gastrointestinale Karzinome und auch der Eierstockkrebs kommen als auslösende Ursachen ebenfalls in Betracht. Beim Kolonkarzinom stellt sie beispielsweise die zweithäufigste Todesursache nach den Lebermetastasen dar.

## Histopathologie

Magenkarzinome sind histogenetisch dem Epithel der Magenschleimhaut zuzuordnen, somit ganz überwiegend Adenokarzinome. Andere Histologien sind Raritäten. Der gastrointestinale Stromazelltumor ist derzeit wegen seines exzeptionellen Ansprechens auf Imatinib im Gespräch, aber dennoch eine Rarität. Magenkarzinome werden nach Laurén klassifiziert, diese Klassifikation bezieht sich auf die histologische Erscheinung des Tumors. Es werden zwei Typen unterschieden:

- der intestinale Typ, überwiegend Drüsenstrukturen, auskleidenden Zellen ähnlich intestinalen Zylinderzellen, der meist gut begrenzt und kompakt gebaut imponiert. Dieser Tumor ist deutlich von Umwelteinflüssen geprägt, seine Inzidenz nimmt ab.
- der zweite histologische Typ ist der diffuse Typ, mit überwiegend schlecht kohäsiven Zellen, ausgedehnter Infiltration der Magenwand und schlechter Begrenzung sowie weit verstreuten Tumorzellen. Dieser Tumor scheint überwiegend individuell determiniert zu sein, seine Inzidenz ist konstant.

Die Klassifikation der Magenkarzinome kennt des weiteren den Begriff „Frühkarzinome“, wobei der Begriff „Früh“ hier nicht zeitlich früh bedeutet, sondern in einem frühen Entwicklungsstadium; gemeint sind oberflächliche Karzinome. Sie infiltrieren nur Mukosa bzw. Mukosa und Submukosa, unabhängig vom Nachweis von Lymphknotenmetastasen, die in ca. 5–20% dennoch in diesem Stadium bereits vorkommen. Es handelt sich also definitionsgemäß um ein oberflächliches Karzinom, nicht um ein frühes Karzinom im sequentiell-histologischen Sinn. Die Rate diagnostizierter und resezierter Magenfrühkarzinome in Japan beträgt bis zu 50%, bei uns in Deutschland zwischen 15 und 20%.

Interessanterweise bestehen Unterschiede in der Lokalisation der Magenkarzinome, und zwar zwischen fortgeschrittenen und Frühkarzinomen. Während die fortgeschrittenen Magenkarzinome unverändert im mittleren Magendrittel (Korpus) mit ca. 40%, im oberen Magendrittel (Kardia, Fundus, subkardiales Karzinom) mit etwa 30% sowie im unteren Magendrittel nur zu 20% (Antrum, Angulusfalte, Pylorusbereich) auftreten und in 5–10% den gesamten Magen befallen, liegen Frühkarzinome unverändert überwiegend im distalen Magenabschnitt. Im proximalen Drittel sind 15% der Frühkarzinome, im mittleren Drittel 35%, im unteren Drittel 50% aufzufinden. Ein multizentrisches Auftreten wird bei ca. 3–8% der Frühkarzinome beobachtet. Bei den fortgeschrittenen Magenkarzinomen war noch vor ca. 20 Jahren

das distale Drittel am häufigsten betroffen, in den letzten Jahren ist es zu einer Bevorzugung der proximalen Abschnitte gekommen. Die kleine Kurvatur ist insgesamt deutlich häufiger betroffen als die große.

Kardiakarzinome sind Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs. Definitionsgemäß handelt es sich um den Bereich 5cm oral und aboral der Schleimhautgrenze. Da diese Schleimhautgrenze bei bestimmten Krankheitsentitäten verschoben werden kann und dann üblicherweise Magenschleimhaut in den Ösophagus vorwächst (z.B. bei Endobrachyösophagus), gilt als Bezugspunkt die anatomische Grenze, nicht die tatsächliche Schleimhautgrenze. Subkardiale Magenkarzinome gelten als Kardiakarzinome, sofern sie das distale Oesophagusdrittel infiltrieren.

### Stadieneinteilung

Die *histologische* Stadieneinteilung basiert auf der Eindringtiefe des Tumors in die Schichten der Magenwand. Ist ein Tumor auf die Mukosa und Submukosa begrenzt, so spricht man von einem Stadium T1. Überschreitet der Tumor diese Grenze und ist in die Muskularis propria eingewachsen, spricht man von einem Stadium T2. Bei Beteiligung der Subserosa liegt ein Stadium T3 vor, bei Überschreiten der Serosa ein Stadium T4. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen ist mit der Tiefe des Eindringens in die Darmwand assoziiert. Ist der Tumor auf die Mukosa begrenzt, ist mit Lymphknotenmetastasierung unter 5% zu rechnen. Unter Beteiligung der Submukosa ist in 20%, Beteiligung der Muskularis propria in 40%, Beteiligung Subserosa in 70% und schließlich Beteiligung der Serosa in 90% eine Lymphknotenmetastasierung zu erwarten.

### Übersicht über Stadieneinteilung

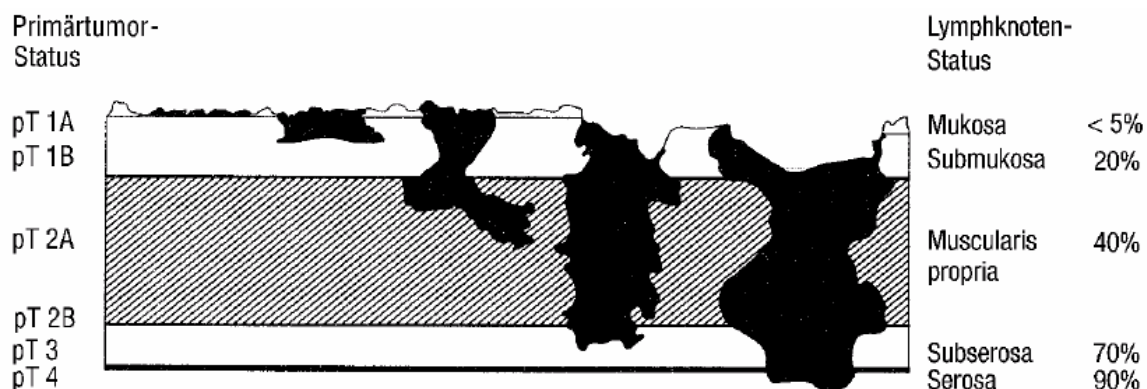


Abbildung 13 Infiltrationstiefe und Raten von Lymphknotenmetastasen

Tabelle 12 Übersicht über Stadieneinteilung - TNM/pTNM-Klassifikation der Magenkarzinome

**T - Primärtumor**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ:intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum), infiltriert aber nicht benachbarte Strukturen <sup>a</sup>
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen <sup>b, c</sup>

Anmerkungen:

<sup>a</sup> Ein Tumor kann sich über die Muscularis propria in das Ligamentum gastrocolicum oder hepatogastricum oder in das große oder kleine Netz ausbreiten, ohne das diese Strukturen bedeckende viszerale Peritoneum zu penetrieren. In diesem Fall wird der Tumor als T2 klassifiziert. Findet sich eine Perforation des viszeralen Peritoneums über den gastrischen Ligamenten oder dem großen oder kleinen Netz, ist der Tumor als T3 zu klassifizieren.

<sup>b</sup> Benachbarte Strukturen des Magens sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum.

<sup>c</sup> Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert.

**N - Regionäre Lymphknoten**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7–15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten

Anmerkungen:

Regionäre Lymphknoten sind die perigastrischen Lymphknoten entlang der kleinen und großen Kurvatur, die Lymphknoten entlang den Aa. gastrica sinistra, hepatica communis, lienalis, coeliaca und die hepatoduodenalen Lymphknoten.

Befall von anderen intraabdominalen Lymphknoten, wie retropankreatischen, mesenterialen oder paraaortalen Lymphknoten, gilt als Fernmetastasierung.

**M - Fernmetastasen**

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Das regionäre Lymphadenektomiepräparat und die histologische Untersuchung sollten üblicherweise 15 oder mehr Lymphknoten umfassen.

Tabelle 13 Stadiengruppierung des Magenkarzinoms (UICC 1997).

## Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IV	T1,T2,T3	N3	M0
	T4	N1,N2,N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

*Peritonealkarzinosen* haben keine eigene Stadieneinteilung, sondern stellen immer ein M 1-Stadium nach TNM und damit ein Stadium IV nach UICC dar. Es existieren verschiedene Verfahren, die die Ausdehnung einer Peritonealkarzinose in der Bauchhöhle zu beschreiben im Stande sind. Gleiche Einteilungen existieren für die Güte einer erfolgten chirurgischen Resektion von abdominellen peritonealen Metastasen.

**Klinische Symptomatik**

Symptome des Magenkrebses sind im Frühstadium uncharakteristisch und werden oft über Monate ignoriert. Weniger als zwei Drittel der Patienten gehen innerhalb von 4 Wochen nach Beschwerdebeginn zum Arzt. Nur etwa 50% der Fälle werden innerhalb von 6 Monaten ab Beschwerdebeginn chirurgisch behandelt. Hinweise auf das Vorliegen einer Erkrankung geben Symptome wie Völlegefühl, allgemeine Schwäche, Oberbauchbeschwerden, Blutungssymptome oder Anämie, Gewichtsverlust, ein Foetor ex ore oder auch Stenosesymptome.

**Diagnostik**

Die Diagnostik ist neben der klinischen Untersuchung vor allen Dingen durch die bildgebenden Verfahren bestimmt. Die Endoskopie soll großzügig beim geringsten Verdacht initiiert werden, sie wird heutzutage von der Sonographie in der Form der

Endosonographie ergänzt. Die radiologischen Verfahren CT und MRT sind diesen Verfahren nachgeordnet, aber ebenfalls von großer Relevanz. Schließlich ist zur Beurteilung der lokalen Ausdehnung die Laparoskopie oder die explorative Laparotomie wichtige diagnostische Verfahren. Laborparameter, auch Markerbefunde, tragen zur Diagnose nichts relevantes bei und sind lediglich im fortgeschrittenen Stadium verändert.

## Therapieoptionen

Ein Standardtherapie-Algorithmus kann folgendermaßen beschrieben werden:

Die initiale Endoskopie liefert die Tumorlokalisierung und ist Grundlage der Borrmann-Klassifikation. Es schließt sich eine Biopsie an, die die histologische Diagnose und die Lauren-Klassifikation sowie das Grading erlaubt. Mittels Endosonographie kann präoperativ die Infiltrationstiefe, der Lymphknotenstatus und mittels eines diagnostischen Algorithmus die Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall ermittelt werden. In Abhängigkeit vom so ermittelten Tumorstadium sind die weiteren diagnostischen Maßnahmen gestaffelt. Liegt ein T1/T2-Stadium vor, so wird mittels Abdomen-Sonographie nach Fernmetastasen gesucht, anschließend reseziert und eine adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie oder eine andere geeignete, möglichst innerhalb eines Studienprotokolls durchgeführte postoperative Therapie durchgeführt.

Liegt eine T3 oder T4-Situation vor, so sind weitere Untersuchungen erforderlich. In diesem Fall ist mittels CT in Abdomen und Becken der Fernmetastasen und Lymphknotenstatus zu klären und eine Skelettszintigraphie wegen Fernmetastasierung durchzuführen.

Es folgt eine Laparoskopie mit Lavage, bei der die Frage der Peritonealkarzinose zu untersuchen ist. Gibt es keinen Hinweis für Fernmetastasen oder Peritonealkarzinose, kann beispielsweise eine *neoadjuvante Chemotherapie* im Rahmen einer Studie und einer „second line“ Resektion erfolgen. Bei Nachweis von Fernmetastasen oder Peritonealkarzinose, jedoch keiner unmittelbaren Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie bei Fehlen von Stenose oder Blutung etc. kann eine *palliative Chemotherapie* erwogen werden. Bei Indikation für palliative Chirurgie wie Stenose oder Blutung erfolgt diese.

International ist derzeit eine Diskussion im Gange, inwieweit die adjuvante Therapie bzw. die ausgedehnte *Lymphknotendissektion* miteinander austauschbar sind oder zusammen zu einem besseren Ergebnis führen. Lymphknoten des Kompartiments I sind alle direkt an der großen oder kleinen Krümmung des Magens lokalisierte Lymphknoten, die üblicherweise mit reseziert werden. Lymphknoten des Kompartiments II sind alle Lymphknotenabflussstationen am Oberrand des Pankreas, in erster Linie im Bereich des Truncus coeliacus bis in den Milzhilus hinein, daneben aber auch im Bereich der Gefäßversorgung der Leber. Lymphknoten des Kompartiments III schließlich sind retroperitoneale Lymphknotenstadien paraaortal hinter dem Pankreas bis zum linken Nierenstiel reichend oder retroduodenal hinter dem Pankreaskopf gelegene Lymphknoten, daneben Lymphknoten im Bereich der Mesenterialwurzel. Es ist, wie gesagt, Gegenstand der Diskussion, inwieweit diese



Ergebnisse auch durch adjuvante Therapie erreicht werden kann, bzw. inwieweit eine adjuvante Therapie durch eine solche Dissektion überflüssig wird.

Die Standardtherapieoptionen der *Peritonealkarzinose* sind die Lokalthherapie im Sinne von Operation und Chemotherapie, systemische Therapieoption, wobei sich dies beim Magenkarzinom ganz überwiegend auf die Chemotherapie beschränkt sowie die Kombination von systemischer Therapie und Lokalthherapie. Die Strahlentherapie spielt keine Rolle.

### Überlebensraten und Prognose

Die *Prognose des Magenkarzinoms* ist schlecht. Das Münchner Tumorzentrum berichtet in seinem Manual eine Überlebenskurve der Magenkarzinom-Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium. Dabei sind diese Stadien in der Untersuchung einigermaßen gleich über die Stadien 1A 1B, 2A und 2B mit jeweils ca. 200 bis 250 Patienten verteilt, das Stadium IV ist mit 500 Patienten doppelt so dicht besetzt. Patienten im Stadium I überleben mit ca. 80–90% 5 Jahren, Patienten im Stadium II mit 50% 5 Jahre, Patienten im Stadium III mit ca. 20–30%, Patienten im Stadium IV schließlich in einem geringen Prozentsatz (ca. 5%) 5 Jahre. Entscheidend für die Prognose der Patienten ist dabei die Güte der Tumorsektion. Gelingt eine R0-Resektion, was bei 2/3 aller Patienten der Fall ist, ist die 5-Jahres Überlebensrate 45%. Nach R1- (mikroskopischer Tumorrest) oder R2- (makroskopischer Tumorrest) Resektion überlebt selten ein Patient 5 Jahre, die mediane Überlebenszeit beträgt dann noch 8 Monate.

Auch die *Prognose der Peritonealkarzinose* ist schlecht, unbehandelt ist hier Langzeitüberleben eine Rarität.

### Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

#### Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.)

Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 2002, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe  
Saarbrücken

#### Dt. Krebsgesellschaft:

Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2003: Magenkarzinom

#### Engel J., Hölzel D., Kalies H.

MANUAL Gastrointestinale Tumoren © 2001 by Tumorzentrum München: Epidemiologie  
gastrointestinaler Malignome

#### Heiss M. M., Becker K., Böttcher K., Bumm R., Dittler H. J., Fink U., Janetschek P., Roder J.D., Sander R., Siewert J. R., Weber B.

Magenkarzinome. in: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Gastrointestinale  
Tumoren. Tumorzentren München, 2001

### 8.5.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte; Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Magenkarzinom

#### Literaturrecherche und –auswertung

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 154 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Hiervon wurden sieben Studien einer ausführlichen Auswertung und zehn Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 33 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden zwei Studien einer ausführlichen Auswertung und sieben Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst. (Kapitel 10.12.1)

### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

Eine ausführliche Einzelauswertung wurde von sieben prospektiven Studien, überwiegend mit randomisierter Vergleichsgruppe, mit einem Hyperthermieverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebogen im Anhang).

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

#### **Fujimoto S, Takahashi M, Kiuchi S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Konno C.**

Relationship between histopathological findings and recurrent pattern or prognosis after combined treatment with surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for patients with an advanced gastric cancer. Reg Cancer Treat 1992; 4 (4): 175-9

Fujimoto berichtet 1999 in einer randomisierten Phase-III-Studie bei 141 Magenkarzinompatienten mit makroskopischer Serosa-Invasion über die Ergebnisse der Prävention intraperitonealer Rezidive durch die Kombination intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion (IHCP) kombiniert mit aggressiver Chirurgie. 71 Patienten erhielten die Kombinationstherapie, 70% wurden alleinig operiert. Die IHCP bestand aus einer 120minütigen Perfusion mit Mitomycin C bei 44,5°C unmittelbar nach Magenresektionen und Rekonstruktion des Gastrointestinaltraktes noch in der Narkose, kombiniert mit systemischer Hyperthermie. Es fanden sich postoperative Komplikationen bei 2/71 Patienten der experimentellen und 2/70 Patienten der Kontrollgruppe. Die peritoneale Rezidivrate in der IHCP-Gruppe war signifikant reduziert ( $p=0,0000847$ ). Die 2-Jahres-, 4-Jahres- und 8-Jahres-Überlebensrate der IHCP-Gruppe war mit 88%, 76% bzw. 62% denen der Kontrollgruppe mit 77%, 58% bzw. 49% signifikant überlegen ( $p=0,0362$ ). Die Arbeit ist durch die fehlenden Angaben zum Prüfplan und zur Randomisation limitiert und die Aussage dadurch eingeschränkt. Dennoch ist diese Arbeit mit diesen Einschränkungen geeignet, ein Wirksamkeitsbeleg des Verfahrens darzustellen.

#### **Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H, Ninomiya I, Matsumoto H, Tsugawa K, Nishimura GI, Sugiyama K, Miwa K, Miyazaki Steele Jr IG.**

Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: Randomized controlled study. World J Surg 1994; 18 (1): 150-5

Fujimura berichtet in seiner randomisierten Phase-II-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom mit Invasion der Serosa über den Stellenwert der Hyperthermie bei der kontinuierlichen peritonealen Perfusion zur Prävention lokaler Rezidive nach chirurgischer Resektion. Es ist aus der Studie nicht klar ersichtlich, welche der beiden Therapien als Standard angesehen wird, so dass die Beschreibung der Hyperthermie als Prüfintervention hier willkürlich ist. In der ersten Gruppe erfolgt eine Chirurgie mit kombinierter kontinuierlicher peritonealer Perfusion (Cisplatin 300mg pro kg Körpergewicht mit Mitomycin C 30mg pro kg Körpergewicht) mit Hyperthermie von 41 bis 42°C bei 22 Patienten (CHPP). Die zweite Gruppe

(CNPP) wird identisch behandelt, der Unterschied besteht darin, dass die Perfusion ohne Hyperthermie unter normothermen Bedingungen (37 - 38°C) durchgeführt wird, Gruppenstärke 18. Die dritte Gruppe, bei denen ausschließlich operiert wird (OP), hat auch eine Gruppenstärke von 18.

Die Ergebnisse zeigen, dass CHPP und CNPP gegenüber der alleinigen Operationsgruppe hinsichtlich des Überlebens überlegen sind und dass keine Differenz zwischen den beiden ersten Gruppen besteht. Die genauen Zahlen für das 1- 2- und 3-Jahrens Überleben sind folgende:

CHPP 95%, 89% und 68%

CNPP 81%, 75% und 51%

reine OP 43%, 23% und 23%.

Kritisch zu beurteilen ist bei der Studie die Qualität des Berichtes über Anlage und Durchführung, insbesondere über die Randomisierungsprozedur, daneben geben die Patientenzahlen Anlass zu kritischer Bewertung. Die Ergebnisse ergeben insgesamt deshalb Anlass zur weiteren Bearbeitung im Rahmen randomisierter zahlenmäßig größerer Studien, sind jedoch nicht als Wirksamkeitsbeleg für CHPP oder CNPP geeignet und geben darüber hinaus keinen Anhalt für eine Wirksamkeit der hier zur Diskussion stehenden Methode, nämlich der Hyperthermie, da die Ergebnisse in beiden Perfusionsgruppen mit und ohne Hyperthermie identisch sind.

**Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N.**

Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer.  
Final results of a randomized controlled study. Cancer 1994; 73 (8): 2048-52

Hamazoe berichtet 1994 in seiner randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom mit Invasion der Serosa, jedoch ohne makroskopischen Befall der Peritoneums über den Stellenwert der Hyperthermie bei der kontinuierlichen hyperthermen peritonealen Perfusion zur Prävention lokaler Rezidive nach chirurgischer Resektion. Es wird eine kontinuierliche hypertherme peritoneale Perfusion (CHPP) mit Mitomycin C (50 bis 60 Minuten bei einer Temperatur des Zuflusses von 44-45°C) bei 42 Patienten durchgeführt, die Kontrollgruppe zählt 40 Patienten und wird ausschließlich operiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der CHPP-Gruppe beträgt 64,2%, in der Operationsgruppe 52,5%, die Differenz ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,24$ ). Die Mortalität wegen lokalen peritonealen Rezidivs (abgelesen, da nicht zahlenmäßig berichtet) beträgt für die CHPP-Gruppe nach 5 Jahren ca. 15% und nach 9 Jahren ca. 40%, für die Operationsgruppe nach 5 Jahren 30% und nach 9 Jahren ca. 40%, ist jedoch aufgrund der relativ geringen Gruppengröße dennoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,08$ ). Die Autoren beurteilen die Studie dahingehend, dass die Ergebnisse darauf hinweisen, dass die CHPP zur Prävention peritonealer Rezidive von Magenkarzinomen mit Serosainvasion effektiv ist. Es bleibt ungeklärt, warum die Autoren aus nicht signifikanten Ergebnissen klare Empfehlungen ableiten. Darüber hinaus ist auch in dieser Studie Qualität und Darstellung der Studienkonzeption des Studienablaufs zu kritisieren. Es bleibt insbesondere offen, welcher Teil der Studie und der Statistik konfirmatorisch und welcher Teil explorativ ist. Mit dieser Studie ist daher ein Wirksamkeitsbeleg nicht erbracht.

**Ikeguchi M, Kondou A, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N.**

Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. Eur J Surg 1995; 161 (8): 581-6

Ikeguchi berichtet über eine Studie, die von der Einordnung her problematisch ist. Sie weist Elemente einer randomisierten monozentrischen Studie, andererseits aber auch Elemente einer retrospektiven Fallserie auf. Berichtet werden Patienten mit Magenkarzinomen mit Serosa-Invasion (T3) nach kurativer Resektion. Insgesamt werden 174 Patienten mit kurativer Resektion eines T3-Magenkarzinoms mit Serosa-Invasion aus dem Zeitraum 1980 bis 1989 berichtet, die an dem Zentrum kurativ reseziert worden waren. Die ersten 26 Patienten aus der CHPP-Gruppe wurden wegen Gerätefehlfunktion ausgeschlossen (es bleibt unklar, ob dies vor der Randomisation geschah). Randomisiert wurden 209 Patienten, (Kontinuierliche Hypertherme Peritoneale Perfusion CHPP n=87, Kontrolle n=122). Bereits das Zahlenverhältnis der Randomisation wäre zumindest erklärungsbedürftig gewesen. 12 Patienten wurden nachträglich wegen T2-Tumor oder R1-Resektion, 23 Patienten wegen T4-Tumors ausgeschlossen. Auswertbar waren damit 78% der Hyperthermie-Gruppe und 96 Kontrollpatienten. Unmittelbar postoperativ erfolgte eine CHPP mit 8-10l Perfusat (80/100 mg/m<sup>2</sup> Mitomycin C), die Temperatur des Zuflusses betrug 44-45°C, des Abflusses 40-42°C. Die Dauer der Therapie war 60 Minuten. Anschließend wurde eine Standard-Chemotherapie mit Mitomycin C und UFT durchgeführt. Die Kontroll-Gruppe erhielt lediglich die Standard-Chemotherapie (Mitomycin C plus UFT). Folgende Parameter wurden berichtet: 5-Jahres Überleben Hyperthermie 51%, mittleres Überleben 39,6 Monate. Die Kontrollgruppe hat ein 5-Jahres Überleben von 46%, ein mittleres Überleben von 22,5 Monaten. Die Differenz war nicht signifikant.

Das Überleben stratifiziert nach Lymphknotenmetastasen/keine Lymphknotenmetastasen:

5-Jahresüberleben: mit Hyperthermie 65%, ohne Hyperthermie 68%, 1 bis 9 Lymphknotenmetastasen: mit Hyperthermie 66%, (ohne Hyperthermie 44%), größer als 9 Lymphknotenmetastasen: 5-Jahresüberleben mit Hyperthermie 10%, ohne Hyperthermie 29%. Die Differenzen waren sämtlich nicht signifikant.

Es fand sich des Weiteren eine signifikante (p=0,01) positive Korrelation zwischen dem Auftreten maligner Zellen intraperitoneal und der Zahl der befallenen Lymphknoten. Des Weiteren war die Rate peritonealer Rezidive abhängig von der Zahl der befallenen Lymphknoten, nicht jedoch von der Durchführung der CHPP.

Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass die CHPP die Prognose von Patienten nach kurativer Resektion eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms verbessern könnte, sofern kein ausgedehnter Lymphknotenbefall vorliegt. Es fehlt bei dieser Studie an der prospektiven Planung und damit der Definition einer nachvollziehbaren Prüfbedingung für konfirmatorische Statistik, darüber hinaus sind die Ergebnisse sämtlich nicht signifikant (hinsichtlich der therapeutischen Intervention) bzw., wo signifikant, ohne therapeutische Relevanz (Korrelation der Zahl der Lymphknoten mit malignen Zellen intraperitoneal). Daher ist diese Studie für einen Wirksamkeitsbeleg nicht geeignet. Sie kann allenfalls als Begründung dienen, die Wirksamkeit der Methode bei Patienten mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten einer

größeren Patientenzahl prospektiv zu überprüfen, alles andere stellt eine Überinterpretation dar.

**Kim JY, Bae HS.**

A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric Cancer* 2001; 4 (1): 27-33

Kim berichtet im Jahr 2001 in einer nicht randomisierten Phase-II-Studie über Patienten mit serosainvasiven Magenkarzinomen. Es werden 103 Patienten aus den Jahren 1990 bis 1995 eingeschlossen. Dabei bilden die Patienten, die mit der hyperthermen Perfusion einverstanden waren, die Therapiegruppe (n=52), 51 Patienten, die nicht einverstanden waren, die Kontrollgruppe. Ausgeschlossen wurden Patienten mit palliativen Bypassoperationen, Patienten älter als 72 Jahre, sowie postoperativ die Lost-to-follow-up Patienten (!) und die mit Tumorstadium kleiner T3 diagnostizierten Patienten. Es werden keine definierten Zielkriterien für eine prospektive konfirmative Statistik berichtet. Durchgeführt wurde ein intraoperative intraperitoneale hypertherme-Chemoperfusion (IHCP) mit 1,5%-iger Peritonealdialyse Lösung, der 10µg/ml Mitomycin hinzugefügt wurden. Die Dauer der Maßnahme betrug 2h bei 44°C Einfluss und größer 42°C peritonealer Temperatur sowie kleiner 38,5°C Körperkerntemperatur. Die Operation erfolgte nachfolgend. In der Kontrollgruppe wurde ausschließlich operiert.

Folgende Zielparameter werden dargestellt:

5 Jahresüberleben Gesamtkollektiv

IHCP 32,7%, OP-Gruppe 27,1%, Differenz nicht signifikant.

5-Jahresüberleben nur kleiner Stadium IV (n=65)

Hyperthermiegruppe 58,5%, Operationsgruppe 44,4%, Differenz signifikant, p=0,0417

In der multivariaten Analyse sind für das Überleben signifikant: Tiefe der Tumordinvasion und Lymphknotenmetastasierung. Nicht signifikant hingegen die Durchführung einer hyperthermen Perfusion, Fernmetastasen und peritoneale Metastasen.

Die Rate der Rezidive war mit 36 in der Hyperthermie und 35 in der Kontrollgruppe ebenso wenig signifikant verschieden wie die Komplikationsraten (IHCP n=19, OP n=17).

Die Autoren schließen hieraus, dass die komplette zytoreduktive Chirurgie und hypertherme Chemoperfusion effektiv sei, um peritoneale Metastasen vorzubeugen bzw. diese zu behandeln, sie sollte auch zu Langzeitüberleben bei Patienten mit serosainvasivem Magenkarzinom führen. Es gebe jedoch einige Limitationen für die Behandlung von peritonealen Metastasen bei Patienten des Stadiums IV mit Fernmetastasen. Zukünftig solle IHCP nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen die neue Methode (Anmerkung: gemeint sein dürfte die CEA-mRNA-Bestimmung in der Peritoneallavage), die peritoneale Metastase zum Zeitpunkt der Chirurgie vorhersage.

Bereits wegen der nicht randomisierten Kontrollgruppe ist diese Studie nicht für einen Wirksamkeitsnachweis geeignet, darüber hinaus auch mit negativem Ergebnis beim Hauptkriterium Überleben. Diese Studie stellt keinen Wirksamkeitsbeleg dar.

**Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ.**

Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. Surg Oncol 1994; 3 (1): 37-44

Shchepotin berichtet 1994 über eine randomisierte Phase-III-Studie bei neu diagnostizierten nicht vorbehandelten Magenkarzinomen, ganz überwiegend im Stadium T3 und T4, 2/3 davon lymphknotenpositiv. Verglichen wird eine kombinierte intensive präoperative Strahlentherapie und lokale Mikrowellenhyperthermie mit alleiniger präoperativer Bestrahlung und Operation und mit alleiniger Operation ohne neoadjuvante Vorbehandlung in einer dreiarmligen Studie. Die kombinierte intensive präoperative Strahlentherapie (RT) besteht aus Gegenfeldern ap/pa in Fraktionen à 5Gy, mit einer Zielvolumendosis von 20Gy plus lokaler Mikrowellenhyperthermie (HT) bei 460MHz, Ziel-Tumortemperatur  $>42^{\circ}\text{C}$ , die allerdings in der Mehrzahl der Patienten wegen technischer Probleme und Abbruch durch die Patienten nicht erreicht werden konnte. Deshalb wurde auf eine längere (60-70min) Behandlung mit nicht genau definiertem aber niedrigerem Temperaturziel, 2 Stunden nach jeder Strahlentherapiessitzung umgestellt. Es schloss sich eine Operation an, die nicht näher beschrieben wurde. Faktisch erfolgte in allen Gruppen gleichmäßig eine ca. 15%ige Rate an explorativen Laparatomien, eine 35%ige Rate subtotaler und 50%ige Rate totaler Gastrektomien. Die alleinige präoperative Bestrahlung wurde wie oben durchgeführt und mit Operation kombiniert, in der dritten Gruppe wurde eine alleinige Operation ohne neoadjuvante Vorbehandlung durchgeführt. Es werden keine prospektiv definierten Zielkriterien angegeben. Untersucht wurde das 3- und 5-Jahres-Überleben. Subgruppenanalysen erfolgten nach T-Stadium, N-Stadium, infiltrativem bzw. exophytischem Wachstum und nach Differenzierungsgrad.

Das 3-Jahres und 5-Jahres-Überleben wurde folgendermaßen angegeben:

Operationsgruppe:	$35,5 \pm 4,9\%$ bzw. $30,1 \pm 4,7\%$
Radiotherapie/Operation	$51,8 \pm 6,8\%$ bzw. $44,7 \pm 7,1\%$
Radiotherapie/Hyperthermie/Operation	$57,6 \pm 6,3\%$ bzw. $51,4 \pm 6,6\%$

Die Gruppenvergleiche ergaben einen signifikanten Unterschied bei Vergleich alleiniger Operation mit der Kombination Hyperthermie, Strahlentherapie und Radiotherapie, jedoch keinen Unterschied zwischen der Hyperthermiegruppe und der Gruppe mit Operation und Bestrahlung. Das mittlere Überleben war sowohl für die Strahlentherapie/Operationsgruppe als auch für die Strahlentherapie/Hyperthermie/Operationsgruppe gegenüber der alleinigen Operation verlängert. Die Subgruppenanalysen zeigten signifikant besseres Überleben sowohl nach 3 als auch nach 5 Jahren im Vergleich zu alleiniger Chirurgie für die Gruppe der Radiotherapie/Operationspatienten nur bei positiven Lymphknotenstatus, bei der Gruppe der Radiotherapie/Hyperthermie/Chirurgiepatienten für die Stadien T3, T4, positiven Lymphknotenstatus, infiltratives Wachstum und gut differenzierten Tumor nach 3 Jahren, nach 5 Jahren für T3, T4, und alle Wachstumsformen bzw.

Differenzierungsgrade, nicht mehr jedoch für positiven Lymphknotenstatus. Die Temperaturmessungen (Magensonde) zeigten  $> 42,5^{\circ}\text{C}$  bei 44,2% der gemessenen Patienten,  $< 40^{\circ}\text{C}$  bei 15,8% und Werte zwischen 40 und  $42,5^{\circ}\text{C}$  bei 40%.

Die Studie weist keine Intention-to-treat Analyse, kein prospektiv definiertes Zielkriterium auf, obwohl das Kriterium „overall survival“ (Gesamtüberleben) praxisgerecht erscheint. Es wurde keine Fallzahlplanung erwähnt. Es ist unklar, welche Vergleiche in der dreiarmligen Studie geplant waren. Die Subgruppenanalysen sind mit Sicherheit explorativ und nicht konfirmatorisch. Die Hyperthermie erweist sich gegenüber alleiniger präoperativer Radiotherapie als nicht überlegen. Eine Verbesserung der Resektionsraten wird nicht erzielt. Die Patientenzahlen sind zu klein, um einen Trend einer Wirkung der Radiotherapie und Chirurgiestrategie zu sichern. Heutige präoperative Standardtherapien beinhalten Downstaging mittels kombinierter Radio-Chemotherapie und erzielen höhere Resektionsraten als ohne Vorbehandlung. Das Gerät ist nicht im Handel erhältlich, es handelt sich um ein Entwicklungsmodell des Ukrainischen Tumorinstituts. Aufgrund dieser Limitation sind trotz vielversprechender Ergebnisse die Ergebnisse nicht als „practice-changing“ einzuordnen, da kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis gegeben ist. Eine vergleichende, prospektiv randomisierte Studie eines Serienmodells insbesondere auch Vergleich gegen neoadjuvante Radiochemotherapie erscheint erforderlich, um einen Wirksamkeitsbeleg zu führen, der in der vorliegenden Weise nicht erbracht ist.

**Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, Sugiyama K, Kawamura T, Kinoshita K, Endou Y, Sasaki T.**

Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: Final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (42): 1776-82

Die Studie von Yonemura et al. aus 2001 ist eine randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit T3/T4-Magenkarzinomen mit makroskopischem Befall der Serosa, jedoch ohne peritoneale Karzinomatose. Es handelt sich um eine dreiarmlige Studie, bei der 48 Patienten einer Therapiegruppe mit hyperthermer Perfusion, 44 Patienten einer Gruppe mit normothermer Perfusion und 47 Patienten einer reinen Operationsgruppe zugeordnet wurden.

Die hypertherme Perfusion bestand in intraoperativer Perfusion der Peritonealhöhle mit 8-10 l salinischer Lösung bei  $42^{\circ}\text{C}$  unter Zugabe von 30mg Mitomycin C, 300mg Cisplatin für eine Dauer von 60 Minuten mit einer Flussrate von 10l/min. Die Operation bestand in einer erweiterten totalen Gastrektomie mit D2- oder D3-Lymphknotendissektion. Die normotherme Perfusionsgruppe wurde identisch behandelt, jedoch betrug die Temperatur  $37^{\circ}\text{C}$ . Die OP-Gruppe erhielt keine Perfusion.

Auch hier werden wieder keine prospektiven Zielkriterien berichtet. Untersucht wurden Überleben, Toxizität und Rezidivraten. Das 5-Jahres-Überleben betrug für die hypertherme Perfusionsgruppe 61%, für die normotherme Perfusionsgruppe 43%, für die Operationsgruppe 42%. Dabei war die Differenz zwischen hyperthermer Gruppe und normothermer bzw. Operationsgruppe signifikant ( $p=0,047$ ) bzw. ( $p=0,019$ ). Es fanden sich eine Bestätigung der Überlegenheit von CHPP in der Subgruppenanalyse für T1 und das N-Stadium.

Die Toxizitäten waren zwischen den Gruppen nicht relevant verschieden. In der hyperthermen Perfusionsgruppe fanden sich 19% schwere Komplikationen (9 Fälle), darunter eine Perforation, 1 Myelosuppression, 1 Anastomosenleck, 1 Pneumonie, 3 Fälle von Nierenversagen, eine Pankreasfistel, 1 Ileus. In der normothermen Perfusionsgruppe traten 6 (14%) schwere Komplikationen auf: 2 Anastomosenlecks, 1 Pneumonie, 3 Pankreasfisteln. In der reinen Operationsgruppe ebenfalls 9 schwere Komplikationen entsprechend 19%: 1 Blutung, 2 Anastomosenlecks, 2 Pneumonien und 4 Pankreasfisteln. Die Mortalität betrug in der hyperthermen Perfusionsgruppe 2, in der normothermen Perfusionsgruppe 0 und in der OP-Gruppe 2%. Rezidive bzw. peritoneale Rezidive traten in folgender Zahl auf:

CHPP 14 bzw. 6

CNPP 20 bzw. 9

OP 25 bzw. 7.

Die Autoren schlussfolgern, dass die chemohypertherme, peritoneale Perfusion effektiv in der Prophylaxe von Rezidiven nach kurativer Resektion bei fortgeschrittenem Magenkarzinom sei und für Patienten mit Überschreiten der Serosa und Lymphknotenbefall indiziert sei.

Insgesamt sind die Daten suggestiv für einen Stellenwert des Verfahrens, die Studie kann jedoch aufgrund methodischer Mängel (Art und Ablauf der Randomisation, Intention-to-treat-Analyse, gab es Drop-outs etc.) keinen sicheren Wirksamkeitsbeleg erbringen.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. In allen diesen Studien war im Prüfplan keine Vergleichsgruppe oder adäquate Kontrollbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit additiver Hyperthermie-Behandlung zuzuordnen. Wegen dieser methodischen Mängel konnte keine dieser Studien zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei Magenkarzinomen finden sich nachfolgend.

**Akiyama H, Yamaoka H, Tanaka K, Ishikawa T, Ichikawa Y, Wakasugi J, Nagashima Y, Shimada H.**

Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45 (24): 2079-86

Akiyama et al. berichteten 1998 über eine fraglich prospektive Phase-I/II-Studie mit historischen Kontrollen über die adjuvante Therapie zur Prophylaxe von und palliativer Therapie der Peritonealkarzinose bei Magenkarzinomen. Es wird eine peritoneale Chemohyperthermie für 40 Minuten bei 42-43°C mit Cisplatin, Mitomycin C und Etoposid palliativ und adjuvant durchgeführt, wobei adjuvant in halber Dosis therapiert wird. Palliativ 13, adjuvant 29 Patienten. Das mittlere Überleben beträgt palliativ 8,8 Monate, die historischen Kontrollen zeigten 4,7 Monate. Adjuvant keine Unterschiede. Es fanden sich 12 von 42 Patienten mit Pleuraguss, keine



Therapienotwendigkeit. 3 von 42 Patienten wiesen ein transientes dialysepflichtiges Nierenversagen auf. Es handelt sich um eine kleine Studie mit historischen Kontrollen. Kein Wirksamkeitsnachweis; wegen methodischer Mängel als nicht für den Nachweis eines Wirksamkeitsbelegs geeignet zu beurteilen.

**Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenue J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN.**

Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; 88 (11): 2512-9

Beaujard et al. berichtet 2000 über eine prospektive Phase-II-Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose gastrointestinaler Adenokarzinome. Es wird eine einmalige intraperitoneale hypertherme Chemotherapie mit Mitomycin C über 90 Minuten mit einer Einflusstemperatur von 46–49°C nach chirurgischer Resektion (max. Peritonektomie) durchgeführt. 83 Patienten, davon 27 mit kolorektalem Karzinom und 42 mit Magenkarzinom, werden eingeschlossen. Die Mortalität beträgt 3/8 (Lungenembolie, septischer Schock, Multiorganversagen). Die Morbidität 8/83 (2 Fälle von Ileus, 2 Peritonitis, 1 Infekt, 3 hämatologische Toxizität). Das mediane Überleben aller resektablen Patienten betrug bei Tumorknoten < 5mm nach Operation 16 Monate, bei Tumorknoten > 5mm nach Operation 6 Monate.

Die Autoren stufen die Arbeit als vielversprechend hinsichtlich der Ergebnisse für resektable Patienten mit kleinen Tumoren ein, die Anlass zu weiteren Forschung geben.

Der Unterausschuss bestätigt diese Ansicht und sieht ebenfalls keinen Wirksamkeitsnachweis als gegeben an.

**Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Kondoh K, Ohkubo H.**

Survival time and prevention of side effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C combined with surgery for patients with advanced gastric cancer. *Cancer Treat Res* 1996; 81: 169-76

Fujimoto berichtet 1996 über eine retrospektive Fallserie mit nicht randomisierter Kontrolle bei Patienten mit serosaüberschreitendem Magenkarzinom oder peritonealer Metastasierung eines Magenkarzinoms. Die Patienten erhalten entweder eine Resektion und 120-minütige peritoneale hypertherme Chemotherapie (IPHP) mit Mitomycin C bei einer Einflusstemperatur von 46,3°C (n=48) bzw. werden in der Kontrollgruppe ausschließlich rezeziert (n=52). Es wird über das 1-, 3-, und 5-Jahres-Überleben berichtet. Es beträgt mit hyperthermer Perfusion 81%, 45% bzw. 40%, ohne hypertherme Perfusion 49% bzw. 16%. Die Differenz ist hoch signifikant (p=0.0006).

Nach Ansicht der Autoren ist die angewandte Behandlung für fortgeschrittene Magenkarzinome damit als indiziert anzusehen.

Nach Ansicht des Unterausschusses liegt mangels randomisierter Kontrollgruppe kein echter Wirksamkeitsbeleg vor, das Procedere bleibt randomisiert zu prüfen.

**Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E, Sumida M, Ohkubo H.**

Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79 (5): 884-91

Fujimoto berichtet 1997 ein ganz ähnliches Kollektiv (siehe Fujimoto 1996), bei der ebenfalls als retrospektive Fallserie mit nicht randomisierter Kontrolle nur Patienten mit peritonealer Metastasierung eines Magenkarzinomes vorliegen. Die Intervention ist leicht abweichend, eine 120-minütige intraperitoneale hypertherme Chemotherapie (IHCP) mit Mitomycin C bei einer Temperatur von jetzt 44,5°C bei 48 Patienten. Die Kontrollgruppe erhielt eine alleinige Resektion und umfasste 18 Patienten. Die 1-, 3-, 5- und 8- Jahres-Überlebens-Raten waren mit hyperthermer Perfusion 54%, 41,5% 32% bzw. 25,4%, ohne hypertherme Perfusion 20%, 0%, 0% bzw. 0%. Die Differenz war wiederum hoch signifikant ( $p=0,0017$ ).

Nach Ansicht der Autoren effektive und praktikable Behandlungsmethode.

Der Unterausschuss stufte diese Arbeit mangels randomisierter Kontrollgruppe, als ungeeignet für einen echten Wirksamkeitsbeleg ein. Das Procedere bleibt weiterhin randomisiert zu prüfen.

**Hirose K, Katayama K, Iida A, Yamaguchi A, Nakagawara G, Umeda S, Kusaka Y.**

Efficacy of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: evaluation by multivariate regression analysis. *Oncology* 1999; 57 (2): 106-14

Hirose berichtet 1999 über eine retrospektive Fallserie mit nicht randomisierter historischer Kontrolle. Es wird die adjuvante Therapie zur Prophylaxe von und palliativer Therapie der Peritonealkarzinose beim Magenkarzinom geprüft. Prüfintervention ist die peritoneale Chemohyperthermie (CHPP) über 40 Minuten bei 42-43°C unter Zugabe von Cisplatin, Mitomycin C und VP 16 palliativ und adjuvant in gleicher Dosis. Die palliative Gruppe umfasst 17, die adjuvante Gruppe 15 Patienten. Die Kontrollgruppe wird lediglich operiert und umfasst 20 palliative bzw. 20 adjuvante Patienten. Das 5-Jahres-Überleben betrug adjuvant mit hyperthermer Perfusion 39%, ohne 17%. Die Rezidivrate betrug mit hyperthermer Perfusion 26%, ohne 42%. Die Durchführung einer peritonealen hyperthermen Chemoperfusion war jedoch in der multivariablen Analyse kein unabhängiger günstiger Prognosefaktor, hier war lediglich die komplette Resektion des peritonealen Befalls signifikant. In der palliativen Gruppe war das mediane Überleben mit Chemohyperthermie 11 Monate, ohne 6 Monate, diese Differenz war signifikant.

Nach Ansicht der Autoren dennoch kein Stellenwert in der palliativen Situation bei etablierten peritonealen Metastasen, der Stellenwert der adjuvanten Situation muss randomisiert geprüft werden.

Der Unterausschuss ist übereinstimmend ebenfalls der Ansicht, dass eine randomisierte Studie für den Wirksamkeitsnachweis erforderlich ist.

**Ikeguchi M, Saito H, Katano K, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N.**

Relationship between the long-term effects of intraperitoneal chemotherapy and the expression of p53 and p21 in patients with gastric carcinoma at stage IIIa and stage IIIb. *Int Surg* 1997; 82 (2): 170-4

Ikeguchi berichtet 1997 über prospektive Phase-I/II-Studie bei Patienten mit ([T3 oder T4] und [N1 oder N2]) Magenkarzinomen. Sie enthielten entweder peritoneale Chemohyperthermie/Resektion (n=21) oder systemische Standardchemotherapie/Resektion (n=45) und wurden nach der Expression von p21 und p53

stratifiziert. Es fand sich, dass die CHPP bei p21-positiven Tumoren signifikant bessere Ergebnisse lieferte, nicht jedoch bei p21-negativen Tumoren.

Die Autoren schlagen die Bestimmung von p21 in der präoperativen Biopsie zur Indikationsstellung zur CHPP vor. Diese Studie liefert einen interessanten Aspekt, jedoch keinen eigentlichen Wirksamkeitsbeleg.

**Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T.**

Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988; 61 (2): 232-7

Koga berichtet 1998 in einer Publikation über 2 Studien, wobei eine retrospektive Fallserie mit historischer Kontrolle (siehe Hamazoe, 1994) und eine prospektiv, randomisierte Serie aufgeführt werden. Es handelt sich überwiegend um Patienten mit Stadium II eines Magenkarzinoms, wenige Patienten mit Stadium III oder IV. Durchgeführt wird eine kontinuierliche, hypertherme peritoneale Perfusion mit Mitomycin C über 50 Minuten über 44°C Einflusstemperatur und Operation, Kontrollgruppe alleinige Operation. In der retrospektiven Studie sind 38 Patienten in der experimentellen und 55 in der Kontrollgruppe, in der prospektiven Studie 26 in der experimentellen und 21 in der Kontrollgruppe. Das 3-Jahres-Überleben war in der retrospektiven Studie signifikant verschieden (mit hyperthermer Perfusion 73,7%, ohne 52,7%.) In der prospektiven Studie hingegen war die Differenz von 83% mit und 67,3% ohne peritoneale, hypertherme Perfusion nicht signifikant. Kein Unterschied in den Toxizitäten.

Die Autoren schlussfolgern, dass die peritoneale Chemoperfusion eine einfache, sichere und leicht anwendbare Rezidivprophylaxe sei.

Nach Einschätzung des Unterausschusses leidet die randomisierte Studie an zu kleiner Patientenzahl und bleibt deshalb nicht signifikant. Deshalb ist trotz des Trends angesichts des negativen Ergebnisses der randomisierten Studie kein Wirksamkeitsbeleg erbracht.

**Kokubun M, Fujimoto S, Shrestha RD, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Takahashi M, Ohta M, Okui K.**

Intraperitoneal hyperthermic perfusion treatment for patients with gastric cancer and peritoneal implantation. *Reg Cancer Treat* 1991; 3 (6): 316-9

Kokubun berichtet 1991 über eine prospektive Phase-I/II-Studie, die mit historischen Kontrollen verglichen wird. Untersucht wird ein Kollektiv mit peritonealer Aussaat eines Magenkarzinoms, welche mit intraperitonealer hyperthermer Perfusion mittels Mitomycin C bei 43°C intraperitonealer Temperatur für 120 Minuten behandelt wird, zusätzlich wird eine Operation durchgeführt. Die Kontrollgruppe erhält Operation und Standardchemotherapie. Gruppengröße mit Hyperthermie n=20, ohne n=10. Stratifiziert wird nach Ausdehnung, wobei P1 als lokal begrenzter Befall des Peritoneums bei 9 Patienten vorliegt, hier beträgt das 1-Jahres bzw. 2-Jahres – Überleben mit hyperthermer Chemoperfusion 100% und ohne 0%. Bei ausgedehnterem Befall (PT2-3, n=11) beträgt das 1-Jahres-Überleben bzw. mediane Überleben mit hyperthermer Perfusion 67,5% bzw. 440 Tage, ohne diese Maßnahme 0% bzw. 125 Tage.

Die Autoren schließen, dass die Therapie insbesondere bei lokal begrenzter Ausdehnung wirksam sei.

Angesichts dieser viel zu kleinen Patientenzahl mit historischen Kontrollen ist auf diesem Wege jedoch kein Wirksamkeitsnachweis zu erbringen.

**Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR.**

Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000; 66 (6): 561-8

Loggie berichtet im Jahr 2000 über eine prospektive Phase-II-Studie, bei der Patienten mit Peritonalkarzinose verschiedener intraabdomineller Malignome ohne extraabdominelle Metastasen (insbesondere Leber oder Lunge) untersucht werden. Es wird eine einmalige intraperitoneale hypertherme Chemotherapie mit Mitomycin C 120 Minuten lang bei 40,5°C Einflusstemperatur kombiniert mit chirurgischer Resektion (max. Peritonektomie) durchgeführt. Es werden 84 Patienten eingeschlossen (38 Kolonkarzinome, 22 Appendix-, 19 Magenkarzinome, 5 andere gastrointestinale Karzinome. Die operative Mortalität betrug 5/84 (1 pulmonale Mitomycin C-Toxizität, 1 Fistel, 2 Infektionen, 1 Lungenembolie). An Komplikationen wurden 5% Fisteln, 5% Wundkomplikationen, 10% Nachbeatmung, 7% hämatologische Toxizität Grad III und 4% hämatologische Toxizität Grad IV beobachtet. Das mediane Überleben betrug 14,3 Monate nach einem Follow-up von 27,1 Monaten. Das Überleben nach 1, 2, 3, bzw. 4 Jahren betrug 59, 37, 32, bzw. 22%. Dabei war das Überleben positiv beeinflusst durch das Fehlen von Aszites und Erreichen einer R0/R1-Resektion. Es handelt sich bis dahin um die bisher größte prospektive Serie.

Vom Unterausschuss wird die Bewertung der Autoren geteilt, dass aggressive Chirurgie und hypertherme intraabdominelle Chemotherapie sicher und effektiv zu sein scheinen und diesen Patienten zusätzliche Perspektiven hinsichtlich des Langzeit-Überlebens eröffnen. Zusätzliche Studien sind vor breiterer Anwendung jedoch erforderlich.

**Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y, Masunaga S, Akuta K, Li YP, Koishi M, Mitsumori M, Okuno Y, Takahashi M, Abe M.**

Clinical experiences in the thermoradiotherapy for advanced gastric cancer. *Int J Hyperthermia* 1995; 11 (4): 501-10

Nagata berichtet 1995 über eine prospektive Phase-I/II-Studie bei Patienten mit Magenkarzinom mit Lokalrezidiv, Bauchwandmetastase, Peritonealkarzinose oder regionalen Lymphknotenmetastasen. Durchgeführt wird eine Radiotherapie von 50-72Gy + Hyperthermie, kapazitiv mittels Thermotron RF-8, über 40-50 Minuten 1x wöchentlich unmittelbar nach Strahlentherapie. Die Mittelwerte der minimalen, maximalen und mittleren Temperatur im Tumor betragen 41,1, 42,1 und 43,5°C, untersucht wurden 21 Patienten. Die Ansprechraten (CR + PR) betrug 88,9%, es wurde 1 CR, 13 PR, 2 NC und 0 PD beobachtet. Das 1-Jahres-Überleben war 39,1%.

Nach Ansicht der Autoren sind die Zahlen für eine gesicherte Aussage zu klein, jedoch ermutigend für die Durchführung weiterer Studien. Dieser Stellungnahme der Autoren schließt sich der Unterausschuss an.

**Samel S, Singal A, Becker H, Post S.**

Problems with intraoperative hyperthermic peritoneal chemotherapy for advanced gastric cancer.  
Eur J Surg Oncol 2000; 26 (3): 222-6

Samel berichtet im Jahr 2000 eine prospektive Phase-I/II-Studie bei Patienten mit serosapenetrierendem Magenkarzinom. Es werden 9 Patienten behandelt, sie erhalten eine intraoperative hypertherme peritoneale Chemotherapie mit Mitomycin C und Cisplatin bei 43,5°C intraabdominell über 120 Minuten mit nachfolgender OP. 6/9 Patienten haben schwere Komplikationen (Nierenversagen, Pankreatitis, Pankreasfisteln, Anastomosendehiszenz). Die 30-Tage-Mortalität betrug jedoch 0. 3/9 Patienten waren nach 12, 20 bzw. 24 Monaten noch am Leben, die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 29%. Es handelt sich um eine sehr kleine Serie, die die Lernkurve einer Einrichtung bei Implementation des Verfahrens beschreibt und nicht in Übereinstimmung mit der internationalen Literatur ist. Ein weiterer Kritikpunkt ist die viel zu kleine Patientenzahl.

**Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Glehen O, Sadeghi-Looyeh B, Bienvenu J, Panteix G, Garbit F, Grandclement E, Vignal J, Gilly FN.**

Intraperitoneal chemo-hyperthermia with mitomycin C for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Anticancer Res 1999; 19 (2B): 1375-82

Sayag-Beaujard beschrieb 1999 eine prospektive Phase-II-Studie bei Patienten mit Magenkarzinom und Peritonealkarzinose. Es erfolgt eine intraperitoneale Chemotherapie mit Mitomycin C von 90 Minuten Dauer bei einer Einflusstemperatur von 46-49°C + Operation im Sinne einer Peritoektomie, sofern eine Operation möglich ist (dies war bei 30/42 Patienten der Fall). Wenn nur kleine Tumorknoten (<5mm) verbleiben, war das 1-, 2-, 3-Jahresüberleben 80, 61 bzw. 41%. Bei großen Tumorknoten und/oder irresektablen Primärtumoren war das 6-Monats-Überleben 50% und das 1-Jahres-Überleben 10%.

Die Autoren schließen, dass das Verfahren für kleine Tumorknoten sicher und wirksam sei, hier jedoch randomisierte Studien erforderlich seien.

Dieser Ansicht schließt sich der Unterausschuss an.

**Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Fujita H, Bando E, Nishimura G, Miwa K, Endou Y, Tanaka M, Sasaki T.**

A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination.  
Hepatogastroenterology 1999; 46 (25): 601-9

Yonemura berichtet 1999 ein Vergleich von 4 historischen Serien bei Patienten mit Peritonealkarzinomatose mit Magenkarzinom. Die erste Serie erfuhr eine Chemohyperthermie als peritoneale Perfusion bei 51 Patienten. 15 Patienten erhielten eine Peritonektomie +CHPP, 13 systemische Chemotherapie und OP, 27 nur OP. Das Zwei-Jahres-Überleben betrug für die CHPP-Gruppe 17%, Peritonektomie + CHPP 46%, systemische Chemotherapie 0% und alleinige OP 0%. Die Autoren schließen, dass CHPP + Peritonektomie die beste Wahl darstellen. Nach Ansicht des Unterausschusses handelt es sich hier um eine Überinterpretation historischer Daten. Der Wirksamkeitsbeleg ist ohne randomisierten Nachweis hier nicht zu erbringen.

## Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche

### Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe

**Huang Y, Hagiwara A, Wang W, Su G, Qi X, Ma D, Fan Y.**

Local injection of M-CH combined with i.p. hyperthermic hypo-osmolar infusion is an effective therapy in advanced gastric cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13 (4): 431-5

Huang berichtet 2002 in seiner randomisierten Phase-II/III-Studie über die Sekundärprävention des lokalen peritonealen Rezidivs nach chirurgischer Therapie von Magenkarzinomen. Er führt eine intraperitoneale hypertherme hypoosmolare Infusion (IPHHOI) mit der Substanz Mitomycin C, gebunden an aktivierten Kohlenstoff (M-CH) durch. Die Kontrollgruppe wird nur operiert. Die experimentelle Gruppe hat 40, die Kontrollgruppe 39 Mitglieder. Auch diese Studie leidet an dem Mangel, dass keine präoperativ festgelegten Zielkriterien definiert bzw. berichtet werden. Untersucht wurden Muster und Ort des Rezidivs, Gesamtüberleben und postoperative Morbidität. Rezidive wurden bei 6 von 40 der Experimental- und 12 von 39 in der Kontrollgruppe beobachtet, dieser Unterschied war statistisch signifikant, ( $p=0,03$ ). In der Subgruppenanalyse fand sich ein signifikanter Vorteil der Experimentalgruppe bei Lymphknotenrezidiven (1/40 versus 5/39,  $p=0,025$ ) und der peritonealen Rezidive (1/40 versus 6/39,  $p=0,018$ ). Im Überleben fand sich beim 1- und 2-Jahres-Überleben der Experimentalgruppe eine Rate von 91,2 bzw. 72,1%, in der Kontrollgruppe von 78,9% bzw. 45,5%, der p-Wert betrug 0,0352. Die Morbidität in der Experimentalgruppe zeigte ein Anastomosenleck und eine Nahtinsuffizienz, in der Kontrollgruppe ebenfalls eine Nahtinsuffizienz.

Obwohl das Ergebnis dieser Studie eindeutig ist, kann sie für die Definition eines neuen Therapiestands als Standard aus folgenden Grund nicht als ausreichend angesehen werden:

Die Anzahl der Patienten ist zu klein. Hier ist eine Bestätigungsstudie erforderlich. Erforderliche methodische Angaben fehlen nahezu vollständig, so dass nicht klar ist, ob hier überhaupt eine konfirmatorische Statistik einer vordefinierten Hypothese durchgeführt worden ist. Schließlich ist auch praktisch eine Übertragung der Ergebnisse nicht möglich, da die verwendete Substanz kommerziell nicht verfügbar ist.

**Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Akiyama H, Takahashi M, Matsuda G.**

Lack of efficacy of prophylactic continuous hyperthermic peritoneal perfusion on subsequent peritoneal recurrence and survival in patients with advanced gastric cancer. *Surgery* 2002; 131 (5): 521-8

Kunisaki berichtet im Jahr 2002 über eine nicht randomisierte Phase-II-Studie bei Patienten mit Serosainvasivem Magenkarzinom. Von 641 Patienten mit Magenkarzinom im Zeitraum 4/1992 und 3/1999 wurden 124 eingeschlossen. 45 Patienten jünger als 65 Jahre und ohne Begleiterkrankung, die in die Teilnahme einwilligen, bildeten die Interventionsgruppe, die restlichen 79 Patienten die Kontrollgruppe.

Die experimentelle Therapie (P-CHPP) bestand in Gastrektomie plus intraoperativer peritonealer Perfusion mit 5-6l Perfusat enthalten 15mg Mitomycin C, 150mg

Cisplatin und 150mg Etoposid für 40 Minuten bei 42<sup>0</sup>C. Die Kontrollgruppe wurde ausschließlich gastrektomiert.

In der experimentellen Gruppe fanden sich signifikant häufiger Nierenversagen und Lungenversagen ( $p < 0,03$ ). Die Morbidität war aber insgesamt nicht unterschiedlich. Es fand sich keine signifikante Differenz des Überlebens zwischen den beiden Gruppen. Tod an Rezidiv wurde bei 49% der Hyperthermiegruppe 39% der Operationsgruppe gesehen, die Hyperthermie war ohne Einfluss auf die Verteilung der Rezidivlokalisierung.

Bei der Analyse der prognostischen Faktoren war nur das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, nicht jedoch die Lokalisation des Tumors, makroskopisches Erscheinungsbild, Durchmesser, Invasionsstiefe, histologischer Typ, Operationsmethode, Dissektionsausmass, Durchführung einer hyperthermen Chemoperfusion oder eine adjuvante Chemotherapie signifikant.

Die Autoren schließen, dass die P-CHPP als prophylaktische Therapie nicht effektiv sei. Der Einschätzung, dass die durchgeführte hypertherme Chemoperfusion als prophylaktische Therapie nicht effektiv sei, ist zuzustimmen.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

#### **Fu QG, Meng FD, Shen XD, Guo RX.**

Efficacy of intraperitoneal thermochemotherapy and immunotherapy in intraperitoneal recurrence after gastrointestinal cancer resection. World J Gastroenterol 2002; 8 (6): 1019-22

Fu berichtet im Jahr 2002 eine prospektiv randomisierte Therapiestudie der Phase II. Es werden 43 Magenkarzinompatienten der Stadien „T<sub>3</sub>II-T<sub>4</sub>III<sub>B</sub>“ (wörtliches Zitat) und 96 Patienten mit kolorektalem Karzinom der Dukes-Stadien B bis D im Zeitraum Januar 1996 bis Oktober 1998 eingeschlossen. Durchgeführt wird eine Untersuchung der prophylaktischen therapeutischen Wirksamkeit der intraperitonealen Interleukin-2 (IL-2)-Immuntherapie nach intraperitonealer Thermochemotherapie bei metastasierten und rezidierten Magen- und kolorektalen Karzinomen nach Operation. Die Kontrollgruppe (Gruppe I, n=65) erhält eine intraperitoneale Thermochemotherapie als Perfusion der Peritonealhöhle mit destilliertem Wasser von 43-45<sup>0</sup>C mit 5-FU in einer Konzentration von 0,5g/L und Mitomycin C in einer Konzentration von 8mg/L vor Bauchdeckenverschluss am Ende der Operation für eine Dauer von 1 Stunde. Systemische Chemotherapie beginnend 1 Monat postoperativ. Die Interventionsgruppe (Gruppe II, n=73) erhält dieselbe Therapie, zusätzlich wird ab dem 3 Tage IL-2 in einer Dosierung von 10 Millionen Einheiten in 500ml 0,9% NaCl intraperitoneal täglich 14 Tage gegeben. Die intraperitoneale Rezidivrate war signifikant verringert (9/73 vs. 19/65  $p=0,01$ ), die Rate der Lebermetastasen war signifikant verringert (IL 2: 8/73 vs. 11/65,  $p \leq 0,05$ ) schließlich war das 3-Jahres-Überleben signifikant verlängert, (IL 2: 48/73 vs. Kontrolle 31/65,  $p < 0,05$ ).

Die Autoren schließen, dass die Kombination von intraperitonealem IL-2 und Thermochemotherapie eine positive Rolle bei der Prävention intraperitonealer Rezidive bei Magen- und kolorektalem Karzinom spielt.

Der Unterausschuss stellt fest, dass es sich trotz des randomisierten Vergleichs um explorative Datenanalyse handelt, da kein primäres Zielkriterium definiert wurde.

Keinerlei Daten zu Ablauf und Struktur der Studie. Deshalb ist die Studie als randomisierte Phase-II-Studie, nicht jedoch als konfirmatorische Phase-III-Studie aufzufassen, jedenfalls ist ein Wirksamkeitsbeleg im Sinne des Prüfauftrages mit dieser Studie nicht möglich, da Hyperthermie in beiden Armen eingesetzt wurde und der Unterschied in der Gabe von IL-2 besteht.

**Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN.**

Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 799-806

Glehen berichtet im Jahr 2003 eine prospektive Phase II Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinomatose (n=56), davon 26 mit kolorektalen Karzinomen, 7 mit Ovarkarzinomen, 6 mit Magenkarzinom, 5 mit Mesotheliom, 7 mit Pseudomyxomen und 5 anderen Tumoren. Untersucht wurde die Verträglichkeit der Peritonektomie in Kombination mit intraperitonealer Hyperthermie (Mitomycin C und/oder Cisplatin bei einer Einflusstemperatur von 46 bis 48°C über 90 Minuten). Dabei werden die Daten für das Magenkarzinom nicht einzeln dargestellt. Das mittlere follow-up betrug 544 Tage, das 30-Monats-Überleben 54,2%. Ein signifikant besseres mittleres Überleben (558 vs. 360 Tage, p=0,006) und 2 Jahres-Überleben (79% vs. 44,7%, p=0,03) wurde für Patienten berichtet, bei denen RO/R1-Resektion (n=27) vs. R2-Resektion (n=29) durchgeführt werden konnte. Es trat ein Todesfall bei Sepsis bei massivem Leck einer kolorektalen Anastomose auf. 16 von 56 Patienten erfuhren relevante Morbidität: 6 intestinale Fisteln, 2 Fälle von prolongiertem Ileus, 2 Pleuraerguss, 1 Beckenabzeß, 1 Akutes respiratorisches Versagen (ARDS), 3 WHO-Grad-3-Leukopenie und eine passagere Niereninsuffizienz.

Die Autoren schlussfolgern, dass Peritonektomie und intraperitoneale, hypertherme Perfusion mit hoher aber akzeptabler Morbidität bei sorgfältig selektierten Patienten durchführbar sein und unerwartet hohe Langzeitüberlebensraten erzielen, insbesondere nach kompletter zytoreduktiver Chirurgie. Die Kombinationsbehandlung sei aber nach wie vor nicht standardisiert, sowohl hinsichtlich der Indikation als auch der Technik und der Patientenselektion.

Der Unterausschuss stuft die Studie als trotz positivem Trend ohne Wirksamkeitsbeleg ein.

**Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, Francois Y, Vignal J, Gilly FN.**

Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139 (1): 20-6

Glehen berichtet im Jahr 2004 über eine prospektive Phase-II-Studie bei Peritonealkarzinose nach Magenkarzinom. Von 200 Patienten erfüllten nur 49 die Einschlusskriterien und erhielten intraperitoneale Chemohyperthermie, teilweise wurde eine zytoreduktive Chirurgie bei 21 Patienten vorgeschaltet. Das Perfusat enthielt 10mg/l Mitomycin C in 4-6l. Die Dauer betrug 90 Minuten, die Temperatur des Zuflusses 46-48°C. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 99,6 Monaten (1-160) wurde ein medianes Gesamt-Überleben von 10,3 Monaten berichtet. Die multivariate Analyse berichtet als signifikante prognostische Faktoren



das Fehlen eines Aszites ( $p=0,04$ ) und das Erreichen einer möglichst vollständig operativen Zytoreduktion. Betrug die Zytoreduktion CCR-O (makroskopisch komplett) oder CCR-1 (Reste  $<5\text{mm}$ ), so betrug das Überleben 21,3 Monate, war die Resektion CCR-2 (Reste  $>5\text{mm}$ ), betrug das Überleben nur 6,1 Monate,  $p=0,01$ . 4 Patienten überlebten mehr als 5 Jahre.

Die Autoren schließen, dass aggressives Vorgehen aus kombinierter IPHC und zytoreduktiver Chirurgie bei Peritonealkarzinose nach Magenkarzinom effektiv sei. Bei geeigneten, hochselektierten Patienten mit gutem Allgemeinzustand, resektabler Primärtumor, resektabler Peritonealkarzinomatose könnten diese Therapien ein Langzeit-Überleben bewirken.

Der Unterausschuss stimmt mit dieser Einschätzung im Grundsatz überein, betont jedoch, dass trotz positivem Trend mangels Kontrollgruppe damit ein Wirksamkeitsbeleg noch nicht gegeben sei.

**Rossi CR, Pilati P, Mocellin S, Foletto M, Ori C, Innocente F, Nitti D, Lise M.**

Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. *Tumori* 2003; 2 (5 Suppl): S54-7

Rossi berichtet im Jahr 2003 eine vermutlich retrospektive Fallserie bei Patienten mit Peritonealkarzinose eines gastrointestinalem Adenokarzinoms. Es werden 13 Patienten untersucht, bei denen eine komplette zytoreduktive Chirurgie des befallenen Peritoneums und eine intraperitoneale, intraoperative, hypertherme zytostatische Chemotherapie mit Mitomycin C in einer Dosierung von  $3,3\text{mg}/\text{m}^2$  und Cisplatin in einer Dosierung von  $25\text{mg}/\text{m}^2$  über 90 Minuten bei einer mittleren intraperitonealen Temperatur von  $41,7^\circ\text{C}$  angewandt werden. Keine perioperative Mortalität, 8/13 Ileus, 2/13 mit systemischer Toxizität der Zytostase, 4/13 mit Pleuraerguss und 1 Sepsis. Medianes Überleben 15 Monate, medianes progressionsfreies Überleben 10 Monate.

Die Autoren schließen, dass die zytoreduktive Chirurgie gefolgt von intraperitonealer hyperthermer Chemotherapie vorteilhaft und von akzeptabler Toxizität und die Überlebensraten ermutigend sein.

Der Unterausschuss schließt sich prinzipiell dieser Bewertung an, verweist allerdings darauf, dass für diese sehr kleine Studie ein Wirksamkeitsbeleg nicht als erbracht angesehen werden kann.

### **HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Magenkarzinom erwähnen, wurden nicht identifiziert.

### **Leitlinien**

In keiner der identifizierten deutschen Leitlinien zum Magenkarzinom wurde die Hyperthermie erwähnt. In den internationalen Leitlinien fand sich weder in der niederländischen noch in der französischen Leitlinie zum Magenkarzinom eine Erwähnung der Hyperthermie. Lediglich in der Zusammenfassung des Centers for Reviews an Dissemination findet sich ein Hinweis auf japanische Erfolge mit dem

Verfahren der intraperitonealen Chemotherapie, ohne allerdings hierbei das Verfahren der Hyperthermie konkret anzusprechen.

#### **Deutschland:**

##### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.**

Magenkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002,

##### **Heiss M. M., Becker K., Böttcher K., Bumm R., Dittler H. J., Fink U., Janetschek P., Roder J.D., Sander R., Siewert J. R., Weber B.**

Magenkarzinome. Tumorzentren München, 2001

##### **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Magenkarzinom. 2. Auflage 2001

#### **International:**

##### **Centre for Reviews and Dissemination (CRD).**

Management of upper gastro-intestinal cancers.

##### **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).**

Maagcarcinoom - Gastric Cancer - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2001,

##### **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).**

Gastric cancer (in development). Paris: FNCLCC. 2004

### **Stellungnahmen**

Die Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. nennt die Indikation Magenkarzinom bei der Beantwortung des Fragenkataloges zur lokoregionalen Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie ohne Nennung von Literatur.

Durch die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH), Universitätsklinikum Humboldt-Universität zu Berlin, wurden Übersichtsarbeiten beigefügt, in denen Magenkarzinome thematisiert wurden (mit Verweis auf Hamzoe et al., 1994 und Shchepotin et al., 1994). Diese Publikationen wurden jeweils einer ausführlichen Einzelbewertung unterzogen.

Die übrigen Stellungnahmen erwähnen die Indikation Magenkarzinom nicht.

#### **8.5.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Magenkarzinom**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim Magenkarzinom**

Derzeit ist der Stellenwert der Hyperthermie beim Magenkarzinom im Vergleich zu Standardtherapien, wie Operation, Bestrahlung und Chemotherapie noch unklar.

Generell sind bei allen Formen und Modifikationen der Hyperthermiebehandlung beim Magenkarzinom therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nicht belegt.

Es gibt lediglich Hinweise für einen möglichen therapeutischen Nutzen der prophylaktischen hyperthermen intraperitonealen intraoperativen Chemoperfusion beim Magenkarzinom im TNM-Stadium T3 mit fehlender oder geringer Lymphknotenbeteiligung und für die therapeutische Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie aus maximaler zytoreduktiver Chirurgie ("Peritonektomie") und hyperthermer intraperitonealer intraoperativer Chemoperfusion bei manifester Peritonealkarzinose. Diese maximal aggressiven Therapiekonzepte können jedoch nicht ambulant durchgeführt werden, beide Therapieformen sind darüber hinaus auch hinsichtlich Indikationsstellung, Patientenselektion und Therapiedurchführung bisher noch nicht ausreichend standardisiert.

Hyperthermiebehandlung beim Magenkarzinom ist daher weiterhin eine experimentelle Therapie. Erprobungen sollten deshalb in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## **8.6 Indikation Maligne Beckentumoren**

### **8.6.1 Hintergrund**

#### **Vorbemerkung**

Der Begriff maligne Beckentumore umfasst eine Sammelkategorie verschiedener Einzelindikationen. In dieser Kategorie, die sich in der Versorgungsrealität entwickelt hat und teilweise in der Literatur so widerspiegelt, wurden Daten zu fortgeschrittenen primären oder rezidierten Tumoren im Becken ausgewertet, die von den verschiedenen hier lokalisierten Organen ausgehen. Die Besonderheit dieser Tumore ergibt sich aus ihrer Lage und ihrer engen räumlichen Beziehung zu Risikoorganen. Daher sind für die hier immer palliative Therapieentscheidung primär Lokalisation, Ausdehnung und Vorbehandlung und weniger die Histologie ausschlaggebend.

An Einzelindikationen wurden separat bearbeitet (siehe auch entsprechende Kapitel):

- Keimzelltumoren (Kapitel 8.3)
- Maligne Blasentumore (Kapitel 8.7)
- Maligne Ovarialtumore (Kapitel 8.12)
- Prostatakarzinom (Kapitel 8.17)
- Rektumkarzinom (Kapitel 8.18)
- Weichteiltumore (Kapitel 8.19)
- Zervixkarzinom des Uterus (Kapitel 8.20).

### **8.6.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Maligne Beckentumoren**

#### **Literaturrecherche und – auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 55 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Hiervon wurde eine Studie einer ausführlichen Auswertung und drei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 24 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurde keine Studie einer Bewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.13.1).

#### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

Eine ergänzend durchgeführte Literaturrecherche zum Thema Hyperthermie bei Beckentumoren generell - ohne Berücksichtigung der separat bearbeiteten einzelnen Tumorindikationen - ergab keine Therapie-Evaluationsstudien, in denen eine

alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen etablierten Behandlungsverfahren bei Beckentumoren generell verglichen wurde. Eine genuine Wirksamkeit von Hyperthermieverfahren bei dieser Indikation wurde in der wissenschaftlichen Literatur bisher nicht untersucht. Hyperthermieverfahren wurden bei Beckentumoren lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Maßnahmen evaluiert, teilweise im Rahmen komplexer Therapieschemata (z.B. Kombination mit prä- und/oder postoperativer Strahlen- oder Chemotherapie, zytoreduktiver Chirurgie).

### **Ausführliche Einzelauswertungen von Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Eine ausführliche Einzelauswertung wurde angefertigt von einer prospektiven Studie mit randomisierter Vergleichsgruppe mit einem Hyperthermie-Verfahren als additiver Therapiebedingung (s. auch Auswertebogen im Anhang).

#### **Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H, Fu K, and Moros E.**

Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (5): 1097-104.

Die randomisierte, kontrollierte klinische Studie (1/86 – 6/92) von Emami et al. wurde an Pat. mit persistierenden oder rezidivierenden Tumoren nach vorangegangener Radiatio und/oder Chirurgie durchgeführt. Fragestellung waren Tumorregression/-kontrolle durch interstitielle Thermoradiotherapie (ITRT) vs. alleinige interstitielle Radiotherapie (IRT) und ein Vergleich der Komplikationsraten. 184 Pat. wurden eingeschlossen, 173 waren auswertbar: 87 im IRT- und 86 im ITRT-Arm. Die größten Gruppen waren Kopf-Hals- (40 bzw. 46%) und Beckentumoren (42 bzw. 43%). Methoden: *Hyperthermie* (Mikrowellen oder Radiofrequenz,  $\geq 43^{\circ}\text{C}$  über 60min), 1 oder 2 Sitzungen, vor oder vor und nach Implantation der Strahlenquelle. *Radiatio (IRT)*: Afterloading mit  $^{192}\text{Iridium}$ -Seeds oder Draht. Dosis abhängig von früherer Radiatio. Ergebnisse: Kein statistisch signifikanter Unterschied zw. beiden Armen (IRT vs. ITRT) hinsichtlich eines Endpunktes: CR 53 vs. 55%, CR bei persistierenden Tumoren 69 vs. 63%, bei Rezidiven 40 vs. 48%. 2-Jahres-Überlebensrate 34 vs. 35%, Gesamtüberleben nach 2 Jahren 29 vs. 36%, mediane Überlebenszeiten 13,9 vs. 12,9 Monate. Lokale Tumorkontrolle nach 2 Jahren 37 vs. 43% ( $p=0,64$ ). Kein Unterschied hinsichtlich Tumorlokalisierung oder -größe ( $\geq$  oder  $<4\text{cm}$ ). Beckentumore: CR 57% (21) vs. 60% (23) Pat., PR 8% (3) vs. 10% (4). *Toxizität*: Grad 3 und 4 akut ( $<90$  Tage) 12 vs. 22%, spät ( $> 90$  Tage) 15 vs. 20% (nicht signifikant).

Die Autoren selbst kamen zu dem Fazit, Hyperthermie zusätzlich zur interstitiellen Radiatio habe keinen größeren Nutzen als Radiatio allein erbracht. Allerdings habe nur 1/86 Pat. Hyperthermie entsprechend den Qualitätskriterien erhalten. Der Nutzen von Hyperthermie zusätzlich zu Radiatio müsse erst in angemessenen randomisierten prospektiven Studien belegt werden, nach wesentlichen technischen Verbesserungen der Hyperthermieanwendung und Dosimetrie.

Fazit des Unterausschusses: Der Schlussfolgerung der Autoren ist zuzustimmen. Ein Nutzen der interstitiellen Thermoradiotherapie im Vergleich zur alleinigen interstitiellen Radiatio für Patienten mit persistierenden oder rezidivierten Tumoren, insbesondere auch im Beckenbereich, konnte nicht nachgewiesen werden.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Eine Kurzauswertung erfolgte bei Studien nachgeordneter Evidenzstufe (3 offene klinische Studien), um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Hyperthermie kam hier als regionale Tiefenhyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie (externer fraktionierter Radiatio oder Brachytherapie) bzw. als hypertherme Zytostatikaperfusion zum Einsatz. Bei diesen Studien war keine Kontrollgruppe bzw. keine adäquate Vergleichsbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung mit additiver Hyperthermie zuzuordnen. Aufgrund dieser methodischen Mängel konnte keine dieser Studien zu einer validen Beurteilung der Wirksamkeit beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei Beckentumoren finden sich nachfolgend.

**Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, Gianarelli D, Botti C, Cosimelle M, Tedesco M, Principi F, Laurenzi L, Cavaliere R:**

Treatment of Peritoneal carcinomatosis With Intent to Cure. *J. Surg. Oncol*, 2000; 74: 41-44.

**Patienten:** Zwischen 4/1995 und 1/1999 wurden 40 aufeinanderfolgende Patienten mit fortgeschrittener Peritonealkarzinose bei Tumoren niedrigen Malignitätsgrades behandelt. Primärtumoren: Zystadenokarzinom des Ovars (20), schleimbildendes Adenokarzinom des Kolon (14), malignes Mesotheliom (4), Appendixkarzinom (2). 75% der Ovarialkarzinome waren im Stadium FIGO III C oder IV. Der mediane Shugarbaker-Index für Peritonealkarzinose war 16, was über dem Wert für eine kurative Möglichkeit beim Kolonkarzinom liegt. Präoperativ hatten 16 Pat. Symptome einer intestinalen Okklusion, 9 hatten Aszites. Alle waren wegen Peritonealkarzinose vorbehandelt (OP und/oder Chemotherapie) und sprachen auf konventionelle Therapie nicht mehr an.

**Methodik:** Bei allen Pat. totale Peritonektomie nach Shugarbaker, anschließend vor Anlage der intestinalen Anastomosen hypertherme Perfusion (IHCP) des gesamten Becken- und Bauchraumes mit Zytostatikallösung über 90min bei 41,5-42,5°C. Sobald 41,5°C erreicht waren, wurden bei Kolon- und Appendix-Ca als Primärtumor Mitomycin C (3,3mg/m<sup>2</sup>/l) und Cisplatin (25mg/m<sup>2</sup>/l), bei Ovarial-Ca nur Cisplatin der Perfusionslösung beigegeben. - Frühzeitige regionale Chemotherapie, wenn der Zustand des Pat. eine längere OP-Dauer nicht zuließ und IHCP nicht durchgeführt werden konnte. 24h postoperativ über den Drain Infusion körperwarmer 1,5% Dextroselösung, alle 6 Stunden intraperitoneale Lavage; 5 Tage alle 24h 5-FU (13,5mg/kg) und Lederfolin (125 mg/m<sup>2</sup>) bei primärem Kolon-/Appendix-Ca oder Cisplatin (25mg/m<sup>2</sup>) bei Ovarial-Ca zugegeben. Falls lokoregionale Chemotherapie nicht möglich war, erfolgte systemische Chemotherapie.

**Ergebnisse:** Lokoregionäre Chemotherapie bei 75% der Pat. (Anstieg von 33% zu Beginn der Studie auf 90%). Medianes Follow-up 20 Monate; 2-Jahres-Überlebensrate 61% mit einem medianen Überleben von 30 Monaten. 2-J-ÜR bei Ovarialkarzinomen 50,3% (medianes ÜL 25 Monate), bei kolorektalem Karzinom 63,5 Monate [Lt. Angaben Überlebensrate von Pat. mit fortgeschrittener

Peritonealkarzinose 15% nach 6 Monaten]. Kein Unterschied hinsichtlich IHCP und post-OP intraperitonealer Chemotherapie.

Am Ende einer Lernkurve betrug die OP-Dauer 10h (6-15).

Bei 2 Pat. keine vollständige Peritonektomie wegen intraoperativer Komplikationen (Herz-Kreislaufversagen). Die Mortalitätsrate fiel von 12% während der ersten 18 Monate auf 5% ab. Größere postoperative Komplikationen in 35% (Dünndarm-, Blasenscheidenfistel, Anastomosenleck, Abszeß, Blutung, intestinale Nekrose, ARDS), Re-Operationsrate 43%. Keine Korrelation zwischen der Komplikationsrate und der lokoregionären Chemotherapie. OP-Dauer war einer der wichtigsten prädiktiven Faktoren.

Fazit der Autoren: Bei weiterhin sehr hoher Komplikationsrate seien angemessene Auswahlkriterien für Patienten entscheidend hinsichtlich chirurgischem Risiko und postoperativen Ergebnissen. Diese kombinierte Behandlung sollte daher auf kontrollierte klinische Studien und qualifizierte Zentren beschränkt bleiben.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (IHCP) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Nishimura Y, Hiraoka M, Jo S, Akuta K, Nagata Y, Masunaga S, Takahashi M, Abe M.:**

Radio-frequency (RF) capacitive hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of abdominal and pelvic deep-seated tumors. *Radiotherapy and Oncology*. 1989; 16:139-149.

Retrospektive Auswertung einer kombinierten Behandlung von 33 Pat. mit tief gelegenen abdominellen/Beckentumoren mit kapazitiver Radiofrequenz(RF)-Hyperthermie und Radiatio.

Einschlusskriterien: > 3 Hyperthermiesitzungen in Kombination mit konventioneller Radiatio, häufige und angemessene Thermometrie. Zielkriterien: Temperaturparameter, Ansprechen der Tumore

Patienten: 3/83-8/87 wurden 50 Pat. mit fortgeschrittenen Tumoren in Becken oder Abdomen, bei denen man kein Ansprechen auf Standard-Radiatio erwartete, in die Studie eingeschlossen. Je 8 Pat. wurden nicht ausgewertet, weil die angestrebte Temperatur oder Zahl der Hyperthermien nicht erreicht wurde, und 2 Pat. mit Zervix-Ca wegen intrakavitärer Radiatio. 7/33 Tumore waren neu entdeckt, 22 Lokalrezidive diverser Primärtumoren (14x Kolorektum, 2 Sarkome, je 1x Blase, Ovar, Uterus, Prostata, Gallenblase, Magen), 4 Metastasen (Blase, Leber, Kolon, Magen). 24 Tumore waren Adenokarzinome. 16 Pat. hatten Fernmetastasen. Die meisten Tumore waren „bulky disease“, mittleres Volumen 238 cm<sup>3</sup>. 28 T. lagen tiefer als 7 cm.

Methoden: *Hyperthermie*: 8 MHz RF-Gerät, invasive Temperaturmessung mit 1-2 Kathetern. 5 Pat. erhielten Hyperthermie 2x/Woche, 28 Pat. 1x/Woche. Ziel:  $\geq 5$  Sitzungen, Temperatur  $>42^{\circ}\text{C}$  für 30min. Da dies in den meisten Fällen nicht erreicht wurde, erhielten die Pat. Hyperthermie über 40-60min mit der maximal tolerierten RF-Power. Im Mittel erfolgten 6,4 Hyperthermiebehandlungen (3-14).

*Radiatio*: 10MV Linearbeschleuniger bei 29 Tumoren, Kobalt 60-Quelle bei 4, meist 40-50Gy auf den Tumor + 2-3cm Sicherheitsrand, 10-20Gy Boost. In 31 Fällen konventionelle fraktionierte Radiatio (1,6-2Gy/Tag, 5x/Woche), Gesamtdosis 36-70Gy. 2x Fraktionen à 4Gy, Gesamtdosis 20 bzw. 40Gy. Vergleich der verschiedenen Regime über TDF-Faktoren (time, dose, fractionation).

Therapiekontrolle: CT-Scans 1-8 Wochen nach Behandlung bei 30 Pat., Wiederholung alle 2-3 Monate bei 16 Pat., Zystoskopie bei den 2 Blasen Tumoren.

Ergebnisse: Temperaturparameter: 103/198 (52%) Hyperthermiesitzungen waren „effektiv“, d.h. Temperatur >42°C wurde erreicht und über 20min hinaus aufrecht erhalten. In 10 Sitzungen (5%) konnte die Hyperthermie nicht über 30min fortgeführt werden wg. akuter Toxizität (lokaler Schmerz, generelle Müdigkeit).

Ansprechen: CR 4/33, 7 PRa (80-99% Regression), 7 PRb (50-79% Regression), 15 NR (<50% Regression). Das Ansprechen war mit Temperaturparametern korreliert: Mit einer mittleren Temperatur > 42°C oder > 3 effektiven Hyperthermien behandelte Tumoren erreichten signifikant höhere Ansprechraten. Gesamtstrahlendosis der meisten Responder betrug 60-70Gy.

Fazit der Autoren: Sowohl eine definierte Strahlendosis als auch eine therapeutische intratumorale Temperatur seien erforderlich, um bei tief gelegenen Tumoren mit Thermoradiotherapie eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Rafila S, Parikh K, Tchelebi M, Yussef E, Selim H, Bishay S.**

Recurrent Tumors of the Head and Neck, Pelvis, and Chest Wall: Treatment with Hyperthermia and Brachytherapy. *Radiology* 1989; 172: 845-850.

Phase II-Studie zur Machbarkeit und Wirksamkeit einer Brachythermotherapie. Retrospektive Auswertung der Ergebnisse und Technik der ersten 46 Tumore, die zwischen 1986 und 1988 in der Institution damit behandelt wurden.

Patienten: 38 Pat. mit 46 histologisch gesicherten Rezidivtumoren in Becken (18 T/16 Pat.), Kopf-Hals-Bereich (20 T/14 Pat.), Thoraxwand (7 Pat.) nach Standardtherapie (inkl. hochdosierter Radiatio und Operation, z.T. Chemotherapie). Ausschlusskriterien: Nachweis relevanter Metastasierung, Karnofsky-Index < 60.

16 Pat. mit 18 Tumoren im Becken: 10 Rezidive von Rektumkarzinomen, 4 Rezidive in der Vagina (2x Primärtumor der Vulva, je 1x in Zervix oder Endometrium), je 1 Blasen-Ca bzw. Lymphknotenmetastasen in der Leiste. Die Läsionen waren sehr groß, reichten vom Damm bis zum 2. Steißbeinsegment, infiltrierten oft beide Seiten d. Beckens. Volumen d. infiltrierten Gewebes 20–450cm<sup>3</sup>, im Mittel 104cm<sup>3</sup>.

Methoden: *Brachytherapie* mit Iridium 192-markierten Bändern via Plastikkatheter. Strahlendosis 20-60Gy, abhängig von früherer Strahlendosis und Gewebetoleranz (Fibrose, Strahlen-/OP-Folgen). 18 Pat. erhielten eingeschränkte externe Radiatio bis max. 4 Wochen vor Thermobrachytherapie.



*Hyperthermie* mit koaxialen Mikrowellenantennen (251-915MHz), Zieltemperatur 42,5°C über 1h. Tumore mit einem Durchmesser >5cm wurden in 5cm-Abschnitten behandelt. Eine 2. Hyperthermiesitzung erfolgte am Ende der geplanten Brachytherapieserie mit identischer Technik, Temperatur und Dauer. Invasive Thermometrie über Katheter; Analyse von >58 000 Meßwerten (durchschnittlich 960 Punkte/Fall); Auswertung in 4 Temperaturkategorien (<40°C, <41°C, <42°C, >42°C).

Ergebnisse bei den Beckentumoren: Mediane Strahlendosis 44 Gy (3-60), in 15/17 evaluierten Fällen erreichte Temperatur >42°C. 18 behandelte Fälle: 4 nicht auswertbar, 8 x CR, 5 x PR, 1 x Progression.

*Alle Tumore:* CR-Rate insgesamt: 54% bei 35 auswertbaren Fällen, nur geringe Unterschiede zw. d. Gruppen. Erhebliche Inhomogenität der Temperaturverteilung. Aussagekräftigster prognostischer Parameter war die applizierte Strahlendosis: 18/22 (78%) mit Dosis > 60Gy erreichten CR vs. 1/13 (8%) mit niedrigerer Dosis. Einfluss des Tumolvolumens abhängig von der Lokalisation, günstig Brustwand und Becken: CR in 8/11 (73%) bei 100 cm<sup>3</sup> vs. 2/8 (25%) bei größerer Tumorlast.

Komplikationen, wesentlich für den langfristigen Verlauf: langsamer Heilungsprozeß bei Gewebeverlust durch Tumorregression, Ulzerationen über Monate (lt. Literatur in 21-25%).

Fazit der Autoren: Der die Wirksamkeit der Bestrahlung von Tumoren steigernde Effekt der Hyperthermie sollte früher im Krankheitsverlauf eingesetzt werden, wenn die Toleranz des Gewebes und seine Erholungsfähigkeit noch besser seien.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

### **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung oder eine Kurzauswertung.

### **HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Beckentumoren erwähnen, wurden nicht identifiziert.

### **Leitlinien**

Leitlinien generell zu Beckentumoren konnten nicht identifiziert werden. Hier sei auf die Einzelindikationen verwiesen.

- Keimzelltumoren (Kapitel 8.3)
- Maligne Blasen Tumore (Kapitel 8.7)
- Maligne Ovarialtumore (Kapitel 8.12)
- Prostatakarzinom (Kapitel 8.17)
- Rektumkarzinom (Kapitel 8.18)

- Weichteiltumore (Kapitel 8.19)
- Zervixkarzinom des Uterus (Kapitel 8.20)

## **Stellungnahmen**

In den eingegangenen Stellungnahmen werden als Indikationen Tumore einzelner im Becken gelegener Organe genannt. Diese werden indikationsbezogen ausführlich dargestellt.

### **8.6.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Maligne Beckentumoren**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen Beckentumoren**

In dieser Kategorie, die sich in der Versorgungsrealität entwickelt hat und in der Literatur so widerspiegelt, wurden Daten zu fortgeschrittenen primären oder rezidierten Tumoren im Becken ausgewertet, die von den verschiedenen hier lokalisierten Organen ausgehen. Die Besonderheit dieser Tumore ergibt sich aus ihrer Lage und ihrer engen räumlichen Beziehung zu Risikoorganen. Daher sind für die hier immer palliative Therapieentscheidung primär Lokalisation, Ausdehnung und Vorbehandlung und weniger die Histologie ausschlaggebend.

Bei malignen Beckentumoren (zu malignen Tumoren von Ovar, Zervix, Rektum, Harnblase, Prostata sowie Keimzelltumoren und Sarkomen, (siehe auch Einzelindikationen) ist der Stellenwert der Hyperthermie im Vergleich zur Standardtherapie des jeweiligen Tumors nicht geklärt.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung. Keine der verschiedenen Modifikationen der Hyperthermie ist bisher ausreichend standardisiert. Auch zu Verträglichkeit bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermie-Verfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen getroffen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung bei malignen Beckentumoren sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.7 Indikation Maligne Blasentumoren

### 8.7.1 Hintergrund

#### Epidemiologie

Ungefähr 3% aller bösartigen Tumoren sind Harnblasenkarzinome; ca. 3,5% aller Krebstodesfälle sind auf Harnblasenkarzinome zurückzuführen. Harnblasenkarzinome sind nach dem Prostatakrebs der zweithäufigste urologische Tumor. Männer sind ca. 3 bis 4-mal häufiger betroffen als Frauen. Harnblasenkarzinome treten gehäuft zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr auf, mit einem Maximum um das 65. Lebensjahr.

Hinsichtlich der *Prävalenz* kommen ca. 30 Fälle mit Harnblasenkarzinomen auf 100.000 Einwohner; hinsichtlich der *Inzidenz* werden in Deutschland jährlich ca. 15.500 Neuerkrankungen beobachtet. Die Inzidenz ist langsam steigend mit ca. 1% Zunahme pro Jahr. Jedes Jahr sterben in Deutschland ca. 6.000 Menschen an Blasenkrebs.

Für Harnblasenkarzinome konnte keine familiäre Häufung nachgewiesen werden. Es sind jedoch einige bedeutsame Risikofaktoren bekannt, hierzu zählt insbesondere das *Rauchen*; bei einem täglichen Konsum von 20 und mehr Zigaretten liegt das Risiko, an einem Blasenkarzinom zu erkranken, zwischen 2,5 bis 5-fach höher als bei Nichtrauchern. Bei ca. 50% aller bei Männern sowie ca. 25% aller bei Frauen aufgetretenen Blasenkrebsfällen ist Zigarettenkonsum ursächlich beteiligt.

Einen weiteren Risikofaktor stellen *berufliche Expositionen* dar. Hier handelt es sich um Arbeiter in der Farbstoff- und Chemikalienindustrie, Maler, Färber, Lackierer oder Friseure, welche aromatischen Aminen (z.B. 4-Amino-Biphenyl, 2-Naphtylamin) ausgesetzt sind; diese Stoffe gelten als humankarzinogen mit einer Latenzzeit von ca. 20–40 Jahren. Der Gesamtanteil der mit beruflichen Expositionen assoziierten Blasenkrebsfälle wird auf ca. 15% geschätzt.

Ein weiterer bekannter Risikofaktor ist die Behandlung mit bestimmten *Medikamenten* wie z.B. Cyclophosphamid oder Phenacetin. Eine *chronische Blasenentzündung*, insbesondere eine *Bilharziose*, wie sie durch *Schistosoma haematobium* hervorgerufen werden kann, stellt – ggf. in Kombination mit einer Infektion mit humanen Papillomviren – einen bedeutsamen Risikofaktor für eine Blasenkrebskrankung dar. Auf die Bilharziose sind hohe Erkrankungsraten mit Pflasterzellkarzinomen in (Nord-)Afrika zurückzuführen: in Ägypten sind 30% aller Krebserkrankungen bei Männern Blasenkarzinome. Einen weiteren bekannten Risikofaktor für ein Plattenepithelkarzinom stellt das langjährige Tragen von *Harnblasenkathetern* dar.

#### Histopathologie

Bei Blasentumoren werden entsprechend der üblichen Systematik benigne und maligne Neubildungen unterschieden. Bei den *benignen Neubildungen* handelt es sich zum einen um seltene adenomatoide Neubildungen und Adenome, zum

anderen um benigne Papillome. Benigne Papillome weisen eine hohe Rezidivneigung auf und neigen zur malignen Entartung.

Unter den *malignen Blasentumoren* steht das Urothelkarzinom der Blase mit ca. 90 - 95% der Fälle an erster Stelle. Es handelt sich in der Regel um exophytisch wachsende papilläre Tumoren mit gleichzeitiger Infiltration der Implantationsbasis in die Blasenwand; hierbei ist der Malignitätsgrad abhängig vom Ausmaß der Infiltration.

Pflasterzellkarzinome sind mit ca. 3-6% die zweithäufigsten bösartigen Blasen-tumoren. Es handelt sich um primär solide, infiltrativ wachsende Tumoren mit breiter Implantationsbasis. Adenokarzinome machen ungefähr 1-2% der bösartigen Blasen-tumoren aus; sie sind häufiger bei Frauen und gelten als mögliche Langzeitfolge von Blasenektrophien. Bei den seltenen Sarkomen der Blase sind überwiegend Kinder betroffen. Blasenmetastasen anderer malignen Tumoren gehen häufig von Magen-, Mamma- und Bronchialkarzinomen sowie von malignen Melanomen aus. Lymphogene Metastasen können von Zervix-, Rektum- und Sigmatumoren; Implantationsmetastasen von Nierenbecken- und Harnleitertumoren herrühren.

### Stadieneinteilung

Blasenkarzinome werden analog zu anderen Tumorerkrankungen nach dem UICC (p)TNM-System eingeteilt (siehe hierzu Tab. 14). Dabei ist eine grobe Unterscheidung zwischen oberflächlichen Blasenkarzinomen (ca. 70 bis 75%) und muskelinvasiv wachsenden Blasenkarzinomen (ca. 25 bis 30%) sinnvoll. Bei bis zu 5% der Patienten liegt bei der Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms schon eine Metastasierung vor.

Tabelle 14 Tumorstadien-Klassifikation nach (p)TNM

#### T-Stadien

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt auf Primärtumor
- Ta Nichtinvasives papilläres Karzinom
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltrierte subepitheliales Bindegewebe
  - T1a Infiltration der Lamina propria oberhalb der Muscularis mucosae
  - T1b Infiltration der Lamina muscularis mucosae
  - T1c Infiltration über die Lamina muscularis mucosae hinaus
- T2 Tumor infiltrierte Muskulatur
  - T2a Tumor infiltrierte oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
  - T2b Tumor infiltrierte äußere Muskulatur (äußere Hälfte)
- T3 Tumor infiltrierte perivesikales Fettgewebe
  - T3a Mikroskopisch

– T3b Makroskopisch

T4 Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina oder Becken- oder Bauchwand

– T4a Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina

– T4b Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand

### **N-Stadien**

Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Metastase in solitärem Lymphknoten, 2cm oder weniger in größter Ausdehnung

N2 Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5cm in größter Ausdehnung, oder in multiplen Lymphknoten, keine mehr als 5cm in größter Ausdehnung

N3 Metastasen in Lymphknoten, mehr als 5cm in größter Ausdehnung

### **M-Stadien**

Mx Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Tabelle 15 Grading des Blasenkarzinoms

### Grading

Gx Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 Gut differenziert

G2 Mäßig differenziert

G3 Schlecht differenziert

G4 Undifferenziert

Beim *Tumor-Stadium* Ta handelt es sich um ein an seiner Basis nicht invasiv wachsendes papilläres Karzinom, beim Tis um ein Carcinoma in situ, d.h. um eine flache intraepitheliale Läsion mit Zeichen der Entdifferenzierung und in der Regel hohem Malignitätsgrad. Im Stadium T1 infiltriert der Tumor das subepitheliale Bindegewebe, ab dem Stadium T2 die Blasenmuskulatur. Im Stadium T3 wird darüber hinaus das perivesikale Fettgewebe infiltriert, im Stadium T4 außerdem benachbarte Organe wie Prostata, Uterus oder Vagina bzw. Becken- oder Bauchwand. Mapping-Studien haben gezeigt, daß bei lokalinvasiven Harnblasenkarzinomen maligne und präkanzeröse Veränderungen fast im gesamten Urothel der Blase vorliegen können.

Blasenkarzinome metastasieren sowohl lymphogen als auch hämatogen. Die *N-Klassifikation* gibt an, ob Lymphknotenmetastasen vorhanden sind. Hierbei werden nach Größe und ggf. Multilokalität drei Stadien der Lymphknotenmetastasierung

unterschieden. Eine hämatogene Metastasierung (*M-Stadien*) wird in Leber, Lunge und Knochen, außerdem in Gehirn, Schilddrüse und Nebennieren beobachtet.

Von großer prognostischer Bedeutung ist das *Grading*, d.h. der histopathologische Differenzierungsgrad der Blasenkarzinome: Je schlechter differenziert das Tumorgewebe ist, desto schlechter ist auch die Prognose.

Der Zusatz "p" zeigt an, dass die Tumorklassifikation auf einer postoperativ vorgenommenen histologischen Überprüfung beruht.

Wichtige prognostische Faktoren bezüglich Tumorprogression und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs stellen das (p)TNM-Stadium der Erkrankung zum Therapiezeitpunkt (Infiltrationsgrad, Grading und Metastasierung) sowie der histologische Tumortyp dar. Ferner ist wichtig, ob es sich um einen solitären Tumor handelt, oder ob an mehreren Stellen in der Blase Tumorgewebe nachweisbar ist (Multilokalität). Auch der Durchmesser des Tumors ist von Bedeutung. Zur Prognose der künftigen Rezidivhäufigkeit können Rezidivraten innerhalb vorheriger Zeitabschnitte herangezogen werden.

Molekularbiologische Prognosemarker sind z.B. Tumorsuppressorgene wie das p53- oder das Retinoblastom1-Gen (pRB), E-Cadherin oder der EGF-Rezeptorenstatus. Als diagnostische Urin-Screeningmarker werden Tests auf BTA (Blasentumorantigen) und NMP22 (nukleäre Matrixproteine), ferner FDP (Fibrinogen-Abbauprodukte), Lewis X Antigen und Zytokeratine eingesetzt.

### **Klinische Symptomatik**

Frühsymptome im klassischen Sinn existieren bei Harnblasenkarzinomen nicht. Anamnestisch ist das häufigste Erstsymptom (bei ca. 75% aller Fälle) eine *schmerzlose Makro- (bzw. Mikro-)hämaturie*. Nicht selten werden auch dysurische Beschwerden bzw. eine Pollakisurie angegeben, weswegen nach Ausschluss einer Zystitis eine solche Symptomatik insbesondere bei Patienten über 40 Jahren zu einer Abklärung eines möglichen Blasentumors führen sollte. Bemerkenswert ist aber, dass bis zu ca. 20% aller Patienten auch längerfristig subjektiv beschwerdefrei bleiben.

Anamnestisch sind ferner Fragen nach der Berufsanamnese sowie nach dem Raucherstatus von Bedeutung.

### **Diagnostik**

Die Diagnostik bei Harnblasenkarzinomen zielt auf die Erfassung und histologische Zuordnung des Primärtumors sowie auf die Festlegung des Tumorstadiums ab. Zur *klinischen Untersuchung* gehören Palpation und verschiedene Laboruntersuchungen des Urins, einschließlich einer *Urinzytologie* mit Malignitätsbegutachtung (insbesondere beim Carcinoma in situ) sowie ggf. Zytophotometrie und Immunzytologie. Von ausschlaggebender Bedeutung ist die optische Diagnostik mittels *Urethro-Zystoskopie*, welche eine Aussage über Lokalisation, Aspekt und Ausdehnung des Tumors sowie eine mögliche Multilokalität zulässt. Im Rahmen einer Zystoskopie sind auch weitere diagnostische (Biopsien; Mapping; Quadrantenbiopsien) und therapeutische Maßnahmen (Resektion des Tumors) möglich, welche eine Abklärung von Tumorart,

–histologie und –differenzierung sowie des Tumorstadiums gestatten. Weitere notwendige Untersuchungsverfahren stellen die Sonographie von Blase und Nieren sowie die Ausscheidungsurographie dar, ggf. auch CT bzw. MRT zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung, Sonographie des Oberbauchs zur Beurteilung der Leber, Röntgen-Thorax bzw. Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Metastasen.

Einen Überblick über den diagnostischen Algorithmus bei Blasenkarzinomen gibt die folgende Abbildung.

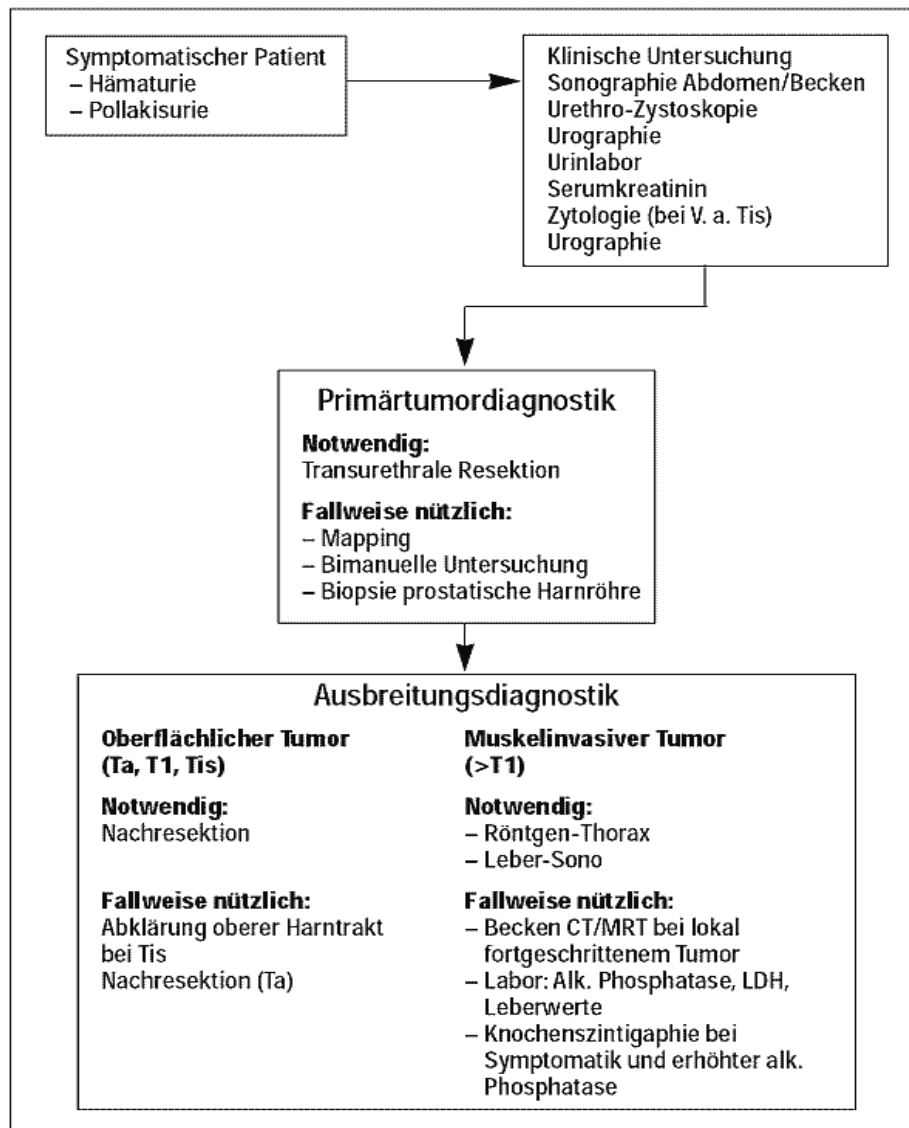


Abbildung 14 Diagnostischer Algorithmus beim Harnblasenkarzinom (aus Böhle et al. (2001) Harnblasenkarzinom. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie)

## Therapieoptionen

*Therapieziele* bei der Behandlung von Blasenkarzinomen sind, durch die operative Tumorentfernung eine kausale Behandlung soweit als möglich zu gewährleisten und durch zusätzliche Maßnahmen Progression bzw. Metastasierung soweit als möglich

zu verhindern bzw. zu verlangsamen. Wegen der hohen Rezidivneigung von Blasenkarzinomen sind engmaschige und langfristige Nachuntersuchungen notwendig.

Die Therapie erfolgt stadienorientiert: Das oberflächliche Blasenkarzinom wird so weit als möglich organerhaltend behandelt, bei muskelinvasiven Tumoren ist das Ausmaß der Organinfiltration bzw. -überschreitung und der Metastasierung für die Wahl der Behandlungsverfahren entscheidend. In der Regel werden verschiedene Behandlungsmodalitäten miteinander kombiniert.

### *Operative Therapie*

Im Zentrum der operativen Behandlung von Blasenkarzinomen steht die *transurethrale elektrische Schlingenresektion (TUR)*. Die TUR hat sowohl therapeutische als auch diagnostische Bedeutung.

Die TUR kommt bei allen oberflächlichen Blasentumoren Stadium Ta, T1 und Tis zum Einsatz. Mit Hilfe der TUR lassen sich – im Gegensatz zu laserablativen Verfahren – bioptisch der histologische Typ und der Differenzierungsgrad des Blasenkarzinoms sichern, ferner die Eindringtiefe und das Vorhandensein von Tumorausläufern am Resektionsrand beurteilen. Mit Hilfe eines Mappings bzw. einer Quadrantenbiopsie können weitere Tumorherde abgeklärt werden. Eine Nachresektion mittels TUR wird zumindest beim pT1-Karzinom, fakultativ auch bei niedrigeren Tumorstadien durchgeführt.

Bei muskelinvasiven Blasentumoren vom Stadium T2 oder höher wird in der Regel zu diagnostischen Zwecken eine TUR einer nachfolgenden Zystektomie vorgeschaltet. Eine alleinige TUR wird bei muskelinfiltrierten Blasentumoren nur bei hohem Operationsisiko oder in einer palliativen Indikation durchgeführt.

Laserkoagulation und photodynamische Therapieverfahren können im Vergleich zur TUR derzeit noch nicht als Routinemaßnahmen angesehen werden.

### Partielle Zystektomie

Eine partielle Zystektomie wird nur in Ausnahmefällen bei solitären muskelinvasiven Blasentumoren durchgeführt, welche an der Blasen hinterwand oder am Blasendach situiert sind. Präkanzeröse Veränderungen in der übrigen Blase müssen ausgeschlossen sein.

### Radikale Zystektomie

Eine radikale Zystektomie wird bei allen muskelinvasiven Blasentumoren mit den Stadien T2-T4 N0-Nx M0 sowie bei multifokalen bzw. progredienten Tis- bzw. T1-Rezidiven durchgeführt. (Bei dem Sonderfall der mit einem hohen Progressionsrisiko behafteten pT1G3-Tumoren wird von einigen wenigen Behandlungszentren auch primär eine radikale Zystektomie erwogen).

Im Rahmen einer radikalen Zystektomie werden beim Mann die Prostata, die Samenblasen und ggf. die Harnröhre, bei der Frau die vordere Scheidewand, der Uterus und die Adnexe sowie meist auch die Urethra mit entfernt. In jedem Fall ist eine radikale Zystektomie mit einer pelvinen Lymphadenektomie verbunden.

Nach einer Zystektomie kann der Urin durch Einpflanzung der Ureteren in das Sigma oder über Darmersatzblasen, die aus Colon- oder Ileum-Anteilen konstruiert werden,



oder über kontinente Pouches aus Dünndarm- oder Dickdarmanteilen oder über ein Ileum-Conduit abgeleitet werden.

Die Mortalität einer radikalen Zystektomie liegt bei bis zu 2%. Nach einer Zystektomie beträgt die Minderung der Erwerbsfähigkeit 80 – 90%.

### *Chemotherapie*

Bei Chemotherapie-Maßnahmen wird nach Ort, Zeitpunkt und Zielsetzung unterschieden, ob diese lokal (d.h. in der Regel intravesikal) oder systemisch, und ob sie adjuvant (d.h. nach einer chirurgischen oder anderen Therapie), neo-adjuvant (d.h. vor einer chirurgischen oder anderen Therapie), gleichzeitig mit einer anderen Therapie oder palliativ durchgeführt werden.

Die folgenden Ausführungen zu Behandlungsmaßnahmen und deren Wirksamkeit beziehen sich im Wesentlichen auf das Urothelkarzinom der Harnblase.

### *Intravesikale Chemotherapie-Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Blasenkarzinom*

Bei oberflächlichen Blasenkarzinomen des Stadiums pTa G2-G3 und pT1 G1-G2 sowie Rezidiv-pTaG1-Tumoren wird nach der TUR eine intravesikale Rezidivprophylaxe durch lokale Applikation von Chemotherapeutika durchgeführt. Evaluiert hierfür sind Substanzen wie Mitomycin C, Doxorubicin (Adriamycin), Epirubicin, Valrubicin und Thiotepa. Dabei handelt es sich um antibiotische Agentien, die eine DNA-Synthesehemmung bewirken, oder Alkylantien. In Deutschland wird zumeist Mitomycin C, daneben auch Doxorubicin angewandt.

Obligat sollte möglichst früh innerhalb von wenigen bis höchstens 24 Stunden nach der TUR eine einmalige Chemotherapeutika-Frühinstillation mit einem der genannten Chemotherapeutika stattfinden. Eine weitere intravesikale Rezidivprophylaxe wird nach einigen Tagen im Anschluss an eine TUR durchgeführt, zunächst im Rahmen einer „Induktionsphase“ von 6 bis 8 Wochen Dauer mit wöchentlichen Instillationen, danach im Rahmen einer „Erhaltungsphase“ über 6 bis 12 Monate Dauer mit monatlichen Instillationen.

Die Wirksamkeit einer intravesikalen Frühinstillation als auch eines intravesikalen Rezidivprophylaxe-Behandlungszyklus ist durch klinische Evaluationsstudien gut gesichert. Schon eine einmalige Chemotherapeutika-Frühinstillation reduziert signifikant die Tumor-Rezidivrate. Bei wiederholter intravesikaler Applikation von Mitomycin C wurde über eine Nachbeobachtungszeit von 1 bis 3 Jahren im Rahmen von 9 randomisierten klinischen Studien eine signifikante Absenkung der Rezidivrate auf 38% (Spannweite 7-81%) im Vergleich zu 54% (Spannweite 33-82%) bei den Kontrollgruppen beobachtet. Im Gegensatz zur Reduktion der Rezidivrate konnte jedoch eine Progressionshemmung oder eine Verlängerung der Überlebenszeiten nicht nachgewiesen werden.

Nach TUR eines Primärtumors ist unter intravesikaler Chemotherapie das Risiko für ein Tumorrezidiv innerhalb eines Jahres auf 65%, für ein Rezidiv innerhalb dreier Jahre auf 50% reduziert. Bemerkenswerterweise ist nach TUR von Rezidivtumoren die rezidivprophylaktische Wirkung der intravesikalen Chemotherapie nicht schlechter als nach Primärtumoren; nach Behandlung reduziert sich das erneute Rezidivrisiko für einen 1-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum auf 62% und für einen

3-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum auf 35% im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne intravesikale Chemotherapie.

### *Systemische Chemotherapie bei muskelinvasivem Blasen-tumor mit (oder ohne) Metastasen*

Grundlage der systemischen Chemotherapie bildet die Applikation von Cisplatin, welches entweder – selten – als Einzelsubstanz oder – in der Regel – in Kombination mit anderen Substanzen wie Methotrexat, Doxorubicin bzw. Epirubicin oder Vinblastin angewandt wird. Kombinationen mit bzw. aus anderen antineoplastischen Agentien wie Carboplatin oder anderen Platinderivaten, Gemzitabin, Taxanen wie Docetaxel oder Paclitaxel, Piritrexim oder anderen Antifolaten sowie Topoisomerase-Inhibitoren wie Irinotecan werden derzeit noch weiter evaluiert.

Bei der neo-adjuvanten Behandlung erfolgt die Applikation von Cisplatin bzw. einer Cisplatin-Kombination vor der geplanten Zystektomie oder Strahlentherapie. Hierbei finden sich zwar Remissionsraten von ca. 15 bis 40%, es konnte bisher jedoch kein sicherer Beleg für die Verlängerung der Überlebenszeiten erbracht werden. Auch in einer umfangreichen Doppelblindstudie ergab sich für die neoadjuvante Chemotherapie lediglich ein trendmäßiger Vorteil; unter Applikation von Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin lagen die mediane Überlebenszeit bei 44 Monaten vs. 37,5 Monaten in der Kontrollgruppe und die 3-Jahres-Überlebensrate unter Chemotherapie bei 55,5% im Vergleich zu 50,0% in der Kontrollgruppe.

Bei der adjuvanten Behandlung bei metastasiertem Blasen-tumor ohne oder mit vorheriger Zystektomie kommen ebenfalls Zytostatika-Kombinationen zur Anwendung, welche auf Cisplatin basieren: Cisplatin + Doxorubicin [bzw. Epirubicin] + Methotrexat + Vinblastin (MVA[E]C), ggf. unter Zusatz von G-CSF; Cisplatin + Doxorubicin + Cyclophosphamid (CISCA); Cisplatin + Methotrexat + Vinblastin (MCV) sowie Cisplatin + Gemzitabin (GC). Unter diesen Chemotherapie-kombinationsschemata fanden sich die vergleichsweise höchsten Remissionsraten unter MVAC (bis zu 65%). MVAC erwies sich im Vergleich sowohl einer alleinigen Cisplatin-Behandlung (mediane Überlebenszeit 12,5 versus 8,2 Monate) als auch einer CISCA-Kombination (mediane Überlebenszeit 48,3 versus 36,1 Wochen) als überlegen; gegenüber GC erwies sich MVAC als zumindest gleichwirksam (mediane Überlebenszeit 14,8 versus 13,8 Monate), jedoch waren unter der Kombination Gemzitabin + Cisplatin weniger Fälle einer neutropenischen Sepsis (1% versus 12% unter MVAC) nachweisbar.

### *Immunstimulation als intravesikale Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Blasen-tumor*

Zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichen Blasen-tumoren kommen neben den o.g. Chemotherapeutika auch attenuierte, aber noch virulente Mykobakterien vom Typus Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (Stämme: Connaught, Tice und RIVM) zur Anwendung. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht abschließend geklärt; vermutlich werden im Rahmen einer komplexen Immunantwort Lymphozyten-Killerzellen aktiviert mit der Folge einer Zerstörung und Phagozytose von Tumorzellen.

Eine mögliche Indikation zur intravesikalen BCG-Instillation nach TUR stellen Urothelkarzinome des Stadiums pTa G2-G3, pT1, Tis sowie Rezidiv-pTaG1-Tumoren dar. Bei Hochrisikotumoren wie dem Carcinoma in situ (Tis) und bei wenig differenzierten, invasiv in das subepitheliale Bindegewebe einwachsenden Karzinomen vom Typ pT1G3 ist die Immunstimulation mittels BCG einer intravesikalen Chemotherapie überlegen.

Die lokale intravesikale Applikation von BCG erfolgt frühestens 8 bis 14 Tage nach TUR. Der Behandlungszyklus umfasst 6 Wochen mit jeweils einer Instillation pro Woche. Danach wird ggf. eine Erhaltungstherapie über ein (bis drei) Jahr(e) durchgeführt mit Auffrischungszyklen nach 3, 6, 12 (18, 24, 30 und 36) Monaten.

Innerhalb eines 5-Jahres-Intervalls blieben nach BCG-Instillationen ca. 48 bis 78% der Patienten rezidivfrei. Eine Metaanalyse ergab, dass innerhalb eines Jahres nach TUR im Vergleich zur Kontrollgruppe unter BCG ein Rezidiv über dreimal seltener auftrat. Im Gegensatz zum statistisch signifikanten Reduktionseffekt auf die Rezidivrate konnte jedoch auch bei BCG eine Progressionshemmung oder eine Verlängerung der Überlebenszeiten nicht nachgewiesen werden.

Wurde die BCG-Erhaltungstherapie von einem Jahr auf drei Jahre verlängert, so fand sich eine signifikant prolongierte rezidivfreie Überlebenszeit von 76,8 Monaten versus 35,7 Monaten; die 5-Jahres-Überlebensrate war jedoch mit 83 versus 78% nicht signifikant erhöht.

Vergleicht man BCG bezüglich der Rezidivhäufigkeit mit Mitomycin C, so findet sich einer Meta-Analyse zufolge eine signifikante Überlegenheit von BCG; unter Mitomycin C waren Rezidive fast doppelt so häufig wie unter BCG.

Auch gegenüber Interferon-alpha-2b oder Keyhole-Limpet-Hemocyanin erwies sich BCG als signifikant besser wirksam. Andere Immunmodulatoren wie Bropirimin, Interleukin-2 oder Interferon-gamma müssen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit noch weiter untersucht werden.

### *Strahlentherapie*

Eine Strahlentherapie kann bei Patienten indiziert sein, welche für eine radikale Zystektomie wegen Inoperabilität nicht in Frage kommen oder diese ablehnen, außerdem in einer palliativen Indikation. In der Regel wird die Strahlentherapie mit einer Chemotherapie (z.B. Cisplatin) kombiniert, was die lokalen Remissionsraten nennenswert erhöhen kann.

Die strahlentherapeutischen Empfehlungen differieren offenbar etwas zwischen verschiedenen Ländern. In angloamerikanischen Ländern wird eine externe Strahlentherapie üblicherweise durchgeführt mit einer Gesamt-Tumordosis von 50 bis 70Gy über eine Dauer von ca. 6 bis 8 Wochen, wobei die täglichen Inkremente ca. 2Gy betragen. Die Becken-Dosis beträgt ca. 50Gy; Boost-Bestrahlungen für den Blasenbereich liegen bei 14–18Gy. Folgende Fünf-Jahres-Überlebensraten wurden angegeben: T2: ca. 40%; T 3a: ca. 35%; T3b und T4: ca. 20%; N1-2: ca. 7%.

Eine hyperfraktionierte Strahlentherapie mit einer Gesamt-Tumordosis von 70 bis 80Gy mit 1,1 bis 1,2 Gy zweimal täglich über ca. 6-7 Wochen ist dem o.g. nicht-hyperfraktionierten Vorgehen signifikant überlegen.

In Deutschland wird für die Strahlentherapie eine Gesamtdosis von 45–50Gy großvolumig unter Einschluss der Lymphknotenstationen in üblicher Fraktionierung von 1,8–2Gy Einzeldosis pro Tag fünfmal pro Woche empfohlen, wobei für das Zielvolumen im Bereich der Blase eine Boostbestrahlung bis maximal 56Gy (nach TUR mit kompletter Tumorresektion) bzw. bis maximal 60Gy (nach TUR noch Residualtumor vorhanden) angestrebt wird. Für eine palliative Bestrahlung werden häufig Dosen von 30–40Gy in Einzeldosen von 2–3Gy verabreicht.

Verglichen mit der Zystektomie schneidet die Strahlentherapie bei muskelinvasiven Blasentumoren signifikant schlechter ab: Einer Meta-Analyse zufolge beträgt die Überlebensrate nach 3 Jahren 28% (Zystektomie 45%) und nach 5 Jahren 20% (Zystektomie: 36%).

Für eine präoperative Bestrahlung vor einer Zystektomie ist ein therapeutischer Wert nicht nachgewiesen.

Eine Brachytherapie mit  $^{137}\text{Cs}$  oder  $^{192}\text{Ir}$  ist bisher in randomisierten klinischen Studien nicht hinreichend untersucht.

Zusammenfassend können die genannten Behandlungsverfahren bei Harnblasenkarzinomen hinsichtlich ihres therapeutischen Nutzens – mit gewissen methodischen Einschränkungen für die Strahlentherapie – auf hohem Evidenzniveau als gesichert angesehen werden.

### *Nachsorge*

Die Nachsorge zielt besonders auf die Früherkennung von Blasen tumorrezidiven unter Berücksichtigung der Progression und auf die Entdeckung von Metastasen ab. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre auf. Auch Patienten, die 2 bzw. 5 Jahre tumorfrei bleiben, entwickeln jedoch mit 43% bzw. 22% Wahrscheinlichkeit im nachfolgenden Verlauf noch einen weiteren Blasen tumor.

Routinemäßig werden Nachsorgeuntersuchungen alle 3 Monate für die Dauer von 2 Jahren, danach alle 6 Monate für weitere 2 Jahre, danach in jährlichem Abstand empfohlen.

### **Überlebensraten**

Generell liegen bei Blasenkarzinomen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Männer bei 72,8% im Westen sowie 38,9% im Osten und für Frauen bei 69,2% im Westen bzw. 34,8% im Osten.

Nur bei oberflächlichen Blasenkarzinomen (pTa, pT1, pTis) kann die Prognose als günstig eingestuft werden (10-Jahres-Überlebensrate: ca. 70–80%). Eine Metastasierung kann jedoch schon stattfinden, sobald der Tumor in der Submucosa Lymphbahnen erreicht (Stadium pT1). Beim invasiven Blasenkarzinom wird die Prognose weniger durch die lokale Tumorkontrolle als durch eine bereits stattgehabte lymphogene oder hämatogene Metastasierung bestimmt. Kurative Therapieansätze beim Blasenkarzinom stehen vor dem Problem, dass ab Stadium T2 bis zu 50% der Patienten nicht an ihrem lokalen Tumor, sondern an der generalisierten Metastasierung versterben. Einen wichtigen Prognosefaktor hinsichtlich der Überlebenszeit stellt die Anzahl der befallenen Lymphknoten dar. Bei T4-Tumoren

liegt die 5-Jahres-Überlebenszeit nur bei ca. 10%, und bei nachgewiesener Fernmetastasierung versterben ca. 95% der Patienten innerhalb eines Jahres.

Eine orientierende Übersicht über die 5-Jahres-Überlebensraten bei Blasenkarzinomen nach Stadien und Behandlung gibt Tabelle 16.

Tabelle 16 5-Jahres-Überlebensraten bei Blasentumoren nach Stadium und Behandlung

Klassifikation	Behandlung	5-Jahres-Überlebensrate (%)
pTa / T1	TUR	ca. 95
pT1 G3	TUR + keine adjuvante Behandlung	ca. 50
Tis	TUR + keine adjuvante Behandlung	ca. 50
pT1 G3 / Tis	TUR + adjuvante Behandlung	ca. 90
pT1 G3 / Tis	Zystektomie	ca. 95
pT2 pN0	Zystektomie	64 – 74
pT2 pNx	Zystektomie	44 – 64
pT3 pN0 / Nx	Zystektomie	20 – 36
pT4 pN0 / Nx	Zystektomie	6 – 25
pT2	Strahlentherapie	24 – 41
pT3	Strahlentherapie	13 – 38
pT4	Strahlentherapie	0 – 9
N+ / M+	Strahlentherapie / Chemotherapie	5 – 10

### Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

#### **Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration.**

Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Update Software, 2003, Oxford

#### **Bailey M, Sarosdy M.**

Bladder Cancer. Health Press, 1999, Oxford

#### **Bichler KH, Wilbert D, Wechsel HW, Strohmaier WL (Hrsg)**

Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Einhorn-Press, 1998, Reinbek

#### **Böhle A**

Das Harnblasenkarzinom: Diagnostik, organerhaltende Therapie, Rezidivprophylaxe. Urologe[B], 1997, 37:400-413

#### **Böhle A, Block Th, Jakse G, Otto T, Hofstädter F.**

Harnblasenkarzinom. Interdisziplinäre kurzgefaßte Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie. 2001

**Böhle A, Jocham D.**

Die intravesikale Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guerin: Fakten, Vergleiche, Ergebnisse. Gustav Fischer, 1998, Stuttgart

**Böhle A, Jocham D, Bock PR.**

Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, 2003, 169:90-95

**de Braud F, Maffezzini M, Vitale V, Bruzzi P, Gatta G, Hendry WF, Sternberg CN.**

Bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 41:89-106

**Droller MJ (ed)**

Bladder Cancer: Current Diagnosis and Treatment. Humana Press, 2001, Totowa, NJ

**Dunst J, Schmidberger H, Wiegel T.**

Radiotherapie des Harnblasenkarzinoms. Leitlinien in der Radioonkologie. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. 1998, url: [www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/rado-r13.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/rado-r13.htm)

**Friedrich MG, Conrad S, Huland H.**

Topische Therapie beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Urologe[B]*, 1999, 39:307-309

**Griffiths TRL, Neal DE.**

Transitional cell carcinoma of the bladder. In: Mundy AR, Fitzpatrick JM, Neal DE, George NJR (eds): *Scientific Basis of Urology*. Isis Medical Media, 1999, Oxford, pp 343-353

**Huland H.**

Harnblasenkarzinom. In: Hautmann RE, Huland H (Hrsg): *Urologie*. 2. Aufl. Springer, 2001, Berlin Heidelberg New York, pp 204-217

**Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D.**

Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol*, 2000, 53:676-680

**Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B.**

Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 2001, 21:765-769

**Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF.**

Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998, 18:1931-1934

**Ikinge U.**

Blasentumor. In: Ikinge U, Weber Ch, Krämer KL: *Leitfaden Urologie*, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2002, pp 103-112

**International Collaboration of Trialists.**

Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 354:533-540

**Kälble T.**

Oberflächliches Urothelkarzinom der Harnblase: Aktueller Stand der Therapie. *Urologe[B]*, 1998, 38:333-336

**Karstens JH, Bremer M, Bruns F, Warszawski A.**

Harnblasenkarzinom. In: Karstens JH, Bremer M, Bruns F, Warszawski A (Hrsg): *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. 3. Aufl. Lehmanns Media, Berlin, 2002, pp 116-119

**Lampel A, Thüroff JW.**

Blasenkarzinom. Teil 1: Radikale Zystektomie, neoadjuvante und adjuvante Therapiemodalitäten. *Urologe[A]*, 1998, 37:93-101

**Lampel A, Thüroff JW.**

Blasenkarzinom. Teil 2: Harnableitung. *Urologe[A]*, 1998, 37:207-220

**Lent V.**

Harnblasenkarzinom. In: Lent V: *Urologie im Überblick. Entscheidungsprozesse in Flußdiagrammen*. Johann Ambrosius Barth, Heidelberg Leipzig, 1998, pp 265-268

**Messing EM, Catalona W.**

Urethelial tumors of the urinary tract, bladder cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology. 7<sup>th</sup> ed., vol. 3. WB Saunders, Philadelphia London Toronto, 1998, pp 2329-2383

**Miller K, Weissbach L, Rübben H, Thüroff JW.**

Leitlinien der DGU zu Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe[A], 1998, 37:441-457

**Müller AB, Sack H.**

Therapie des Urothelkarzinoms – Stellenwert der Radioonkologie. Urologe[B], 1999, 39:313-316

**National Cancer Institute.**

Bladder Cancer. 2003, url: [www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/bladder/healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/bladder/healthprofessional)

**National Comprehensive Cancer Network.**

Bladder Cancer. Practice Guidelines in Oncology – v.1.2002.

**Nilsson S, Ragnhammar P, Glimelius B, Nygren P.**

A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. Acta oncologica, 2001, 40:371-390

**Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C, and The European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology.**

Guidelines on bladder cancer. Eur Urol, 2002, 41:105-112

**Otto T, Krege S.**

Aktuelle Aspekte in der operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe[B], 1999, 39:310-312

**Pagano F, Fair WR (eds).**

Superficial Bladder Cancer. Isis Medical Media, 1997, Oxford

**Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A.**

Bladder cancer: epidemiology, diagnosis and management. Cancer Pract, 2002, 10:311-322

**Patton SE, Hall MC, Ozen H.**

Bladder cancer. Curr Opin Oncol, 2002, 14:265-272

**Petrovich Z, Baert L, Brady LW (eds).**

Carcinoma of the Bladder: Innovations in Management. Springer, 1998, Berlin Heidelberg New York

**Petrovich Z, Jozsef G, Brady LW.**

Radiotherapy for carcinoma of the bladder: a review. Am J Clin Oncol, 2001, 24:1-9

**Retz M, Lehmann J, Stöckle M.**

Lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom der Harnblase. Urologe[B], 1998, 38:337-339

**Retz M, Lehmann J, Stöckle M.**

Systemische Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe[B], 1999, 39:317-320

**Roth S, Ubrig B, Semjonow A, Rathert P.**

Urothelkarzinom der Harnblase. In: Roth S, Ubrig B, Semjonow A, Rathert P: Klinische Urologie. 2. Aufl. Springer, 2001, Berlin Heidelberg New York, pp 348-369

**Rübben H, Otto T.**

Harnblasenkarzinom. In: H Rübben (Hrsg): Uroonkologie. 3. Aufl., Springer, 2001, Berlin Heidelberg New York, pp 85-168

**Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD.**

Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Update Software, 2003, Oxford

**Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason MD.**

Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 Bladder Cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Update Software: 2003, Oxford

**Sökeland J, Schulze H, Rübben H.**

Harnblasenkarzinom. In: Sökeland J, Schulze H, Rübben H: Urologie. 12. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2002, pp 266-273

**Stuschke M, Thames HD.**

Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37:259-267

**Syrigos KN, Skinner DG (eds).**

Bladder Cancer: Biology, Diagnosis and Management. Oxford University Press, 1999, Oxford New York

**von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF.**

Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000, 18:3068-3077

**Waldner M, Ubrig B, Roth S.**

Screening und Nachsorge des Urothelkarzinoms: Welchen Stellenwert haben Tumormarker? Urologe[B], 1999, 39:321-324

**Weber A, Alken P, Otto HF, Wenz F, Wiesel M.**

Die bösartigen Tumore der ableitenden Harnwege. Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Aufl., 2000, Tumorzentrum Heidelberg / Mannheim. url: [www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr16.htm](http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr16.htm)

**8.7.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Maligne Blasen Tumoren****Literaturrecherche und -auswertung:**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 76 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Hiervon wurden fünf Studien einer ausführlichen Auswertung und neun Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 55 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden zwei Studien einer ausführlichen Auswertung unterzogen.

Die Ergebnisse der primären und der Update-Recherche wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.14.1).

**Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen etablierten Behandlungsverfahren bei Blasen Tumoren verglichen werden; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei Blasen Tumoren lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen evaluiert, zum einen in Verbindung mit einer intravesikalen Chemotherapie-Rezidivprophylaxe bei oberflächlichen Blasenkarzinomen und zum anderen additiv zu Strahlentherapie bei – zumeist – muskelinvasiven Blasenkarzinomen.

**Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Ausführliche Einzelauswertungen wurden zu Studien vorrangiger Evidenzstufe (fünf kontrollierte Therapiestudien) mit einem Hyperthermie-Behandlungsverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebogen im Anhang).



**Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P.**

Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 155 (4): 1227-32

**Colombo R, Brausi M, Da Pozzo LF, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P.**

Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication: A pilot study on marker lesion. *Eur Urol* 2001; 39 (1): 95-100

**Paroni R, Salonia A, Lev A, Da Pozzo LF, Cighetti G, Montorsi F, Rigatti P, Colombo R.**

Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (3): 273-8

In den Therapiestudien von Colombo et al., 1996, Colombo et al., 2001, und Paroni et al., 2001, wurden Patienten mit oberflächlichen Urothelkarzinomen prospektiv, zumeist randomisiert und unverblindet entweder mit intravesikalen Mitomycin C-Instillationen als Kontrollbedingung oder mit additiver lokaler, mittels eines transurethralen Katheters applizierter Mikrowellen-Hyperthermie plus Mitomycin C-Instillationen als Prüfbedingung, jeweils neoadjuvant vor einer TUR, behandelt. Es fand sich eine Überlegenheit der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie hinsichtlich des Zielparameters einer lokalen Tumorremission, nicht jedoch bezüglich einer Rezidivfreiheit in der nachfolgenden Katamnese. Zwischen der alleinigen Mitomycin C-Instillation und der intravesikalen Chemotherapie plus additiver Hyperthermie fanden sich keine signifikanten Verträglichkeitsunterschiede. Überdies wurde festgestellt, dass durch eine lokale Mikrowellen-Hyperthermie (Im Originalartikel lautet die Bezeichnung "local micro-wave hyperthermia"; in den unten erwähnten Stellungnahmen zur Hyperthermie-Verfahren wird teilweise terminologisch von "intrakavitärer Hyperthermie" gesprochen.) die systemische Absorption von Mitomycin C durch die Blasenwand erhöht wird, wobei jedoch die Plasmakonzentrationen deutlich unter der Toxizitäts-Schwellendosis lagen. Weitere zusätzliche relevante Zielparameter wie z.B. Lebensqualität wurden nicht erhoben. Insgesamt konnte durch die drei o.g. Therapiestudien ein Wirksamkeitsnachweis für die additive Hyperthermie-Behandlung hinsichtlich der als vorrangig angesehenen klinisch und patienten-relevanten Zielparameter einer verlängerten Überlebenszeit bzw. einer höheren Überlebenszeit-Rate nicht geführt werden.

**Masunaga SI, Hiraoka M, Akuta K, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Takahashi M, Abe M, Terachi T, Oishi K.**

Phase I/II trial of preoperative thermoradiotherapy in the treatment of urinary bladder cancer. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1): 31-40

In der Therapiestudie von Masunaga et al., 1994, wurden unter prospektiven, nicht-randomisierten, jedoch hinsichtlich der Erfassung der Zielparameter teilweise verblindeten Untersuchungsbedingungen Patienten mit oberflächlichen und muskelinvasiven Urothelkarzinomen mit der Kontrollbedingung Strahlentherapie oder mit der Prüfbedingung regionale Tiefenhyperthermie plus Strahlentherapie, jeweils vor Zystektomie, behandelt, wobei die Prüfbedingung hinsichtlich der erreichten Temperatur (unter oder über 41,5°C) nochmals unterteilt wurde. Es zeigte sich eine Überlegenheit der Prüfbedingung für den höheren der beiden Temperaturbereiche hinsichtlich der lokalen Tumorresponse. In der Katamnese waren jedoch weder bei der Anzahl lokaler Rezidive oder Metastasen noch hinsichtlich der Gesamt-

Überlebenszeit signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar; damit konnte auch in dieser Studie ein Wirksamkeitsnachweis hinsichtlich dieser klinisch und patienten-relevanten Endpunkte nicht erbracht werden.

**van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA.**

Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355 (9210): 1119-25

In der prospektiven, randomisierten, nicht-verblindeten Multizenter-Studie von van der Zee et al., 2000, wurden Patienten mit verschiedenen Beckentumoren (Blasen-, Cervix- oder Rektumkarzinomen) entweder einer Strahlentherapie oder einer Strahlentherapie plus begleitender Hyperthermie unterzogen. Insgesamt wurden 361 Patienten randomisiert, davon 101 Patienten mit Blasenkarzinomen (Tumorstadium T2 bis T4, N0, M0). Im Durchschnitt über jeweils 48 Tage wurden zum einen 52 Patienten mit einer Strahlentherapie plus regionaler Tiefenhyperthermie und zum anderen 49 Patienten mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt. Die Patienten wurden in Abständen von 3 Monaten über 2 Jahre, danach alle 4 bis 6 Monate mittels Zystoskopie und Urinzytologie nachuntersucht. Eine Intention-to-treat-Analyse ergab nach 3 Monaten hinsichtlich der lokalen Tumorremission eine "complete response" bei 38 von 52 Patienten (73%) in der Prüfbedingung mit additiver Hyperthermie und bei 25 von 49 Patienten (51%) in der Kontrollbedingung mit alleiniger Strahlentherapie. Diese Differenz von 22% ist statistisch signifikant ( $p=0,01$ ). Hinsichtlich der als klinisch und patienten-relevant angesehenen Endpunkte der 3-Jahres-rezidivfreien Überlebenszeit und der 3-Jahres-Gesamtüberlebenszeit fand sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen jedoch kein signifikanter Unterschied. Daten zu Lebensqualität oder Organfunktion bzw. Organerhalt finden sich in der Publikation nicht und konnten daher für die Auswertung nicht mitberücksichtigt werden; Verträglichkeitsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren – soweit indikationsspezifisch beurteilbar – nicht nachweisbar. Insgesamt konnte folglich auch durch diese klinische Prüfung der therapeutische Nutzen einer additiven Hyperthermie-Anwendung im Sinne der als vorrangig angesehenen klinisch und patienten-relevanten Zielparameter einer verlängerten Überlebenszeit bzw. einer höheren Überlebenszeitrates nicht nachgewiesen werden.

### **Kurzauswertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien nachgeordneter Evidenzstufe (acht offene klinische Studien und eine Fallserie) ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Hierbei handelt es sich um Studien, bei denen eine lokale Hyperthermie oder eine regionale Tiefenhyperthermie additiv zu Chemo- und/oder strahlentherapeutischen Behandlungsverfahren untersucht wurden. Bei all diesen Studien war jedoch im Prüfplan keinerlei Vergleichsgruppe bzw. keine adäquate Kontrollbedingung vorgesehen und/oder es wurde kein relevanter Zielparameter erhoben (bzw. relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung zuordenbar), sodass keine dieser Studien

aufgrund dieser methodischen Mängel zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen konnte.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei malignen Blasen Tumoren finden sich nachfolgend.

**Colombo R, Lev A, Da Pozzo LF, Freschi M, Gallus G, Rigatti P.**

A new approach using local combined microwave hyperthermia and chemotherapy in superficial transitional bladder carcinoma treatment. J Urol 1995; 153 (3 Pt 2): 959-63

Colombo et al. berichten über eine offene klinische Studie, in der 44 Patienten mit oberflächlichen Urothelkarzinomen der Harnblase der Stadien Ta und T1 G1-G3 neoadjuvant - vor einer nachfolgenden transurethralen Resektion - mit einer Kombination aus intravesikaler Mitomycin C-Instillation und lokaler Hyperthermie (8 Therapiesitzungen innerhalb von 6 Wochen, Erwärmung auf 42,5 - 44,5°C mittels Mikrowellen-Applikation durch transurethralen SB-TS 101-Katheter) behandelt wurden. Bei 31 Patienten (70,4%) wurde eine vollständige, bei 9 Patienten (20,4%) eine teilweise und bei 4 Patienten (9,2%) keine Tumorremission festgestellt, wobei als unerwünschte Wirkungen insbesondere vermehrt Nykturie und Schmerzen in der Harnröhre beobachtet wurden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht eindeutig beurteilbare Zielparameter gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Takehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S.**

Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. Int J Hyperthermia 1990; 6 (4): 719-40

Takehi et al. berichten über eine offene klinische Studie ohne Randomisierung, in der u.a. 24 Patienten (davon 23 mit Urothelkarzinomen und einer mit einem Plattenepithelkarzinom der Blase, zwei davon voroperiert) der Stadien T1 - T4 G1-G3 mit einer Kombination aus Strahlentherapie (bei 16 Patienten) bzw. Chemotherapie (bei 8 Patienten) und einer regionalen Tiefenhyperthermie (bei allen Patienten, 10 Therapiesitzungen innerhalb von 5 Wochen, Erwärmung auf über 42°C mittels Thermotron RF-8) behandelt wurden. Art und Weise der Strahlentherapie bzw. der Chemotherapie wurden nicht näher spezifiziert. Eine kombinierte Auswertung der Gesamtstichprobe ergab eine vollständige Tumorremission bei vier Patienten (16,7%), eine teilweise Tumorremission bei 13 Patienten (54,1%), eine geringfügige Tumorremission bei zwei Patienten (8,3%), keine Tumorremission bei vier Patienten (16,7%) und eine fortschreitende Erkrankung bei einem Patienten (4,2%). Die Überlebenszeit betrug bei zwölf der Patienten (50%) mehr als ein Jahr. Beide Ergebnisparameter können nicht eindeutig auf die Hyperthermie-Behandlungsbedingung bezogen werden. Nebenwirkungen wie u.a. Verbrennungen, Schmerzen oder Pollakisurie wurden in zwölf der 24 Fälle beobachtet und global ohne weitere Angaben zu Schweregrad oder Häufigkeit der einzelnen unerwünschten Wirkungen berichtet. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung, der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz fragwürdige Zielparameter "Tumorremission" und die hinsichtlich des Zielbehandlungsverfahrens "Hyperthermie" nicht eindeutig interpretierbare Überlebenszeit gestatten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit der regionalen Tiefenhyperthermie-Applikation. Die Angabe von Ver-

brennungen allerdings weist möglicherweise auf eine unbefriedigende Verträglichkeit bzw. Sicherheit des angewandten Hyperthermieverfahrens hin.

**Takehi Y, Nishio Y, Yoshida O.**

Multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer. *Urol Int* 1991; 47 (Suppl 1): 120-2

Takehi et al. berichten über eine offene klinische Studie bei 88 Patienten mit muskelinvasiven Urothelkarzinomen der Blase ohne Stadienangabe, von denen vor radikaler Zystektomie nicht-randomisiert zum einen 13 Patienten mit Strahlentherapie (24Gy, 4Gy dreimal pro Woche über 2 Wochen), zum anderen 29 Patienten kombiniert mit Strahlentherapie (24Gy, wie oben) und regionaler Hyperthermie mittels Mikrowellen-Applikation behandelt wurden. Eine "histologische Response" wurde postoperativ anhand des Biopsiegutes bei 17 der 29 kombiniert behandelten Patienten (58%) und fünf der 13 lediglich mit Strahlentherapie behandelten Patienten (38%) beobachtet. Der Unterschied ist nicht signifikant. Angegebene Überlebenszeiten werden bezüglich der Hyperthermie-Behandlung nicht aufgeschlüsselt und sind - auch angesichts der nachfolgenden Zystektomie - nicht hinsichtlich der Therapiebedingung Hyperthermie differenzierbar. Angaben über unerwünschte Wirkungen finden sich nicht. Das Studiendesign und der für die Beschreibung möglicher additiver Hyperthermie-Effekte gewählte, international nicht etablierte und hinsichtlich seiner klinischen Relevanz fragwürdige Zielparameter einer histologischen "Response" gestatten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der additiven Wirksamkeit der regionalen Hyperthermie-Applikation.

**Matsui K, Takebayashi S, Watai K, Kakehi M, Kubota Y, Yao M, Shuin T.**

Combination radiotherapy of urinary bladder carcinoma with chemohyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (1): 19-26

Matsui et al. berichten über eine offene klinische Studie bei 65 Patienten mit einem Urothelkarzinom der Blase der Stadien T1-T4, von denen 56 bis zum Behandlungsabschluss weiter verfolgt wurden. Die Auswertung erfolgte bezüglich einer Behandlung von 16 Patienten (Stadium T2-T3) mit Strahlentherapie (50-70Gy) versus einer Kombination aus Strahlentherapie (40Gy), intravesikaler Bleomycin-Chemotherapie (Dosis ca. 60mg) und lokaler Hyperthermie mittels Katheter-Instillation einer innerhalb der Blase auf 42-43°C erwärmten, Bleomycin-haltigen NaCl-Lösung bei 38 von 40 Patienten mit Stadium T1-T4. Eine randomisierte Zuteilung zu den Behandlungsbedingungen ist nicht ersichtlich. Hinsichtlich einer "Responserate" wurden vollständige und partielle Tumorremissionen bei Patienten mit den Stadien T2-T3 zusammengefasst; unter der Kombinationsbehandlung betrug die "Responserate" 32 von 38 Patienten (84%), unter Strahlentherapie allein lag sie bei neun von 16 Patienten (56%) und damit signifikant niedriger. Angegebene Überlebenszeiten werden bezüglich der Hyperthermie-Behandlung nicht aufgeschlüsselt und sind - auch angesichts einer nachfolgenden Zystektomie bei einem Teil der Patienten - nicht hinsichtlich der additiven Therapiebedingung Hyperthermie differenzierbar. Als unerwünschte Wirkungen wurden bei allen Patienten eine reversible Blasenreizung und unter der Kombinationstherapie vermehrt eine erhöhte Miktionsfrequenz beobachtet. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht eindeutig beurteilbare Zielparameter gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirk-

samkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Behandlung.

**Noguchi R, Miyanaga N, Ishikawa H, Kanoh S, Koiso K.**

Intra-arterial chemotherapy for bladder cancer by insertion of catheter from inferior gluteal artery. *Urol Int* 1991; 47 (Suppl 1): 113-5

Noguchi et al. berichten über eine offene klinische Studie ohne Randomisierung bei 34 Patienten mit muskelinvasiven (Stadien T2-T4a) bzw. Carcinoma in situ-Urothel-Blasentumoren, welche vor einer geplanten Blasenoperation mit einer gluteal-intraarteriellen Cisplatin- und/oder Adriamycin(Doxorubicin)-Infusion (Dosierungen: 60–240mg bzw. 40–580mg) behandelt wurden, und von denen 13 Patienten zusätzlich eine nicht näher charakterisierte lokale Hyperthermie- und weitere acht Patienten zusätzlich eine ebenfalls nicht weiter beschriebene Strahlentherapie erhielten. Angegebene Überlebenszeiten werden bezüglich der Hyperthermie-Behandlung nicht aufgeschlüsselt und sind - auch angesichts einer nachfolgenden radikalen oder partiellen Zystektomie bei einem Großteil der Patienten - nicht hinsichtlich der additiven Therapiebedingung Hyperthermie differenzierbar. Auch Nebenwirkungen werden lediglich global über alle Behandlungsbedingungen hinweg aufgelistet. Das Studiendesign mit Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet trotz erhobener 3- bzw. 5-Jahres-Überlebenszeitraten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Behandlung.

**Noguchi S, Kubota Y, Miura T, Shuin T, Hosaka M.**

Use of methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin in combination with radiation and hyperthermia as neo-adjuvant therapy for bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30 (Suppl): S63-5

Noguchi et al. berichten über eine offene klinische Studie bei 35 Patienten mit einem muskelinvasiven und/oder höhergradigen Urothelkarzinom der Blase der Stadien Ta-T4, wobei nach diagnostischer TUR neoadjuvant vor Zystektomie nicht-randomisiert zum einen 17 Patienten mit einer Kombination aus Strahlentherapie (40Gy, 4Gy 10mal innerhalb von 5 Wochen) und zumeist gleichzeitiger regionaler Tiefenhyperthermie mittels einer 8 MHz-Radiofrequenzquelle (im Mittel 9 Hyperthermie-Behandlungen, maximale Temperatur im Mittel 43,9°C), zum anderen 18 Patienten mit der vorgenannten Therapiekombination (im Mittel 8 Hyperthermie-Behandlungen, maximale Temperatur im Mittel 42,5°C) plus einmaliger MVAC-Applikation sowie nach konsekutiver Zystektomie zumeist zweimaliger MVAC-Chemotherapie behandelt wurden. Die Auswertung der präoperativen Kombinations-therapien erfolgte anhand der zusammengefassten vollständigen und partiellen Tumorremission bei jeweils 14 auswertbaren Patienten in jeder Behandlungsgruppe; unter Radiotherapie plus Hyperthermie betrug die "Responserate" neun von 14 Fällen (64%), bei Hinzufügung einer MVAC-Applikation lag sie bei elf von 14 Patienten (79%). Unter den unerwünschten Wirkungen wurden Übelkeit und Erbrechen, Leukopenie und Anämie bei Addition einer MVAC-Chemotherapie häufiger beobachtet als unter der alleinigen Radiotherapie- und Hyperthermie-Kombination. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht eindeutig beurteilbare Zielparameter gestatten weder

Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der regionalen Tiefenhyperthermie-Applikation.

**Okamura T, Ueda K, Hashimoto Y, Tozawa K, Kohri K.**

Immunohistochemical evaluation of p53 and retinoblastoma proteins in relation to hyperthermia treatment: results in human urothelial carcinomas. *Int J Hyperthermia* 1996; 12 (6): 813-24

Okamura et al. berichten über eine erweiterte klinische Fallserie, innerhalb derer 16 Patienten mit einem Urothelkarzinom der Blase (Stadium T1-T4, Tis sowie N+/M+ nach Zystektomie) und ferner ein Patient mit einem Urothelkarzinom des Ureters mit 2-15 regionalen Tiefenhyperthermie-Applikationen (mittels Thermotron RF-8 über 60min) sowie in unterschiedlicher Häufigkeit zusätzlich mit Strahlentherapie, intravesikaler Adriamycin(Doxorubicin)- bzw. BCG-Instillation oder systemischer Chemotherapie bzw. Tumornekrosefaktor (TNF) behandelt wurden. Vor Behandlung erfolgte histopathologisch eine Tumorcharakterisierung hinsichtlich p53- und Retinoblastom-Proteinstatus. Eine zusammengefasste vollständige oder partielle Tumorremission ("Responserate") wurde bei 47% der Patienten festgestellt; bei Retinoblastom-positiven Tumoren lag die "Responserate" bei 6 von 8 Fällen. Über unerwünschte Wirkungen finden sich keine Angaben. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht eindeutig beurteilbare Zielparameter gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der regionalen Tiefenhyperthermie-Applikation. Auch die prognostische Bedeutung des Retinoblastom-Proteinstatus kann aufgrund dieser Untersuchung nicht zuverlässig beurteilt werden.

**Uchibayashi T, Yamamoto H, Kunimi K, Koshida K, Ohkawa M, Nakajima K.**

Radiofrequency capacitive hyperthermia combined with irradiation or chemotherapy for patients with invasive bladder cancer. *Oncol Rep* 1995; 2 (5): 773-5

Uchibayashi et al. berichten über eine offene klinische Studie ohne Randomisierung bei 46 Patienten mit muskelinvasiven Blasenkarzinomen (Stadium T2-T4), von denen 19 Patienten mit einer Kombination aus Strahlentherapie (im Mittel 49Gy, Spannweite 38-60Gy) und regionaler Tiefenhyperthermie (Erwärmung auf 42,5°C mittels Thermotron-RF 8 über 60min mit mehr als 6 Einzelbehandlungen zweimal pro Woche über mindestens 3 Wochen), 18 Patienten mit einer Kombination aus intravesikaler Pirarubicin-Instillation (30mg/m<sup>2</sup> zwei- bis dreimal in Abständen von 3 Wochen) und regionaler Tiefenhyperthermie (wie oben, aber sechs bis zehn Behandlungssitzungen) und ferner neun Patienten mit einer intraarteriellen Cisplatin-Infusion (60mg/m<sup>2</sup>) plus Hyperthermie behandelt wurden. Eine zusammengefasste vollständige oder partielle Tumorremission ("Responserate") wurde bei elf (57,9%) der Patienten mit kombinierter Strahlen- und Hyperthermie-Behandlung, bei 7 Patienten (38,9%) mit kombinierter Pirarubicin- und Hyperthermie-Applikation und bei 2 Patienten (22,2%) mit kombinierter Cisplatin- und Hyperthermie-Therapie festgestellt. Signifikante Unterschiede sind nicht ersichtlich. Dargestellte Überlebenszeit-Kurven werden bezüglich der verschiedenen Behandlungsbedingungen nicht aufgeschlüsselt und wären angesichts der Zusammenstellung der verschiedenen Therapieformen auch nicht eindeutig auf die Hyperthermie-Bedingung beziehbar. Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen wurden Verbrennungen (Grad I bei 13 sowie

Grad II bei 2 Patienten), Anorexie und subkutane Indurationen beobachtet. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz fragwürdige Zielparameter gestatten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit der regionalen Tiefenhyperthermie-Applikation, wobei die Angabe von Verbrennungen möglicherweise auf eine unbefriedigende Verträglichkeit bzw. Sicherheit hinweist.

**Ueda K, Sakagami H, Masui Y, Okamura T.**

Single instillation of hydroxypropylcellulose-doxorubicin as treatment for superficial bladder carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 35 (Suppl): S81-3

Ueda et al. berichten über eine nicht-randomisierte Vergleichsstudie unter offenen Therapiebedingungen bei insgesamt 31 Patienten mit einem oberflächlichen Urothel-Karzinom der Blase, in der eine intravesikale Instillation aus Hydroxypropylcellulose-Doxorubicin (HPC-Doxorubicin) ohne und mit einer regionalen Tiefenhyperthermie angewandt wurde. Die Kontrollbedingung bestand aus einer Monotherapie mit einer einzelnen Instillation von HPC-Doxorubicin (20mg/20ml) bei 20 Patienten (Tumorstadien Ta-T1a G1-G3), die Prüfbedingung aus mehreren (drei bis fünf) intravesikalen HPC-Doxorubin-Instillationen (jeweils 20 mg/ml) in Kombination mit einer regionalen Tiefenhyperthermie mittels Thermotron RF-8 über jeweils 60min Dauer und Temperatursteigerung auf 42°C bei 11 Patienten (Tumorstadien Ta-T1b G1-G3). Hinsichtlich des Zielkriteriums "Tumorremission" wurde eine "complete response" bei vollständigem Verschwinden des Blasentumors, eine "partial response" bei mehr als 50% Reduktion der Tumorgöße, eine "minor response" bei einer Reduktion zwischen 25 und 50% der Tumorgöße, "no change" bei einer Reduktion von weniger als 25% oder einer Zunahme der Tumorgöße und eine "progressive disease" bei Zunahme um mehr als 25% der Tumorgöße angenommen. Bezüglich der Tumorremission ergab sich folgende Ergebnistabelle:

	"complete response"	"partial response"	"no change"
HPC-Doxorubicin	7 Pat. (35,0%)	6 Pat. (30,0%)	7 Pat. (35,0%)
HPC-Doxorubin und lokale Hyperthermie	6 Pat. (54,5%)	3 Pat. (27,3%)	2 Pat. (18,2%)

Eine statistische Auswertung wird nicht angegeben, ein statistischer Unterschied zwischen Prüf- und Kontrollbedingung ist auch nicht ersichtlich. Nebenwirkungen wie Schmerzen bei der Miktion, Pollakisurie oder Dysurie zeigten sich bei 5 (20%) der Patienten mit HPC-Doxorubicin-Monotherapie sowie bei 3 (27%) der Patienten mit kombinierter HPC-Doxorubicin- und Hyperthermie-Behandlung. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung (die Doxorubicin-Instillation erfolgte bei begleitender Hyperthermie mehrmals und nicht nur einmal), der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz fragwürdige Zielparameter und das Fehlen von Daten zu Überlebenszeiten bzw. Überlebenszeitraten gestatten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit der regionalen Tiefenhyperthermie-Applikation.

## Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche

### Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe

Ausführliche Einzelauswertungen wurden zu Studien vorrangiger Evidenzstufe (zwei kontrollierte Therapiestudien) mit einem Hyperthermie-Behandlungsverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebogen im Anhang).

#### **Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, Caldarera E, Pavone-Macaluso M.**

Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21 (23): 4270-6.

Colombo et al. (2003) berichten über eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der 83 Patienten mit intermediären und Hochrisiko-Übergangszellkarzinomen (Ta-T1, G1-G2, multifokal, entweder primär oder Rezidiv) oder mit superfiziellen Hochrisiko-Übergangszellkarzinomen der Blase (T1, G3 sowie Carcinoma in situ in Verbindung mit papillären Tumoren) eingeschlossen wurden.

Die Prüflintervention bestand in der Anwendung einer lokalen Hyperthermie mit dem Medizinprodukt Synergo SB-TS: 101-1 (Medical Enterprises Amsterdam, Niederlande), einem 915MHz intravesikalen Mikrowellen-Applikator sowie der gleichzeitigen Chemotherapie mit 20mg Mitomycin C. Die Kontrollgruppe erhielt ebenfalls eine Chemotherapie mit 20mg Mitomycin C allerdings ohne Hyperthermieanwendung. Das Behandlungsvorgehen war standardisiert und begann 20 bis 40 Tage nach Durchführung einer transurethralen Resektion. Im Induktionszyklus wurde einmal pro Woche über acht Wochen behandelt, die Erhaltungstherapie dann einmal pro Monat über vier Monate. Die Behandlungen wurden ambulant durchgeführt. Der Nachbeobachtungszeitraum begann am Ende des Induktionszyklus und war mindestens 24 Monate lang.

Primärer Zielparameter der Studie war die Anzahl der Rezidive im Beobachtungszeitraum, zusätzlich wurde eine Risikoabschätzung für Rezidive durchgeführt. Sekundärparameter waren Nebenwirkungen sowie klinische Komplikationen.

Randomisierungsvorgehen, Fallzahlschätzung sowie die Durchführung einer Zwischenanalyse sind detailliert beschrieben. Insgesamt wurden 83 Patienten eingeschlossen, von denen 75 in der per-protokol-Analyse ausgewertet wurden. Alle Effektivitätsanalysen basieren allein auf der per-protokol-Population. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf demographische Daten und baseline-Tumorcharakteristika.

In der Patientengruppe mit Hyperthermiebehandlung fanden sich sechs Rezidive (17,1%), bei Patienten ohne Hyperthermiebehandlung 23 Rezidive (57,5%). Es fanden sich im Behandlungsarm ohne Hyperthermie statistisch signifikant früher und häufiger Rezidive als in der Behandlungsgruppe mit durchgeführter Hyperthermieanwendung. Keine statistisch signifikanten Zentrumseffekte. Die Risikoabschätzung für Rezidive ergab für Patienten ohne Hyperthermie ein 4,8-fach höheres Risiko. Die Auswertung der Sekundärparameter ergab statistisch signifikante Unterschiede bei Unterbauchbeschwerden und thermaler Reaktion der Hinterwand der Blase



hauptsächlich während der Behandlung, die stärker in der Hyperthermiegruppe ausgeprägt waren. Es fand sich kein Therapieabbruch wegen Schmerzen.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Thermochemotherapie als adjuvante Behandlung zur TURB effektiver bezüglich der Rezidivrate als die Standardchemotherapie im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraumes von 24 Monaten bei gesteigerten, aber akzeptablen Nebenwirkungen zu sein scheint. Allerdings sei die Thermochemotherapie aufgrund der Verwendung dickerer Katheter invasiver für Patienten und deutlich teuer als die alleinige adjuvante Behandlung mit Mitomycin C. Die Ergebnisse seien zwar ermutigend, aber werden als vorläufig eingestuft und sollten in größeren prospektiven Multizenterstudien bestätigt werden. Eine Langzeitevaluierung auch zur Beantwortung der Frage des Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit läuft noch.

Studienbewertung durch den Unterausschuss:

Dies ist eine Multizenterstudie mit klarem Studiendesign, gut beschriebener Randomisierung sowie biometrischer Begleitung. Es finden sich Angaben zur Fallzahlschätzung und zur Interimanalyse, allerdings kein Kommentar zur Verblindung der Untersucher. Die Studie weist eine statistisch signifikante Reduzierung der Rezidivrate in der Thermochemotherapiegruppe nach, kann aber keine Angaben zum Einfluss auf das Gesamtüberleben machen. Die Ergebnisse gelten nur im Zusammenhang mit den hier aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien sowie Behandlungsvorgaben im Setting einer klinischen Studie. Die Übertragbarkeit auf die ambulante Routineversorgung ist schwierig, da nur eine per-protokol-Analyse vorliegt. Zudem wurden trotz Multizenterstudie und einer Laufzeit von 5½ Jahren nur 83 Patienten eingeschlossen. Dies kann auf eine starke Patientenselektion hinweisen. Sowohl die Wirksamkeit als auch die Kostenfrage ist insbesondere im Vergleich zu einer BCG-Instillation noch unklar. Die Ergebnisse von laufenden Vergleichsstudien liegen noch nicht vor.

**Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E.**

A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003; 42 (5-6): 567-81.

Es handelt sich um ein systematisches Review mit der Zielsetzung der Suche nach Therapiestudien zur Bestrahlungstherapie bei verschiedenen Tumortypen. Insgesamt wurden 307 Publikationen entdeckt, darunter eine zur Hyperthermie bei malignen Blasentumoren (van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours; a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355: 1119-25). Diese Studie gibt keinen Hinweis auf einen Behandlungsbefit durch die Hyperthermie.

Studienbewertung:

Die Studie von van der Zee et al wurde bereits in einer Langauswertung berücksichtigt. Somit ergeben sich keine neuen Erkenntnisse durch dieses Review.

## Kurzauswertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe

Aus der Update-Recherche wurde keine Studie einer Kurzauswertung zugeführt.

### HTA-Berichte

#### **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].**

Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998

Im HTA-Bericht "Hyperthermie" des Gezondheidsraad (Prof. Sixma und Dr. Bos, Niederlande 1998) wird für Blasenkarzinome (Stadium T3 [über 5 cm] und T4, N0, M0) explizit keine Empfehlung für eine Hyperthermie-Anwendung ausgesprochen. Dem Bericht ist zu entnehmen, dass – möglicherweise aus einer Interimsanalyse der Studie von van der Zee et al. (2000) – Ergebnisdaten vorlagen, wonach eine additive Hyperthermie im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie häufiger zu einer lokalen Tumorremission, nicht jedoch zu einer längeren Überlebenszeit bzw. höheren Überlebenszeitrate führt.

### Leitlinien

In verschiedenen deutschen, europäischen und US-amerikanischen Leitlinien zu Behandlungsverfahren bei Blasentumoren aus den Jahren 1998 bis 2003 werden Hyperthermie-Behandlungsverfahren nicht erwähnt:

#### **Deutschland:**

##### *AWMF-Leitlinien:*

#### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Urologie.**

Harnblasenkarzinom. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien, Stand 2002.

#### **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.**

Radiotherapie des Harnblasenkarzinoms. Stand 1998.

##### *Deutsche Gesellschaft für Urologie:*

#### **Miller K, Weissbach L, Rübber H, Thüroff JW.**

Leitlinien zum Harnblasenkarzinom Diagnostik. [Guidelines for diagnosis of bladder cancer. German Society of Urology]. Urologe A 1998; 37 (4): 441-57

#### **Europa:**

#### **Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C.**

Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002; 41 (2): 105-12

#### **USA:**

#### **National Cancer Institute.**

Bladder Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 3. June 2003.

#### **National Comprehensive Cancer Network.**

Bladder cancer. Practice guidelines in oncology - v.1. 2002.

### Stellungnahmen:

Unter den eingegangenen fünf Stellungnahmen wird die Indikation „Blasenkarzinom“ erwähnt in den Übersichtsartikeln, welche der kurzen Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) beigefügt waren, der Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., welche sich auf eine ausführliche Stellungnahme der IAH bezieht, und der Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. Hierbei wird jeweils auf die oben erwähnte Therapiestudie von van der Zee (2000) verwiesen.

### **8.7.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Maligne Blasen Tumoren**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen Blasen Tumoren**

Der Stellenwert der Hyperthermie ist derzeit im Vergleich zu Standardtherapieverfahren wie Operation, Strahlen- und/oder Chemotherapie, noch unklar.

Die Ergebnisse der Literaturlauswertung sind heterogen. Die additiv eingesetzte Hyperthermie könnte nach einer nur an einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführten Studie zukünftig ggf. eine zusätzliche Therapieoption darstellen, wenn derzeit laufende Studien klinisch relevante Therapieergebnisse bestätigen. Eine weitere klinische Prüfung ist auch deshalb erforderlich, um eindeutige Schlussfolgerungen zur Verträglichkeit bzw. Sicherheit ziehen zu können.

In Abwägung der bisherigen Studienergebnisse und der bislang fehlenden Standardisierung (differente Geräte und Anwendung) sind therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie bei malignen Blasen Tumoren bisher nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## **8.8 Indikation Maligne hirneigene Tumoren**

### **8.8.1 Hintergrund**

#### **Vorbemerkung**

Da in den Wirksamkeitsuntersuchungen zu Hyperthermiebehandlungsverfahren von Hirntumoren fast ausschließlich Gliome der WHO-Grade III und IV, also anaplastische Astrozytome und Glioblastome, behandelt wurden, wird sich die Einführung, insbesondere bei der Darstellung der Therapieoptionen, auf diesen Tumortyp konzentrieren.

#### **Epidemiologie von Hirntumoren**

Maligne Hirntumoren (auch als maligne hirneigene Tumoren bzw. nachfolgend als Hirntumoren bezeichnet) nahmen im Jahr 2000 bei Männern den zwölften Rang unter den häufigsten Krebs-Todesursachen ein (3,0% aller Krebstodesfälle), bei Frauen die achte Stelle (3,3% aller Krebstodesursachen).

Die Inzidenz von Hirntumoren liegt in Westeuropa und Nordamerika bei ca. 8 bis 15 Fällen pro 100.000 Personen. Bei Erwachsenen machen hirneigene Tumoren ca. 1%, bei Kindern fast 20% aller bösartigen Tumoren aus. Bei grober Einteilung können zwei Altersgipfel unterschieden werden: zum einen erkrankten Kinder in den ersten zehn Lebensjahren, zum anderen Erwachsene zwischen dem 40. und 75. Lebensjahr.

Ca. 40 bis 45% aller hirneigenen Tumoren sind Astrozytome der WHO-Grade III und IV, davon machen wiederum Glioblastome die Hälfte aus. Bezüglich der Glioblastome ist mit ca. 2-3 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr zu rechnen.

Bei malignen Gliomen findet sich ein Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich von 2:1 bis 3:2.

#### *Risikofaktoren*

Einen bekannten Risikofaktor stellt eine Strahlentherapie im Rahmen einer Leukämie bei Kindern dar. Außerdem wurden in neueren Untersuchungen genetische Prädispositionen bzw. Akkumulationen multipler genetischer Defekte als Ursache für Hirntumoren nachgewiesen, welche sich auf das p53-System, die Zellzyklus-Regulation oder die zelluläre Signaltransduktion auswirken (siehe hierzu Andratschke et al., 2001; Nieder und Nestle, 2000).

#### **Histopathologie**

Nach der WHO-Klassifikation der Hirntumoren aus dem Jahr 2000 erfolgt die Einteilung von Hirntumoren gemäß den histomorphologischen Zelltypen, aus denen sie hervorgegangen sind. Im Vordergrund stehen dabei die Tumoren neuroepithelialen Ursprungs, welche die größte Gruppe der hirneigenen Neoplasien bilden. Als weitere Klassen unter der Vielzahl von Hirntumoren fungieren Tumoren der peripheren Nerven, meningeale Tumoren, Lymphome und hämatopoetische Neoplasien, Keim-

zelltumoren, Tumoren der Sellaregion und Hirnmetastasen; den einzelnen Klassen wiederum sind weitere Untergruppen zugeordnet.

Eine vereinfachte Übersicht über die WHO-Klassifikation von Hirntumoren gibt Tabelle 17.

Neben der histopathologischen Charakterisierung der Tumorentität wird darüber hinaus eine ergänzende Gradierung vorgenommen gemäß einer Entdifferenzierungsreihe, deren einzelne Stufen (WHO-Grade) den Malignitätsgraden entsprechen und die als Kennzeichnung der Gut- oder Bösartigkeit eines Hirntumors mit der weiteren Prognose bzw. mit dem mittleren postoperativen rezidivfreien Intervall korrelieren. Es werden vier Grade unterschieden, ab Grad III ist eine Malignität gegeben.

Eine Übersicht über die WHO-Gradeinteilung von Hirntumoren gibt Tabelle 18.

### **Stadieneinteilung**

Gemäß dem TMM-Schema für supratentorielle Tumoren werden vier T-Stadien unterschieden. Die Einteilung erfolgt je nach Größe des Tumors, seiner Lokalität und seines Infiltrationsverhaltens.

Eine Übersicht über das TNM-Schema für supratentorielle Hirntumoren gibt Tabelle 19.

Mit dieser einheitlichen Konsensus-Klassifikation der WHO werden Therapiestudien bei Hirntumoren besser vergleichbar.

Gliome sind pathomorphologisch als Tumoren definiert, die aufgrund ihrer histologischen und immunhistochemischen eine gliale Differenzierung aufweisen. Im Wesentlichen werden unter Gliomen Astrozytome, Oligodendrogliome und Ependymome subsummiert (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17 WHO-Klassifikation von Hirntumoren

<i>1. Neuroepitheliale Tumoren</i>	Pinealisparenchymtumoren Pineozytom, Pinealoblastom
Astrozytäre Tumoren pilozytisches Astrozytom, diffuse Astrozytome anaplastisches Astrozytom, Glioblastom	Embryonale Tumoren Medulloblastom, Neuroblastom, Medulloepitheliom
Oligodendrogliale Tumoren Oligodendrogliom, anaplastisches Oligodendrogliom	<i>2. Tumoren der peripheren Nerven</i> Neurinom, Neurofibrom, maligner peripherer Nervenscheidentumor
Mischgliome Oligoastrozytom, anaplastisches Oligoastrozytom	<i>3. Meningeale Tumoren</i> Meningeome bzw. Tumoren der Meningothelzellen
Ependymale Tumoren myxopapilläres Ependymom, Ependymom (zellulär, papillär etc.), anaplastisches Ependymom	Mesenchymale, nicht meningotheleale Tumoren: Lipom, Angiolipom, Fibrosarkom Chordrom, etc.
Choroidplexustumoren Choroidplexus-Papillom, -Karzinom	Primär melanozytische Veränderungen Melanozytom, malignes Melanom, etc.
Gliale Tumoren unklaren Ursprungs Astroblastom, Gliomatosis cerebri, Chordoidgliom des 3. Ventrikels	<i>4. Lymphome und hämatopoetische Neoplasien</i> <i>5. Keimzelltumoren</i>
Neuronale und gemischte neuronal-gliale Tumoren Gangliozytome, Gangliogliome, Neurozytome	<i>6. Tumoren der Sellaregion</i> Hypophysenadenom, Kraniopharyngeom
Neuroblastische Tumoren Neuroblastome, Neuroepitheliome	<i>7. Hirnmetastasen</i>

Tabelle 18 WHO-Gradeinteilung von Hirntumoren

<b>Grad 1:</b>	Gutartiger Tumor ohne Zellpolymorphie oder atypische Gefäße, bei mittlerer Zelldichte nur selten Mitosen
<b>Grad 2::</b>	(noch) benigner Tumor mit erhöhter Zelldichte, einzelne anzutreffende Zellpolymorphien und auch Vorkommen vereinzelter atypischer Mitosen
<b>Grad 3:</b>	(bereits) maligner Tumor mit erhöhter Zelldichte, Zellpolymorphie und einzelnen atypischen Gefäßen und auch Tumornekrosen
<b>Grad 4:</b>	(hoch) maligner Tumor mit sehr variabler Zelldichte und Zellpolymorphie, Mitosen (auch atypische Mitosen) und hoher Zahl atypischer Gefäße, darüberhinaus auch häufig Tumornekrosen und Einblutungen

Tabelle 19 TNM-Schema für supratentorielle Tumoren

<b>T1</b>	Tumor kleiner als 5 cm, einseitig
<b>T2</b>	Tumor größer als 5 cm, einseitig
<b>T3</b>	Tumor infiltriert das Ventrikelsystem
<b>T4</b>	Tumor überschreitet die Mittellinie zur Gegenseite oder wächst in das Kleinhirn ein

## Diagnostik

In der Anamnese finden sich häufig Kopfschmerzen, außerdem epileptische Anfälle, etwas weniger fokalneurologische Ausfälle, psychopathologische Veränderungen und je nach Fortschreiten der Symptomatik auch Allgemeinsymptome und Hirndruckzeichen.

Zur Diagnostik wird eine sorgfältige klinische neurologische Untersuchung durchgeführt sowie ein Elektroencephalographie (EEG) und ggf. evozierte Potentiale abgeleitet. Von ausschlaggebender Bedeutung sind bildgebende Verfahren wie MRT oder CT – ohne und mit Kontrastmittel –, welche in jedem Fall durchgeführt werden müssen. In bestimmten Fällen ist zusätzlich eine Angiographie erforderlich.

Um eine antineoplastische neuroonkologische Therapieempfehlung abgeben zu können, ist außerdem eine invasive Diagnostik durch eine (möglichst vollständige) Tumorentfernung, zumindest aber mittels einer stereotaktischen Biopsie erforderlich.

## Therapieoptionen bei malignen Gliomen

### *Chirurgische Verfahren*

Zu Beginn der Behandlung stehen chirurgische Verfahren. Es wird eine möglichst radikale Operation, in jedem Fall jedoch eine Gewebsbiopsie durchgeführt.

### *Strahlentherapie*

Eine externe Strahlentherapie wird mit einer Strahlendosis von 50-60Gy mit Fraktionen von 1,8 bis 2Gy innerhalb von ca. 6 Wochen durchgeführt. Nach einer neueren Metaanalyse (Laperriere et al., 2002) ist die Wirksamkeit einer externen Strahlentherapie gesichert (Risk Ratio: 0,81; 95% KI: 0,74; 0,88;  $p < 0,00001$ ). Für eine Hyperfraktionierung oder eine Applikation von Radiosensitizern ergab sich kein Vorteil gegenüber einer Standardbehandlung.

Die Wirksamkeit einer additiven Brachytherapie mit  $^{125}\text{I}$  kann derzeit noch nicht als gesichert gelten. In einer Untersuchung von Laperriere et al. (1998) fand sich kein Vorteil zugunsten des Brachytherapie-Verfahrens in Kombination mit einer externen Strahlentherapie. In einer weiteren Studie von Selker et al. (2002) konnte lediglich ein grenzwertiger Trend zugunsten einer Brachytherapie in Kombination mit einer externen Strahlentherapie und Chemotherapie mit Carmustin gezeigt werden.

### *Chemotherapie*

Die Chemotherapie wird additiv zur Strahlentherapie durchgeführt. Die Wirksamkeit chemotherapeutischer Maßnahmen kann nach den Ergebnissen einer neueren Metaanalyse (Stewart, GMT Group, 2002) als gesichert gelten (Hazard Ratio: 0,85; 95%KI: 0,78; 0,91;  $p < 0,0001$ ), welche die Befunde einer früheren Informationssynthese (Fine et al., 1993) bestätigen und erweitern.

Bei den verwandten Substanzen handelt es sich um lipophile, hirngängige Substanzen wie BCNU (Carmustin), ACNU (Nimustin) und CCNU (Lomustin). Außerdem wird neben einer Monotherapie mit den vorgenannten Substanzen häufig eine Kombination nach den PCV-Schema (Procarbazin, CCNU, Vincristin) durchgeführt; eine Überlegenheit dieser Dreierkombination gegenüber einer Monotherapie mit einem Nitroso-Harnstoff-Derivat ist jedoch nicht gesichert. Insbesondere bei Rezidiven kommt Temozolomid zum Einsatz.

Von großer Bedeutung für die Behandlung ist auch eine symptomatische anti-convulsive und antiödematöse (Dexamethason) Medikation.

Ferner wird – soweit möglich – eine Nachsorge bzw. Rehabilitation mit den Behandlungskomponenten Krankengymnastik, Logopädie und psychosoziale Betreuung durchgeführt.

### *Therapieschemata für maligne Gliome*

Exemplarisch sollen unter verschiedenen bekannten Schemata für das therapeutische Vorgehen bei malignen Gliome zwei Behandlungsalgorithmen vorgestellt werden.



(a) National Comprehensive Cancer Network, Central Nervous System Cancers, Version 1.2002

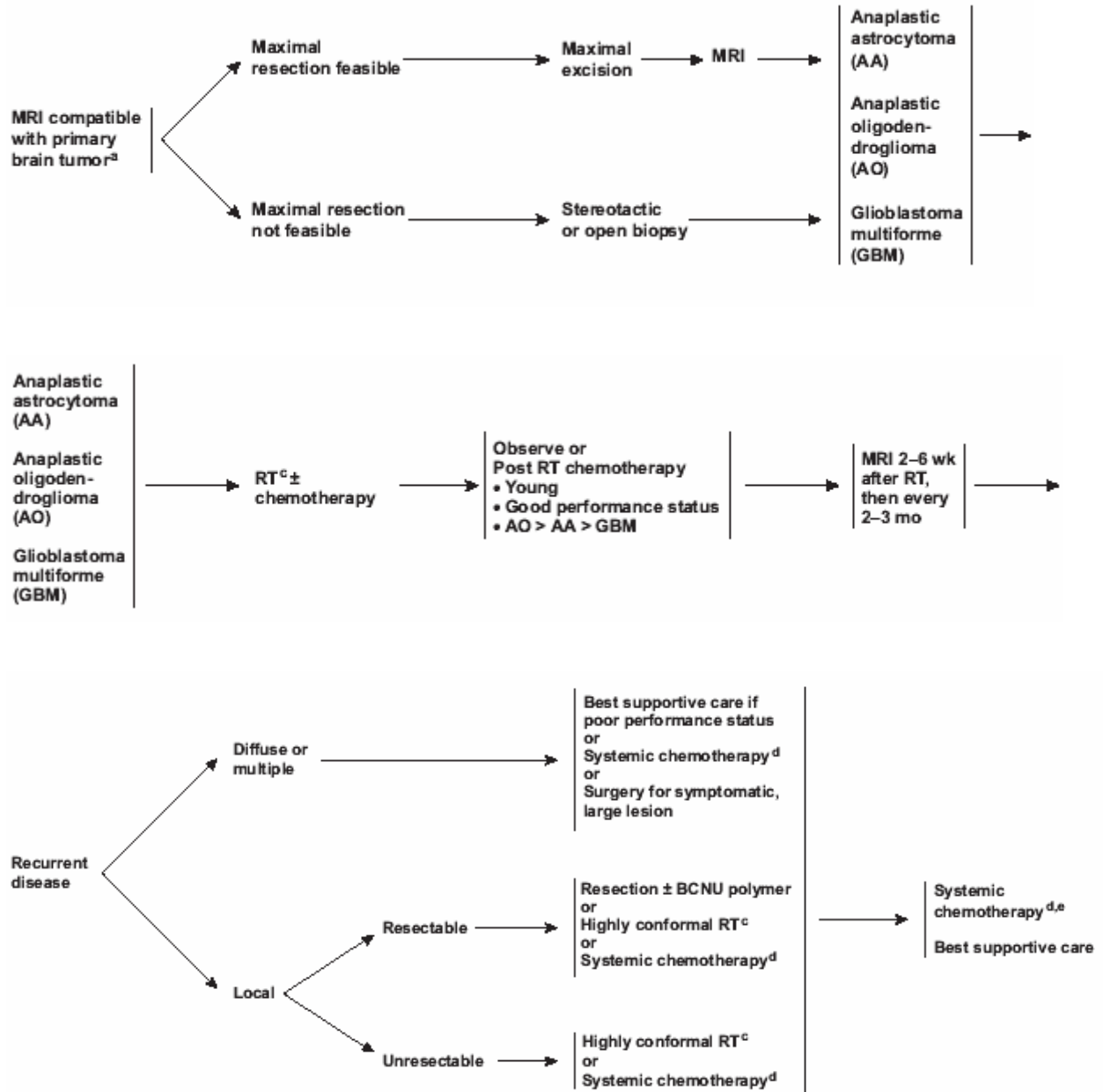


Abbildung 15 Therapieschema für anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome und Glioblastoma multiforme

- (b) Tumorzentrum München, Manual "Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks" (2001)

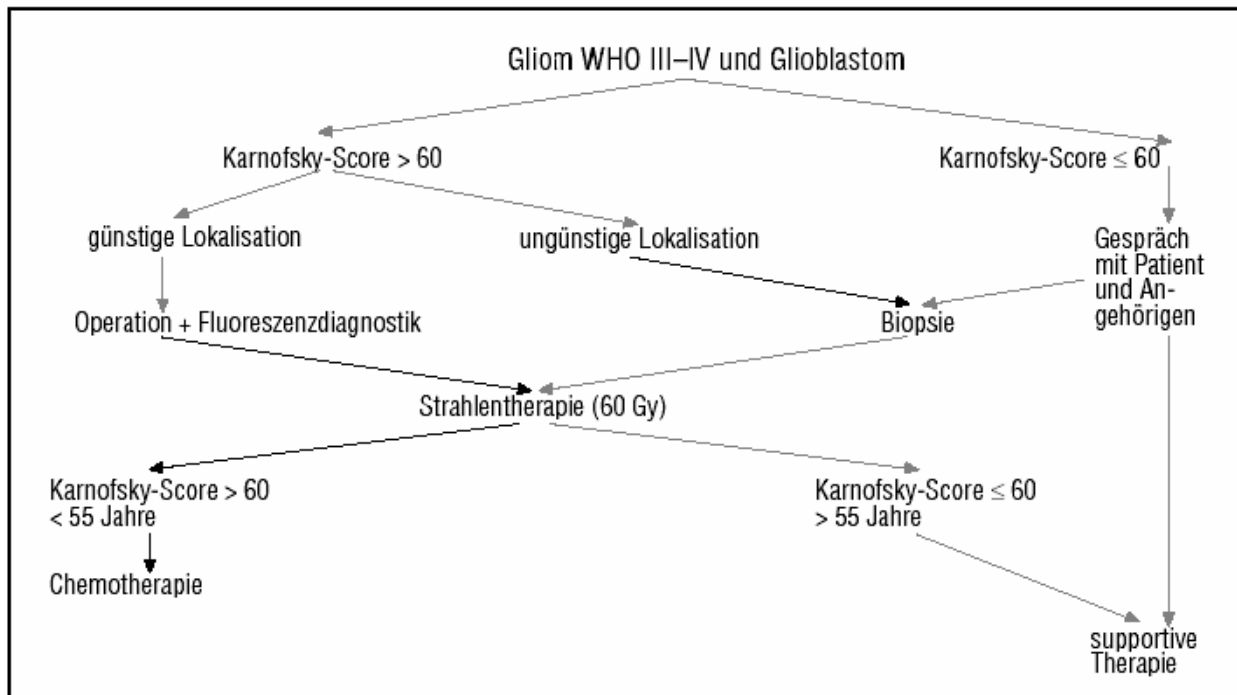


Abbildung 16 Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit malignen Gliomen

Tabelle 20 Überlebenszeiten von malignen Gliomen in Abhängigkeit von verschiedenen Therapiemaßnahmen

<b>Behandlung</b>	<b>Mittleres Überleben</b>
Ohne Therapie	8 – 11 Wochen
Resektion alleine	ca. 22 Wochen
Resektion plus externe Bestrahlung	ca. 35 – 50 Wochen
Resektion plus externe Bestrahlung plus Chemotherapie	nur bei ca. 20% Verlängerung auf > 18 Monate

nach Behrens in Hufschmidt / Lücking, 3. Aufl. (2003)

Tabelle 21 Prognosefaktoren von malignen Gliomen

<b>mediane Überlebenszeit</b>	<b>Patientencharakteristika</b>
≥ 18 Monate	Anaplastisches Astrozytom, mit Alter < 50 Jahre und Symptomatik > 3 Monate
11 Monate	Anaplastisches Astrozytom, mit Alter ≥ 50 Jahre und Symptomatik ≤ 3 Monate Glioblastom, mit Alter < 50 Jahre und mit Karnofsky-Index > 80% Glioblastom, mit Alter ≥ 50 Jahre und mit sowohl Karnofsky-Index ≥ 70% und ohne nennenswerte neurologische Funktionsausfälle nach chirurgischer Tumorsektion
< 9 Monate	Glioblastom, alle anderen Kategorien

nach Curran et al. (1993)

## Überlebensraten und Prognosefaktoren

Die mittleren Überlebenszeiten bei malignen Gliomen liegen als Ausdruck der schlechten Prognose insbesondere von Glioblastomen in der Größenordnung einiger weniger Monate und können derzeit auch durch kombinierte multimodale Therapien zwar relativ mehr als verdoppelt, absolut jedoch nur in den Bereich von 9–12 Monaten angehoben werden. Eine Übersicht über die mittleren Überlebenszeiten bei malignen Gliomen in Abhängigkeit von der durchgeführten Behandlung wird in Tabelle 20 gegeben.

Die mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von relevanten Patientencharakteristika sowie dem histologischen Tumortyp wird in Tabelle 21 aufgelistet.

Als prognostisch noch günstige Faktoren bei malignen Gliomen gelten: histologische Differenzierung WHO-Grad III, jüngeres Lebensalter, höherer Karnofsky-Index bei Therapiebeginn, geringer ausgeprägte klinisch-neurologische Symptomatik sowie ein höheres Ausmaß der stattgehabten chirurgischen Resektion.

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

- Albert FK, für den Onkologischen Arbeitskreis des Tumorzentrums Heidelberg / Mannheim**  
Hirntumoren: Gliome und Metastasen. Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. (1998) url: <http://www.dfkz-heidelberg.de/tzhdma/tr30.htm>
- Andratschke N, Grosu AL, Molls M, Nieder C.**  
Perspectives in the treatment of malignant gliomas in adults. *Anticancer Res* 2001; 21 (5): 3541-50
- Behrens P.**  
Tumoren. In: **Hufschmidt A, Lücking CH (Eds).** *Neurologie compact. Leitlinien für Klinik und Praxis.* 3. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme. 2003. S. 159-81.
- Brandes AA, Palmisano V, Pasetto LM, Basso U, Monfardini S.**  
High-dose chemotherapy with bone marrow rescue for high-grade gliomas in adults. *Cancer Invest* 2001; 19 (1): 41-8
- Croteau D, Mikkelsen T.**  
Adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2 (6): 507-15
- Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE.**  
Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (9): 704-10
- Davies E, Hopkins A.**  
Good practice in the management of adults with malignant cerebral glioma: clinical guidelines. Working Group, Royal College of Physicians. *Br J Neurosurg* 1997; 11 (4): 318-30
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft.**  
Maligne Gliome. Diagnostik und Therapie supratentorieller Gliome des Erwachsenenalters. 2. Auflage 2003. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/neur-099.htm>)
- Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP.**  
Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71 (8): 2585-97

**Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S, Chatel M, Figarella-Branger D, Guegan Y, Guyotat J, Hoang-Xuan K, Jouanneau E, Keime-Guibert F, Laforet C, Linassier C, Loiseau H, Maire JP, Menei P, Rousmans S, Sanson M, Sunyach MP.**

Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 Suppl 1: S73-83

**Freitag P, Schumacher T.**

Gliale Hirntumoren im Erwachsenenalter. Bildgebende Diagnostik und Therapiekontrolle. *Schweiz Med Forum* 2002; 31: 724-9

**Gildenberg PL, Woo SY.**

Multimodality program involving stereotactic surgery in brain tumor management. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 75 (2-3): 147-52

**Henderson KH, Shaw EG.**

Randomized trials of radiation therapy in adult low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11 (2): 145-51

**Herfarth KK, Gutwein S, Debus J.**

Postoperative radiotherapy of astrocytomas. *Semin Surg Oncol* 2001; 20 (1): 13-23

**Hofer S, Merlo A.**

Therapeutische Optionen für maligne Gliome WHO-Grad III und IV. *Schweiz Med Forum* 2002; 32/33: 748-54

**Hofer S, Roelcke U, Herrmann R .**

Neue Aspekte der interdisziplinären Therapie maligner Gliome des Erwachsenenalters. [New aspects of interdisciplinary therapy for malignant gliomas in adults]. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129 (37): 1332-41

**Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF.**

Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998; 18 (6B): 4693-7

**Huncharek M, Muscat J.**

Treatment of recurrent high grade astrocytoma; results of a systematic review of 1,415 patients. *Anticancer Res* 1998; 18 (2B): 1303-11

**Kortmann RD, Jeremic B, Weller M, Plasswilm L, Bamberg M.**

Radiochemotherapy of malignant glioma in adults. Clinical experiences. *Strahlenther Onkol* 2003; 179 (4): 219-32

**Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G.**

Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64 (3): 259-73

**Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, Pintilie M, Bernstein M.**

Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1005-11

**National Cancer Institute.**

Adult Brain Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 20. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional/>

**National Comprehensive Cancer Network.**

Central nervous system cancers. Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.1. 2002.  
[http://www.nccn.org/physician\\_gls/f\\_guidelines.html](http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html), Zugriff im November 2003

**Nieder C, Grosu AL, Molls M.**

A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 2000; 26 (6): 397-409

**Nieder C, Nestle U.**

A review of current and future treatment strategies for malignant astrocytomas in adults. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (6): 251-8

**Pinsker MO, Goetz C, Walther EU, Dudel C, Grosu AL, Reich P, Schalhorn A, Elbel GK.**

Höhergradige Gliome und Glioblastosis cerebri. *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks des Tumorzentrum München*, S. 64-75. München: Tumorzentrum München. 2001

**Robins HI, Peterson CG, Mehta MP.**

Combined modality treatment for central nervous system malignancies. *Semin Oncol* 2003; 30 (4 Suppl 9): 11-22

**Schlegel J, Peraud A, Bise K.**

WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks des Tumorzentrums München*, S 15-36. München: Tumorzentrum München. 2001

**Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, Malkin MG, Mealey JJ, Jr., Neal JH, Olson J, Robertson JT, Barnett GH, Bloomfield S, Albright R, Hochberg FH, Hiesiger E, Green S.**

The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* 2002; 51 (2): 343-55; discussion 355-7

**Stewart LA.**

Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359 (9311): 1011-8

**Tatter SB.**

Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3 (6): 509-24

**Tolnay M.**

Neuropathologie glialer Hirntumoren. *Schweiz Med Forum* 2002; 29/30: 698-703

**Weller M, Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. 4. Aufl. Tübingen 2003.

**8.8.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Maligne hirneigene Tumoren****Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 195 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon drei Studien einer ausführlichen Auswertung und fünf Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 42 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurde keine Studie einer Bewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.15.1).

**Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen Behandlungsverfahren bei malignen hirneigenen Tumoren verglichen worden wäre; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei malignen hirneigenen Tumoren lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Strahlen- oder Chemotherapie evaluiert.

**Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Drei Studien wurden einer ausführlichen Auswertung unterzogen (s. auch Auswertebogen im Anhang).

**Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD, Chang S, Weaver KA, Spry L, Malec MK, Lamb SA, Voss B, Davis RL, Wara WM, Larson DA, Phillips TL, Gutin PH.**

Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 287-95

In der Untersuchung von Sneed et al. aus 1998 wurden 112 Patienten mit einem supratentariellem unifokalem Glioblastom mit einem Durchmesser unter 5cm und einem Karnofsky-Index über 70 Prozent hinsichtlich einer Studienteilnahme überprüft; eine Randomisierung erfolgte bei 79 Patienten. Die Untersuchung wurde prospektiv, jedoch unverblindet an einem Zentrum durchgeführt.

Nach einem chirurgischen Eingriff (Biopsie oder subtotale oder totale Tumoresektion) und einer externen Strahlentherapie mit einer Strahlendosis von im Mittel 59,4Gy in beiden Gruppen sowie einer interstitiellen Brachytherapie im After-Loading-Verfahren mit <sup>125</sup>I-Jod-Implantaten erhielten die Patienten noch *entweder* – als Prüfbedingung - eine interstitielle Hyperthermie (helikale Mikrowellenantennen; 915MHz; Erwärmung auf 42,5 bis 50°C) bei einer Brachytherapie mit einer Strahlendosis von im Mittel 60,2Gy (40 Patienten) *oder* – als Vergleichsbedingung - keine Hyperthermie bei einer Brachytherapie mit einer Strahlendosis von im Mittel 60,1Gy (39 Patienten). Als Zielparamester dienten zum einen die Gesamtüberlebenszeit, zum anderen die Zeitdauer bis zur Tumorprogression. Zur Feststellung dieser Parameter wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mit Anwendung des Cox Proportional Hazard-Modells durchgeführt.

Bei einer *Intention-to-treat-Analyse* fand sich ein Vorteil zugunsten der Hyperthermie gegenüber der Kontrollbedingung: Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug unter zusätzlicher Hyperthermie 80 Wochen, ohne Hyperthermie 76 Wochen (p=0,04; Logrank-Test).

Eine *Completer-Analyse* mit 36 Hyperthermie-Patienten und 33 Kontroll-Patienten ergab eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 85 Wochen unter Hyperthermie und 76 Wochen unter der Kontrollbehandlung (p=0,02). Die Zwei-Jahres-Überlebenszeit bei den Completern betrug unter Hyperthermie 31 Prozent, bei den Kontrollpatienten 15 Prozent. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression lag unter den Completern unter Hyperthermie bei 49, unter der Kontrollbedingung bei 33 Wochen (p=0,045). Bei einer multivariaten Analyse (adjustiert für Alter und Karnofsky-Index) fand sich eine Hazard Ratio von 0,51 (p=0,008) zugunsten der Hyperthermie-Bedingung. Betrachtete man jedoch die Reoperationsraten, zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsbedingungen: Unter Hyperthermie mussten 69% der Patienten, unter der Kontrollbedingung 58% erneut operiert werden. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen zeigte sich ein Trend (p=0,08) zu Lasten der Hyperthermie.

Aus der Studie ergeben sich Hinweise für einen Vorteil der zusätzlichen Hyperthermie-Applikation (im Sinne einer "efficacy") bei einem allerdings noch relativ kleinen Patientenkollektiv. Zur Wirksamkeit im Rahmen einer klinischen Versorgung (i.S.e. "effectiveness") können noch keine gesicherten Angaben gemacht werden.

**Stea B, Rossman K, Kittelson J, Lulu B, Shetter A, Cassady JR, Hamilton A.**

A comparison of survival between radiosurgery and stereotactic implants for malignant astrocytomas. *Acta Neurochir Suppl* 1994; 62: 47-54

In der Studie von Stea et al. wurde keine Randomisierung durchgeführt. Es fand lediglich eine quasi-sequentielle Zuordnung auf die Behandlungsgruppen statt. Insgesamt wurden 99 Patienten aufgenommen, von diesen wurden jedoch 22 Patienten aus der Gruppe mit interstitieller Brachytherapie wegen eines abweichenden Tumorzielvolumens nachträglich aus der Auswertung ausgeschlossen. Die Patienten wurden unter der Indikation eines anaplastischen Astrozytoms oder eines Glioblastoms (unifokal, supratentoriell, Karnofsky-Index >50%, Lebenserwartung  $\geq 3$  Monate) behandelt. Bei allen Patienten wurde eine Operation mit möglichst vollständiger Tumoresektion durchgeführt, außerdem eine externe Strahlentherapie und *entweder* eine interstitielle Brachytherapie, *oder* eine interstitielle Brachytherapie plus Hyperthermie *oder* eine stereotaktische Radiochirurgie (diese letztere Therapiebedingung wird hier im weiteren nicht mehr betrachtet). Die interstitielle Brachytherapie wurde mit <sup>192</sup>Iridium-Implantaten durchgeführt.

Als Zielp Parameter wurden die mediane Überlebenszeit, und die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten und später herangezogen, wobei eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mit Anwendung des Cox Proportional Hazard-Modells durchgeführt wurde.

Die Autoren geben als Ergebnis an, dass sich unter Hyperthermie und Brachytherapie die mediane Gesamtüberlebenszeit gegenüber der Kontrollbedingung einer alleinigen Brachytherapie auf 23,5 versus 13,3 Monate verlängerte ( $p=0,017$ ; Log-rank-Test). Außerdem wird eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten (0,80 versus 0,52) und nach 24 Monaten (0,48 versus 0,18) angegeben; das Signifikanzniveau wird hier nicht genannt. In einer multivariaten Cox-Analyse, adjustiert für Zielvolumen, Alter und Histologie fand sich eine Hazard Ratio von 0,50 ( $p=0,029$ ) zu Gunsten der Hyperthermie-Therapiebedingung. Unter Hyperthermie fanden sich (vermutlich) mehr unerwünschte Wirkungen (einschließlich eines Todesfalls); die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen unter der Kontrollbedingung wird jedoch nicht explizit genannt, so dass keine direkten Vergleichswerte angegeben werden können.

Aus der Studie ergeben sich fragliche Hinweise für einen Vorteil zugunsten der zusätzlichen Hyperthermie-Applikation. Es wurde jedoch keine Randomisierung durchgeführt; überdies ist fraglich, ob die Studie einem prospektiven Prüfplan folgte. Ferner bestand keine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen (unterschiedliches Tumolvolumen, höheres Alter der Gruppe mit interstitieller Brachytherapie). Außerdem lag auch keine Behandlungsgleichheit vor (in der Gruppe mit interstitieller Brachytherapie lag die Strahlendosis der Iridium-Implantate bei 40,0Gy, die externe Strahlentherapie bei 41,4Gy, während bei der interstitiellen Thermoradiotherapie die Brachytherapie-Dosis 32,2Gy betrug und die in diesem Fall konformal durchgeführte externe Strahlentherapie mit einer Dosis von 48,4Gy appliziert wurde). Auch können aufgrund des Prüfplans Zentrums- und Zeiteffekte nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt können also die beobachteten Unterschiede nicht eindeutig auf die Hyperthermie-Applikation bezogen werden.



**Sneed PK, Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, Weaver KA, Wara WM, Larson DA.**

Brachytherapy of brain tumors. Stereotact Funct Neurosurg 1992; 59 (1-4): 157-65

In der Studie von Sneed et al. aus dem Jahr 1992 wurde ebenfalls keine Randomisierung durchgeführt. Aufgenommen wurden 253 Patienten mit Hirntumoren, fast ausschließlich mit malignen Gliomen, überwiegend Glioblastoma multiforme, teilweise mit Gliomrezidiven, außerdem einige wenige Patienten mit Hirnmetastasen.

Es wurden bei 3 Patientengruppen unterschiedliche Behandlungsverfahren durchgeführt:

- (a) bei zuvor nicht behandelten Patienten mit malignen Gliomen eine externe Strahlentherapie und eine Brachytherapie mit <sup>125</sup>I-Jod-Implantaten sowie eine Chemotherapie mit 6 PCV-Zyklen,
- (b) bei Patienten mit rezidivierenden malignen Gliomen eine externe Strahlentherapie sowie eine Brachytherapie mit <sup>125</sup>I-Jod-Implantaten (sowie teilweise eine vorherige Chemotherapie),
- (c) bei Patienten mit rezidivierenden malignen Gliomen oder Hirnmetastasen eine Brachytherapie mit <sup>125</sup>I-Jod-Implantaten sowie eine interstitielle Hyperthermie (Mikrowellenantennen; 915MHz; mit einer Erwärmung auf im Mittel 43,2°C).

Als Zielparamester diente die mediane Überlebenszeit; durchgeführt wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse. Folgende Ergebnisse wurden berichtet:

- (a) Bei Patienten mit zuvor nicht behandelten malignen Gliomen lag die mediane Überlebenszeit bei Vorliegen eines Glioblastoms bei 88 Wochen, und bei 157 Wochen, wenn tumorhistologisch ein Nicht-Glioblastom vorlag.
- (b) Bei Patienten mit rezidivierenden malignen Gliomen lag die Überlebenszeit bei 54 Wochen, wenn ein Glioblastom vorlag, und bei 81 Wochen, wenn es sich tumorhistologisch nicht um ein Glioblastom handelte.
- (c) Bei Patienten mit rezidivierenden malignen Gliomen bzw. Hirnmetastasen lag die mediane Überlebenszeit bei 46 Wochen, wenn ein Glioblastom vorlag; bei den anderen Tumortypen war die mediane Überlebenszeit für die Dauer der Katamneseperiode nicht angebbbar bzw. wurde nicht angegeben.

Unerwünschte Wirkungen wurden lediglich zu der Gruppe von Patienten mit rezidivierenden malignen Gliomen, welche mit externer Strahlentherapie und Brachytherapie behandelt wurden [Gruppe (b)], angegeben.

Die Ergebnisse der Studie sind hinsichtlich der zusätzlichen Hyperthermie-Applikation nicht zuverlässig interpretierbar. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich im Sinne einer Strukturheterogenität sowohl bezüglich der Diagnosen und der Erkrankungsstadien, als auch hinsichtlich der – nicht vorhandenen – Behandlungsgleichheit. Den teilweise hohen Abbruchquoten wurde nur ungenügend Rechnung getragen.

### Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Bei diesen Studien war keine Kontrollgruppe bzw. keine adäquate Vergleichsbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung mit additiver Hyperthermie zuzuordnen. Daher konnte keine dieser Studien aufgrund der methodischen Mängel zu einer validen Beurteilung der Wirksamkeit beitragen. Bei allen diesen Untersuchungen handelt es sich um offene klinische Studien mit nur einer begrenzten Patientenzahl, bei denen eine interstitielle Hyperthermie in Kombination mit zumeist einer Brachytherapie durchgeführt wurde.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei malignen hirneigenen Tumoren finden sich nachfolgend.

**Garcia DM, Marchosky JA, Nussbaum GH, Mackey MA, Drzymala RE, Moran CJ.**

A phase I/II evaluation of long-duration moderate interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas. *Endocrine-therapy/Hyperthermia Oncology* 1995; 11 (3): 167-177

In diese offene klinische Studie wurden 14 Patienten aufgenommen (Glioblastom: 10 Pat.; anaplastisches Astrozytom: 3 Pat.; anaplastisches Oligodendrogliom: 1 Pat.). Es wurde eine interstitielle Hyperthermie (Erwärmung auf 41,5°C) in Kombination mit einer <sup>192</sup>Iridium-Brachytherapie nach Tumorresektion bzw. -biopsie und externer Strahlentherapie durchgeführt; Zielgröße war die Überlebenszeit (berechnet nach Diagnosestellung, nicht nach Durchführung der Therapie). Die Überlebenszeit betrug bei Glioblastomen 65 Wochen, bei anaplastischen Astrozytomen bzw. Oligodendrogliomen 176 Wochen. Aufgrund des Prüfplans, insbesondere des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit einer Hyperthermie-Applikation möglich.

**Sneed PK, Stauffer PR, Gutin PH, Phillips TL, Suen S, Weaver KA, Lamb SA, Ham B, Prados MD, Larson DA, Wara WM.**

Interstitial irradiation and hyperthermia for the treatment of recurrent malignant brain tumors. *Neurosurgery* 1991; 28 (2): 206-215

In diese offene klinische Studie wurden 28 Patienten aufgenommen (Diagnosen: Rezidive von malignen Gliomen: 23 Pat., oder von Hirnmetastasen: 6 Pat.). Es wurde eine interstitielle Hyperthermie (915MHz-Antennen; Erwärmung auf 42,5°C) in Kombination mit einer <sup>125</sup>I-Jod-Brachytherapie nach Tumorresektion und teilweise eine Chemotherapie durchgeführt. Zielgröße war die mediane Überlebenszeit. Die mediane Überlebenszeit betrug für Glioblastome 41 Wochen, für anaplastische Astrozytome war sie nicht angebar. Aufgrund des Prüfplans, insbesondere des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit einer Hyperthermie-Applikation möglich.

**Sneed PK, Gutin PH, Stauffer PR, Phillips TL, Prados MD, Weaver KA, Suen S, Lamb SA, Ham B, Ahn DK, Lamborn K, Larson DA, Wara WM.**

Thermoradiotherapy of recurrent malignant brain tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1992b; 23 (4): 853-861

In diese offene klinische Studie wurden 48 Patienten aufgenommen (Diagnosen: Rezidive von malignen Gliomen: 42 Pat., oder von Hirnmetastasen: 7 Pat.). Es wurde eine <sup>125</sup>I-Jod-Brachytherapie (32,6–63,3Gy) in Kombination mit einer interstitiellen Hyperthermie (Mikrowellen-Antennen (915MHz); 2x20-30min vor und nach Brachytherapie; Erwärmung auf 42,5°C) durchgeführt; Zielgröße war die mediane Überlebenszeit. Die mediane Überlebenszeit betrug für Glioblastome 47 Wochen; für Astrozytome bzw. Hirnmetastasen war sie nicht angebar bzw. wurde nicht angegeben. Nach den Berechnungen der Autoren bestand eine Korrelation der lokalen Tumorprogression mit der erreichten Temperatur während der Hyperthermie-Applikation. Aufgrund des Prüfplans, insbesondere des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit einer Hyperthermie-Applikation möglich.

**Stea B, Kittelson J, Cassady JR, Hamilton A, Guthkelch N, Lulu B, Obbens E, Rossman K, Shapiro W, Shetter A, Cetas T.**

Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1992; 24 (4): 657-667

In diese offene klinische Studie wurden 28 Patienten mit höhergradigen supratentoriellen Gliomen und einem Karnofsky-Index >50% aufgenommen und mit einer externen Strahlentherapie (48,4Gy; bei 6 Pat. mit Rezidiven keine erneute Strahlentherapie), einer <sup>192</sup>Iridium-Brachytherapie (32,7Gy) und einer interstitiellen Hyperthermie mittels ferromagnetischer Implantate (2x60min vor und nach Brachytherapie, Erwärmung auf 42–45°C) behandelt. Zielgröße war die mediane Überlebenszeit. Diese betrug bei Glioblastomen (n=19) 14,9 Monate, bei anaplastischen Astrozytomen (n=9) war sie nicht angebar. Die mediane Überlebenszeit wies eine signifikante Assoziation mit dem Alter auf. Aufgrund des Prüfplans, insbesondere des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit einer Hyperthermie-Applikation möglich.

**Yokote, H, Komai N, Nakai E, Itakura T, Hayashi S.**

Stereotactic hyperthermia for brain tumors. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 1990; 54-55: 506-513

In diese offene klinische Studie wurden 15 Patienten aufgenommen (maligne Gliome: 7 Pat., Hirnmetastasen: 8 Pat.) und mit einer Hyperthermie-Applikation (stereotaktisch implantierte RF-Elektroden, Temperatur: 60-80°C über 2–5min) sowie teilweise in Kombination mit Strahlen- oder Chemotherapie (MCNU [Ranimustin]) behandelt. Zielgröße waren die Überlebenszeit sowie die Häufigkeit des Auftretens eines Rezidivs. Es wurden Überlebenszeiten von 2–19 Monaten bei malignen Gliomen und von 1–10 Monaten bei Hirnmetastasen berichtet. Aufgrund des Prüfplans, insbesondere des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit einer Hyperthermie-Applikation möglich.

## Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche

Es fanden sich in der durchgeführten Update-Recherche keine weiteren Studien, die in die Beratungen aufgenommen werden konnten.

### HTA-Berichte

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation maligne hirneigene Tumoren erwähnen, wurden nicht identifiziert.

### Leitlinien

#### Deutschland:

##### **Albert FK, Onkologischer Arbeitskreis des Tumorzentrums Heidelberg/Mannheim.**

Hirntumoren: Gliome und Metastasen. Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/tr30.htm> , Zugriff im November 2003

##### **Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft.**

Maligne Gliome. Diagnostik und Therapie supratentorieller Gliome des Erwachsenenalters. 2. Auflage 2003

##### **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. 4. Auflage 2003

##### **Pinsker MO, Goetz C, Walther EU, Dudel C, Grosu AL, Reich P, Schalhorn A, Elbel GK, Tumorzentrum München.**

Höhergradige Gliome und Glioblastosis cerebri. Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks des Tumorzentrums München, S. 64-75. München: Tumorzentrum München. 2001

Bei der AWMF-Leitlinie aus Deutschland handelt es sich um eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahre 1999, welche im Jahr 2003 überarbeitet wurde. Hyperthermie als Behandlungsverfahren wird in dieser Leitlinie nicht erwähnt.

Unter den Manualen von Tumorzentren zu höhergradigen Gliomen wird die Hyperthermie als Behandlungsverfahren lediglich im Manual der Münchener Universitäten als experimentelle Therapieform erwähnt, nicht jedoch in den Manualen der universitären Tumorzentren Heidelberg/Mannheim oder Tübingen.

#### International:

##### **Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S, Chatel M, Figarella-Branger D, Guegan Y, Guyotat J, Hoang-Xuan K, Jouanneau E, Keime-Guibert F, Laforet C, Linassier C, Loiseau H, Maire JP, Menei P, Rousmans S, Sanson M, Sunyach MP.**

Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). Br J Cancer 2003; 89 Suppl 1: S73-83

##### **National Cancer Institute.**

Adult Brain Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 20. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional/>

##### **National Comprehensive Cancer Network.**

Central nervous system cancers. Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.1. 2002

Aus den USA wurden zwei "Practice Guidelines" ausgewertet. In der Leitlinie „Central Nervous System Cancers“ des National Comprehensive Cancer Network von 2002 wird die Hyperthermie als Behandlungsverfahren nicht erwähnt. In der Behandlungsleitlinie „Adult Brain Tumors“ des National Cancer Institute aus dem Jahr 2003 wird die Hyperthermie als in klinischer Erprobung befindlich bezeichnet.

In der kürzlich veröffentlichten französischen Leitlinie der "Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer" von Frappaz et al., publiziert im British Journal of Cancer (2003), wird Hyperthermie als Behandlungsverfahren nicht erwähnt.

### **Stellungnahmen**

Unter den eingegangenen fünf Stellungnahmen wird die Indikation maligne hirneigene Tumore erwähnt in den Übersichtsarbeiten der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) (Prof. Wust) und der Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., welche sich auf die ausführliche Stellungnahme der IAH bezieht; hier wird als Literaturreferenz jeweils auf die Studie von Sneed et al. (1998) [Auswertung siehe oben] verwiesen. Außerdem wird die Indikation maligne hirneigene Tumore genannt in der Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. (ohne Angabe einer Literaturreferenz).

#### **8.8.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Maligne hirneigene Tumoren**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen hirneigenen Tumoren**

Der Stellenwert der Hyperthermie bei malignen hirneigenen Tumoren ist derzeit im Vergleich zur Standardtherapie, die chirurgisches Vorgehen, externe Strahlen- und Chemotherapie umfasst, noch unklar.

Die Ergebnisse der Literaturlauswertung sind heterogen. Die additiv eingesetzte Hyperthermie könnte nach einer nur an einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführten Studie zukünftig ggf. eine zusätzliche Therapieoption darstellen, wenn größere Studien die gezeigten Therapievorleile bestätigen. Eine weitere klinische Prüfung ist auch deshalb erforderlich, um eindeutige Schlussfolgerungen zur Verträglichkeit bzw. Sicherheit ziehen zu können.

In Abwägung der bisherigen Studienergebnisse und der bislang fehlenden Standardisierung (differente Geräte und Anwendung) sind therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie bei malignen hirneigenen Tumoren bisher nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## **8.9 Indikation Maligne knocheneigene Tumoren**

### **8.9.1 Hintergrund**

#### **Epidemiologie**

Maligne knocheneigene Tumore sind insgesamt ausgesprochen selten und machen weniger als 0,5% aller Tumorerkrankungen aus. Männer erkranken dabei etwas häufiger als Frauen, ohne das von einer eindeutigen Geschlechtsbevorzugung gesprochen werden kann. Es existiert eine zweigipflige Altersverteilung: in der 2. Lebensdekade haben Osteosarkome ihren Häufigkeitsschwerpunkt, Chondrosarkome im 5. Lebensjahrzehnt. Dabei gab es in den letzten Jahren keine eindeutige Veränderung der Häufigkeit der Erkrankungen.

Die Inzidenzrate beträgt ca. 0,2 auf 100.000, damit beträgt die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen an malignen Tumoren des Knochens in Deutschland ca. 160 pro Jahr (dies schließt maligne Plasmazellerkrankungen nicht mit ein).

Risikofaktoren für die Erkrankung sind nicht bekannt. Die häufig als kausal angeschuldeten Traumata können nicht mit der Entwicklung knocheneigener Tumore in Verbindung gebracht werden.

#### **Histopathologie**

Das Osteosarkom ist ein seltener, hochmaligner Tumor, dessen Zellen direkt Knochen oder Osteoid bilden. Sitz des Primärtumors sind bevorzugt die Metaphysen der langen Röhrenknochen, insbesondere knienah im Femur. Primär manifeste (10–20%) bzw. okkulte (ca. 80%) Metastasen betreffen in erster Linie die Lunge, in zweiter Linie das Skelett.

Das Chondrosarkom ist ein sehr seltener (10% der Knochentumore) maligner Knochentumor mit knorpeliger Differenzierung. Es gibt Varianten: mesenchymale und myxoide Chondrosarkome. Besonders diese Varianten kommen nicht nur als primäre Knochentumore, sondern auch als Weichgewebstumore vor.

Es existieren darüber hinaus noch weitere primäre Knochentumore, die aber sehr selten sind und in den ausgewerteten Studien keine Erwähnung finden. Hierzu gehören als seltene Erkrankungen das Osteoklastom und die Sarkome der Ewing-Gruppe sowie als Vertreter der lymphatischen Erkrankungen das multiple Myelom, welches ebenfalls primär den Knochen befällt.

Andere vom Knochen ausgehende Tumore wurden bereits bei der Besprechung der Weichteilsarkome behandelt. Dies betrifft insbesondere das maligne Fibriohistiozytom, das epitheloide Hämangioendotheliom und Angiosarkom, das Leiomyosarkom, das Liposarkom und das Fibrosarkom.

#### **Stadieneinteilung**

Auch für maligne knocheneigene Tumore existiert eine Stadieneinteilung nach dem TNM-System. Sie unterscheidet relativ grob danach, ob der Tumor die Kortikalis

bereits überschritten hat, ob Lymphknotenmetastasen vorliegen und ob Fernmetastasen gefunden werden können. Im Gegensatz zu den meisten malignen Erkrankungen ist das histopathologische Grading ein sehr wichtiger prognostischer Faktor, der als das wesentliche Unterscheidungsmerkmal für die Stadieneinteilung herangezogen wird.

Im einzelnen hat die TNM-Klassifikation der malignen knocheneigenen Tumore folgende Gestalt:

Tabelle 22 TNM-Klassifikation der malignen knocheneigenen Tumore

### **T - Primärtumor**

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- TO Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumor überschreitet Kortikalis nicht
- T2 Tumor überschreitet Kortikalis

### **N - Regionäre Lymphknoten**

- NX Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- NO keine regionale Lymphknotenmetastase
- N1 Lymphknotenmetastase(n)

### **M - Fernmetastasen**

- MX Metastasen können nicht beurteilt werden
- MO Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Tabelle 23 Grading der malignen knocheneigenen Tumore

### **Das Grading wird folgendermaßen eingeteilt:**

- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 Gut differenziert
- G2 Mittelgradig differenziert
- G3 Gering differenziert
- G4 Undifferenziert

### **Damit ergibt sich folgende Stadiengruppierung:**

**Das Stadium IA** ist definiert als low grade Tumor ohne Überschreitung der Kortikalis. Es umfasst die Stadien G1/G2 T1 NO MO.

**Das Stadium IB** ist definiert als low grade Tumor, aber bereits mit Überschreitung der Kortikalisgrenze. Dies umfasst die Stadien G1/G2 T2 NO MO.

**Die Stadien IIA und IIB** unterscheiden sich von den Stadien IA und IB nur durch das höhere Grading des Tumors. Damit ergibt sich für das Stadium IIA (high grade ohne Überschreitung der Kortikalis) die Zugehörigkeit der Kategorien G1/G2, T1, NO, MO und für das Stadium IIB (high grade mit Kortikalisüberschreitung) die Kategorisierung G3/G4, T2, NO, MO.

**Ein Stadium III** ist nicht definiert.

Das Stadium IV ist den weit fortgeschrittenen Erkrankungen vorbehalten, die Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen haben.

**Dabei ist das Stadium IVA** definiert als: jedes G      jedes T      N1      MO,

**das Stadium IVB** als:                      jedes G      jedes T      jedes N und M1.

### **Klinische Symptomatik**

Frühe Symptome der Erkrankung sind relativ selten, mit fortschreitender Erkrankung zeigen sich zunehmende Schmerzen der betroffenen Region und eventuell eine lokale Schwellung sowie Bewegungseinschränkung im benachbarten Gelenk. In lasttragenden Skelettabschnitten können auch pathologische Frakturen erste Anzeichen der Erkrankung sein. Allgemeinsymptome hingegen fehlen meistens und deuten, wenn sie vorhanden sind, auf eine bereits fortgeschrittene Metastasierung der Erkrankung hin. Eigentliche Frühsymptome oder Ansatzpunkte für Screeningverfahren bzw. Früherkennungsuntersuchungen existieren nicht.

### **Diagnostik**

Die Diagnostik stützt sich neben der klinischen Untersuchung vor allen Dingen auf bildgebende Diagnostik. Hier ist sowohl das konventionelle Röntgen als auch das CT, MRT, die Skelettzintigraphie und auch Sonographie zur genauen bildgebenden Darstellung der Tumorerkrankung je nach Bedarf angezeigt. Herausragender Bedeutung kommt die sachgerechte Biopsie zu, die in einen umfassenden interdisziplinären Behandlungsplan eingebettet sein muss. Bereits die falsche Wahl des operativen Zugangs kann für den Patienten eine Verschlechterung seiner Überlebenschancen oder eine erhebliche Minderung seiner Lebensqualität nach sich ziehen.

Spezifische Tumormarker existieren nicht, die Laktathydrogenase (LDH) und die alkalische Phosphatase (AP) können mit der Ausdehnung der Krankheit korreliert sein und auch als Verlaufsparemeter dienen.

### **Therapieoptionen**

Es ist von großer Wichtigkeit, ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass die malignen knocheneigenen Tumoren immer eine Herausforderung an ein interdisziplinäres Tumormanagement sind, das bereits bei der Planung der Therapie einsetzen muss. Dabei müssen Chirurg/Orthopäde, internistischer Onkologe, Radiologe, Strahlentherapeut und vor allen Dingen auch der Pathologe frühzeitig eingebunden werden, um für den Patienten ein geeignetes Gesamtkonzept zu finden. Ziel ist immer die komplette Tumorkontrolle bei noch erhaltener Funktion und gutem ästhetischen Ergebnis.



Auch heute noch unabdingbarer Bestandteil der Therapie ist die operative Entfernung des Tumors. Sie ist Voraussetzung für die Heilung der Erkrankung. Angestrebt wird eine weite Resektion. Dies bedeutet die Entfernung des Tumors unbedingt einschließlich Biopsiekanal und Biopsienarbe mit tumorfreien Resektionsrändern, unverletzt und allseitig umhüllt von gesundem Gewebe. Sofern die Radikalität das zulässt, soll möglichst eine extremitätenerhaltende Operationsweise mit Rekonstruktion des Knochendefektes gewählt werden. Man erkaufte sich allerdings die Verbesserung der funktionellen und ästhetischen Ergebnisse mit einer höheren Lokalrezidivrate. Diese ist nach extremitätenerhaltender Tumorsektion höher als nach ablativen Operationen, hiervon können insbesondere „poor responder“ auf Chemotherapie betroffen sein. Das Lokalrezidiv führt fast regelhaft zu systemischer Tumorausbreitung. Die Wahl des Operationsverfahrens muss daher neben den Möglichkeiten der Rekonstruktion und dem Patientenalter vor allen Dingen auch Aspekte der Sicherheit, die sowohl die lokalanatomische Ausdehnung als auch das Ansprechen des Tumors sowie weitere individuelle Gegebenheiten des Patienten beinhalten, berücksichtigen.

Auch bei bereits fortgeschrittener Erkrankung kann noch mit begründeter Aussicht auf Heilung operiert werden. Metastasen Chirurgie (insbesondere bei Lungenmetastasen) und Chemotherapie können noch in bis zu 30% der Fälle eine kurative Therapieoption darstellen.

Die Strahlentherapie hat bei Osteosarkomen und Chondrosarkomen in der Primärtherapie heute keine routinemäßige Indikation. Bei stammnaher Erkrankung oder bei OP-Verweigerern kann sie aber indiziert sein. Auch hier ist den patientenindividuellen Gegebenheiten im Rahmen eines onkologischen Gesamtplans Rücksicht zu tragen.

### *Systemische Chemotherapie*

Die systemische Chemotherapie hat eine klar definierte Rolle bei Osteosarkomen. Im Rahmen der COSS-Studie, die in Deutschland den Therapiestandard sowohl für Kinder als auch für Erwachsene definiert und den zu fordernden Standard darstellt, ist sowohl eine präoperative (neoadjuvante) als auch eine postoperative adjuvante Chemotherapie im Rahmen eines kurativen multimodalen Konzeptes heute Standard. Bei metastasierten Osteosarkomen wird eine palliative Chemotherapie angewandt. Eine klar definierte Rolle der Chemotherapie bei Chondrosarkomen existiert hingegen nicht.

Die hier zu besprechenden Therapieformen der isolierten Extremitätenperfusion und der regionalen Hyperthermieverfahren stellen bei der Behandlung von Knochensarkomen hingegen experimentelle Therapieformen dar.

Die Therapie von Knochentumoren ist aufgrund ihrer Seltenheit (nur ca. 160 Erkrankungen in Deutschland jährlich), der hohen Anforderung an das interdisziplinäre Management sowie die Notwendigkeit ausgeprägter chirurgischer Erfahrung unbedingt an Zentren durchzuführen. Auch dort wird die Therapie vorzugsweise im Rahmen von Studien durchgeführt. Dabei haben die großen nationalen und internationalen Studien vor allen Dingen auch qualitätssichernde Bedeutung, da sie Registercharakter haben und eine weitgehende Erfassung sämtlicher Erkrankungen im Rahmen dieser Studien sicherstellen.

Die folgende Tabelle zeigt beispielhaft die Einbettung von Sarkompatienten in ein dicht gewebtes Netz aus Studien, wie sie am Tumorzentrum Tübingen in der dortigen Sarkom-Arbeitsgruppe geführt wird.

Tabelle 24 Studien zu malignen knocheneigenen Tumoren – Beispiel: TZ Tübingen\*

Knochensarkome		
Kinder und Erwachsene		COSS 96
Weichteilsarkome		
Kinder/Embryonales RMS des Erwachsenen		CWS 96
Erwachsene mit:		
GIST Tumor	alle Stadien	CSTI571BDE08 (Studie seit Juni 2002 geschlossen)
Ewing/PNET	alle Stadien	EURO EWING 99
Aggressive Fibromatose	nicht operabel	EORTC 62991-22998
Andere Histologien	lokalisiert/operabel	EORTC 62931
	lokalisiert/nicht operabel	Phase II Studie: Dosisintensivierte Therapie mit AI gefolgt von Hochdosis HD-VIC
	metastasiert	Doxorubicin vs. Epirubicin / Ifosfamid / Filgrastim Zweitlinientherapie mit Gemcitabin Zweitlinientherapie mit Exatecan (EORTC 62006) Zweit-/Drittlinientherapie mit Bendamustin

Die nächste Abbildung zeigt den schematischen Behandlungsplan der aktuellen COSS-96 Studie. Ganz links die erste Säule ist mit Biopsie beschriftet. Zu diesem Zeitpunkt findet die histologische Tumordiagnose und das Festlegen des gesamten Prozedere statt. Typischerweise folgt anschließend eine ca. 2-monatige Behandlungsphase mit einer Chemotherapie bestehend aus Doxorubicin, Methotrexat (MTX), Ifosfamid und Cisplatin. Die definitive Operation erfolgt erst nach 10 Wochen. Das histopathologische Ergebnis der Operation wiederum führt 4 Wochen später, nach einem eingeschobenen weiteren Behandlungsblock mit Doxorubicin und Methotrexat, zur Stratifikation des Patienten nach seinem postoperativ bestimmten Risiko. Dabei wird zur Definition des Risikos insbesondere auch der Regressionsgrad des Tumors, das heißt das Ansprechen auf Chemotherapie, herangezogen. Patienten mit niedrigem Risiko, d.h. einem kleinen Tumolvolumen und gutem Ansprechen auf Chemotherapie nach histopathologischen Kriterien, erhalten noch für weitere 6 Wochen Chemotherapie, Hochrisikopatienten erhalten eine 14-wöchige intensiviert Chemotherapie mit Carbplatin und Etoposid, Standardrisikopatienten werden randomisiert einem von zwei Behandlungsarmen zugewiesen, die beide eine 16-wöchige Chemotherapie vorsehen, wobei im Zweig 1 der Therapie Ifosfamid, Cisplatin und Doxorubicin 2 mal angewandt werden, während im Zweig 2 Ifosfamid, Cisplatin und Doxorubicin nur 1 mal zum Einsatz kommen.

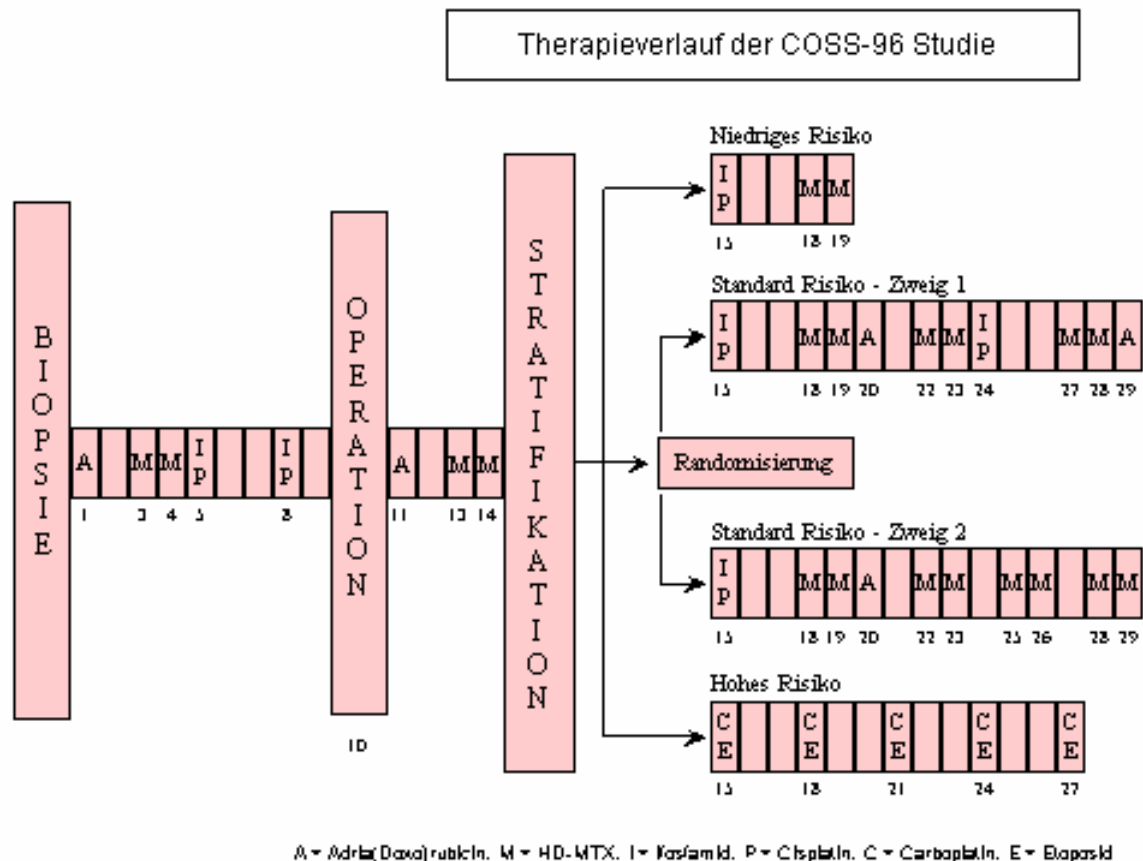


Abbildung 17 Behandlungsplan der aktuellen COSS-96 Studie

Dies ist ein klassisches Beispiel für ein pädiatrisches Studienkonzept, das für die überwiegende Mehrzahl der Patienten klar definierte Therapievorgaben macht und nur behutsam und mit kleinen Schritten an einem Teil der Patienten offene Fragen vergleichend prüft. Erwähnt werden muss auch unbedingt, dass diese Therapie aufgrund der Gefährlichkeit der hohen Methotrexatbehandlung einem hiermit erfahrenem Zentrum vorbehalten bleiben muss. MTX-Spiegelbestimmung im Serum und eine zeitnahe Korrektur der Behandlung in Abhängigkeit von diesen MTX-Spiegeln sind unbedingte Voraussetzung, um diese Therapie durchführen zu können und sind dem Erfahrenen vorbehalten.

## Überlebensraten und Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensraten nach ausschließlicher Operation eines malignen knochen-eigenen Tumors liegen bei ca. 20 bis 30%, Kombinationstherapien von Operation und Chemotherapie erreichen Überlebensraten von ca. 50-60%.

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

### Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg).

Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken, 2002

### Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Berufsverband der Ärzte für Orthopädie (BVO) .

Weichteilsarkome. 2. Auflage 2002, AWMF-Leitlinienregister Nr. 033/035.

**Deutsche Krebsgesellschaft.**

Weichteilsarkome der Extremitäten, der Brust- und Bauchwand und des Retroperitoneums bei Erwachsenen. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.**

Osteosarkom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie. 3. Auflage 2002

**Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.**

Strahlentherapie von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. Stand 1999

**Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Weichgewebs- und Knochensarkome bei Erwachsenen. 1. Auflage 1998

**National Cancer Institute.**

Adult Soft Tissue Sarcoma (PDQ®): Treatment. Stand 22.09.2003

**Tumorzentrum München.**

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Knochentumoren, Weichteilsarkome. 3. Auflage 1999.

## **8.9.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Maligne knocheneigene Tumoren**

### **Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 52 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon fünf Studien einer Kurzbewertung unterzogen. Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 57 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurde keine Studie einer Bewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.16.1).

### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermiebehandlung mit anderen Behandlungsverfahren bei malignen Knochentumoren verglichen worden wären, eine genuine Wirkung von Hyperthermieverfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei malignen knocheneigenen Tumoren lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Operation oder Chemotherapie evaluiert.

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Bei diesen Studien war keine Kontrollgruppe bzw. keine adäquate Vergleichsbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung mit additiver Hyperthermie zuzuordnen, Daher konnte

keine dieser Studien aufgrund der methodischen Mängel zu einer validen Beurteilung der Wirksamkeit beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei malignen knöchernen Tumoren finden sich nachfolgend.

**Cavaliere R, Di Filippo F, Santori FS, Piarulli L, Carlini S, Calabro A, Pagliarin M, Cavaliere F, Cerulli P, Monticelli G.**

Role of hyperthermic perfusion in the treatment of limb osteogenic sarcoma. *Oncology* 1987; 44 (1): 1-5

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse an insgesamt 76 Patienten mit Osteosarkom der Extremitäten. Es handelt sich hierbei nicht um eine einzige Studie, sondern um eine zusammenfassende Darstellung von insgesamt 4 unterschiedlichen Konzepten. Die Patienten erhielten entweder eine sogenannte hypertherme Perfusion (HP), bei denen die Extremitäten bis auf 43,5°C erwärmt wurden, aber keine Chemotherapie gegeben wurde, oder aber eine sogenannte hypertherme antiproliferative Perfusion (HAP). Hierbei wurde zusätzlich L-PAM und Actinomycin gegeben, die Temperatur betrug hier nur 41,5°C. Von 24 Patienten, die HP erhielten, waren 21 auswertbar, 42 von 52 Patienten, die HAP erhielten, waren auswertbar. Die Gruppen gliederten sich weiter auf:

12 Patienten, von denen 9 auswertbar waren, erhielten HP, aber keine weitere Therapie. Hier betrug das 5-Jahres-Überleben 25,5%, das 10-Jahres-Überleben ebenfalls 25,5%. Von 12 Patienten, bei denen HP mit einer Amputation kombiniert wurde, waren 11 auswertbar. Das 5-Jahres-Überleben betrug 50,9%, das 10-Jahres-Überleben ebenfalls 50,9%.

27 von 35 Patienten, bei denen HAP mit einer Amputation kombiniert wurde, waren auswertbar, hier betrug das 5-Jahres-Überleben 71,4%, das 10-Jahres-Überleben 65%. Schließlich wurde bei 17 Patienten die HAP mit einer en-bloc resection mit Rekonstruktion kombiniert, hiervon waren 15 auswertbar. Das 5 und das 10-Jahres-Überleben betragen jeweils 63,5%.

Es handelt sich hierbei um eine Serie kleiner nicht kontrollierter Studien mit stark unterschiedlichen Therapieansätzen. Aus den Daten ergeben sich Indizien für die Wirksamkeit der HAP auch als neoadjuvante Therapie, aber aufgrund des Fehlens einer kontrollierten Vergleichsbedingung ist der Wirksamkeitsnachweis der Hyperthermie nicht erbracht.

**Issels RD, Prensner SW, Nagele A, Boehm E, Sauer H, Jauch KW, Denecke H, Berger H, Peter K, Wilmanns W.**

Ifosamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990; 8 (11): 1818-29

Issels berichtet 1990 erstmals über eine prospektive Phase-II-Studie bei lokal fortgeschrittenen Sarkomen. Sein Kollektiv umfasst 25 Weichteilsarkome, 8 Ewingsarkome, darüber hinaus auch 3 Osteosarkome und 4 Chondrosarkome. Die Patienten erhalten eine Kombinationschemotherapie aus Ifosamid und Etoposid sowie zusätzlich eine lokale Hyperthermie (41,1°C). Die Daten sind preliminär, die follow-up Dauern für Subkollektive nicht eindeutig definiert. Es werden

Ansprechraten sowie die Tatsache, ob die Patienten zum Evaluationszeitpunkt noch am Leben sind angegeben. Folgende Ergebnisse werden mitgeteilt:

Ewingsarkom: 3 CR („NED“), 3 NC, 2 PD, 3/8 Patienten noch am Leben.

Osteosarkom: 1 FHR („NED“), 1 PD, 1 NA, 1/3 Patienten noch am Leben.

Chondrosarkom: 1 FHR („NED“) 2 PR 1 NA, 2/4 Patienten am Leben.

Die Daten erlauben allenfalls den vorsichtigen Schluss auf klinische Aktivität der angewandten Therapien im Sinne einer kleinen Phase-II-Studie, sind jedoch als Wirksamkeitsnachweis der Hyperthermie insbesondere auch aufgrund des Fehlens einer Kontrollbedingung nicht geeignet.

**Issels RD, Mittermuller J, Gerl A, Simon W, Ortmaier A, Denzlinger C, Sauer H, Wilmanns W.**

Improvement of local control by regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy (ifosfamide plus etoposide) in advanced sarcomas: updated report on 65 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117 (Suppl 4): S141-7

Ebenfalls Issels berichtet 1991 über dieselbe Studie jetzt mit größeren Patientenzahlen. Es werden jetzt 43 Weichteilsarkome, 12 Ewingsarkome, 3 Osteosarkome und 7 Chondrosarkome berichtet. Die Ergebnisse sind folgende:

Ewingsarkom: 3 CR („NED“), 7 NC, „ PD, 6/12 Patienten noch am Leben.

Osteosarkom: 1 FHR („NED“) 1 PD, 1 NA, 1/3 Patienten noch am Leben.

Chondrosarkom: 1 FHR + 1 CR („NED“), 2 PR, 1 PD, 2 NA, 3/7 Patienten noch am Leben.

Auch diesmal ist die follow-up-Dauer für die verschiedenen Subkollektive nicht eindeutig zu ermitteln. Es ergibt sich eine identische Bewertung wie für die vorgenannte Studie von Issels 1990. Es handelt sich um eine kleine Phase-II-Studie, die für die Erbringung eines Wirksamkeitsnachweises für die hier durchgeführte Hyperthermie nicht geeignet ist.

**Nagata Y, Mitsumori M, Okajima K, Mizowaki T, Fujiwara K, Sasai K, Nishimura Y, Hiraoka M, Abe M, Shimizu K, Kotoura Y.**

Transcatheter arterial embolization for malignant osseous and soft tissue sarcomas. II. Clinical results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21 (3): 208-13

Nagata 1998 berichtet über die retrospektive Analyse einer kleinen Fallserie mit 10 Patienten mit malignen Weichteil- und Knochensarkomen. Die Patienten erhielten Transcatheter Arterial Embolisation (TCAE) mit Doxorubicin und Cisplatin, bei Metastasen nur Doxorubicin. Von 10 Patienten hatte 1 Patient ein Lymphom, 1 Patient einen extraossären Tumor, die übrigen Patienten Knochentumore. Alle Patienten erhielten zusätzlich Strahlentherapie, 6 der 10 Patienten erhielten Hyperthermie. Von den 6 Patienten mit primären Knochentumoren und Hyperthermiebehandlung konnten bei allen 6 Patienten eine Schmerzkontrolle bei vorbestehenden Schmerzen erreicht werden. Die Überlebenszeiten werden angegeben mit 2+, 8, 9, 10, 12+, 14 Monaten.

Es handelt sich hierbei um sehr präliminäre Daten, die den Stellenwert des Verfahrens nicht einzuordnen erlauben. Ein Wirksamkeitsnachweis ist aufgrund dieser Daten nicht erbracht.

**Wessalowski R, Heek-Romanowski R, Issels RD, Jurgens HT, Gobel U.**

Estimated number of children with cancer eligible for hyperthermia based on population- and treatment-related criteria. *Int J Hyperthermia* 1999; 15 (6): 455-66

Wessalowski schließlich stellt 1999 eine Analyse der zukünftigen Behandlungszahlen an pädiatrisch onkologischen Hyperthermiezentren vor. Er schätzt, dass für die malignen Knochentumoren (Ewing- und Osteosarkome) zukünftig ca. 23 Patienten jährlich für lokoregionale und 16 für systemische Thermo-Chemotherapiestudien anfallen werden. Zusätzlich werden jeweils ca. 50 Patienten mit Weichteilsarkomen einer Hyperthermiebehandlung im Rahmen der pädiatrisch-onkologischen Studien zugeführt werden. Diese Daten berichten keine eigenen Ergebnisse, sind jedoch interessant zur Beurteilung zukünftig zu erwartender Evidenz im pädiatrisch-onkologischen Bereich.

**Zusammenfassende Bewertung**

Zusammenfassend kann die Evidenz zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei malignen knocheneigenen Tumoren daher folgendermaßen bewertet werden:

Es existieren bisher nur preliminäre Daten zum Stellenwert der Extremitätenperfusion im Sinne kleiner nicht kontrollierter Phase-II-Studien und ebenfalls preliminäre Daten zur lokoregionalen Hyperthermie ebenfalls im Sinne von nicht kontrollierten Phase-II-Studien.

Der Stellenwert der Transkatheter-Embolisation mit Chemotherapie unter zusätzlicher Anwendung von Hyperthermie ist lediglich auf dem Niveau einer kleinen retrospektiven Fallserie ausgearbeitet.

**Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

Es fanden sich in der durchgeführten Update-Recherche keine weiteren Studien, die in die Beratungen aufgenommen werden konnten.

**HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation maligne knocheneigene Tumore erwähnen, wurden nicht identifiziert.

**Leitlinien**

In der Leitlinie der AWMF zu pädiatrischen, onkologischen Knochentumoren wird die Hyperthermie nicht als Behandlungsoption erwähnt. Die radioonkologische Leitlinie erwähnt die Hyperthermie als experimentelle Behandlungsoption der Rezidiven im Rahmen von Studien. Europäische oder US-amerikanische Leitlinien zu dieser Indikation konnten nicht identifiziert werden.

Als weitere leitlinienartige Publikationen wurden die Manuale der Tumorzentren aus Tübingen und München herangezogen (s.u.).

**Deutschland:****Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.**

Strahlentherapie von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. Stand 1999

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.**

Osteosarkom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie. 3. Auflage 2002

**Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Weichgewebs- und Knochensarkome bei Erwachsenen. 1. Auflage 1998.

**Tumorzentrum München.**

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Knochentumoren, Weichteilsarkome. 3. Auflage 1999.

In den Leitlinien des Tumorzentrums Tübingen findet sich eine Erwähnung der präoperativen Hyperthermie kombiniert mit Chemotherapie bei primär irresektablem oder nur marginal resektablen Weichteilsarkom als Gegenstand klinischer Studien. Es findet sich keine Erwähnung bei knocheneigenen Tumoren.

Das Tumorzentrum München erwähnt die Hyperthermie in seinem Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome weder in Teil Osteosarkom oder Chondrosarkom, noch im Teil Strahlentherapie.

Nur im Teil „Chemotherapie“ (R. Issels, L.H. Lindner, L. Lutz, C. Salat, H. Sauer) findet sich die Erwähnung der Hyperthermie im Kontext der EORTC-Studie zum Weichteilsarkom und der Isolierten Extremitätenperfusion, unter Verweis vorwiegend auf die Arbeiten der Gruppe um Eggermont.

Keine Erwähnung für Osteosarkome.

**International:**

Keine Erwähnung der Hyperthermie in relevanten Leitlinien.

**Stellungnahmen**

In der Stellungnahme des Klinikums der LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik III Großhadern München (Prof. Dr. Rolf Issels) wird die Indikation unter Verweis auf eigene (oben dargestellte) Arbeiten erwähnt. Die übrigen Stellungnahmen der IAH, der Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie und der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin erwähnen die Indikationen nicht.



### **8.9.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und**

#### **8.9.4 Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Maligne knocheneigene Tumoren**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen knocheneigenen Tumoren**

Derzeit ist der Stellenwert der Hyperthermie bei malignen knocheneigenen Tumoren im Vergleich zur Standardtherapie, der Kombination aus chirurgischem Vorgehen und ggf. Chemotherapie (evtl. Strahlentherapie zur Palliation), noch nicht geklärt.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung bei malignen knocheneigenen Tumoren. Auch zur Verträglichkeit, Standardisierung bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermieverfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung bei malignen knocheneigenen Tumoren sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.10 Indikation maligne Kopf-Hals-Tumoren

### 8.10.1 Hintergrund

#### Vorbemerkung

Unter dem Begriff maligne Kopf-Hals-Tumore (im Nachgang auch als Kopf-Hals-Tumore bezeichnet) fasst man eine Vielzahl bösartiger Tumore im Bereich des Kopfes zusammen.

#### Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren

Man unterscheidet Kopf-Hals-Tumoren zunächst nach deren Lokalisation:

- Lippen und Mundhöhle
- Pharynx
  - Oropharynx
  - Nasopharynx
  - Hypopharynx
- Larynx
- Kopfspeicheldrüsen
- Nasenhaupt- und -nebenhöhlen
- Gehörgang und Mittelohr (sehr selten)
- zervikale Manifestation von Lymphknotenmetastasen, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor (Cup-Syndrom).

Dabei machen Larynx-Karzinome in etwa 30–40% der Kopf-Hals-Tumoren aus.

Der in Deutschland häufig gebrauchte Begriff der Tumoren des Mund und Rachenraumes umfasst bösartige Neubildungen der Lippe, der Zunge, des Mundbodens, des Gaumens, der Speicheldrüsen und des Rachens.

Definitionsgemäß nicht zu Kopf-Hals-Tumoren zählen Tumoren des Gehirns, des Auges, der Schilddrüse, der Haut, der Muskulatur und des Knochens.

Zuverlässige Angaben zur Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren liegen in Deutschland nur für einige wenige Regionen vor. In Deutschland werden etwa 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr bei bösartigen Tumoren der Mundhöhle und des Rachens beobachtet, zusätzlich etwa 3.700 Larynx-Karzinome.

Der Altersgipfel liegt für alle Regionen des Kopf-Hals-Bereiches zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (von < 20 bis > 80 Jahre). Zunehmend werden jedoch auch Karzinome bei alten Menschen und jungen Frauen beobachtet. Das männliche Geschlecht überwiegt deutlich, vor allem beim Kehlkopfkrebs (dort beträgt das Verhältnis Männer zu Frauen 6:1).

Die Gruppe der Tumoren der Lippe, der Mundhöhle und des Rachens hat bei Männern einen Anteil von 3%-4% und bei Frauen von etwa 1% an der Gesamtkrebssterblichkeit. Die Hauptanteile an der Sterblichkeit stellen dabei mit

ungefähr gleichen Anteilen (15%-20%) die Tumoren der Zunge, des Mundbodens, des Rachenringes und des Hypopharynx. Bösartige Neubildungen der Lippe sind kaum letal und tragen daher wenig zur Mortalität bei. Der Anteil von Tumoren der Speicheldrüsen und des Nasen-Rachen-Raumes liegt bei jeweils unter 5%. Bösartige Neubildungen des Kehlkopfes sind bei Männern mit einem Anteil von 1,5% in beiden Teilen Deutschlands eine seltene Krebstodesursache und bei Frauen mit unter 1% so selten, dass sie nicht unter die 20 häufigsten Krebstodesursachen fallen.

Seit mehreren Jahrzehnten beobachtet man in Deutschland, wie auch anderen Ländern, einen eindeutige Zunahme der Inzidenz und Mortalität, insbesondere sind vermehrt Frauen betroffen, was durch das geänderte Rauchverhalten erklärt wird. Der Anstieg der Inzidenz betrifft vor allem unter 60jährige.

Die Risikofaktoren der Plattenepithelkarzinome, besonders in Mundhöhle, Kehlkopf und Rachen, stehen in direkter Beziehung zum Tabakverbrauch und Alkoholkonsum. Alkohol und Tabak gemeinsam konsumiert bewirken einen synergistischen Effekt, wodurch das Risiko, an einem Krebs der Mundhöhle oder des Oropharynx zu erkranken, um ein vielfaches größer ist, als bei Zufuhr nur einer der beiden Genussstoffe. Rauchen und Alkoholkonsum tragen allein einen Anteil von etwa 75% zur Inzidenz dieser Tumorarten bei.

Die berufliche Exposition mit anderen exogenen Noxen wie Asbest, Arsen, Stäube etc. tritt als Risikofaktor eher in den Hintergrund. Leder, Chrom, Nickel, Isopropylalkohol, aromatische Hydrocarbone und Holzstaub werden mit Karzinomen der inneren Nase und Nasennebenhöhlen in Verbindung gebracht.

Die Vernachlässigung der Mundhygiene und Ernährungsdefizite in Form von Vitamin A und Vitamin C Mangel werden als begünstigende Faktoren gewertet.

Eine enge Korrelation besteht zwischen einigen Viruserkrankungen (v.a. Epstein-Barr), genetischer Determination, bestimmten Umwelteinflüssen und insbesondere Nasopharynxkarzinomen. So beobachtet man in Südchina und Südindien Tumoren des Nasopharynx bis zu 40mal häufiger als in Europa.

### **Histopathologie**

Unter den Kopf-Hals-Tumoren dominieren histologisch Plattenepithelkarzinome in 90-95% der Fälle, insbesondere bei den Lokalisationen Lippen/Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Nasenhaupt- und nebenhöhlen, Gehörgang und Mittelohr. Des Weiteren finden sich abhängig vom Entstehungsort des Tumors auch Adenokarzinome (Oropharynx, Nasenhaupt- und nebenhöhlen), Lymphoepitheliale Karzinome (Nasopharynx), Mukoepidermoid-Karzinome (Kopfspeicheldrüsen), Basaliome (Lippen), Schmincke-Tumoren (Nasopharynx) und basozelluläre und spinozelluläre Karzinome (Gehörgang und Mittelohr).

### **Stadieneinteilung**

Kopf-Hals-Tumore werden analog zu anderen Tumorerkrankungen nach dem UICC (p)TNM-System eingeteilt. Die Klassifikation erfolgt für die einzelnen anatomischen Bezirke für den Bereich Tumor (T) different, (N) Lymphknotenstatus und (M) Metastasierung werden jedoch nahezu übereinstimmend (Ausnahme: Nasopharynx) bei den Tumoren der Kopf-Hals-Region dargestellt (hierzu siehe Tab. 25).

Tabelle 25 (T)NM: Klinische Klassifikation

**N – Regionäre Lymphknoten**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.

Anmerkung: In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral

**M – Fernmetastasen**

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**pTNM: Pathologische Klassifikation**

Die pT-, pN- und pM- Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.

pN0 Selektive Neck-Dissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten oder radikale oder modifizierte Neck-Dissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 10 oder mehr Lymphknoten.

Tabelle 26 Grading der malignen Kopf-Hals-Tumoren

**Grading**

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Die Tumor-Stadien unterscheiden sich je nach Sitz des Primärtumors und sind vor allem durch die Größe des Tumors sowie seines Verhaltens zu Strukturen der Nachbarschaft bestimmt. Die Metastasierung von Kopf-Hals-Tumoren erfolgt vorwiegend lymphogen. Die am häufigsten befallene Lymphknotenstation ist die Lymphknotengruppe unter dem Kieferwinkel. Dabei gibt die N-Klassifikation an, ob und in welchem Ausmaß Lymphknotenmetastasen vorhanden sind. Eine hämatogene Metastasierung (M-Klassifikation) erfolgt vor allem in Lunge, Leber oder Knochen und ist zum Diagnosezeitpunkt relativ selten. Sie ist vor allem bei lokoregional fortgeschrittenen Malignomen zu erwarten.

Das histopathologische Grading geht (anders als bei anderen Tumoren) nicht in die Stadiengruppierung ein. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen bei 2/3 der Patienten die Tumorstadien III und IV vor. Häufig sind Zweitkarzinome der Atemwege und Speiseröhre zu beobachten.

Innerhalb der ersten zwei Jahre nach Therapie werden die meisten Rezidivkrankungen beobachtet. Mit dem Ausmaß des Lymphknotenbefalles steigen die Rezidivraten an, die Überlebensraten nehmen ab und die Rate von Fernmetastasen erhöht sich. Weitere prognostische Faktoren, wie Größe des Halstumors, extrakapsuläres Wachstum, Lokalisation im unteren Halsdrittel oder Fixation an benachbarten Strukturen (A. carotis interna, prävertebrale Muskulatur, Halswirbelkörper), sind verbunden mit einer sehr schlechten Prognose.

### **Klinische Symptomatik**

Frühsymptome im klassischen Sinn existieren bei Kopf-Hals-Tumoren nicht. Zu den Zeichen und Symptomen, die auf einen Kopf-Hals-Tumor hinweisend sein können, gehören, Schluckbeschwerden, gelockerte Zähne, übler Mundgeruch, Kieferklemme, Gewichtsverlust, Ohrenschmerzen, umschriebene Halsschwellung, Otitis serosa, behinderte Nasenatmung, Nasenbluten, Gesichtsschmerz, -neuralgien, Aspiration, Fisteln, blutig tingierter Speichel, Heiserkeit, Atembeschwerden (Stridor), Schwellungen oder offene Stellen.

Anamnestisch sind insbesondere Fragen nach dem Raucherstatus und der Konsumierung von Alkohol, sowie der Berufsanamnese von Bedeutung.

### **Diagnostik**

Die Diagnostik bei Kopf-Hals-Tumoren zielt auf die Erfassung und histologische Zuordnung des Primärtumors sowie auf die Festlegung des Tumorstadiums ab. Zur klinischen Untersuchung gehören die direkte Inspektion, die Spiegeluntersuchung, die Endoskopie und die Palpation. Zur Diagnosesicherung ist die Biopsie unerlässlich. Die Ultraschalldiagnostik (vor allem für Speicheldrüsen-, Mundboden- und Zungentumoren, Kontrolle der Halsweichteile) und die bildgebenden Verfahren der Computertomographie und Kernspintomographie ergänzen die Erfassung der Ausdehnung und des Verhaltens der Tumoren zu den umgebenden Strukturen. Die Kontrolle der regionären Metastasierungswege, sowie der Nachweis bzw. Ausschluss einer Fernmetastasierung sind integraler Bestandteil der Diagnostik. Eine Skelettszintigraphie wird nur bei Hochrisikopatienten empfohlen.

## Therapieoptionen

Bösartige Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches werden in Abhängigkeit von Lokalisation, Ausdehnung und histologischem Typ unterschiedlich behandelt. Als Behandlungsverfahren stehen neben der Operation die Radiotherapie und in geringem Umfang die Chemotherapie zur Verfügung. Die Diagnostik und Therapie müssen individuell für jeden Patienten festgelegt werden.

Therapieziel ist die komplette Tumorkontrolle und Heilung, bei Erhaltung bzw. plastisch-chirurgischer Wiederherstellung der oropharyngealen Funktion und ein ästhetisches Ergebnis. Bei fortschreitender Tumorerkrankung soll im Rahmen der Palliation vor allem die Beschwerdefreiheit angestrebt werden.

Wegen der hohen lokalen und regionalen Rezidivneigung, sowie des Auftretens von Zweittumoren sind bei Kopf-Hals-Tumoren engmaschige und langfristige Nachuntersuchungen notwendig.

Die radikale chirurgische Resektion, die in der lokalen und lokoregionalen Tumorausräumung besteht, gilt für fast alle Kopf-Hals-Malignome als die kurative Methode der Wahl.

Die Therapie erfolgt stadienorientiert. Präkanzerosen und Läsionen des Stadium I und II können meist durch alleinige operative Therapie beherrscht werden, wobei Heilungsraten zwischen 80 und 100% erzielt werden können. Die Radiotherapie ist als alleinige kurative Maßnahme nur bei sehr frühen Stadien oder bei chirurgisch unzugänglicher Lokalisation (Nasenrachen) angezeigt.

Bei nahezu allen Kopf-Hals-Tumoren sind die regionären Lymphabflussgebiete in die Therapie miteinzubeziehen. Allerdings ist eine Neck-Dissektion nur unter der Voraussetzung indiziert, dass der Primärtumor operabel ist. Es gibt unterschiedliche Definitionen für die verschiedenen Formen der Neck-Dissektion. Die international überwiegend akzeptierte Terminologie (AJCC) basiert auf einer Untergliederung der Halslymphknoten in fünf Gruppen (submental und submandibulär; tiefe craniojuguläre Lymphknoten; tiefe mediojuguläre Lymphknoten; tiefe caudojuguläre Lymphknoten; Lymphknoten des posterioren Halsdreiecks, sog. Accessoriusgruppe). Man unterscheidet die:

- Radikale Neck-Dissektion: Basisverfahren der Halsweichteil-ausräumung aller fünf Lymphknotengruppen mit Entfernung wichtiger nichtlymphatischer Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius),
- die modifiziert radikale Neck-dissection: Resektion aller fünf Lymphknotengruppen, mit Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen,
- die selektive Neck-Dissektion: Resektion von mindestens zwei aber weniger als fünf Lymphknotengruppen, Erhalt von mindestens einer nichtlymphatischen Struktur, sowie
- die erweiterte radikale Neck-dissection: Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen (z.B. intraparotideale Lymphknoten) oder nicht-lymphatischer Strukturen (z.B. Glandula parotis, Schilddrüse). Bei der

elektiven Neck-Dissektion sollen Mikrometastasen in Abwesenheit von palpablen Lymphknoten eliminiert werden. Die Indikation ergibt sich aus der klinischen Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer mikroskopischen Lymphknotenbesiedlung, die abhängig ist von Lokalisation, Größe und Differenzierungsgrad des Primärtumors.

### *Operative Therapie*

Zur Therapie von Kopf-Hals-Tumoren stehen verschiedene chirurgische Verfahren zur Verfügung. Das Ziel der chirurgischen Therapie von malignen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches ist eine vollständige Entfernung des Tumors einschließlich der Lymphknotenmetastasen (R0-Resektion). Die besondere Vorgangsweise ist von der jeweiligen Lokalisation abhängig.

Bei Rezidivtumoren muss die Indikationsstellung zu einem radikalen Eingriff kritisch abgewogen werden. Jedoch kann auch bei inoperablen Tumoren oder beim ausgedehnten Rezidiv ein chirurgisches Vorgehen zur Palliation beitragen. Dabei muss beachtet werden, dass ein palliativer Eingriff nicht zu einer zusätzlichen funktionellen Beeinträchtigung führen darf. Zeitgleich zur Operation des Primärtumors wird häufig eine Ausräumung von verschiedenen Lymphknotengruppen vorgenommen (siehe oben auch zu Neck-Dissektion). Die Neck-Dissektion wird uni- oder bilateral durchgeführt. Eine Indikation zur bilateralen Neck-Dissektion ist beispielsweise ein Primärtumor am Zungengrund mit dem bekannten Risiko der Metastasierung auch zur Gegenseite.

### *Strahlentherapie*

Eine Strahlentherapie kann als alleinige Behandlungsmethode (in sehr frühen Stadien mancher Tumorentitäten und zur Palliation) oder zusätzlich vor oder nach einer chirurgischen Intervention eingesetzt werden. Auch bei der Bestrahlung sind die Lymphabflussgebiete in die Therapie einzubeziehen. In der Regel werden beide Halsseiten bestrahlt. Ist der Tumor aufgrund seiner lokoregionären Ausdehnung nicht mehr operabel, so erfolgt im allgemeinen eine hochdosierte Strahlentherapie oder bei einigen Lokalisationen eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie. Lokale Rezidive bei nicht vorbestrahlten Patienten werden wie Tumoren im Rahmen der Primärtherapie bestrahlt. Nach vorausgegangener Strahlentherapie kann ein lokales Rezidiv chirurgisch oder unter bestimmten Voraussetzungen erneut strahlentherapeutisch angegangen werden.

Die Strahlentherapie wird perkutan oder bei manchen Lokalisationen auch interstitiell und intrakavitär durchgeführt. Zunehmend finden auch Kombinationsbehandlungen von Perkutanbestrahlung und interstitieller und intrakavitärer Brachytherapie Anwendung (beispielsweise bei Tumoren der Zunge und des Mundbodens).

Die übliche Fraktionierung variiert zwischen 1,8 und 2,2Gy (mittlere Wochendosis 10,0Gy). Die Tumordosen liegen zwischen 50,0 und 70,0Gy. Sie sind abhängig von der Tumorphistologie einschließlich Grading, vom Tumorsitz, von der Tumorgröße und vom Ausmaß der befallenen Lymphknoten.

Die 3-Jahres-Überlebensraten nach kurativer Radiotherapie sind insbesondere abhängig vom initialen Befall der Lymphknoten. Bei T1 N0-Tumoren überleben 82%, bei T2 N0-Tumoren 60% und bei T4 N2-3-Tumoren nur 24% der Patienten.

### *Chemotherapie*

Die alleinige Chemotherapie wird bislang nur in palliativer Absicht (zur Induktion einer Teilremission des Tumors, damit verbunden eine Schmerzlinderung und Besserung funktioneller Beschwerden) bei Patienten mit Metastasen oder bei lokoregionärem Rezidiv ohne weitere chirurgische oder strahlentherapeutische Optionen eingesetzt. Dabei werden beim Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches folgende Substanzen verwendet: Cisplatin, Carboplatin und 5-Fluorouracil.

### *Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie*

Die schlechten Heilungschancen bei weit fortgeschrittenen Tumoren durch alleinige chirurgisch/radiotherapeutische Behandlungsmethoden hat in den letzten Jahrzehnten zu Versuchen der Einbindung von zytostatischen Substanzen in ein multimodales Behandlungskonzept geführt. Dabei ist die sequentielle oder simultane Gabe von Zytostatika untersucht worden. Insbesondere bei simultaner Gabe ist die therapieassoziierte Akutmorbidity deutlich erhöht. Eine Metaanalyse von 63 prospektiv randomisierten klinischen Studien (publiziert zwischen 1965 und 1993) zeigte einen 8% Überlebensvorteil in der Gruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches, die eine kombinierte (simultane) Radiochemotherapie bekommen hatten (Pignon et al., 2000; level of evidence: 2A). Patienten mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie hatten keinen Überlebensvorteil. Die Protokolle und Studien waren jedoch zu heterogen, um eine allgemeine Empfehlung abzuleiten. Die meisten kombinierten Strahlen- und Chemotherapie-Protokolle sind derzeit nicht als Standardtherapie anzusehen. Geeignete Patienten sollten, wenn möglich in laufende klinische Studien einbezogen werden.

### *Therapieoptionen, die derzeit in Studien überprüft werden*

Unter den Therapieoptionen, die derzeit in Studien überprüft werden, finden sich Verfahren der Hyperfraktionierung bei Strahlentherapie, Kombinationsprotokolle von Strahlentherapie und Chemotherapie, die sogenannte Radioimmuntherapie, die Interstitielle Laser-Phototherapie, die Laserinduzierte Thermochemotherapie (LITT), die Photodynamische Therapie (PDT), die sogenannte Bio-Chemotherapie (rIL2 nach Cisplatin und 5-FU) und unterschiedliche Formen der Hyperthermie.

### **Überlebensraten**

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Kopf-Hals-Tumoren liegen für Männer bei 36,0% im Westen und 41,3% im Osten und für Frauen bei 53,2% im Westen und 53,9% im Osten. Erkrankte Männer verlieren durchschnittlich 11 Jahre, Frauen 9 Jahre ihrer Lebenserwartung.

Die Prognose für die einzelnen in dieser Gruppe zusammengefassten Tumorarten ist jedoch sehr unterschiedlich. Während Tumoren der Lippe eine ca. 90% 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen, ist sie erheblich ungünstiger für bösartige Neubildungen der Mundhöhle (etwa 30%) und des Nasen-Rachen-Raumes (etwa 20%). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Karzinomen der Tonsille liegt im Stadium I bei 90-100% und im Stadium IV bei 15-60%. Tumoren des Zungengrundes haben eine schlechtere Prognose, mit 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium I von ca. 60% und im Stadium IV von 5-15%.



Kehlkopfkrebs gehört zu denjenigen Tumorarten im Kopf-Hals-Bereich, die relativ erfolgreich therapierbar sind. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten werden für Männer vom Saarländischen Krebsregister mit 65,4% und vom Register der ehemaligen DDR mit 55,5% angegeben sowie für Frauen mit 75,8% (West) und 66,4% (Ost). Die Prognose von kleinen Kehlkopfkrebsen mit fehlender Lymphknotenbeteiligung ist gut und liegt bei 75-95% Heilungsrate. Die 5-Jahres-Rezidivfreiheit liegt bei Tumoren der Glottis im Stadium T1 bei 70-95% und sinkt im Stadium T4 auf 10 - 30% ab. Ähnlich gestaltet sich die Situation bei Tumoren der Supraglottis mit einer 5-Jahres-Rezidivfreiheit im Stadium T1 von 60-85% und im Stadium IV von 0 - 30%.

### **Nachsorge**

Die Nachsorge zielt besonders auf die Früherkennung von Rezidiven unter Berücksichtigung der Progression und auf die Entdeckung von Metastasen ab. Anstrengungen zur Integration in das soziale und berufliche Umfeld des Patienten sind ebenso erforderlich wie rehabilitative Maßnahmen (z.B. Stimm- und Schlucktraining). Auch eine psychosoziale Betreuung sollte angestrebt werden.

Mit dem Ausmaß des Lymphknotenbefalles (pN0 N3) steigen die Rezidivraten an, die Überlebensraten nehmen ab und die Rate von Fernmetastasen erhöht sich. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre auf. Deswegen ist eine engmaschige Kontrolle (im ersten Jahr alle 6 Wochen, danach alle 3 Monate, ab dem dritten Jahr alle 6 Monate) erforderlich. Es muss bei der Nachsorge beachtet werden, dass 20-30% aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einen Zweitumor im Aerodigestiven Trakt entwickeln. Der Alkohol und Tabakkonsum muss eingeschränkt bzw. idealerweise beendet werden, da das Therapieansprechen sonst vermindert und das Risiko eines Rezidives und/oder Zweittumors erhöht ist.

### **Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen**

**Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M, Larto MA**

Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000 88(4):876-83

**Al-Sarraf M**

Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review. *Cancer Control* 2002; 9(5):387-99

**Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg)**

Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe Saarbrücken 2002

**Becker N, Wahrendorf J**

Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. 4. Auflage 2001 Springer Verlag

**Boyle P, Macfarlane GJ, Blot WJ, Chiesa F, Lefebvre JL, Azul AM, de Vries N, Scully C**

European School of Oncology Advisory report to the European Commission for the Europe Against Cancer Programme: oral carcinogenesis in Europe. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B(2):75-85

**Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, Skingley P, Levine MN**

Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993, 328(3):159-63; Comment in: *N Engl J Med*. 328(24):1784-5

**Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P.**

Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (24): 2081-6

**Gleich LL, Collins CM, Gartside PS, Gluckman JL, Barrett WL, Wilson KM, Biddinger PW, Redmond KP.**

Therapeutic decision making in stages III and IV head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129 (1): 26-35

**Hildesheim A, Levine PH.**

Etiology of nasopharyngeal carcinoma: a review. *Epidemiol Rev* 1993; 15 (2): 466-85

**Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J, Merletti F, Boyle P.**

Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B (3): 181-7

**McGuirt WF.**

Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope* 1982; 92 (5): 569-76

**Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ.**

Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 2000; 18 (11): 2219-25

**National Cancer Institute.**

Nasopharyngeal Cancer, metastatic squamous neck cancer with occult primary, oropharyngeal cancer, paranasal and nasal cavity cancer, salivary gland cancer, hypopharyngeal cancer, laryngeal cancer, lip and oral cavity cancer: Treatment (PDQ®). <http://www.nci.nih.gov/>, Zugriff am 15.05.2003

**Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L.**

Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355 (9208): 949-55

**Reddy SP, Mohideen N, Marra S, Marks JE.**

Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. *Radiother Oncol* 1998; 47 (2): 161-6

**Schön D, Bertz J, Goersch B, Haberland J, Ziegler H, Stegmaier C, Eisinger B, Stabenow R.**

Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. Robert-Koch-Institut. 1999.

**Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA.**

Tumors of the larynx and hypopharynx. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2001, S. 861-85.

**Spitz MR.**

Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21 (3): 81-8

**Winn DM, Blot WJ, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Schoenberg JB, Fraumeni JF, Jr.**

Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1991; 51 (11): 3044-7

**8.10.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation maligne Kopf-Hals-Tumoren****Literaturrecherche und –auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 116 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon acht Studien einer ausführlichen Auswertung und 17 Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 119 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden zwei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.17.1).

### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen etablierten Behandlungsverfahren bei malignen Kopf-Hals-Tumoren verglichen werden; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei malignen Kopf-Hals-Tumoren lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen evaluiert, zum einen in Verbindung mit Strahlentherapie (konventionelle Strahlentherapie und/oder interstitielle Brachytherapie) meist bei primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Tumoren und zum anderen additiv im Rahmen einer trimodalen Therapie zu Strahlentherapie und Chemotherapie. In klinischen Studien verwendete Verfahren bezogen die Oberflächen-Hyperthermie bzw. regionale Tiefenhyperthermie bzw. interstitielle Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie und/oder Chemotherapie ein.

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Ausführliche Einzelauswertungen wurden zu Studien vorrangiger Evidenzstufe (sieben kontrollierte Therapiestudien, eine Studie mit retrospektiver matched-pair Analyse) mit einem Hyperthermie-Behandlungsverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebögen im Anhang).

#### **Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S.**

Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (3): 479-86

In der prospektiv randomisierten Therapiestudie von Datta et al., 1990 wurden in 2 Studienarmen 33 und 32 Patienten unverblindet behandelt. Einschlusskriterien waren ein histologisch gesichertes unbehandeltes Plattenepithel-Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches. Es wurden Patienten der Stadien I-IV in die Studie eingeschlossen. Während die Patienten im Kontrollarm eine konventionelle Radiotherapie mit einer Tumordosis von 50Gy erhielten, wurde in der Studiengruppe jeweils zusätzlich vor der Strahlentherapie eine lokale Hyperthermie mit dem Ziel der Erwärmung auf 42,5°C für mindestens 20 Minuten durchgeführt. Es fand sich keine Überlegenheit der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie hinsichtlich des Zielparameters einer lokalen Tumorremission und tumorfreier Überlebenszeit bei Betrachtung der Gesamtgruppe. Bei ausschließlicher Konzentration auf die Stadien III und IV werden bessere Ergebnisse für den Studienarm berichtet. In der Studie wird bei relativ kleinen Fallzahlen und möglicherweise Strukturinhomogenität der Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil einer additiven lokalen Hyperthermie (über 42,5°C) gegenüber einer alleinigen Bestrahlung von unbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region in Bezug auf „Response“ und Tumorfreien Überleben bei einer Untergruppe der untersuchten

Patienten (hier Stadien III und IV) geltend gemacht. Einschränkend ist hier zu bemerken, dass eine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplen Testen hierbei nicht stattfand; eine a priori-Stufung von Outcome-Hypothesen ist nicht ersichtlich. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen kann aufgrund der fehlenden Aufschlüsselung auf die Behandlungsgruppen und der geringen Fallzahl nicht auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen geschlossen werden.

**Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H, Fu K, Moros E.**

Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (5): 1097-104

Im Gegensatz zu Datta et al., 1990 fanden Emami et al., 1996, auch hier in einer prospektiv randomisierten Therapiestudie keinen Wirksamkeitsnachweis der additiven Hyperthermie für klinisch relevante Endpunkte. Einschlusskriterium hier war ein vorbehandeltes (Bestrahlung und/oder Chirurgie) Karzinom unterschiedlicher Herkunft und Histologie (eingeschlossen auch 75 Patienten mit primären Kopf-Hals-Tumoren), dass nicht auf eine konventionelle Strahlentherapie angesprochen hatte. Die Wirksamkeit einer additiven interstitiellen Hyperthermiebehandlung (ITRT) zur alleinigen interstitiellen Radiotherapie (IRT) hinsichtlich Tumorremission und –kontrolle sowie die Feststellung insbesondere der Haut- und Weichteilkomplikationen mit beiden Strategien standen im Fokus. Weder bei der Tumorremission noch beim Gesamt-Überleben zeigte sich der additive Einsatz der Hyperthermie überlegen. Einschränkend muss bemerkt werden, dass in diese Studie offenbar ausschließlich therapierefraktäre Patienten mit möglicherweise ungünstigerem Therapieansprechen aufgenommen wurden. Zudem erfüllte nur 1 Patient (von 86) im Rahmen dieser Studie die Kriterien einer adäquaten Hyperthermie-Behandlung, damit erscheint die Durchführbarkeit der Hyperthermie schwierig und verbesserungsbedürftig. Auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen kann durch die Angabe von vermehrter akuter Grad IV Toxizität im Studienarm (eine Aufschlüsselung auf Kopf-Hals-Tumoren erfolgte hierbei nicht) nicht geschlossen werden.

**Mikhalkin IA, Iashvili ZG, Bykov VL.**

Thermoradiotherapy combined with a proteolysis inhibitor (contrical) in the treatment of head and neck cancer. *Oncology* 1993; 50 (5): 344-7

Mikhalkin et al., 1993 zeigt in einer dreiarmligen prospektiv randomisierten (?) Studie mit insgesamt 74 Patienten (pro Arm 24 oder 25), die die Metastasierungsfrequenz unbehandelter Kopf-Hals-Tumoren (T3-T4) nach prophylaktischer Gabe eines Proteolyse-Inhibitors („Contrical“) untersucht, dass additive Hyperthermie positive Effekte im Vergleich mit alleiniger Strahlentherapie aufweist. Die für unsere Belange „Studiengruppe“ wurde mit einer lokaler Mikrowellen-Hyperthermie (mit Erwärmung auf 42,5-43°C zweimal wöchentlich und einer Strahlentherapie (Tumordosis des Primärtumors 60-65Gy und 45-50Gy der Regionalmetastasen) behandelt. In der Studie wird bei relativ kleinen Fallzahlen und möglicherweise Strukturinhomogenität der Behandlungsgruppen ein Vorteil einer additiven lokalen Hyperthermie (über 42,5°C) gegenüber einer alleinigen Bestrahlung von unbehandelten Karzinomen der

Kopf-Hals-Region in Bezug auf „Response“, das 3-Jahres-Überleben, sowie das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben gezeigt. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen kann aufgrund der fehlenden Angaben keine Aussage getroffen werden. Die geringe Fallzahl und schwerwiegende methodische Mängel erlauben jedoch keine hinreichend sichere Beurteilung der Ergebnisse. Zudem fällt eine Diskrepanz zwischen Abstract und Studie auf (unterschiedliche Patientenzahlen, unterschiedliche adjuvante Therapie).

**Ohizumi Y, Tama Y, Imamiya S, Akiba T.**

Hyperthermia combined with re-irradiation for neck node metastasis from head and neck cancer. Tokai J Exp Clin Med 2000; 25 (2): 61-7

Ohizumi et al., 2000 zeigt wiederum in seiner Studie mit retrospektiver matched-pair Analyse (gepaarter Vergleich) keinen Benefit einer additiven Hyperthermie vorbehandelter Kopf-Hals-Karzinome. Dabei wurde eine konventionelle Strahlentherapie mit vs. ohne lokaler Hyperthermie mit Erwärmung auf mindestens 42,5°C untersucht. Zusammenfassend konnte diese retrospektive Studie einen additiven Hyperthermie-Effekt bei der Behandlung von bereits vorbehandelten Patienten (Bestrahlung und/oder Chirurgie und/oder Chemotherapie) mit Lymphknotenmetastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region nicht nachweisen. Die Nebenwirkungsrate stieg ohne Wirksamkeitsnachweis für klinisch relevante Endpunkte. Auch hier erlauben die geringe Fallzahl (12+12) und schwerwiegende methodische Mängel letztlich keine valide Aussage bzgl. der Ergebnisse.

**Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P.**

Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16 (3): 551-8

**Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P.**

Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. Am J Clin Oncol 1991; 14 (2): 133-41

Die Publikationen von Perez et al., 1989 und 1991 berichten über das gleiche Studienkollektiv und werden nachfolgend gemeinsam besprochen. Eingeschlossen wurden in diese prospektiv randomisierte Therapiestudie Patienten mit oberflächlichen maligne Tumoren epithelialen oder mesenchymalen Ursprungs mit einer Dicke von weniger als 5 cm (rekurrenter Primärtumor oder metastasierende Einzelläsion) darunter auch insgesamt 115 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (ohne Aufschlüsselung der Lokalisation bzw. Histologie). Die Prüfintervention war eine Kombination aus lokaler Hyperthermie (mit Erwärmung auf 42,5°C für 60 Minuten zweimal wöchentlich, jeweils unmittelbar nach (innerhalb von 15-30 Minuten) der Strahlentherapie und Strahlentherapie (verschiedene Verfahren, Tumordosis 32Gy in Einzeldosis 4Gy zweimal wöchentlich). Zusammenfassend führt der hier untersuchte additive Hyperthermie-Effekt bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nicht zur Verbesserung des in die Untersuchung einbezogenen Outcomes „CR“. Zu den klinisch vorrangig relevanten Outcome-Parametern „lokale Tumorkontrolle“ nach 12 Monaten und Überleben finden sich keine separaten Daten. Auch hier wird berichtet, dass die standardisierte Anwendung der Hyperthermie im Kopf-Hals-Bereich, auch

aufgrund mangelnder Toleranz der Patienten kaum möglich ist. So erhielten weniger als 20% der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mindestens 4 „gute“ (von 8) Hyperthermie-Sitzungen. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen kann aufgrund der fehlenden Aufschlüsselung auf die Indikationen und der Angabe von einer 30%igen Inzidenz beim Auftreten von Verbrennungen in der Studiengruppe nicht auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen geschlossen werden. Einschränkend muss festgestellt werden, dass die gewählte Tumordosis von 32Gy (auch im Vergleich mit anderen Studien) nicht als adäquate Strahlenbehandlung eines rezidivierenden bzw. metastasierenden oberflächlichen Tumors im Kopf-Hals-Bereich angesehen werden kann. Potentielle Strahlentherapieeffekte wurden vermutlich nicht hinreichend ausgeschöpft. Ob die Hyperthermie-Zusatzbehandlung bei einer höheren, adäquateren Strahlendosis eine Wirkung auf bewertungsrelevante Zielparameter gehabt hätte, kann aufgrund dieser Studien nicht beurteilt werden.

**Valdagni R, Amichetti M, Pani G.**

Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (1): 13-24

**Valdagni R, Amichetti M.**

Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 163-9

Auch Valdagni et al., 1988 und 1994 berichten über das gleiche Studienkollektiv, dabei ist die Studie von 1994 eine retrospektive Analyse der prospektiv randomisierten Studie, deren Ergebnisse 1988 erstmals veröffentlicht wurden. Einbezogen wurden nicht mit Strahlen- oder Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit inoperablen zervikalen Lymphknotenmetastasen (N3, TNM-UICC) von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals Bereiches (T1-T3) oder von einem unbekanntem Primärtumor. Insgesamt wurden 44 Lymphknoten randomisiert (dahinter stehen 41 Patienten), wobei auf die Prüfbedingung 21 Lymphknoten und die Kontrollbedingung 23 Lymphknoten entfielen. Untersucht wurde die Kombination aus lokaler Mikrowellen-Hyperthermie, mit dem Ziel der Erwärmung auf mindestens 42,5°C für 30 Minuten zweimal wöchentlich (für 2 oder 6 Sitzungen) nach der Bestrahlung und Strahlentherapie (Tumordosis 64-70Gy). In der Studie wird bei relativ kleinen Fallzahlen und möglicherweise Strukturinhomogenität (z.B. Geschlechter-Relation, unterschiedlich lange Katamnesedauern) der Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil einer additiven lokalen Hyperthermie (über 42,5°C) gegenüber einer alleinigen Bestrahlung bei Patienten mit fixierten Lymphknotenmetastasen (N3) von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (T1-T3) in Bezug auf die langfristige (60 Monate) lokale Kontrolle im Sinne einer rezidiv-freien Überlebenszeit und das 5-Jahresüberleben als beurteilungsrelevante Zielparameter geltend gemacht. Da die Studie aufgrund ethischer Erwägungen vorzeitig geschlossen wurde, wurde die angestrebte Anzahl an Patienten in den Studienarmen nicht erreicht. Dies mindert die Aussagekraft der Daten. Durch die Angabe eines (eventuell) behandlungsbedingten Todesfalles und der 2 Knochennekrosen in der Studiengruppe sowie der geringen Fallzahl kann auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen nicht geschlossen

werden. Die Randomisierung von einzelnen Lymphknoten erscheint fragwürdig. Das mögliche "Therapieansprechen"/Response bzw. unterschiedlich lange Zeitperioden einer lokalen Kontrolle verschiedener Lymphknoten bei demselben Patienten können nicht als statistisch voneinander unabhängig angesehen werden. Eine statistische Analyse der Gesamt-Überlebenszeit kann sich per definitionem nur auf Patienten, nicht aber auf einzelne Lymphknoten beziehen; insofern erscheint die Validität des berichteten Ergebnisses zum Zielparameter 5-Jahres-Überlebensrate nicht hinreichend begründet.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Die Ergebnisse der Literaturlauswertung sind heterogen. Es finden sich sowohl Studien, die eine Überlegenheit der Prüfbedingung (mit unterschiedlichen Verfahren der Hyperthermie) zumindest bei bestimmten Subgruppen von Kopf-Hals-Tumor-Patienten demonstrieren, als auch in gleicher Anzahl, Studien, die keine Überlegenheit, bei zunehmender Nebenwirkungsrate aufzeigen. Die Studienkollektive aller im Detail ausgewerteten Studien sind zum Großteil nicht miteinander vergleichbar. Beispielhaft sollen einige Schwierigkeiten aufgezeigt werden: vorbehandelte Patienten vs. unbehandelte Patienten (mit einer viel schlechteren Prognose), unterschiedliche Lokalisationen des Primärtumors mit differenter Histologie, ohne das eine Aufschlüsselung innerhalb des Studienkollektives erfolgte ect.. Weitere zusätzliche relevante Zielparameter wie z.B. Lebensqualität wurden nicht erhoben. Insgesamt konnte durch die o.g. Therapiestudien ein Wirksamkeitsnachweis für die additive Hyperthermie-Behandlung hinsichtlich der als vorrangig angesehenen klinisch und patienten-relevanten Zielparameter einer verlängerten Überlebenszeit bzw. einer höheren Überlebenszeit-Rate nicht eindeutig geführt werden.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien nachgeordneter Evidenzstufe (12 offene klinische Studien, zwei Fallserien und zwei retrospektive Studien) ausgewertet. Hierbei handelt es sich um Studien, bei denen eine lokale Hyperthermie oder eine regionale Tiefenhyperthermie additiv zu Chemo- und/oder strahlentherapeutischen Behandlungsverfahren untersucht wurden. Bei all diesen Studien war jedoch im Prüfplan keinerlei Vergleichsgruppe bzw. keine adäquate Kontrollbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung zuordenbar, sodass keine dieser Studien aufgrund dieser methodischen Mängel zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen konnte.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen Kopf-Hals-Tumoren finden sich nachfolgend.

#### **Amichetti M, Graiff C, Fellin G, Pani G, Bolner A, Maluta S, Valdagni R (1993)**

Cisplatin, hyperthermia, and radiation (trimodal therapy) in patients with locally advanced head and neck tumors: a phase I-II study. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 26 (5): 801-7

Amichetti et al. (1993) berichten über eine Phase I/II Studie, in die 18 Patienten mit Metastasen in den Hals-Lymphknoten (Tx-T4, N2-N3 – nach TNM-UICC 1987) von primär unbehandelten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen einbezogen wurden. Sie wurden mit einem trimodalen Therapieansatz, bestehend aus einer konventionellen Bestrahlung (Gesamtdosis 70Gy, je 2Gy 5mal pro Woche) kombiniert mit einer wöchentlichen Dosis (insgesamt 7 Wochen) von Cisplatin (20mg/m<sup>2</sup> iv) und einer zweimaligen lokalen externen Mikrowellen-Hyperthermie (angestrebte Temperatur 42,5°C für 30 Minuten an der Peripherie des Zielvolumens) behandelt. Die 2 Monatskontrolle ergab ein vollständiges Ansprechen der Lymphknoten bei 12 Patienten (66,6%), ein teilweises Ansprechen bei 4 (22,2%) und keine Änderung bei 2 (11,1%). 36 Monate nach Behandlung leben noch 50,3% der behandelten Patienten. Beide Ergebnisparameter können jedoch nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Amichetti M, Romano M, Busana L, Bolner A, Fellin G, Pani G, Tomio L, Valdagni R (1997)**

Hyperfractionated radiation in combination with local hyperthermia in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I-II study. *Radiotherapy and oncology*. 45 (2): 155-8

Amichetti et al. (1997) berichten über eine Phase-I/II-Studie, in die 27 Patienten mit Metastasen in den Hals-Lymphknoten (N2-N3 – nach TNM-UICC 1987) von primär unbehandelten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen einbezogen wurden. Sie wurden mit einer hyperfraktionierten Bestrahlung (Gesamtdosis 69,6-76,8 Gy, 1,2Gy 2mal täglich 5mal pro Woche) kombiniert mit einer zwei- bis sechsmaligen lokalen externen Mikrowellen-Hyperthermie (angestrebte Temperatur 42,5°C für 30 Minuten an der Peripherie des Zielvolumens) behandelt. Ein vollständiges Ansprechen der Lymphknoten wurde bei 20 Patienten (77%), ein teilweises Ansprechen bei 4 (15%) und keine Änderung bei 2 (8%) beobachtet. Das 5-Jahres-Überleben betrug 24±10%. Beide Ergebnisparameter können jedoch nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Engin, K, Tupchong L, Waterman FM, Cater JR, Koppel A, Dietz D, Hoh L, McFarlane JD, Leeper DB (1994)**

Thermoradiotherapy for superficial tumour deposits in the head and neck. *International Journal of Hyperthermia*. 10 (2): 153-164

Engin et al. (1994) berichten über eine offene Studie, in die 52 Patienten mit Metastasen in den Hals-Lymphknoten von (mit Ausnahme von 4 unbehandelten Patienten) different vorbehandelten Kopf-Hals-Karzinomen unterschiedlicher Histologie (66 % Plattenepithel-Karzinome, 22% Adeno-Karzinome, 10% malignes Melanom, 2% Weichteilsarkome) einbezogen wurden. Häufig wird auch von der Gesamtzahl der Läsionen (=57) gesprochen. Alle Patienten erhielten eine Bestrahlung kombiniert mit einer externen Mikrowellen-Hyperthermie. Sowohl die Bestrahlungstechnik und -dosis (Gesamtdosis zwischen 21 und 77Gy) als auch die Anzahl (1-10) und die Technik bei der Hyperthermie variierten stark zwischen den



einzelnen Patienten, jeweils abhängig von der klinischen Situation. Eine nähere Spezifizierung des Therapie-Regimes der Einzelpatienten erfolgt nicht. Erhoben wurden u.a. die Ansprechraten der Einzelläsionen, sowie die mittlere Überlebensdauer, die hier  $9,8\pm 0,9$  Monate betrug und das Auftreten von Nebenwirkungen. Es wird berichtet, dass der Großteil (ohne Bezifferung) der Patienten an Fernmetastasen verstarb. In der Auswertung berichten die Autoren über eine Patienten-Untergruppe, die besonders von der kombinierten Behandlung profitieren soll, mit oberflächlichen Tumoren, die nicht mehr als 3cm in die Tiefe reichen (mittlere Überlebensdauer hier  $11,5\pm 1,3$  Monate im Gegensatz zu Patienten mit tieferen Läsionen  $6,7\pm 0,9$  Monate,  $p=0,01$ ). Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung sowie das äußerst inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Nerlinger RT, Hoh LL, McFarlane JD, Leeper DB (1993)**

Thermoradiotherapy with combined interstitial and external hyperthermia in advanced tumours in the head and neck with depth  $\geq 3$  cm. *International Journal of Hyperthermia*. 9 (5): 645-654

Engin et al. (1993) berichten über eine Fallserie, in der über 9 Patienten mit Metastasen in den Hals-Lymphknoten von different vorbehandelten Kopf-Hals-Plattenepithel-Karzinomen berichtet wird. 1 Patient hatte primär einen Lungentumor, bei einem weiteren war der Ort des Primärtumores unbekannt.

Alle Patienten erhielten eine Bestrahlung kombiniert mit einer externen und interstitiellen Mikrowellen-Hyperthermie. Sowohl die Bestrahlungstechnik und -dosis (Gesamtdosis zwischen 38 und 60Gy) als auch die Anzahl (3-7) und die Technik bei der Hyperthermie variierten stark zwischen den einzelnen Patienten, jeweils abhängig von der klinischen Situation. Eine nähere Spezifizierung des Therapie-Regimes der Einzelpatienten erfolgt in tabellarischer Form. 6 von 9 Patienten (67%) zeigten 2 Monate nach Beendigung der Therapie ein komplettes Ansprechen der Tumore, 3 ein teilweises (33%). Die Autoren selbst sprechen von preliminären Resultaten und fordern eine klinische Studie, um die Effektivität der kombinierten Hyperthermietechniken zu untersuchen. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung sowie das inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Gannett DE, Stea B, Shimm DS, Sneed PK, Fu KK, Steeves R, Vora NL (1995)**

Interstitial thermoradiotherapy for locally advanced and recurrent neoplasms of the head and neck. *Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology*. 11 (3): 143-153

Gannett et al. (1995) berichten über eine Phase-I/II-Studie, in der 22 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder rekurrenten Kopf-Hals-Karzinomen mit einer Kombination aus interstitieller Radiotherapie und einer speziellen interstitiellen Hyperthermie behandelt wurden. 19 der 22 Patienten hatten ein Plattenepithel-Karzinom, 2 Patienten ein Sarkom und 1 Patient ein undifferenziertes Karzinom. Bei der Hyperthermie-Behandlung wurde die Erwärmung durch sogenannte „ferromagnetische seeds“ erzeugt, die in 14-gauge Katheter eingeführt wurden, die zuvor den Patienten in Allgemeinnarkose in die Tumoren plaziert worden waren und die zusätzlich (nach der ersten Hyperthermie-Behandlung) für die interstitielle

Bestrahlung (mediane Strahlendosis 27Gy, von 8-52Gy) benutzt wurden. 13 Patienten erhielten zusätzlich eine externe Strahlentherapie (mediane Strahlendosis 40Gy, von 24-76Gy). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 31 Monate (3-72 Monate). 68% der Patienten zeigten nach Beendigung der Therapie ein komplettes Ansprechen der Tumore, 27% ein teilweises. Die mediane Überlebenszeit betrug 11 Monate, das 2-Jahres-Überleben 18%. Die Autoren selbst fordern weitere klinische Studie, um die Effektivität der „ferromagnetischen“ Hyperthermie zu untersuchen. Die oben genannten Ergebnisparameter können jedoch nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung sowie das inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Hwang JM, Fu KK, and Phillips TL (1998)**

Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 41 (5): 1099-111

Hwang et al. (1998) berichten retrospektiv über 74 Patienten mit lokal rekurrenten Karzinomen des Nasopharynx, die in den Jahren 1957-1995 an der Universität von Kalifornien behandelt worden sind. Ein Ziel der Studie war es, prognostische Faktoren zu ermitteln. Die Behandlungsmethoden umfassten Chirurgie, intraoperative Radiotherapie, externe konventionelle Radiotherapie, interstitielle Radiotherapie, „Gamma-knife“, Chemotherapie in der Verbindung mit Hyperthermie, oder externe konventionelle Radiotherapie in Verbindung mit Hyperthermie. Insgesamt wurden nur 6 Patienten mit Hyperthermie behandelt, davon 4 mit verschiedenen Zusatztherapien. Detaillierte Angaben zur Hyperthermie finden sich nicht, insbesondere finden sich keine Einzelergebnisse bzw. Gruppenvergleiche (Patienten mit Hyperthermie verglichen mit Patienten ohne, aber sonstiger Gleichbehandlung). Diese retrospektive Analyse, in deren Fokus die Ermittlung von prognostischen Faktoren von 74 Patienten mit lokal rekurrenten Karzinomen des Nasopharynx stand, gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie

**Lee CK, Song CW, Rhee JG, Foy JA, and Levitt SH (1995)**

Clinical experience using 8 MHz radiofrequency capacitive hyperthermia in combination with radiotherapy: results of a phase I/II study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 32 (3): 733-45

Lee et al. (1995) berichten über eine offene Studie, in die 119 Patienten, darunter 34 mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches einbezogen wurden (zusätzlich Weichteilsarkome, Melanome, u.a.). 50 Patienten waren vorbestrahlt. Alle 119 Patienten wurden mit einem Therapieansatz, bestehend aus einer konventionellen fraktionierten Radiotherapie (mediane Gesamtdosis abhängig von Vorbehandlung) kombiniert mit einer 8MHz-Hyperthermie (zwei mal wöchentlich, unmittelbar nach der Radiotherapie, Zieltemperatur 42-43°C intratumoral für 30-50 Minuten, intratumorale Temperaturmessung) behandelt. Die Nachbeobachtung erfolgte monatlich bis zu 3 Monaten, danach zwei- bis dreimonatlich. Hier berichtet werden Daten zur Indikation Kopf-Hals. Ein bis zwei Monate nach Therapieende wurde das Ansprechen beurteilt.

Dabei wurde nochmals in der Kopf-Hals-Gruppe nach Patienten unterteilt, die eine sogenannte „Hoch-Dosis-Radiotherapie=HDR“ bzw. eine „Niedrig-Dosis-Radiotherapie=NDR“ erhalten hatten. Ein komplettes Ansprechen konnte bei keinem Patienten der HDR-Gruppe (n=12) erreicht werden. Ein teilweises Ansprechen bei 8/12 (67%). In der NDR-Gruppe (n=22) wurde bei 1 Patienten ein komplettes Ansprechen erreicht und bei 12/22 (55%) ein teilweises Ansprechen. Zur Überlebenszeit und zur Palliation von Symptomen finden sich keine separaten Daten zur Indikation Kopf-Hals. 16% aller Patienten erlitten thermische Hautläsionen, 3% Blutungen und 3% Fettnekrosen. Die Autoren selbst fordern weitere klinische Studien mit der 8MHz-Hyperthermie. Die Ergebnisparameter der Studie können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und das inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Lee DJ, Mayer R, Hallinan L (1996)**

Outpatient interstitial thermoradiotherapy. *Cancer*. 77 (11): 2363-70

Lee et al. (1996) berichten über eine offene Studie, in die auch 23 Patienten mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches einbezogen wurden (zusätzlich 1 Patient mit Melanom, 3 Patienten mit einem Karzinom der Brust). 7 Patienten waren vorbestrahlt. Alle 27 Patienten wurden mit einem Therapieansatz, bestehend aus einer interstitiellen <sup>192</sup>Ir-Radiotherapie (30-60 Minuten nach der Hyperthermie) kombiniert mit einer interstitiellen Mikrowellen-Hyperthermie (Zieltemperatur >42°C intratumoral für 60 Minuten, interstitielle Temperaturmessung) behandelt. Patienten ohne Vorbestrahlung (n=20) erhielten zusätzlich eine konventionelle externe Strahlentherapie (mediane Dosis 60 Gy [45-70Gy, Fraktion 1,8 oder 2Gy]). Auch 6 der 7 vorbestrahlten Patienten erhielten zusätzlich eine konventionelle externe Strahlentherapie (mediane Dosis 50Gy [10-60Gy]). 2 Wochen nach Komplettierung der externen Radiotherapie erfolgte die interstitielle Thermoradiotherapie. Hauptziele der Studie waren die Demonstration der ambulanten Durchführbarkeit, die Effektivität und Toxizität der Therapie. Die mediane Nachbeobachtungszeitdauer betrug 16 Monate (3-43 Monate). Die Resultate werden nicht getrennt für die Indikationsgebiete berichtet. Ein komplettes Ansprechen konnte bei 24 Patienten (89%) erreicht werden. 6 Patienten (22%) erlitten thermische Hautläsionen oder Ulzerationen. Die Autoren selbst fordern randomisierte klinische Studien, um die Frage zu beantworten, ob und bei welchen Tumoren die interstitielle Hyperthermie additiv sinnvoll eingesetzt werden kann. Die Ergebnisparameter der Studie können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und das inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, Chen YJ, Londrc A, Nixon V. (2001)**

Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 51 (2): 354-62

Puthawala et al. (2001) berichten über eine offene Studie, in die 220 Patienten mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches einbezogen wurden. Einbezogen wurden 136 Männer und 84 Frauen, alle Patienten hatten eine Bestrahlungstherapie (primär oder adjuvant zur Chirurgie), mediane Zeit zwischen Erst- und jetziger Therapie 2,3 Jahre. Es sollte die Wirksamkeit einer interstitiellen „low-dose-rate“ Brachytherapie in der Behandlung von rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren überprüft werden. Es wurde eine interstitielle „low-dose-rate“ Brachytherapie (Iridium<sup>192</sup> Implantate) mit einer mittleren Tumordosis von 53Gy und einem mittleren Tumolvolumen von 68,75cm<sup>2</sup> verwendet. Nur 30% der Patienten erhielten ausschliesslich die Brachytherapie. Eine definierte Vergleichsgruppe existiert nicht. 60% der Patienten erhielten zusätzlich Hyperthermie (zweimalige interstitielle Mikrowellen-Hyperthermie vor und nach Beendigung der Strahlentherapie), 40% Chemotherapie (i.v. Infusion von 500-1000mg/m<sup>2</sup> in 24 Stunden während der Strahlentherapie) und 30% Chemo- und Hyperthermie in Kombination. Es findet sich nur eine unbelegte Formulierung im Resultateteil, dass Patienten, die sich einer interstitiellen Hyperthermie unterzogen haben, eine bessere lokale Kontrolle aufweisen (ohne Zahlenmaterial). Im Krankheitsfreien-Überleben zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil der zusätzlichen Behandlung mit Hyperthermie. Die Ergebnisparameter der Studie können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Schreiber DP and Overett TK (1995)**

Interstitial hyperthermia and iridium-192 treatment alone vs. interstitial iridium-192 treatment/hyperthermia and low dose cisplatin infusion in the treatment of locally advanced head and neck malignancies. International journal of radiation oncology, biology, physics. 33 (2): 429-36

Schreiber und Overett (1995) berichten über eine Phase-I/II-Studie, in die 36 Patienten mit lokalisierten primär fortgeschrittenen oder rekurrenten Kopf-Hals-Tumoren (N0-N3, T1-T4) einbezogen wurden. 25 Patienten waren vorbestrahlt. Alle Patienten wurden mit einem Therapieansatz, bestehend aus einer interstitiellen <sup>192</sup>Ir-Radiotherapie (mediane Gesamtdosis abhängig von Vorbehandlung, mittlere Dosis 25Gy [23 Patienten erhielten eine zusätzliche externe Bestrahlung mit Dosen zwischen 25,2 und 64Gy]) kombiniert mit einer interstitiellen Mikrowellen-Hyperthermie (invasive Temperaturmessung an mindestens 8 Stellen im Zielvolumen) behandelt. 22 Patienten erhielten zusätzlich eine Low-dose Chemotherapie mit Cisplatin (maximal 100mg/m<sup>2</sup>). Die mediane Nachbeobachtungszeitdauer betrug 8 Monate. Der Vergleich der Resultate erfolgt für die zwei Gruppen ohne und mit Chemotherapie. Weder die Ansprechrate (mit Chemo 93% vs. 86% ohne) noch das krankheitsfreie Überleben (mit Chemo 28% nach 41 Monaten vs. 31% nach 60 Monaten) und das Gesamt-Überleben (mit Chemo 70% nach 41 Monaten vs. 63% nach 60 Monaten) unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Die oben genannten Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und das inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen

hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Seegenschmiedt MH, Martus P, Grabenbauer GG, Fietkau R, Erb J, Iro H, Wigand ME, Sauer R (1994)**

Clinical experience with interstitial thermo-radiotherapy for localized head and neck tumors. Tumor Diagnostik und Therapie. 15(2): 63-72

Seegenschmiedt et al. (1994) berichten über eine Phase I/II Studie, in die 74 Patienten mit lokalisierten primär fortgeschrittenen (n=24), persistierenden (n=9), rezidivierenden (n=37) oder metastasierenden (n=4) Kopf-Hals-Tumoren einbezogen wurden. 41 Patienten waren vorbehandelt bzw. vorbestrahlt. Sie wurden mit einem Therapieansatz, bestehend aus einer interstitiellen <sup>192</sup>Ir-Radiotherapie (mediane Gesamtdosis abhängig von Vorbehandlung mit oder ohne Strahlentherapie) kombiniert mit einer zweimaligen interstitiellen Mikrowellen-Hyperthermie (je 45-60 Minuten, Zieltemperatur 41-44°C, vor und nach der interstitiellen Radiotherapie, invasive Temperaturmessung an durchschnittlich 16 Stellen im Zielvolumen) behandelt. Die Nachbeobachtungszeitdauer betrug zwischen 4 und 65 Monaten (Mittelwert: 21±14 Monate). 39 Patienten (53%) erhielten nur eine der geplanten 2 Hyperthermie-Behandlungen. Die 3 Monatskontrolle ergab ein vollständiges Ansprechen der Lymphknoten bei 47 Patienten (64%). Eine längerfristige lokale Tumorkontrolle (12 Monate) konnte bei 39 Patienten (62%) erreicht werden. 18 Patienten (24%) hatten akute oder subakute Nebenwirkungen. Die Autoren selbst fordern in ihrer Zusammenfassung kontrollierte Phase-III-Studien. Die oben genannten Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und das inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Seegenschmiedt MH, Martus P, Fietkau R, Iro H, Brady LW, Sauer R (1994)**

Multivariate analysis of prognostic parameters using interstitial thermoradiotherapy (IHT-IRT): tumor and treatment variables predict outcome. International journal of radiation oncology, biology, physics. 29 (5): 1049-63

Seegenschmiedt et al. (1994) berichten über eine Phase-I/II-Studie, in die 90 Patienten, darunter 62 Patienten mit lokalisierten primär fortgeschrittenen, persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren einbezogen wurden. 48 Patienten waren vorbestrahlt. Sie wurden mit einem Therapieansatz, bestehend aus einer interstitiellen <sup>192</sup>Ir-Radiotherapie (mediane Gesamtdosis abhängig von Vorbehandlung mit oder ohne Strahlentherapie) kombiniert mit einer zweimaligen interstitiellen Mikrowellen-Hyperthermie (je 60 Minuten, Zieltemperatur 41-44°C, vor und nach der interstitiellen Radiotherapie, invasive Temperaturmessung an durchschnittlich 18 Stellen im Zielvolumen) behandelt. Patienten ohne Vorbestrahlung erhielten zusätzlich eine konventionelle externe Strahlentherapie (mediane Tumordosis 50Gy). Patienten mit Vorbestrahlung erhielten entweder keine oder eine reduzierte zusätzliche externe Strahlentherapie (kumulative Dosis nicht über 110Gy). Die Nachbeobachtungszeitdauer betrug mindestens 12 Monaten (Mittelwert: 25±17 Monate. Hier berichtet werden Daten zur

Indikation Kopf-Hals. Die 3 Monatskontrolle ergab ein vollständiges Ansprechen der Läsionen bei 40/62 Patienten (65%). Eine längerfristige lokale Tumorkontrolle (12 Monate) konnte bei 36/58 Patienten (62%) erreicht werden. Das Gesamt-Überleben betrug 18 Monate, während das Krankheitsfreie-Überleben 16 Monate betrug. Berichtet werden zudem wichtige prognostische Faktoren, wie z.B. die minimale Tumortemperatur. Die Autoren selbst fordern in ihrer Zusammenfassung kontrollierte Phase-III-Studien, um zu entscheiden, ob die Hyperthermie einen therapeutischen Benefit erzeugt. Die oben genannten Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und das inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Serin M, Erkal HS, Cakmak A (1999)**

Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with carcinomas of the head and neck with N2 or N3 metastatic cervical lymph nodes. *Radiotherapy and oncology*. 50 (1):103-6

Serin et al. (1999) berichten über eine offene Studie, in die 53 Patienten mit Metastasen in den Hals-Lymphknoten (N2-N3, T1-T4) von primär unbehandelten Kopf-Hals-Karzinomen (31 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, 22 anaplastische Karzinome) einbezogen wurden. Sie wurden mit einem trimodalen Therapieansatz, bestehend aus einer konventionellen Bestrahlung (mediane Gesamtdosis 70Gy, je 2-5Gy täglich) kombiniert mit einer wöchentlichen Dosis (median 6 Wochen) von Cisplatin (30mg/m<sup>2</sup> iv) und einer zwei bis achtmaligen (2 mal wöchentlich, Intervall mindestens 3 Tage, Beginn 10-15 Minuten nach Strahlentherapie) lokalen externen Ultraschall-Hyperthermie (angestrebte Temperatur mind. 42°C an der Grenze zwischen Tumor und Normalgewebe und max. 43°C an der Hautoberfläche für 60 Minuten) behandelt. Die Nachkontrolle erfolgte mit Ausnahme der ersten (nach 1 Monat) alle 3 Monate für 2 Jahre (Mittelwert: 1 Jahr und 11 Monate). Die 1 Monatskontrolle ergab ein vollständiges Ansprechen der Lymphknoten bei 45 Patienten (85%), ein teilweises Ansprechen bei 5 (9%) und keine Änderung bei 3 (6%). 24 Monate nach Behandlung beträgt das Gesamt-Überleben 51±9% und das Krankheitsfreie Überleben 54±8% der behandelten Patienten. Die Toxizität wird als akzeptabel geschildert. Die oben genannten Ergebnisparameter können jedoch nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und das inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Serin M, Erkal HS, Cakmak A (1999)**

Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with recurrent carcinomas of the head and neck with metastatic cervical lymph nodes. *International journal of hyperthermia*. 15 (5): 371-81

Serin et al. (1999) berichten über eine offene Studie, in die 21 Patienten mit Metastasen in den Hals-Lymphknoten (T2-T4) von rekurrenten Kopf-Hals-Karzinomen (19 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, 2 anaplastische Karzinome, 6 Patienten u.a. auch strahlentherapeutisch vorbehandelt) einbezogen wurden. Sie

wurden mit einem trimodalen Therapieansatz, bestehend aus einer konventionellen Bestrahlung (mediane Gesamtdosis abhängig von Vorbehandlung mit oder ohne Strahlentherapie [median 30Gy oder 70Gy je 2Gy täglich]) kombiniert mit einer wöchentlichen Dosis (median 5 Wochen) von Cisplatin ( $30\text{mg}/\text{m}^2$ ) und einer drei bis achtmaligen (2mal wöchentlich, Intervall mindestens 3 Tage, Beginn innerhalb von 15 Minuten nach Strahlentherapie) lokalen externen Ultraschall-Hyperthermie (angestrebte Temperatur mind.  $42^\circ\text{C}$  an der Grenze zwischen Tumor und Normalgewebe und max.  $43^\circ\text{C}$  an der Hautoberfläche für 60 Minuten) behandelt. Die Nachkontrolle erfolgte bis zu 1.8 Jahren (Mittelwert:  $1\pm 0,2$  Jahre). Ein vollständiges Ansprechen der Lymphknoten konnte bei 8 Patienten, ein teilweises Ansprechen bei 11 und keine Änderung bei 1 Patienten festgestellt werden. Eine Palliation von Symptomen wie Schmerz, Schwierigkeiten bei der Atmung ect. konnte bei einem Großteil der Patienten erreicht werden, so z.B. eine Schmerzreduktion bei 19 Patienten. 12 Monate nach Behandlung beträgt das Gesamt-Überleben  $39\pm 11\%$  der behandelten Patienten. Die Toxizität wird als akzeptabel geschildert. Die Autoren selbst fordern Phase-III-Studien zum Nachweis der Überlegenheit des trimodalen Ansatzes gegenüber der konventionellen Behandlung. Die oben genannten Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und das inhomogene Patientenkollektiv gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Stahl H, Wust P, Graf R, Löffel J, Bier J, Riess H, Jahnke V, Felix R (1997)**

PHASE-I/II-STUDIE ZUR LOKALEN HYPERTHERMIE ZERVIKALER N2/N3-LYMPHKNOTENMETASTASEN (Local hyperthermia of cervical N2/N3 lymph node metastases - A phase-I/II study). Strahlentherapie und Onkologie. 173 (4): 219-229

Stahl et al. (1997) berichten über eine Phase-I/II-Studie, in die 50 inoperable Patienten mit primär fortgeschrittenen (35), rezidivierenden (8) oder persistierenden (7) Lymphknotenmetastasen (N2/N3) von Kopf-Hals-Tumoren (UICC IV) eingeschlossen wurden. Zusätzlich zur Standardtherapie (Bestrahlung oder Bestrahlung und Chemotherapie erhielten alle Patienten eine Hyperthermie (1-18mal, meist einmal wöchentlich unmittelbar vor der Bestrahlung, zur Temperaturmessung wurden CT-gestützt intratumoral 1 bis 3 Katheder implantiert). Die Durchführbarkeit war unter ambulanten Bedingungen gut. Aufgrund von unter Therapie auftretenden persistierenden Nekrosen bei 4 Patienten wurde die maximal zulässige intratumorale Temperatur von  $50^\circ\text{C}$  auf  $45^\circ\text{C}$  reduziert. Die angestrebte minimale Temperatur von  $40-40,5^\circ\text{C}$  wurde nur in etwa 50% der Therapien erreicht, was auch durch die physikalische Limitierung der lokalen Hyperthermie mit Radio- oder Mikrowellen (bereits in einer Tiefe von 3-4 cm Abfall der Leistungsdichte auf die Hälfte) zurückzuführen ist. Therapeutische Temperaturerhöhungen ( $>41^\circ\text{C}$ ) werden demzufolge bis maximal 5 cm Gewebetiefe erreicht.

Eine Untergruppe von primär therapierten 32 Patienten wurde mit kurativer Intention behandelt und nachbeobachtet. In 65% der primär therapierten Patienten konnte eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden (Beurteilung durch CT: vollständiges Ansprechen bei 13/32, teilweises Ansprechen bei 12/32, kein Ansprechen 6/32, Progression 1/32). Dabei ist das Tumolvolumen negativ mit dem Ansprechen

korreliert. Die Qualität der Temperaturverteilung (cum min  $T_{90} > 40,5^{\circ}\text{C}$ ) zeigt eine tendenzielle Übereinstimmung mit dem Überleben. Die Langzeitprognose ist jedoch ausgesprochen schlecht, mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von etwa 20%. Die klinisch relevanten Ergebnisparameter (wie Überlebensrate) können jedoch nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Syed AM, Puthawala AA, Damore SJ, Cherlow JM, Austin PA, Sposto R, Ramsinghani NS (2000)**

Brachytherapy for primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma: 20 years' experience at Long Beach Memorial. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 47 (5): 1311-21

Syed et al. (2000) berichten retrospektiv über 56 Patienten mit Karzinomen des Nasopharynx, die mit interstitieller und intracavitärer Brachytherapie in den Jahren 1978-1997 behandelt worden sind. Retrospektiv wurden diese Patienten in 3 Gruppen unterteilt. Gruppe 1: 15 Patienten mit primären Karzinomen, Gruppe 2: 34 Patienten mit rezidivierenden oder persistierenden Karzinomen und Gruppe 3: 7 Patienten mit Vor-Bestrahlung eines Kopf-Hals-Tumores. 6 Patienten der Gruppe 1 und 21 Patienten der Gruppen 2 und 3 erhielten zusätzlich zu ihrer jeweiligen Behandlung eine 1 stündige interstitielle Hyperthermie-Behandlung auf ca.  $42^{\circ}\text{C}$  vor der Beladung mit  $^{192}\text{Ir}$  und nach dessen Entfernung. Zu den klinisch relevanten Outcomeparametern, wie Überlebenszeit, finden sich Angaben nur für die 3 oben beschriebenen Gruppen. Detaillierte Angaben zur Hyperthermie finden sich nicht, insbesondere finden sich keine Einzelergebnisse bzw. Gruppenvergleiche (Patienten mit Hyperthermie verglichen mit Patienten ohne, aber sonstiger Gleichbehandlung). Diese retrospektive Analyse, in deren Fokus die interstitielle und intracavitäre Brachytherapie von 56 Patienten mit Karzinomen des Nasopharynx stand, gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie.

**Tohnai I, Hayashi Y, Mitsudo K, Shigetomi T, Ueda M, Ishigaki T (2002)**

Prognostic evaluation of preoperative thermochemoradiotherapy for N3 cervical lymph node metastases of oral cancer. *Oncology.* 62 (3) : 234-240

Tohnai et al. (2002) berichten über eine Fallserie von 8 Patienten (5 Patienten operativ am Primärtumor vorbehandelt) mit cervicalen Lymphknotenmetastasen ( $N_3$ ) eines oralen Karzinoms, die präoperativ mit einer Thermochemoradiotherapie, bestehend aus einer Hyperthermie (Thermox 1000, OMRON, Japan, Frequenz 13.56MHz; 1mal wöchentlich für 60 Minuten, Temperaturmessung im Zentrum des Tumors, der Tumorperipherie und auf der Haut) beginnend innerhalb eines Zeitraumes von 30 Minuten nach der Bestrahlung (Tumordosis 40Gy, 2Gy an 5 Tage pro Woche) und einer Chemotherapie mit Cisplatin (Dosis  $100\text{mg}/\text{m}^2$ , 30 Minuten vor jeder Radiotherapie, d.h. 5mal wöchentlich). 4 Wochen nach Beendigung der trimodalen Vor-Therapie erfolgte die chirurgische radikale Neck-Dissektion. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 34 Monate (13-64 Monate). 6/8 Patienten zeigten durch die prächirurgische Behandlung ein teilweises Ansprechen der cervicalen Lymphknoten. 2/8 Patienten zeigten keine Veränderung. Die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate betrug 70%. Bedingt durch das Behandlungskonzept können



die Nebenwirkungsraten nicht der Hyperthermie zugeordnet werden. 2/8 Patienten entwickelten milde Verbrennungen, Bei 4/8 Patienten wurde eine systemische Toxizität beobachtet (Leukopenie, Anämie). Die oben beschriebenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

## **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurden zwei aktuelle Studien einer Kurzauswertung zugeführt.

#### **Geiger M, Strnad V, Lotter M, Sauer R (2002)**

Pulsed-dose rate brachytherapy with concomitant chemotherapy and interstitial hyperthermia in patients with recurrent head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 1: 149-53

Geiger et al. (2002) berichten über eine Phase-I/II-Studie, in die 15 Patienten mit rekurrenten vorbestrahlten (Median 64Gy) Plattenepithelkarzinomen der Zunge und des Mundbodens der Tumorstadien T1-T4 ohne Hinweis auf Fernmetastasen und Befall der zervikalen Lymphknoten einbezogen wurden. Die Patienten erhielten eine trimodale Therapie, bestehend aus „pulsed dose rate“ Brachytherapie (mediane Dosis 55Gy, Dosis pro Puls 0,46-0,55Gy), einer simultanen Chemotherapie (20mg/m<sup>2</sup> Cisplatin täglich und 800mg/m<sup>2</sup> 5-FU als Dauerinfusion von Tag 1-5) und einer nachfolgenden einmaligen interstitiellen Hyperthermie (die Katheder der Brachytherapie wurden benutzt, Zieltemperatur 41,5°C für 50 Minuten). Alle Patienten konnten die geplante Behandlung beenden, es gab nur leichte bis moderate Nebenwirkungen. Die lokale Tumorkontrolle betrug nach 6 Monaten 80%. Das 2-Jahres-Überleben betrug 67% (10 von 15 Patienten). Beide Ergebnisparameter können jedoch nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

#### **Strnad V, Geiger M, Lotter M, Sauer R (2003)**

The role of pulsed-dose rate brachytherapy in previously irradiated head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 2: 158-63

Strnad et al. (2003) berichten über eine prospektive Studie, in die 43 Patienten mit zum Teil rekurrenten vorbestrahlten Plattenepithelkarzinomen v.a. Zunge, des Mundbodens und der Mundhöhle einbezogen wurden. Alle Patienten erhielten eine „pulsed dose rate“ Brachytherapie (20-60Gy, Dosis pro Puls 0,4-0,7Gy) allein oder in Kombination mit externer Bestrahlung (13 von 43, Dosis: 20-67 Gy). 17/43 Patienten (37%) erhielten eine zusätzliche Chemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und 5-FU. 20 der 43 Patienten erhielten zudem eine interstitielle Hyperthermie (einmalig, >40°C für 1 h). Das mediane Follow-up betrug 24 Monate (6-48 Monate). Das 2-

Jahres-Überleben betrug für alle Patienten 49%. Eine Weichteilnekrose, als schwere Nebenwirkung eingestuft, erlitten 2 Patienten. Weitere Nebenwirkungen werden nicht detailliert berichtet. Die Autoren selbst schlussfolgern, dass die Rolle von Hyperthermie oder Chemotherapie in Kombination mit der Brachytherapie zu klären bleibt. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

## HTA-Berichte

### **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].**

Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998

### **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).**

Hyperthermia in conjunction with cancer chemotherapy. Rockville: AHCPR. 1991

Im HTA-Bericht "Hyperthermie" des Gezondheidsraad (Prof. Sixma und Dr. Bos, Niederlande 1998) wird für Kopf-Hals-Karzinome eine Empfehlung für eine Hyperthermie-Anwendung ausgesprochen. Dabei werden folgende Publikationen explizit erwähnt: Valdagni et al., 1988 (Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle), Datta et al., 1990 (Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, Zunahme Überlebenszeit) und Emami et al., 1993 (keine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, keine Zunahme Überlebenszeit). Die im HTA-Bericht genannten Publikationen wurden einer ausführlichen Einzelauswertung unterzogen, siehe da.

Im HTA-Bericht "Hyperthermia in Conjunction with Cancer Chemotherapy" des Office of Health Technology Assessment der Agency for Health Care Policy and Research (Dr. Green, USA 1991) wird für die Indikation "Kopf-Hals-Tumore" keine Empfehlung ausgesprochen, da die klinische Effektivität nicht bewiesen sei.

## Leitlinien

In verschiedenen deutschen und internationalen Leitlinien zu Behandlungsverfahren bei Kopf-Hals-Tumoren aus den Jahren 1996 bis 2003 werden Hyperthermie-Behandlungsverfahren nicht erwähnt:

### **Deutschland:**

#### **Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde KuH-C, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).**

Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches. Kapitel 6: Maligne Tumoren der Haut des Kopf-Hals-Bereiches. Stand 1999.

### **International:**

#### **BC Cancer Agency.**

Cancer management guidelines - head & neck.

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/HeadnNeck/start.htm> (Stand: 23.05.2003)

#### **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).**

Head and Neck Cancer Clinical Practice Guidelines. <http://www.ccopebc.ca/headcpg.html> , (Stand: 23.05.2003)

#### **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP, Head NCD SG.**

Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer (Excluding Nasopharynx). 2000. [http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5\\_6a.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5_6a.pdf)

**Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP.**

Accelerated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. (2000). online update 2002. [http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5\\_6c.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5_6c.pdf)

**Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP, Head and Neck Cancer Disease Site Group, Mackenzie RG, Hodson DI, Browman GP, Zuraw L.**

Hyperfractionated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 2000. online update 2003. [http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5\\_6b.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5_6b.pdf)

**Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP.**

The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (Excluding Nasopharynx). 1996. online update 2003. Hamilton: PEBC. 2003, [http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5\\_1.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5_1.pdf)

**Stellungnahmen:**

Unter den eingegangenen fünf Stellungnahmen wird die Indikation maligne Kopf-Hals-Tumore in zwei Stellungnahmen erwähnt. Durch die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH), Universitätsklinikum Humboldt-Universität zu Berlin, wurden Übersichtsarbeiten (Wust, 2002 und van der Zee, 2002) beigefügt, in denen maligne Kopf-Hals-Tumore thematisiert wurden. In diesen Übersichtsarbeiten wird über verschiedenen Therapiestudien berichtet, die im Einzelnen in die Beratungen eingeflossen sind.

Eine weitere Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Frankfurt/Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) benennt explizit diese Indikation und verweist auf die Therapiestudien von Wust (1996) und Valdagni (1993).

### **8.10.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation maligne Kopf-Hals-Tumoren**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen Kopf-Hals-Tumoren**

In dieser Kategorie, die sich in der Versorgungsrealität entwickelt hat und in der Literatur so widerspiegelt, wurden insbesondere Daten zu fortgeschrittenen primären, rezidierten oder metastasierten malignen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ausgewertet. Die Besonderheit dieser Tumore und ihrer Metastasen ergibt sich aus ihrer Lage und ihrer engen räumlichen Beziehung zu Risikoorganen. Nicht zu Kopf-Hals-Tumoren zählen Tumoren des Gehirns, des Auges, der Schilddrüse, der Haut, der Muskulatur und des Knochens.

Der Stellenwert der Hyperthermie bei Kopf-Hals-Tumoren ist im Vergleich zur Standardtherapie des jeweiligen Tumors, auch aufgrund der Vielzahl der untersuchten Lokalisationen und Histologien sowie der different angewandten Hyperthermieverfahren und der im Kopf-Hals-Bereich schwierigen Erbringung einer adäquaten Hyperthermie noch unklar.

Die bisher vorliegenden Studien sind in ihrer Aussage widersprüchlich und lassen keine sichere Beurteilung der klinischen Relevanz der Therapieergebnisse zu. Bislang gibt es keinen Nachweis des therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung.

In Abwägung der bisherigen widersprüchlichen Studienergebnisse und unter Berücksichtigung der bislang fehlenden Standardisierung (differente Geräte und Anwendung) der Hyperthermie sind therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei malignen Kopf-Hals-Tumoren bisher nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.11 Indikation Maligne Lebertumoren/-metastasen

### 8.11.1 Hintergrund

#### Vorbemerkung

Primäre und metastatische Lebertumoren wurden deshalb zusammenfassend bearbeitet, weil die methodischen Gemeinsamkeiten der Therapie im Vordergrund stehen. Für die Hintergrunddarstellung bedarf es jedoch einer teilweise getrennten Darstellung der beiden Entitäten.

#### Epidemiologie

**Primärtumore der Leber** entwickeln sich entweder aus Leberzellen oder aus den Epithelien der Gallengänge. Die letzte Entität – die sogenannten cholangiozellulären Karzinome – wurden getrennt bearbeitet und werden hier nicht dargestellt. Ebenfalls nicht dargestellt werden die Erkrankungen, die ihren Ursprung in den Binde- und Stützgeweben der Leber nehmen. Zum einen sind sie teilweise dem Bereich der Weichteilsarkome zuzuordnen, in dem sie dargestellt werden (Kapitel 8.19), zum anderen konnten wir unserer Recherche keine diesbezüglichen Erkrankungen als Gegenstand von Studien identifizieren. Damit verbleibt das hepatozelluläre Karzinom als einziger hier darzustellender Primärtumor der Leber.

Hepatozelluläre Karzinome entwickeln sich – wie bereits erwähnt – aus Leberzellen. Die Erkrankung ist in Deutschland selten, die Häufigkeit schwankt jedoch weltweit stark. Sie stellt eine Funktion der Durchseuchung mit Virus-Hepatitis dar. Während in Europa und Nordamerika die *Inzidenz* ca. 1 - 4 Fälle/100.000 Einwohner und Jahr beträgt, steigt sie dort, wo die Durchseuchung mit Hepatitis B und C hoch ist, bis auf 150 neue Fälle/100.000 Einwohner und Jahr an (südliches Afrika, Asien). Auch die *Altersverteilung* schwankt in Abhängigkeit von der Hepatitis-Durchseuchung. Dort, wo Hepatitis häufig ist, ist der Altersgipfel 1 - 2 Jahrzehnte früher als in Nordamerika und Europa. In unseren Breiten ist der Altersgipfel der Erkrankung zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Das *Geschlechtsverhältnis* ist nicht ausgeglichen, Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen.

#### *Risikofaktoren*

Auslösende und begünstigende Faktoren für die Entstehung hepatozellulärer Karzinome sind Virus-Hepatitis im speziellen, ganz allgemein chronische Entzündung, Leberzirrhose jeder Genese und toxische Substanzen. Dabei steigert sich das Risiko beim Zusammentreffen mehrere Risikofaktoren überproportional (z.B. Virus-Hepatitis + Leberzirrhose). An tumorauslösenden Medikamenten zu nennen sind insbesondere die anabolen Steroide. Unter den toxischen Substanzen, die die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen hervorrufen können, sind die Aflatoxine die bekanntesten. Schließlich existieren auch genetische Prädispositionen, hier ist insbesondere die Hämochromatose zu nennen.

**Lebermetastasen** sind eine ausgesprochene häufige Erkrankung. In Autopsie-Serien finden sich in Deutschland bei 41% der Tumorpatienten Lebermetastasen, die

nicht alle bereits zu Lebzeiten klinisch manifest geworden sind. Dennoch lässt sich hieraus errechnen, dass die Anzahl neuer Fälle von Lebermetastasen im Jahr ca. 125.000 betragen muss. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 142 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner und Jahr. Das kolorektale Karzinom als häufigste Ursache von Lebermetastasen hat eine Inzidenzrate von 30 Fällen/100.000 Einwohner und Jahr, ca. 1/3 der R0 – resezierten Kolorektalkarzinom-Patienten entwickeln Lebermetastasen, bei ca. 75% der metastasierten kolorektalen Karzinome kommen Lebermetastasen vor, sodass die Inzidenz von Lebermetastasen Kolorektaler Karzinome insgesamt ca. 15/100.000 Einwohner im Jahr beträgt.

Aus diesen Zahlen wird deutlich, dass es sich weltweit sowohl beim hepatozellulären Karzinom als auch beim kolorektalen Karzinom mit Lebermetastasen wie bei Lebermetastasen insgesamt um häufige Krankheitsbilder handelt, bei denen weltweit mit mehr als einer Million neuer Erkrankungen jeweils zu rechnen ist. Sie zählen damit zu den häufigsten Erkrankungen der Onkologie insgesamt, was bei der Festlegung der zu fordernden Qualität der Studien und Evidenz nicht unberücksichtigt bleiben kann.

Lebermetastasen treten nicht nur bei kolorektalen Karzinomen, also Tumoren des Dick- und Enddarms, auf, sondern finden sich insgesamt häufig bei gastrointestinalen Karzinomen (u.a. Pankreaskarzinom, Magenkrebs, Speiseröhrenkrebs), Lungenkrebs, Brustkrebs (Mammakarzinom) und Schilddrüsenkrebs. Seltener Ursachen sind Eierstockkrebs, Gebärmutterkrebs und der schwarze Hautkrebs (malignes Melanom).

Altersverteilung, Geschlechtsverteilung, Ätiologie und genetische Disposition sind Funktionen der jeweiligen Grunderkrankung und hängen von dieser ab.

## Stadieneinteilung

Die TNM – Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms ist folgende:

Tabelle 27 TNM – Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms

### T Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Solitärer Tumor 2cm oder weniger im größten Durchmesser ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor 2cm oder weniger im größten Durchmesser mit Gefäßinvasion <i>oder</i> multiple Tumoren auf einen Lappen begrenzt, nicht größer als 2cm im größten Durchmesser ohne Gefäßinvasion <i>oder</i> Solitärtumor größer als 2cm im größten Durchmesser ohne Gefäßinvasion
T3	Solitärtumor größer als 2cm im größten Durchmesser mit Gefäßinvasion <i>oder</i> multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner mehr als 2cm im größten Durchmesser mit Gefäßinvasion <i>oder</i> multiple Tumoren begrenzt

auf einen Lappen, von denen einer oder mehrere im größten Durchmesser 2 cm überschreitet mit oder ohne Gefäßinvasion

- T4 Multiple Tumoren in mehr als 1 Lappen *oder* Tumor(en) involviert (involvieren) einen größeren Ast der portalen oder hepatischen Vene(n) *oder* Tumor(en) mit direkter Invasion von angrenzenden Organen außer der Gallenblase *oder* Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums

*Anmerkung:*

*Für die Klassifizierung wird die Leber durch eine Linie zwischen Gallenblasenbett und Vena cava inferior in einen rechten und linken Lappen unterteilt.*

## **N Regionale Lymphknoten**

NX Regionale Lymphknoten können nicht festgestellt werden

N0 Keine regionären Lymphknoten-Metastasen

N1 Regionale Lymphknoten-Metastasen

*Anmerkung:*

*Regionäre Lymphknoten sind die Hilus-Lymphknoten (d.h., die Lymphknoten im hepatoduodenalen Ligament). Die histologische Untersuchung eines regionären Lymphadenektomiepräparates umfasst gewöhnlich drei oder mehr Lymphknoten.*

## **M Fernmetastasen**

Fernmetastasen werden wie bei anderen Organen als MX, M0 oder M1 klassifiziert.

Damit ergibt sich folgende Stadiengruppierung:

Tabelle 28 Stadiengruppierung (aus MANUAL Gastrointestinale Tumoren © 2001 Tumorzentrum München):

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium IVA	T4	Jedes N	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

**Lebermetastasen** werden naturgemäß nicht in einer eigenen TNM – Klassifikation eingeteilt, sondern stellen immer ein M1 – Stadium nach TNM und damit ein Stadium IV nach UICC dar.

## Klinische Symptomatik

*Symptome* treten spät auf und sind unspezifisch. Schmerzen, Allgemeinsymptome, Aszites und Ikterus sind jeweils bereits Spätsymptome, eigentliche frühe Symptome von hepatozellulären Karzinomen oder Lebermetastasen existieren nicht.

## Diagnostik

Die *Diagnostik* umfasst obligat eine klinische Untersuchung und bildgebende Diagnostik, wobei in dieser Reihenfolge Sonografie, CT und MRT geeignete Verfahren sind. Die Skelettszintigrafie ist im Rahmen des Stagings des hepatozellulären Karzinoms erforderlich.

Das hepatozelluläre Karzinom muss bioptisch gesichert werden, auch der Verdacht auf Lebermetastasen sollte beim geringsten Anlass zu Zweifeln ebenfalls bioptisch gesichert werden. Beim Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom ist eine Hepatitisserologie erforderlich. Tumormarker sind von begrenztem Wert, können jedoch den Verdacht auf Vorliegen von Metastasen erhärten (CEA beim kolorektalem Karzinom) oder als Verlaufskontrolle für das Therapiemonitoring dienen (alpha-1-Fetoprotein beim HCC). Sollte eine operative Intervention oder eine Chemotherapie geplant sein, sind Leberfunktions-Parameter zu untersuchen. Bei Verdacht auf Lebermetastasierung schließlich ist ein Staging in Abhängigkeit von der Grunderkrankung erforderlich.

## Therapieoptionen

Die Standardtherapie des **hepatozellulären Karzinoms** ist die operative Entfernung. Dabei sind Art und Ausmaß der Resektion abhängig von der Leberfunktion und der Lokalisation des Tumors in der Leber. Während bei normaler Leberfunktion eine ausgedehnte Resektion erfolgen kann, muss bei eingeschränkter Leberfunktion leberparenchymsparend operiert werden, bei ausgesprochen schlechter Leberfunktion schließlich kann sogar eine Transplantation notwendig werden. Diese ist allerdings nur möglich, wenn das Tumorleiden noch nicht sehr ausgedehnt ist (1 Herd kleiner/gleich 5cm oder drei Herde kleiner/gleich 3cm).

Kommt eine Operation nicht mehr in Frage, kommt die transarterielle Chemoembolisation (TACE), ein ablatives Verfahren oder schließlich die systemische Therapie in Betracht.

Standardtherapieoptionen bei **Lebermetastasen** sind in Abhängigkeit von der Grunderkrankung auszuwählen, teilweise ist eine kurativ intendierte Therapie möglich. Mögliche Lokalthapieverfahren sind Operation, ablative Verfahren, interventionell-radiologische Verfahren und die Strahlentherapie. Als systemische Therapie kommen Chemotherapie und Hormontherapie zum Einsatz, selbstverständlich werden auch Kombinationen von systemischer und Lokalthapie verwendet.

## Überlebensraten und Prognose

In die Prognose der **hepatozellulären Karzinome** geht nicht nur die Tumorausdehnung ein, auch die Leberfunktion spielt eine wichtige Rolle. Hier ist



nochmals zu betonen, dass eine Vielzahl der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom darüber hinaus noch Virus-Hepatitis und/oder Leberzirrhose hat.

Dies wird von der so genannten Okuda-Klassifikation, einem prognostischen Score, berücksichtigt. In diesen Score gehen Ausmaß des Leberbefalls, Aszites, Bilirubin und Albumin ein. Leberbefall über 50%, Vorliegen von Aszites, Bilirubin-Konzentration größer 3 mg/dl und Albumin-Konzentration kleiner 3g/dl werden jeweils mit einem Punkt bewertet, die Punkte werden addiert. Null Punkte ergeben Stadium I, 1-2 Punkte Stadium II, 3 und 4 Punkte Stadium III.

Während die Prognose für Patienten im Okuda – Stadium I mit einem medianen Überleben von 11 Monaten noch vergleichsweise günstig ist, ist die Prognose für Patienten im Stadium II mit 3 Monaten und insbesondere für Patienten im Stadium III mit einem Monat medianen Überlebens ausgesprochen schlecht.

Die Prognose der **Lebermetastasen** ist ebenfalls schlecht, das mediane Überleben ist sehr verschiedenen, in Abhängigkeit von der jeweiligen Grunderkrankung, insgesamt jedoch beträgt das Überleben meist nur wenige Monate.

Es existieren allerdings Ausnahmen: Zum einen ergibt es Leberbeteiligung bei bestimmten Tumoren und Systemerkrankungen, die dennoch routinemäßig kurativ angegangen werden kann. Dies ist insbesondere bei Keimzelltumoren, differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, Lymphomen und anderen hämatologischen Systemerkrankungen der Fall.

Zum anderen – und dies ist zahlenmäßig wichtiger – stellt die operable Lebermetastase des kolorektalen Karzinoms gelegentlich auch eine kurative Situation dar.

5-Jahres-Überlebensraten operabler Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 29 5-Jahres-Überlebensraten operabler Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen (aus MANUAL Gastrointestinale Tumoren © 2001 Tumorzentrum München)

	N	5-JÜR [%]	5-J-kf-ÜR [%]	Anmerkung
Hughes, 1988	859	33	21	multizentrisch
Rosen, 1992	280	28	15	
Nordlinger, 1996	1568	25	-	multizentrisch
Bakalacos, 1998	345	29	-	nur R0
Fong, 1999	1001	37	-	multizentrisch
Iwatsuki, 1999	305	32	23	
Scheele, 2001	597	38	28	nur R0

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

### **Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg).**

Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken, 2002

### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.**

Lebermetastasen. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002.

### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.**

Primäre Leberkarzinome. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002.

### **Gerbes L, Helmberger T, Schauer R, Waggershauser T, Stangl M, Jüngst D, Bilzer M, Rau HG, Schalhorn A, Tumorzentrum München.**

Primäre und sekundäre Lebermalignome. Manual gastrointestinale Tumoren. München: Tumorzentrum München. 2001,

## **8.11.2 Auswertung der wissenschaftliche Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Maligne Lebertumoren/-metastasen**

### **Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 335 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon eine Studie einer ausführlichen Auswertung und acht Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 127 Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon eine Studie einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse der primären und der Update-Recherche wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.18.1).

### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen etablierten Behandlungsverfahren bei Lebertumoren verglichen werden; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei Lebertumoren lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen evaluiert.

Ausgeschlossen wurden Arbeiten, die thermoablative bzw. thermochirurgische Verfahren behandelten, da diese im Rahmen der Prüfung der Hyperthermie nicht beraten werden.

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Eine ausführliche Einzelauswertung wurde zu einer Studie mit einem Hyperthermie-Behandlungsverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebogen im Anhang).

### **Maeta M, Kaibara N, Nakashima K, Kobayashi M, Yoshikawa T, Okamoto A, Sugiyama A.**

A case-matched control study of intrahepatoarterial chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic hepatic tumours. Int J Hyperthermia 1994; 10 (1): 51-8

Die Studie von Maeta et al. 1994 schloss sowohl primäre als auch metastastische Lebertumore ein. Aufnahme fanden hepatozelluläre Karzinome (HCC) (n=16) und Lebermetastasen (n=48).

Die Behandlung der Gruppe A bestand in „IHA“ - Intraarterielle Chemotherapie (A. hepatica, 5 verschiedene Protokolle) + regionale Hyperthermie (Thermotron RF-8 8MHz oder IH 500 13,56MHz) 60–70 Minuten pro Sitzung, 228 Sitzungen bei 32 Patienten, Temperatur 41–43°C für mind. 30min.

Die Kontrollgruppe B, aus der die Matchpartner rekrutiert wurden, erhielt nur IHA. Ausgewertet wurde der Response, es fand sich für die

### **HCC:**

Gruppe A: PR 2 / 8, NC 6 / 8, PD 0 / 8

Gruppe B: PR 1 / 8, NC 5 / 8, PD 2 / 8

und für die **Metastasen:**

Gruppe A: PR 10 / 24, NC 8 / 24, PD 6 / 24

Gruppe B: PR 8 / 24, NC 6 / 24, PD 10 / 24

In beiden Vergleichen keine statistische Differenz zwischen den Gruppen. Bei Untersuchung des Response als Funktion der Maximaltemperatur zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen bei Maximaltemperaturen über 42 C.

Es handelt sich um eine kleine inhomogene retrospektive Studie ohne signifikantes Ergebnis, es zeigte sich lediglich ein Trend zugunsten der Kombination. Auch nach Auffassung der Autoren ist die Arbeit nur geeignet zur Hypothesengenerierung mit der Notwendigkeit der Kontrolle in einer prospektiven randomisierten Studie. Sie stellt keinen Wirksamkeitsbeleg dar.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden acht Studien ausgewertet. Hierbei handelt es sich um Studien mit verschiedenen experimentellen Ansätzen, die teilweise vom Studienansatz nicht für die vertragsärztliche Versorgung in Frage kommen. Bei diesen Studien war im Prüfplan keinerlei Vergleichsgruppe bzw. keine adäquate Kontrollbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung zuordenbar, sodass keine dieser Studien aufgrund dieser methodischen Mängel zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen konnte. Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei Lebertumoren oder Lebermetastasen finden sich nachfolgend.

#### **Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR.**

Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. Surgery 2001; 129 (2): 176-87

Bartlett et al. publizierten 2001 eine Zusammenstellung von prospektiven Phase-I/II-Studien zur Therapie irresektabler Lebermetastasen kolorektaler Tumore bei insgesamt 102 Patienten, bei denen sie die isolierte hypertherme Leberperfusion

(IHP) (mit 1,5mg/kg Melphalan und Hyperthermie (39–40°C) über 60 min) sowie die zusätzliche Gabe von TNF-alpha oder intraarterieller Chemotherapie testeten. Es handelte sich nicht um Kontrollgruppen, sondern um zeitlich aufeinander folgende Studien. Die Gruppe 1 umfasste 51 Patienten, sie wurden nur mit IHP behandelt. In Gruppe 2 wurde IHP + TNF-alpha bei 32 Patienten angewandt, Gruppe 3 schließlich erhielt IHP + intraarterielle Chemotherapie, hier wurden 19 Patienten untersucht.

Untersucht wurden Response und Überleben. Auffällig war, dass von den 102 Patienten nur 50 auswertbar waren. Bei 38 von 50 auswertbaren Patienten wurde eine PR festgestellt, bei IHP allein 24/31 Patienten und bei IHP + Chemo 14/19 Patienten. CR wurde nicht berichtet. Das mediane Überleben bei IHP allein betrug 16 Monate, bei IHP + Chemo 27 Monate. Daten zu IHP + TNF-alpha fehlten.

Die Studie wurde dahingehend bewertet, dass zwar die Machbarkeit der jeweiligen Konzepte damit unterstrichen werden konnte, jedoch die Wirksamkeitsdaten nur auf dem Niveau kleiner Phase-II-Studien ohne geeignete Kontrollbedingung nicht als Wirksamkeitsnachweis geeignet waren.

**Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Gallenbeck D, Stephan M, Popa C.**

Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. Anticancer Research 1999; 19 (4C): 3403-8

Hager et al. veröffentlichten 1999 eine prospektive einarmige Therapiestudie ebenfalls zur Therapie irresektabler Lebermetastasen kolorektaler Tumore bei n=80 Patienten. Die Patienten wurden in 2 Gruppen behandelt, wobei die Zuordnung zu den Gruppen Hyperthermie vs. Hyperthermie + Chemotherapie sich erst im follow-up ergab: Vor allem diejenigen Patienten, bei denen primär keine Chemotherapie erfolgt war (25/80), erhielten eine chronomodulierte Chemotherapie, darüber hinaus auch 5 der Patienten, die bereits chemotherapeutisch vorbehandelt waren. Es ist nicht erkennbar, dass der Prüfplan die systematische Anwendung einer experimentellen Chemotherapieform so vorsah. Explizit vorgesehen hingegen war eine Quality-of-Life-Erhebung, die aber im Ergebnisbericht nicht dargestellt wird und über deren Verlauf nicht berichtet wird.

Appliziert wurde eine lokoregionale kapazitive Mikrowellen-Hyperthermie mit 13,56 MHz, Temperaturziel waren 42–43°C *rechnerisch* für 60min. 2xwöchentlich, insgesamt 8 Anwendungen pro Kurs. Thermometrie wird nicht berichtet. Die Gruppe A erhielt nur Hyperthermie (n=50), die Gruppe B Hyperthermie + Chemotherapie (5-FU / Folsäure / Mitomycin C; n=30).

Zusätzlich wird ein Vergleich mit einer historischen Kontrolle durchgeführt, hierfür wird eine Publikation von Winawer et al. aus dem Jahr 1992 als Grundlage herangezogen, kein eigenes Kontrollkollektiv.

Untersucht wurde an relevanten Endpunkten vor allem das mediane Überleben. Es betrug bei reiner Hyperthermie 16,1 Monate, bei Hyperthermie + Chemotherapie 11,3 Monate, Unterschied nicht signifikant. Quality of Life: In Methodik angeführte Erhebung wird nicht berichtet.

Die Studie wurde als zweiarmige nicht kontrollierte nicht randomisierte Phase-II-Studie eingestuft, der Vergleich mit historischen Daten ist keine geeignete Kontrollbedingung. Kein Wirksamkeitsnachweis.

**Kim BS, Chung HC, Seong JS, Suh CO, Kim GE.**

Phase II trial for combined external radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatoma.  
Cancer Chemother Pharmacol 1992; 31 (Suppl): S119-27

Kim et al. berichteten bereits 1992 eine einarmige prospektive nicht kontrollierte Phase-II-Studie bei 30 Patienten mit irresektablen hepatozellulären Karzinomen. Diese erhielten kombinierte Radiotherapie + Hyperthermie. Radiotherapie 30,6Gy über einen Zeitraum von 3,5 Wochen, lokoregionale Hyperthermie 6 Anwendungen; 2xwöchentlich 30min. nach Radiotherapie für 30–60 min. Verwendet wurde ein Thermotron TF-8.

Das Überleben betrug median 6,5 Monate, es zeigte sich kein Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern

Ansprechen: 0/30CR , 12/30PR, 14/30SD

Schmerzkontrolle bei 22/28

Die Studie entspricht einer reinen Phase-II-Studie, ohne adäquate Kontrollbedingung keine Aussage zur Wirksamkeit möglich. Darüber hinaus ist der fehlende Überlebens-Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern nicht suggestiv für eine relevante Wirksamkeit des Verfahrens, der Anteil der Hyperthermie kann ebenfalls weder qualitativ noch quantitativ beurteilt werden.

**Moffat FL, Falk RE, Calhoun K, Langer JC, Dreznik Z, Makowka L, Rotstein LE, Ambus U, Howard V, Campbell A.**

Effect of radiofrequency hyperthermia and chemotherapy on primary and secondary hepatic malignancies when used with metronidazole. Surgery 1983; 94 (4): 536-42

Moffat berichtet 1983 bereits über dieselbe Serie von Patienten mit irresektablen Lebermetastasen überwiegend kolorektaler Karzinome, wie in einer Arbeit, die zwei Jahre später folgt (Moffat 1985). Hier wird über 102 Patienten berichtet. In dieser Erfassung der Studienergebnisse wird angegeben, dass Hyperthermie von n=1 bis n=11 Kursen durchgeführt wurde und die Temperatur  $39,5 \pm 1,2^\circ\text{C}$  bei 38 Temperaturmessungen betrug. 3,9% der Patienten wiesen Hautverbrennungen als Nebenwirkung auf, 13,7% Fettgewebsnekosen. Interessant ist, dass in dieser Studie vollständig abweichende Ergebnisse berichtet werden. Die PR-Rate betrug je 66,7%, die oben erwähnten diagnostischen Gruppen wiesen vollständig abweichende Überlebenszahlen auf. Die erste Gruppe mit 46 Patienten überlebte median 13 Wochen, die zweite Gruppe 32 Patienten median 22,5 Wochen, die dritte Gruppe mit 24 Patienten median 11,5 Wochen und schließlich die vierte Gruppe median 13 Wochen. Auch bereits in dieser Arbeit wird erwähnt, dass eine randomisierte Studie initiiert sei, die, wie erwähnt, nicht identifiziert werden konnte.

Der Unterausschuss stellt schwere methodische Mängel fest. Insgesamt ist diese Arbeit als Wirksamkeitsbeleg nicht akzeptabel.

**Moffat FL, Gilas T, Calhoun K, Falk M, Dalfen R, Rotstein LE, Makowka L, Howard V, Laing D, Venturi D, Langer JC, Falk JA, Falk RE.**

Further experience with regional radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. Cancer 1985; 55 (6): 1291-5

Moffat berichtet 1985 über 178 Patienten mit irresektablen Lebermetastasen überwiegend aufgrund von kolorektalen Karzinomen. Es wird eine Radiofrequenz-Hyperthermie + Chemotherapie durchgeführt, Temperaturmessungen erfolgten nicht. Das 1-Jahres-Überleben betrug 80,5%, die PR-Rate 78,4%, bei vorbehandelten Patienten jedoch nur 43,5%. Es werden 4 prognostische Gruppen definiert. Die erste Gruppe besteht aus Patienten, denen von Seiten der Ärzte keine 8 Wochen Lebenserwartung zugeschrieben werden. Die zweite Gruppe umfasst Patienten, die zwar eine Lebenserwartung > 8 Wochen aufzuweisen scheinen, jedoch Chemotherapieversager sind. Die dritte Gruppe umfasst neu diagnostizierte Patienten ohne Vorbehandlung, die vierte Gruppe schließlich Patienten mit Lebermetastasen ausschließlich kolorektaler Tumore, sonst keine weiteren Metastasen. Die erste Gruppe umfasst 51 Patienten und ergab ein medianes Überleben von ca. 20 Wochen. Die zweite Gruppe umfasste 69 Patienten mit einem medianen Überleben von ca. 40 Wochen. Die dritte Gruppe umfasst 58 Patienten mit einem medianen Überleben von ca. 65 Wochen, bei der vierten Gruppe von 37 Patienten war das mediane Überleben nach 110 Wochen noch nicht erreicht.

Die Autoren weisen daraufhin, dass auf Grundlage der Studie eine randomisierte kontrollierte Studie initiiert wurde.

Der Unterausschuss stellt schwere Mängel, vor allen Dingen fehlende Verifikation der Hyperthermie und eine schwerwiegende gravierende Patientenselektion fest. 113/291 Patienten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Die randomisierte Studie, die im Text erwähnt wird, konnte nicht identifiziert werden. Insgesamt ist diese Arbeit als Wirksamkeitsbeleg nicht akzeptabel.

**Sugiyama A, Katayama M, Matsuda T, Kawai H, Tonooka M, Terasaki M, Okamoto Y, Asano E, Okamoto A.**

Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with hyperthermia for metastatic liver tumors of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): S6-135-8

Sugiyama stellt eine retrospektive Fallserie vor, in die 17 Patienten mit hepatischen Metastasen kolorektaler Karzinome einbezogen werden. Prüfintervention ist die isolierte Leberperfusion (HAI) +/- Hyperthermie (HAT). Die Patienten mit HAI erhielten 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU 5h/Woche, teilweise zusätzlich Doxorubicin und Mitomycin C. Die Hyperthermiegruppe erhielt simultan 45 Minuten lang bzw. so lange wie der Patient es aushielt, eine Hyperthermie am Thermotron RF 8 mit 1000W Heizleistung. Es wurden 10-31 Sitzungen appliziert, bei n=7 erfolgte eine Temperaturmessung. 9 Patienten erhielten die Kombination von HAI + HAT; 8 Patienten HAI alleine. Die Remissionsrate in der Kombinationsgruppe HAI + HAT betrug 4/9, in der HAI-Gruppe 2/8. Das 2-Jahres-Überleben in der Kombinationsgruppe HAI + HAT 35%, in der reinen HAI-Gruppe 12%.

Die Autoren schließen, dass bis auf gastrointestinale Symptome keine schwere Toxizität vorliege und die Kombination daher aufgrund der Ergebnisse einen Stellenwert in der Therapie von Lebermetastasen habe.

Der Unterausschuss ist der Auffassung, dass diese Studie als Machbarkeitsbeleg geeignet sei, jedoch kein Wirksamkeitsbeleg darstelle.

**van der Zee J.**

Whole-body hyperthermia in cancer therapy: a report of a phase I-II study. Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19 (9): 1189-200

Van der Zee publiziert bereits 1983 eine prospektive Phase-I/II-Studie bei fortgeschrittenen soliden Tumoren mit schlechter Prognose, aber gutem Allgemeinzustand. Es wurden n=27 Patienten eingeschlossen. Alle erhielten eine Ganzkörperhyperthermie 41,8–42,0°C, Plateau über 2 Stunden in Allgemeinanästhesie bei invasivem Kreislaufmonitoring. Bei 6 Patienten war dies die alleinige Therapie, 5 Patienten erhielten zusätzlich Chemotherapie, 22 Patienten erhielten zusätzlich Radiotherapie. Ausgewertet wurden Toxizität, Ansprechen und palliativer Effekt.

Problem: Keine Darstellung der Lebermetastasen, weder im epidemiologischen noch im Ergebnisteil. Studie im Sinne der Fragestellung (Hyperthermie bei Lebertumoren oder Lebermetastasen) damit nicht bewertbar und daher irrelevant.

**Yumoto Y.**

Trans-catheter hepatic arterial injection of lipiodol soluble anti-cancer agent SMANCS and ADR suspension in lipiodol combined with arterial embolization and local hyperthermia for treatment of hepatocellular carcinoma. Int J Hyperthermia 1991; 7 (1): 7-17

Yumoto veröffentlicht 1991 eine prospektiv randomisierte Phase-II-Studie, die Randomisation erfolgte mittels Umschlägen. Eingeschlossen wurden Patienten mit Zirrhose-assoziiertem hepatozellulärem Karzinom. Die Behandlung war folgende:

Arm I: (n=10) Intraarterielle Injektion (über einen Katheter im tumorversorgenden Ast der A. hepatica) mit SMANCS (styrene maleic anhydride neocarzinostatin) und Doxorubicin in Lipiodol gelöst, zusätzlich arterielle Embolisierung (Gelfoam) über den Katheter

Arm II: (n=10) Wie Arm I, zusätzlich lokale Hyperthermie 2 x wöchentlich für 40–60 Minuten, 10–38 Applikationen.

Die Ansprechrate betrug in Arm I 2/10, in Arm II 4/10. Das mediane Überleben dauerte in Arm I 10,6 Monate, in Arm II 20 Monate, der Unterschied war nicht signifikant.

Es handelt sich um ein zwar randomisierte, aber zu kleine Studie. Beide Arme der Studie prüfen ein heute irrelevantes Vorgehen. SMANCS hat sich nicht als Therapiealternative etablieren können. Der dargestellte Unterschied in der Überlebenszeit ist nicht signifikant. Die Studie nicht als Wirksamkeitsbeleg geeignet.

**Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche****Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

**Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurde eine aktuelle Studie einer Kurzauswertung zugeführt.

**Alexander Jr HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, Beresneva T.**

Hyperthermic Isolated Hepatic Perfusion Using Melphalan for Patients with Ocular Melanoma Metastatic to Liver. Clin Cancer Res 2003; 9 (17): 6343-9

Alexander berichtet im Jahr 2003 über ein seltenes Kollektiv von Patienten, die Lebermetastasen aufgrund von UVEA-Melanomen erlitten. Es wurden 29 Patienten aus drei prospektiven Studien zusammengefasst. Sie erhielten eine isolierte hepatische Perfusion von Lebermetastasen über 60 Minuten mit Melphalan in einer Konzentration in 1,5mg/KG, im Mittel 105mg, über die A.gastroduodenalis. Es wurde keine Therapieassoziierte Mortalität beobachtet, jedoch war die hepatische Toxizität erwartungsgemäß mit Grad 3/4 bei 19/29 Patienten entsprechend 75% hoch. 3/29 Patienten erreichten eine CR, die 12, 14 bzw. 15 Monate andauerte. 15/29 Patienten erreichten eine PR, die im Mittel 10 Monate anhielt. 177/25 Patienten wiesen bei erneuter Rezidivdiagnose Leberbefall als Lokalisation auf. Follow-up median 30,7 Monate, Gesamtüberleben median 12,1 Monate, progressionsfreies Überleben 8 Monate.

Die Autoren schließen, dass eine Weiterführung der klinischen Evaluation gerechtfertigt sei.

Der Unterausschuss schließt sich dieser Bewertung an und betont, dass die Studie als Machbarkeitsbeweis geeignet sei, jedoch kein Wirksamkeitsbeleg darstelle.

**HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Lebertumore oder Lebermetastasen erwähnen, wurden nicht identifiziert.

**Leitlinien**

In verschiedenen aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien zu Behandlungsverfahren bei Lebertumoren werden Hyperthermie-Behandlungsverfahren nicht erwähnt. Die Suche nach Leitlinien ergab zwei Leitlinien der AWMF (HCC und Lebermetastasen) sowie zwei leitlinienartige Publikationen von Tumorzentren (München, Tübingen):

**Deutschland:****Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.**

Lebermetastasen. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002.

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.**

Primäre Leberkarzinome. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002.

**Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Tumoren des hepatobiliären Systems. 1. Auflage 1997

**Tumorzentrum München, Gerbes L, Helmberger T, Schauer R, Wagershauser T, Stangl M, Jüngst D, Bilzer M, Rau H-G, Schalhorn A.**

Primäre und sekundäre Lebermalignome, 6. Aufl. 2001.

**International:****National Cancer Institute**

Liver Cancer (PDQ®): Treatment. <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/types/liver/>, Zugriff im Oktober 2003



## **Stellungnahmen**

Unter den eingegangenen 5 Stellungnahmen wird die Indikation maligne Lebertumoren/-metastasen nur in der Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. bei der Beantwortung des Fragenkataloges zur lokoregionalen Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie erwähnt, ohne explizite Nennung von Literatur.

### **8.11.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Maligne Lebertumoren/-metastasen**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen Lebertumoren oder Lebermetastasen**

Derzeit ist der Stellenwert der Hyperthermie bei malignen Lebertumoren oder Lebermetastasen im Vergleich zu Standardtherapien, wie Chemotherapie, chirurgisches/interventionelles Vorgehen, sowie deren Kombinationen, unklar.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung bei malignen Lebertumoren oder Lebermetastasen. Auch zur Verträglichkeit, Standardisierung bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermieverfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung bei malignen Lebertumoren oder Lebermetastasen sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.12 Indikation Maligne Ovarialtumoren

### 8.12.1 Hintergrund

#### Epidemiologie

Der häufigste maligne Ovarialtumor ist das Ovarialkarzinom. Es ist nach dem Endometrium- und Zervixkarzinom das dritthäufigste Genitalkarzinom der Frau und in etwa 28% aller malignen Erkrankungen des weiblichen Genitalbereichs nachzuweisen. Von den Malignomen des weiblichen Genitaltraktes hat das Ovarialkarzinom die ungünstigste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 35%.

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Europa folgt einem Nord-Südgefälle, im Norden mit etwa 15 und im Mittelmeerraum mit etwa 5 Fällen/100.000 Frauen. Bei Frauen, die ihren Lebensmittelpunkt aus einer Niedrig- in eine Hochrisikoregion verlagern, nähert sich das Erkrankungsrisiko dem der Frauen im Hochrisikogebiet an.

35% der Frauen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom haben die Chance, den Zeitpunkt der Diagnosestellung um mehr als 5 Jahre zu überleben. Bei den Mortalitätsraten war lange Zeit eine stabile bis leicht steigende Tendenz zu beobachten. Seit Beginn der 70iger Jahre ist aber besonders bei den jüngeren Patientinnen (<55 Jahre) ein Abfall der Mortalitätsrate von insgesamt etwa 7% nachweisbar.

Die Neuerkrankungsraten sind altersabhängig: In der Altersgruppe der 30 – 39-jährigen sind es ca. 2-3, in der Altersgruppe der 70–79-jährigen hingegen 55,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen/Jahr. Etwa 90% der epithelialen Ovarialkarzinome werden nach dem 40. Lebensjahr diagnostiziert. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 58 Jahre.

Aufgrund des häufig symptomarmen Krankheitsverlaufs in den Frühstadien wird die Diagnose in 70% erst in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV gestellt. Dadurch lässt sich die niedrige Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate (20-40%) erklären.

#### Ätiologie

Die epithelialen Karzinome gehen von den Zellen der Ovarikapsel aus. Die biologischen Mechanismen der Karzinogenese sind noch unklar. 3 Mechanismen werden diskutiert, die eine maligne Transformation von Epithelzellen begünstigen können:

- *Regelmässige Ovulation* mit Ruptur/Trauma des Kapselepitheles und nachfolgender reparativer Proliferation;
- *eine lang andauernde Gonatotropin-Stimulation*, die zur regelmässigen Ovulation/Hyperovulation führt;
- *exogene Karzinogene*, die via Vagina/Uterus und Tuben die Ovaroberfläche erreichen.

Die Mehrzahl der Ovarialkarzinome (>90%) sind sporadische Erkrankungen ohne erkennbaren autosomal-dominanten Erbgang. Familiäre (hereditäre) Ovarialkarzinome machen insgesamt ca. 7% aller epithelialen Neoplasien aus. In ca. 80% der untersuchten Fälle sind Mutationen des Tumorsuppressorgens BRCA1 auf Chromosom 17q21 nachweisbar. Bei den sporadischen Karzinomen finden sich Mutationen des BRCA1-Tumorsuppressorgens nur in etwa 10% der Fälle.

Als Risikofaktoren für die Tumorentstehung werden diskutiert:

- *Umwelt- und Ernährungsfaktoren*, ascendierende Entzündungen des kleinen Beckens, exogene Noxen;
- *Endokrine Faktoren (endogen)*: Mit jeder Geburt sinkt das Erkrankungsrisiko um etwa 10-15%. Für Frauen mit mehreren Geburten wird eine Reduktion des Erkrankungsrisikos um etwa 30% angenommen. Der protektive Effekt von Schwangerschaften wird durch erfolgreiches Stillen gesteigert. Infertilität und, weniger gut abgesichert, auch frühe Menarche und späte Menopause gelten als Risikofaktoren. Widersprüchlich werden diskutiert, ob Gonatotropine und andere die Fertilität stimulierende Substanzen das Erkrankungsrisiko erhöhen.
- *Faktoren, die die Ovulation unterdrücken*, senken das Erkrankungsrisiko. Der protektive Effekt von Ovulationshemmern (OVH) wird in der Unterdrückung der Follikelruptur und der anschließenden Reparationsvorgänge des Kapseleithels gesehen. Das relative Risiko sinkt bereits nach einjähriger Einnahme von Ovulationshemmern um 10-12%, nach mehr als 5 Jahren um 50%. Bei Nulliparae, die über 5 Jahre OVH einnehmen, vermindert sich das Erkrankungsrisiko auf das Niveau von Multiparae; bei Frauen mit positiver Familienanamnese für Ovarialkarzinome sinkt es nach 10-jähriger Einnahme von OVH auf das von Frauen ohne positive Familienanamnese. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Hormonsubstitutionstherapie (HRT) und dem Auftreten epithelialer Ovarialkarzinome ist nicht nachweisbar.

Genetische Prädisposition: etwa 5-7% aller Patientinnen.

Das Lebensrisiko, an einem Ovarialkarzinom (OC) zu erkranken, beträgt für die Gesamtpopulation 1,4%. Ein OC bei einem Verwandten 1. Grades erhöht dieses auf 6,5%. Erkrankte die Mutter im Alter unter 45 Jahren, steigt das Risiko auf 25,5% an. Das Lebensrisiko bei einer BRCA1-Mutation beträgt 63%, bei einer BRCA2-Mutation 35%.

Hochrisikofamilien mit mehreren Karzinomfällen lassen 3 hereditäre Erkrankungsmuster erkennen:

- *organbezogene Erkrankung* mit einer Häufung ausschließlich von Ovarialkarzinomen,
- gehäuftes, gemeinsames Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinomen (*HPOC-Syndrom = hereditäres Brust-Ovarialkarzinom-Syndrom*) oder seltener
- Auftreten non-polypöser Kolonkarzinome in Verbindung mit Ovarial-, Endometrium- und anderen gastrointestinalen Karzinomen (*HMPCC-Syndrom = hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom*).

Familiäre (hereditäre) Ovarialkarzinome treten typischerweise etwa 10 Jahre früher auf als sporadische Karzinome. Unter Berücksichtigung von Alter, Stadium und Grading haben Trägerinnen einer BRCA1-Mutation mit Ovarialkarzinom eine bessere Prognose als Patientinnen mit einem sporadischem Karzinom.

## **Histopathologie**

### ***Benigne Tumoren***

Benigne epitheliale Tumore sind überwiegend seröse oder muzinöse Zystadenome. Sie sind meist groß (Durchmesser >15cm), häufig bilateral, septiert und mit seröser oder muzinöser Flüssigkeit gefüllt. Das Erkrankungsalter liegt meistens zwischen 20 und 60 Jahren.

### ***Maligne Tumoren***

Drei biologisch und therapeutisch bedeutsame Untergruppen (WHO-Empfehlungen):

- Borderline Tumoren, auch als Karzinome mit geringer maligner Potenz (LMP-Tumoren) bezeichnet. Häufigkeit: 10 - 20% aller Ovarialtumore. Histologisch handelt es sich um oberflächlich oder endozystisch wachsende Geschwülste ohne Zeichen einer destruktiven Stromainfiltration. Borderline Tumore treten typischerweise bei jüngeren Frauen auf (mittleres Erkrankungsalter 45 Jahre). Etwa 30% sind bilateral entwickelt, 30% manifestieren sich organübergreifend. Etwa 10-15% rezidivieren, häufig erst nach langer Latenz. Selbst bei extraovariellem Nachweis von Borderline-Läsionen beträgt die 5-Jahresüberlebensrate über 75%.
- Multifokale extraovarielle Karzinome, die ihren Ursprung in denselben embryonalen Epithelien haben, aber außerhalb der Ovarikapsel entstehen. Sie sind kaum von den verschiedenen Formen der peritonealen Mesotheliome zu unterscheiden. Sie werden insgesamt selten, aber zunehmend häufiger beobachtet. Klinik und Therapie unterscheiden sich nicht wesentlich von der eines primären epithelialen Ovarialkarzinoms (OC).
- Invasive, vom Kapselepithel des Ovars ausgehende epitheliale Karzinome.

Die Epithelzellen der Ovarikapsel haben eine hohe metaplastische Potenz und können sich im Laufe der Karzinogenese in unterschiedlicher Weise differenzieren:

- *seröse Adenokarzinome*: etwa 50%; im Stadium I etwa 30% bilateral;
- *muzinöse Adenokarzinome*: 10-15%; häufig multilokulär, mit muzinöser Flüssigkeit gefüllt und sehr groß; makroskopisch oft benigner Aspekt.
- *endometroide Adenokarzinome*: 10-15%; in der Umgebung bei 10-15% Endometriose, bei ebenfalls etwa 10% Endometriumkarzinom.
- *hellzelliges Adenokarzinom*: etwa 2-6%, typischerweise unilateral.
- *Undifferenzierte Karzinome*: ca. 17%.

Seltene Sonderformen maligner Ovarialtumore:

- Keimstrangtumore, z. B. Granulosazelltumor
- Maligne Keimzelltumore: Dysgerminom, Dottersacktumor, unreifes Teratom und weitere seltene Keimzelltumore

### Stadieneinteilung

Die prognostische Wertigkeit des Gradings bei epithelialen Ovarialkarzinomen ist umstritten (s.u.). Bis heute konnte keine standardisierte, leicht reproduzierbare objektive Klassifikation etabliert werden. In der FIGO-Klassifikation der Ovarialkarzinome findet das Grading daher bisher keine Berücksichtigung.

Aktuell am häufigsten gebrauchte Einteilung:

- Grad 1: überwiegend papilläre und/oder glanduläre Tumorstrukturen
- Grad 2: papilläre und/oder glanduläre Tumorstrukturen und solide Tumoranteile
- Grad 3: überwiegend solide Tumoranteile.

### Tumorstadien:

Tabelle 30      Tabelle: Stadieneinteilung der malignen Ovarialtumore nach UICC/FIGO

3 Ausbreitungsformen der Erkrankung sind zu unterscheiden:

- *Intrabdominelle Tumorausbreitung* mit peritonealem Befall benachbarter pelviner und/oder anderer abdominaler Strukturen. Sie ist die häufigste und wahrscheinlich zeitlich früheste Form. Die Tumorzellen implantieren sich in die Serosa der Peritonealhöhle und folgen der physiologischen Zirkulation der peritonealen Flüssigkeit. Typische Lokalisation früher peritonealer Tumorimplantate sind das Douglas-Peritoneum, die parakolische Rinne rechts und das rechte Hemidiaphragma. Es folgen Leberkapsel, Mesenterium des Dünndarms und Omentum. Bei Patientinnen mit makroskopisch begrenzt erscheinender Tumorausdehnung (Stadium I und II FIGO) finden sich subklinische Metastasenlokalisationen in den pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten in 6-9 bzw. 12-18%, im Omentum 9-11%, Zwerchfell 7% und abdominalem Peritoneum 9%.
- *Lymphogene Tumorausbreitung* über pelvine und iliakale Lymphknoten sowie entlang den Blutgefäßen des Ovars, den Ligamenta infundibulo-pelvica zu den paraaortalen und renalen Lymphknoten. Eine Ausbreitung der Tumorzellen durch die Lymphspalten des Zwerchfells oder die retroperitonealen LK führt nicht selten auch zu supraclavikulären und axillären LK-Metastasen. Die Rate positiver paraaortaler LK wird im Stadium I mit 18%, im Stadium II mit 20%, im Stadium III mit 42 % und im Stadium IV mit 67% angegeben.
- *Hämatogene Ausbreitung*: Sie ist bei Diagnosestellung äußerst selten, z.B. Leber- und Lungenmetastasen nur in 2-3%. Fernmetastasen im weiteren Krankheitsverlauf: Pleuraerguß 25%, pulmonale Metastasen 7%, subkutane

Tumormetastasen 4%, Perikardergüsse 3,5%, ZNS-Metastasen 2%, Knochenmetastasen 1,6%.

Als *Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung* gelten Aszites, Peritonealkarzinose, große intraabdominale Tumormassen und manifeste retroperitoneale LK-Metastasierung bei Diagnosestellung. Bei fortgeschrittener Erkrankung sind die Hauptmanifestationen des Tumors das parietale Peritoneum, die Dünn- und Dickdarmserosa und die retroperitonealen LK des Beckens und entlang der großen Gefäße.

Tabelle 31 FIGO-Stadium und 5 Jahres-Überlebensraten:

Stadium I	85%
Stadium II	60%
Stadium III	27%
Stadium IV	15,5%

*Die intraoperativ gesicherte Tumorausdehnung* (Stadium) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der wichtigste etablierte Prognoseparameter.

### **Klinische Symptomatik**

Typischerweise werden epitheliale OC bei Frauen in der Postmenopause diagnostiziert. Es gibt so gut wie keine Frühsymptome, akute Beschwerden sind die Ausnahme. Die Prodromalphase ist in der Regel sehr kurz (häufig weniger als 3-6 Monate). Die häufigsten Symptome:

- Bauchschmerzen (53%)
- Zunahme des Leibesumfanges (46%)
- Gastrointestinale Beschwerden, Völlegefühl (22%)
- Obstipation (17%)
- Abnorme vaginale Blutung (14%).

Die häufigsten klinischen Symptome bei Erstuntersuchung:

- Ascites (46%)
- Tastbarer Tumor im Abdomen (37%) oder im Becken (51%)
- Pleuraerguß (15%)

Die Mehrzahl der Patientinnen mit OC weist bei Diagnosestellung eine fortgeschrittene Erkrankung auf. Die chirurgische Primärtherapie ist bei den in der Regel diffus in der Abdominalhöhle wachsenden Tumoren aufwendig und schwierig und oft nur unter Belassung von vitalem Tumorgewebe möglich.

Patientinnen in den frühen Stadien (I a – II a FIGO) haben in der Regel gute bis sehr gute Heilungschancen. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren werden adjuvante Therapiemaßnahmen eingesetzt.

Bei fortgeschrittener Erkrankung bestimmt das Ausmaß des residuellen Tumors vor Beginn der systemischen Therapie den weiteren Krankheitsverlauf. Je kleiner der residuelle Tumor, umso eher werden Remissionen unter nachfolgender Chemotherapie und lange tumorfreie Überlebenszeiten möglich. Eine Kuration ist nur begrenzt zu erreichen.

### **Diagnostik**

Bei klinischem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom soll die präoperative Diagnostik zur Beantwortung folgender Fragen beitragen:

- Ausmaß der intraabdominalen Tumorausdehnung,
- Erfassen/Ausschluß einer retroperitonealen Lymphknotenbeteiligung,
- Viszerale Metastasierung (Leber, Lunge),
- Ausschluß einer pelvinen Metastasierung anderer Primärtumoren
- Erfassung subklinischer Metastasen (Diaphragma, Peritoneum).

Die präoperative Diagnostik umfasst:

#### *Obligatorisch:*

- Anamnese, Labor, Tumormarker
- Allgemeine klinische Untersuchung einschließlich Pap-Smear
- Bimanuelle gynäkologische Tastuntersuchung
- Thoraxröntgen
- Abdomensonographie
- Nierenabfluß (Sono- oder i.v.-Pyelogramm)

#### *Fakultativ (bei gezielter Indikation):*

- Abdomen-CT/MRI
- Kolonkontrasteinlauf
- Zysto-/Rekto-, Koloskopie
- Magen-/Dünndarmdiagnostik
- Mammographie.

Keine Indikation für Knochenszintigraphie!

#### *Tumormarker:*

CA-125 ist der wichtigste Marker bei der Absicherung der klinischen Verdachtsdiagnose eines epithelialen OC. Bei Tumoren vom serösen Typ und undifferenzierten Karzinomen sind die Spezifität (80-90%) und die Sensitivität (80%) besonders hoch. Ungefähr 80% aller Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III/IV) haben einen erhöhten Serumspiegel (über 35U/ml). In den Stadien I und II kann das CA-125 aber bei bis zu 50% der Patientinnen falsch negativ sein.

Erhöhte CA-125-Werte finden sich auch bei entzündlichen Erkrankungen des Beckens, Endometriose oder anderen Genitalkarzinomen, dem Mamma- sowie gastrointestinalen Karzinomen. Die Bestimmung anderer Tumormarker (z. B. CEA, TPA, CA 15-3 und CA 72-4) bringen keine zusätzlichen Informationen. Bei Keimzelltumoren sind AFP, hCG und LDH zu bestimmen.

### **Chirurgisches Staging:**

Mit Hilfe der präoperativen Diagnostik allein können die intra- und retroperitonealen Tumormanifestationen, vor allem aber die Möglichkeit einer chirurgischen Tumorreduktion nicht so sicher eingeschätzt werden, daß sich darauf gründend – unter Verzicht auf ein chirurgisches Staging – weitergehende Therapiemaßnahmen (z. B. eine neoadjuvante Chemotherapie) rechtfertigen liessen.

### *Staging-Laparotomie:*

Ziel des Eingriffes ist bei vermuteten Frühfällen die Erfassung der Tumorausdehnung sowie bei fortgeschrittener Erkrankung die Überprüfung und Festlegung der chirurgischen Behandlungsstrategie. Bei adäquatem Staging können intra- oder retroperitoneale Mikrometastasen bei ca. 30% der Patientinnen mit lokoregionär begrenzt erscheinendem OC nachgewiesen werden.

## **Therapieoptionen**

Die Behandlungsstrategie epithelialer OC orientiert sich wesentlich an der primären Tumorausdehnung. Sie ist in der Regel stadienadaptiert angelegt. *Bei begrenzter Tumorausdehnung* (Stadium I und II) ist das Behandlungsziel die Kuration durch Operation. In der adjuvanten Therapie werden überwiegend Zytostatika eingesetzt. Die Bestrahlung des gesamten Abdomens oder die intraperitoneale Instillation von Radioisotopen wird nur von wenigen Zentren durchgeführt. Ein tumorfreies 5-Jahresüberleben von >90% im Stadium I a/I b (G1) und von etwa 60-80% für alle anderen Patientinnen in den Stadien I und II können erwartet werden.

*Bei primär fortgeschrittener Erkrankung* sind relativ günstige therapeutische Voraussetzungen dann gegeben, wenn nur eine geringfügige Tumorausbreitung und/oder eine maximale chirurgische Tumorreduktion (<0,5cm) gegeben sind. Mit Chemotherapie-Regimen unter Einschluss von Platin und Taxanen können Remissionsraten von 70% und mehr erreicht werden. Für Patientinnen mit einer primären viszeralen Fernmetastasierung (Stadium IV) oder bei chirurgisch nicht resezierbaren großen Residualtumoren ist das Therapiekonzept in der Regel palliativ ausgerichtet.

### *Operative Therapie*

#### Fertilitätserhaltende Operation bei Kinderwunsch bei

- Borderline Tumoren
- Ovarialkarzinom Stadium I a (G1).

Vorteile und Risiken sind vorher mit der Patientin zu besprechen.

#### Chirurgische R0-Resektion:



- Makroskopisch auf das kleine Becken begrenzte Tumoren (Stadium I und II FIGO).

### Primäre tumorreduktive (zytoreduktive) Chirurgie

Bei fortgeschrittener Erkrankung (FIGO-Stadien III und IV) ist zum Zeitpunkt der Exploration wegen des diffusen Tumorwachstums eine R0-Resektion in vielen Fällen nicht möglich. Epitheliale OC gehören aber zu den wenigen soliden Tumoren, bei denen eine chirurgische Tumorreduktion auch unter Zurücklassung von Tumorresten theoretische und klinische Vorteile bietet. Sie hat 2 wesentliche Zielsetzungen: Lebensqualität und Allgemeinbefinden der Patientinnen zu verbessern. Durch verbesserte Tumordurchblutung und Steigerung der Tumorzellwachstumsfraktion sollen die Bedingungen für eine nachfolgende Chemotherapie optimiert werden.

*Die Größe des postoperativen Tumorrestes (R) ist ein wichtiger Parameter für das Remissionsverhalten unter Chemotherapie und für das Gesamtüberleben. Für den verbliebenen Tumorrest wird allgemein der Durchmesser der größten verbliebenen Masse als Maß angegeben. Vielfach betrachtet man die „2-cm-Grenze“ als Trennungslinie zwischen „optimalem“ und „suboptimalem“ postoperativen Tumorstatus. Erfahrungsgemäß ist jedoch für >50% aller Patientinnen in den Stadien III oder IV eine Tumorreduktion <2cm möglich. Ziel sollte eine maximale Tumorreduktion, möglichst <1cm, besser <0,5cm sein. Analysen zahlreicher Studien ergaben, dass ein minimaler postoperativer Tumorrest (<0,5cm) unabhängig von den weiteren Therapiekonzepten mit einer besseren Gesamtprognose assoziiert ist.*

### „Debulking“

Bei einem Teil der Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung ist eine Tumorreduktion auf weniger als 2cm im Rahmen der Primär-OP nicht möglich. Die Lokalisation der Metastasen, z.B. an Leber-, Milzhilus, Leberkapsel oder im Mesenterium bieten keine chirurgische Interventionsmöglichkeit. In diesen Fällen ist der operative Eingriff auf Maßnahmen zu beschränken, die den Patientinnen postoperativ eine unmittelbare Erleichterung verschaffen. Hierzu zählen die Resektion großer Adnextumoren oder die Entfernung von Netztumoren. Urologische oder darmchirurgische Eingriffe sind nur dann indiziert, wenn eine unmittelbare Obstruktion droht. Diese Patientinnen sollten postoperativ möglichst umgehend einer Chemotherapie zugeführt werden.

### Interventionslaparotomie

Durchschnittlich 35% der Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung können primär nicht erfolgreich tumorreduktiv operiert werden. Für diese Patientinnen kommt als Option ein zweiter operativer Eingriff nach einer initialen Chemotherapie über 2-4 Behandlungskurse und dadurch induzierter klinischer Remission in Betracht. Nach der Interventionslaparotomie wird die Chemotherapie über 3-5 Behandlungskurse fortgesetzt. Damit konnten in einer prospektiv randomisierten Studie der EORTC die progressionsfreie Überlebenszeit (18 vs. 13 Monate) und auch die Gesamtüberlebenszeit (26 vs. 20 Monate) verlängert werden.

### Second-look-Operation (SLO)

Die SLO dient der Überprüfung der Ergebnisse einer primären Chemotherapie. Sie wird in der Regel asymptomatischen Patientinnen angeboten, bei denen nach

Primäroperation und nachfolgender Chemotherapie mit klinischen und bildgebenden Verfahren kein Tumor nachweisbar ist und ein Normalwert für den Tumormarker CA-125 vorliegt. Ein hoher Anteil negativer SLO-Befunde ist im Stadium I (80%) sowie ohne residuellen Tumor nach Primäroperation (75%) zu erwarten. Bei erhöhtem CA-125 nach Primär-OP und abgeschlossener Chemotherapie ist dagegen ein positiver SLO-Befund wahrscheinlich.

Für die Durchführung einer SLO spricht, dass bei ca. 50% der o.g. definierten Patientinnen makroskopisch oder mikroskopisch noch Tumor nachgewiesen werden kann. Die gewonnenen Informationen können für die Planung einer Konsolidierungstherapie oder eine Second-Line-Therapie herangezogen werden. Das Ergebnis einer negativen SLO (pCR) ist aber nicht gleichbedeutend mit Heilung.

Gegen die SLO spricht, dass nach einer pCR etwa die Hälfte der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv erleiden.

#### Sekundäre zytoreduktive Operation

Der Nutzen dieses Eingriffs bei persistierendem Tumor im Rahmen der SLO ist bisher in prospektiven Untersuchungen nicht gezeigt worden.

#### Palliative operative Maßnahmen

Nach einem längeren rezidivfreien Intervall (>24Monate) und bei abgegrenztem Rezidivtumor wird der Versuch einer erneuten Tumorreduktion vor Einleitung einer weiteren Chemotherapie empfohlen. Bei kurzem rezidivfreien Intervall (<12Monate) bei Ileus oder großen Rezidivtumoren tragen operative Maßnahmen nur in Einzelfällen zur Verbesserung des Allgemeinbefindens und zur Palliation der Symptome bei. Eine wesentliche Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Regel nicht zu erreichen. Daher sollte sich das operative Vorgehen in dieser Situation auf die Beseitigung der vorliegenden Symptome konzentrieren.

#### Ergebnisse der Rezidivchirurgie beim Ovariakarzinom:

Zusammenhang zwischen Debulking und Lebensqualität:

Optimales vs. suboptimales Debulking:

- normale Aktivität: 84 vs. 47%
- normale Nahrungsaufnahme: 79 vs. 40%

Mediane Überlebenszeit (ÜZ) nach tumorreduktiver Rezidivchirurgie im Literaturvergleich:

- mediane ÜZ insgesamt: maximal 24 Monate
- mediane ÜZ bei Tumorrest 0: 18–44 Monate

Tumorrest nach Rezidivchirurgie und Rezidivlokalisierung:

(Becken, Abdomen, Lymphknoten, Fernmetastasen);

R0	40% (57 - 29 - 57%, Fernmetastasen n.a.)
R < 2cm:	34% (29 - 38 - 14 - 60%)
R > 2cm:	26% (14 - 33 - 29 - 40%)

Günstige Voraussetzungen für die Durchführung einer Rezidivchirurgie:

- Initial günstige Prognoseparameter
  - kein Tumorrest
  - frühes Stadium
  - komplette Remission nach Chemotherapie bei Tumorrest
- Langer Abstand Primärtherapie – Rezidiv
- Tumorfreiheit bei Rezidivoperation wahrscheinlich

### *Strahlentherapie*

Die klassische Strahlentherapie des Ovarialkarzinoms ist die perkutane Abdomenbestrahlung.

Eine seit langem praktizierte Technik ist die Instillation von Radionukliden in das Abdomen. Radiogold (198 AU) wird wegen seiner Nebenwirkungen praktisch nicht mehr eingesetzt, heute werden 32 Phosphor und 90-Yttrium angewandt.

Wertigkeit:

- Die postoperative Radiatio ist einer systemischen Chemotherapie sowohl hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens unterlegen.
- Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind vergleichsweise höher.
- Die Gesamtabdomenbestrahlung als Konsolidierungsmaßnahme bei pCR nach Cisplatin-Chemotherapie (Second-Look-geprüft) ist unwirksam.
- Die intraperitoneale Applikation von Phosphor 32 (32 P) erbringt keinen Vorteil gegenüber einer systemischen Chemotherapie (Cisplan, Melphalan).
- Durch die Erfolge der Chemotherapie (Platin, Paclitaxel) besteht heute keine Indikation für eine Strahlentherapie beim Ovarialkarzinom.

### *Chemotherapie*

Epitheliale Ovarialkarzinome sind chemosensibel. Die systemische Therapie mit Zytostatika bildet neben der Chirurgie den zweiten Hauptpfeiler des multimodalen Therapiekonzeptes bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung.

- Ovarialkarzinome vom Borderline Typ: Ein therapeutischer Nutzen wurde bisher nicht belegt.
- Adjuvante Chemotherapie beim Ovarialkarzinom im Stadium I.  
*Low Risk (Stadium Ia / Ib, G1)*: kein zusätzlicher Nutzen. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt nach adäquatem Staging und chirurgischer Primärtherapie bei > 90 %.  
*High Risk (Stadium Ia / Ib, G3 und Ic)*: Diese Patientinnen profitieren möglicherweise von einer adjuvanten Chemotherapie durch Absenkung des Rezidivrisikos und Verlängerung der Überlebenszeit.

### Primärtherapie der Stadien II – IV

Die primäre Chemotherapie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenem OC Stadium II - IV (FIGO) sollte Platin enthalten. Derzeitiger Standard in der Primärtherapie ist die Kombination von Platin und Paclitaxel. Die Behandlungsdauer bei fortgeschrittener Erkrankung sollte 5-6 Zyklen im Rahmen der Primärtherapie nicht unterschreiten. Eine längere Behandlungsdauer erzielte bisher keinen Vorteil.

Cisplatin und Carboplatin sind als Monotherapie oder in Kombination mit Cyclophosphamid und/oder Anthrazyklin in der Primärbehandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms gleich wirksam. Carboplatin besitzt ein günstigeres Toxizitätsprofil. Eine Steigerung der Dosisintensität von Platin bis zum Faktor 2 hat keinen erkennbaren Vorteil gegenüber der Standarddosis.

Aktuell laufende Therapiestudien prüfen, ob die Integration von Anthrazyklin neben Platin in das primäre Therapieregime Behandlungsvorteile bringt.

### Konsolidierungstherapie/Erhaltungstherapie

Unklar ist, ob eine Konsolidierungstherapie bei Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Abschluß der Primärtherapie (CR, pCR, NED) das Rezidivrisiko vermindert und/oder das rezidivfreie Intervall und die Gesamtüberlebenszeit verlängert. Die Angaben zur krankheitsfreien Überlebenszeit sind widersprüchlich und lassen derzeit keine Vorteile durch eine Konsolidierungstherapie erkennen.

Intraperitoneale Chemotherapie: möglicherweise Absenken der Rezidivraten nach i. p. Therapie in 10-20% gegenüber nicht behandelten Kontrollgruppen (Daten aus Phase-II-Studien).

Hochdosis-Chemotherapie: wird außerhalb klinischer Studien nach abgeschlossener Primärbehandlung für pCR und pPR-Patientinnen (chemosensibler Tumor) nicht empfohlen.

### Chemotherapie bei Progression oder Rezidiv

Zum Nutzen einer medikamentösen Behandlung bei *progredienten und rezidivierenden Borderline-Tumoren* liegen bislang keine systematischen Daten vor.

Die Mehrzahl der Patientinnen mit *fortgeschrittenem OC* wird trotz deutlich verbesserter Ergebnisse der Primärtherapie ein Rezidiv erleiden. In der Rezidivsituation gibt es derzeit keine kurative Therapie. Die Behandlung sollte sich daher neben der Induktion einer Remission insbesondere an der Lebensqualität orientieren.

Platin-sensible Tumoren (Ansprechen auf Platin-haltige Substanzen in der Primärbehandlung) werden auch in der Rezidivsituation mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Platin-haltige Reinduktionstherapie ansprechen. Mit zunehmendem rezidivfreien (therapiefreien) Intervall steigt die Ansprechrate auf die Platin-haltige Chemotherapie.

Platin-resistente Tumoren (kein Ansprechen auf Platin-haltige Primärtherapie oder primäre Tumorprogression unter Primärtherapie) werden von einer erneuten Platin-haltigen Therapie nicht profitieren.

Monotherapie mit unterschiedlichen Substanzen erzielen Ansprechraten von etwa 20%. Die Kombinationstherapien erreichen keine besseren Ergebnisse.

### *Endokrine Therapie*

Die endokrine Therapie spielt bis heute nur eine untergeordnete Rolle. Antiöstrogene und Gestagene werden überwiegend in palliativer Situation eingesetzt. Bei Platin-resistenten Ovarialkarzinomen stellen nebenwirkungsarme endokrine Therapien eine wichtige therapeutische Option dar. Auch wenn die objektiven Ansprechraten ebenfalls im Bereich <20% oder wahrscheinlich sogar etwas geringer sind als die von Chemotherapien, so ist ihre Toxizität deutlich geringer. Eingesetzt werden:

- *Gestagene*: Mittlere Ansprechraten ca. 7%, Krankheitsstabilisierung bei 10%. Klinisch relevant sind die allgemein robrierenden Effekte von hochdosierten Gestagenen, insbesondere die statistisch signifikante Wirkung auf das tumorinduzierte Anorexie/Kachexie-Syndrom. Die zusätzliche Behandlung mit Östrogenen erbrachte keine überzeugende Steigerung der Ansprechraten.
- *Tamoxifen*: In 11% objektive Tumorrückbildung, in 24% Stillstand der Erkrankung.
- *Androgene und Antiandrogene*:  
Androgene: Unwirksam in der Rezidivsituation.  
Ansprechraten von Antiandrogenen < 10%.
- *GnRH-Analoga*:  
Objektive Remissionen 10%; Krankheitsstabilisierungen 20%.  
Ansprechraten variieren zwischen 0-20% in einzelnen Studien.

### *Neue Therapieansätze*:

- Gentherapie
- Immuntherapie.

## **Überlebensraten und Prognose**

Bei Patientinnen mit OC sind auch nach vorangehender kompletter Remission unter Chemotherapie die Rezidivraten hoch. Erneute Remissionen werden in Abhängigkeit von der Vorbehandlung und der Dauer des progressionsfreien Intervalls in bis zu 50% erreicht, Heilungen jedoch fast nie. Palliative Therapiemaßnahmen sind individuell zu gestalten.

Klinische Zeichen einer progredienten Erkrankung:

Meist gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation oder abdominelle Schmerzen. Ursache ist zumeist ein Dünndarmileus, seltener ein Dickdarmileus. Konservative Maßnahmen sind in der Regel einer chirurgischen Intervention vorzuziehen. Aszites und Pleuraergüsse im Rahmen der Erstdiagnose bedürfen keiner speziellen Therapie, da sie auf initiale Chemotherapie gut ansprechen. Bei progredienter Erkrankung sind wiederholte Punktionen und der Versuch einer Verödung der Hohlräume (Instillation von Zytostatika oder

sklerosierenden Substanzen) häufig zumindest für einen begrenzten Zeitraum erfolgreich.

Tabelle 32 Prognosefaktoren epithelialer Ovarialkarzinome

<b>Prognosefaktoren epithelialer Ovarialkarzinome</b>	
<b>günstig:</b>	<b>ungünstig:</b>
Stadium I und II (FIGO)	Stadium III und IV (FIGO)
kein Aszites	Aszites
kein postoperativer Tumorrest	Tumorrest > 2 cm
gute Differenzierung (G1)	schlechte Differenzierung (G 3)
alle histologische Subtypen außer hellzellig und muzinös	hellzellige/muzinöse Tumoren
guter Allgemeinzustand	schlechter Allgemeinzustand
Alter < 45 Jahre	Alter > 45 Jahre
platinhaltige Induktions-CT	
Ansprechen auf die CT.	

*Der residuelle Tumor* nach Abschluss der Primäroperation ist eng mit der Prognose korreliert (Stadien III und IV). Der Tumorrest wird üblicherweise als Durchmesser der größten residuellen Läsion und nicht über die Anzahl der Läsionen oder über das verbliebene Tumolvolumen definiert. Patientinnen ohne operativen Tumorrest haben eine 5-Jahresüberlebensrate von 50-60%, bei einem residuellen Tumor <2cm von 30-40% und bei einem Tumorrest von >2cm lediglich von <10%.

*Der histologische Subtyp* ist im Vergleich zum Stadium und Tumorrest für die Prognoseabschätzung weniger bedeutsam. Wichtig ist dagegen der Differenzierungstyp. Dies gilt insbesondere für das Stadium I (z. B. 5-JÜR 92% bei G1 versus 63% bei G3). Auch im Stadium III werden für hochdifferenzierte Tumore (G1) günstige 3-Jahres-Überlebensraten von ca. 50% angegeben (s.o.).

*Tumormarker CA-125:* Der präoperative Wert ist für die Prognoseabschätzung wenig bedeutsam, wohl aber der postoperative Kurvenverlauf.

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Informationszentrum für Standards in der Onkologie - ISTO.**

Maligne Ovarialtumoren. Dt. Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2004, 4. Auflage

### **National Institutes of Health.**

Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Followup. Consensus Development Conference Statement, April 5-7, 1994. Bethesda: NIH. 1994

### **Tumorzentrum München.**

Maligne Ovarialtumoren. Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 6. Auflage 2001.

### **Kiechle M, Jackisch C, Bauknecht T.**

Genetik und Prävention des Ovarialkarzinoms. Gynakologe 2001; 34 (11): 1013-9

### **Meerpohl HG, du Bois A.**

Epitheliale Ovarialkarzinome. In: **Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Eds):** Kompendium Internistische Onkologie. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1999.

### **Meier W, Kimmig R, Lichtenegger W.**

Die operative Therapie des Rezidivs. Gynakologe 2001; 34 (11): 1024-8

## **8.12.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Maligne Ovarialtumoren**

### **Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 78 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon eine Studie einer ausführlichen Einzelauswertung und vier Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 36 Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon vier Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse der primären und der Update-Recherche wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.19.1).

### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermiebehandlung mit anderen Behandlungsverfahren bei Malignen Ovarialtumoren verglichen worden wäre. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei Malignen Ovarialtumoren lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Operation, Strahlen- oder Chemotherapie angewandt.

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Eine ausführliche Einzelauswertung wurde zu einer Studie vorrangiger Evidenzstufe (Therapiestudie mit Vergleich über Zeit und Ort) mit einem Hyperthermieverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebogen im Anhang).

**Hayashi K, Iida T, Iwata M, Yonamine K, Amemiya A, Ooya K, Maeda C, Komoriyama H.**

Multidisciplinary treatment with and without hyperthermia for ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol* 1999; 4 (6): 378-83

Hayashi K. et al. untersuchten beim epithelialen Ovarialkarzinom der Stadien Ic–IV, ob die Prognose durch ein multidisziplinäres Vorgehen unter Einsatz der Hyperthermie verbessert werden kann. Die Therapie bestand in zytoreduktiver Chirurgie und adjuvanter Chemotherapie, d.h. 3 Wochen bis 2 Monate postoperativ 5–6 Zyklen Polychemotherapie mit Cisplatin, Adriamycin und Cyclophosphamid bis zu einer Cisplatingesamtdosis von 400mg (Gruppe A und B, 19 bzw. 26 Pat.) plus Hyperthermie in Gruppe A. Dauer der Hyperthermie 1h, rektale/vaginale Temperatur 41–42°C. Nach Second-look-OP ggf. erneut zytoreduktive Chirurgie. - Erhaltungstherapie: bis 2 Jahre nach der Erstoperation in Intervallen von 6–8 Wochen 11–12 Zyklen Hyperthermochemotherapie (A). Beobachtungsdauer 5 Jahre. Primäres Zielkriterium: Überlebensraten.

Ergebnisse: Vollständige chirurgische Tumorentfernung: A=75%, B=40%.

Kumulative ÜLR nach 1 – 2 – 3 – 4 - 5 Jahren:

A: 100 – 89 – 84 – 79 – 68%,

B: 88 – 66 – 53 – 41 – 33%

Die kumulativen ÜLR nach 5 Jahren waren in Gruppe A bei fast allen Jahresintervallen und für die Gesamtzeit signifikant größer als in B ( $p=0,05$ ).

Kumulative ÜLR getrennt nach Stadien: I c und II: kein signifikanter Unterschied;

III und IV: A: 100 – 75 – 75 – 63 – 50%; B: 83 – 53 – 47 – 19 – 19%;

III mit kompl. chirurgischer Tumorentfernung nach First- und Secondlook-OP:

A (4 Pat.): 100% nach 1 Jahr, je 75% nach 3 und 5 Jahren;

B (5 Pat.): 100% nach 1 Jahr, 80 nach 3 und 40% nach 5 Jahren.

Keine Angaben zu unerwünschten Therapiewirkungen.

Die Autoren weisen darauf hin, durch die multidisziplinäre Therapie mit Hyperthermie (Gruppe A) sei eine 5-J-ÜLR von 68% in den Stadien I c – IV und 50% in den Stadien III und IV erreicht worden. Die Ergebnisse mit dem gleichen Regime ohne Hyperthermie (B) hätten denen anderer Untersucher entsprochen. Die niedrigeren ÜLR in Gruppe B seien nicht notwendigerweise auf die fehlende Hyperthermie zurückzuführen, sondern möglicherweise der unbefriedigend unvollständigen Chirurgie zuzuschreiben. Dafür spreche der Unterschied der kumulativen 5-J-ÜLR in den Stadien III im Zusammenhang mit den unterschiedlichen chirurgischen Ergebnissen in den beiden Gruppen. Die Vollständigkeit der chirurgischen Resektion sei eine Voraussetzung für die volle Wirksamkeit von Chemotherapie und Hyperthermie.

Fazit der Autoren: Die Besonderheit der angewandten multidisziplinären Therapie sei die Kombination von Hyperthermie mit einer Gesamtdosis Cisplatin von 400mg innerhalb von 2 Monaten postoperativ gewesen. Verbunden mit einem hohen Anteil vollständiger chirurgischer Tumorentfernungen habe man die volle Wirksamkeit von Chemotherapie und Hyperthermie erreicht und dadurch die Prognose verbessert.



Fazit des Unterausschusses: Bei zwei Kollektiven, die mit einem multidisziplinären Regime behandelt wurden, waren die Überlebensraten nach zusätzlichem Einsatz von Hyperthermie in den fortgeschrittenen Tumorstadien signifikant besser. Dies könnte jedoch auch durch andere Faktoren bedingt sein (Vollständigkeit der Chirurgie). Ein additiver Nutzen der Hyperthermie konnte in dieser Studie nicht zweifelsfrei belegt werden.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Bei diesen Studien war keine Kontrollgruppe bzw. keine adäquate Vergleichsbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung mit additiver Hyperthermie zuzuordnen, Daher konnte keine dieser Studien aufgrund der methodischen Mängel zu einer validen Beurteilung der Wirksamkeit beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei malignen Ovarialtumoren finden sich nachfolgend.

#### **Cavaliere, F.**

Peritonectomy and hyperthermic antitumoral perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *European journal of surgical oncology : The journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*; 2000, VOL: 26 (5); p.486-91

In dieser Studie wurde bei insgesamt 35 Patienten mit verschiedenen Primärtumoren (Appendix-, kolorektales oder Ovarialkarzinom) und ausgedehnter Peritonealkarzinose, aber ohne Fernmetastasen, eine Peritonektomie durchgeführt. Bis auf 3 Pat. waren alle makroskopisch tumorfrei. Anschließend erhielten sie eine hypertherme Perfusion der Bauchhöhle über 90 min mit Temperaturen zwischen 41,5–42,5°C und Zytostatika entsprechend der Indikation (hyperthermic antitumoral perfusion= HAP). Alternativ wurde unmittelbar postoperativ regionale Chemotherapie nach entsprechendem Protokoll durchgeführt. 21 Pat. konnten sich der kombinierten Behandlung unterziehen.

Die Komplikationsrate betrug 54%. Bei 13 Pat. traten gravierende Komplikationen auf, die in 6 Fällen eine Reoperation erforderten und zu 2 Todesfällen führten.

18 Pat. mit Ovarial-Karzinom wurden in die Studie eingeschlossen. 14/18 waren früher bereits operiert worden, 17 hatten Chemotherapie erhalten. HAP (mit Cisplatin 25mg/m<sup>2</sup>/l) erhielten 11 Pat. mit Zystadenokarzinom des Ovars. 1 Pat. erhielt unmittelbar postoperativ intraabdominelle Chemotherapie (Cisplatin 25mg/m<sup>2</sup>), die übrigen 6 systemische Chemotherapie.

Bei einem medianen Follow-up von 17 Monaten betrug die 2-Jahresüberlebensrate aller Patienten 55,5%, die mediane Überlebenszeit 26 Monate. Ergebnisse bei den Pat. mit Ovarialkarzinom: 2-Jahresüberlebensrate 46,2%, medianes Überleben 23 Monate, längstes krankheitsfreies Überleben 34 Monate.

Die Autoren verweisen auf die hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate, auch wenn die technische Lernkurve die Operationszeiten verkürzt habe und in den letzten beiden

Jahren keine Todesfälle mehr aufgetreten seien. Strenge Auswahlkriterien könnten das Operationsrisiko reduzieren und die Ergebnisse verbessern. Derzeit sollten solche Kombinationsbehandlungen jedoch auf klinische Studien beschränkt bleiben.

Die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (hypertherme Perfusion) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

#### **Deraco, M.**

Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. Tumori; 2001 VOL: 87 (3); p.120-6

Phase-II-Studie mit 27 Pat. mit fortgeschrittenem/rezidiertem Ovarialkarzinom:

FIGO-Stadien: 1 (4%) II, 23 (85 %) III, 1 (4%) IV. Keine Angaben bei 2 Pat.

Maligner Aszites: 9/27 (33%). 23/27 Pat. hatten bereits systemische Chemotherapie erhalten, im Median 3 verschiedene Therapien (Therapieregime auf Cisplatin-, Taxol- oder Taxol-Platin-Basis).

Therapie-Schema in der Studie: Zytoreduktive Operation (CRS), anschließend intraperitoneale hypertherme Perfusion (IPHP).

Bei 19/27 Pat. (70%) wurden minimale Tumorresiduen (<2,5mm) erreicht.

IPHP mit geschlossener abdomineller Technik: Über eine Herz-Lungen-Maschine wurde vorgewärmte Salzlösung mit Cisplatin (25mg/m<sup>2</sup>/l) plus Mitomycin C (3,3mg/m<sup>2</sup>/l) 60min lang bei 42,5°C perfundiert (mittlere Flussrate 700ml/min).

Akute Toxizität: Grad II – III 11%; mikroskopische Hämaturie in 48%.

Ergebnisse:

CR 16/27 (59%); Beseitigung des Aszites 8/9 Pat.

Medianes Follow up 17,4 Monate (0,3–36,0). Gesamtüberleben nach 2 Jahren 55%, progressionsfreies Überleben 21%, lokal progressionsfreies Überleben 44%. Mediane Zeit bis zum Progress (MTP) für alle Pat. 21,8 Monate, MTP für den lokalen Progress insgesamt 16 Monate [Abstract: Progress insgesamt 16 Monate, lokaler Progress 21,8 Monate], für die Untergruppe der Pat. mit CR 27 Monate.

Rezidive/Progress: 4 (15%) Fernmetastasen (2 x Leber, 1 LK, 1 x Lunge);

5 (19%) Lokalrezidiv, 4 (15%) Lokalrezidiv plus Fernmetastase(n).

Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben:

Volumen der Tumorresiduen:

< 2,5cm: 77% 2-JÜR, MTP 20,3 Monate

> 2,5cm: nach 20,3 Monaten alle Pat. verstorben; MTP 4,3 Monate.

Alter: >53 Jahre: 2-JÜR 67%; <53 Jahre: 2-JÜR 40%.

Zeit zwischen ED und CRS plus IPHP:

<18 Monate: 2-JÜR 71%, >18 Monate: 43% (p=0,04).

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse haben die Autoren eine randomisierte kontrollierte klinische Studie begonnen, um den tatsächlichen Effekt von CRS + IPHP zu erfassen, nicht nur als letzte Maßnahme („salvage“) bei Pat. mit extensiver Vorbehandlung, sondern auch als Second-line-Option in früheren Krankheitsstadien bei Pat. mit positivem Befund einer Second-look-Operation.

Die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (hypertherme Perfusion) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

#### **Fujimura, T.**

Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. International surgery; 1999 VOL: 84 (1); p.60-6

In dieser Studie erhielten 25 Pat. mit ausgedehnter Peritonealkarzinose hypertherme Perfusion mit Zytostatika-Lösung (CHPP). Bei 6/25 Pat. war der Primärtumor ein Ovarialkarzinom.

Die CHPP wurde unmittelbar postoperativ vor Verschluss der Bauchdecke in Allgemeinnarkose 60min lang durchgeführt. Eingesetzte Zytostatika: 25 mg/l Cisplatin (1xMonotherapie), in Kombination mit 10 ml/l Mitomycin C und/oder Adriamycin, Etoposid oder Pirarubicin in entsprechenden Dosierungen (3x2-fach-, 2x3-fach-Therapie). Nach Möglichkeit nach 3–6 Monaten Second-look-Operation.

Ergebnisse bei den 6 Pat. mit Ovarialkarzinom:

3 CR: Tod nach 2 Monaten bzw. 5 Jahren und 7 Mon., 1 lebte nach 3 Monaten.

1 NC: Tod nach 7 Monaten

2 PD: Tod nach 7 Monaten bzw. 1 Jahr und 7 Monaten

1-JÜR 60% (alle Pat. 55%), 3-JÜR 20% (alle 26%); mediane Überlebenszeit (MST) 1,83 Jahre (alle 2,02 J).

Fazit der Autoren:

Für eine Gewichtung der CHPP seien weitere Patientendaten erforderlich. Da bisher keine effektive Therapie der peritonealen Aussaat intraabdomineller Tumoren etabliert sei, stelle die CHPP einen erfolgversprechenden Ansatz zur Verbesserung der Prognose dar und sei eine machbare Therapie mit niedriger Morbidität und fehlender Mortalität.

Die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (hypertherme Perfusion) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Hager, E. D.**

Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society; 2001 VOL: 11 Suppl 1; p.57-63

Prospektive offene Studie mit intraperitonealer hyperthermer Perfusion mit Zytostatika (IPHC), 36 Pat. mit progredientem Ovarialkarzinom nach mehrfacher systemischer Chemotherapie (durchschnittlich 12,5 Zyklen). Mediane therapiefreie Zeit nach der letzten Chemotherapie 97 Tage. 17/36 Pat. hatten Aszites. Vor IPHC wurde der Aszites abgezogen und eine Lavage durchgeführt.

IPHC: Die Salzlösung (3-4 l) hatte eine Temperatur von 48-49°C, die intraperitoneale Temperatur betrug 42-43°C während der 1-stündigen Perfusion (Flowrate 190-220ml/min). Sobald die intraperitoneale Temperatur 40°C betrug, wurden dem Dialysat 100mg Cisplatin oder 450mg Carboplatin (bei 1 Pat. 30mg Mitomycin) zugefügt. Das Dialysat wurde nach IPHC im Abdomen belassen.

1 IPHC-Zyklus umfasste 2-3 Behandlungen im Abstand von je 5-7 Tagen; nächster Zyklus in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Pat. nach 4-6 Wochen. Die Behandlung wurde fortgeführt solange der Raum für eine IPHC-Lavage groß genug (>1,5l) und die IPHC der Pat. zuträglich war. Insgesamt wurden 162 IPHC durchgeführt. Bei einigen Pat. Ansprechen noch nach 25 IPHC.

*Nebenwirkungen:* bei 3/162 Behandlungen Subileus-Symptomatik, in 5% peritoneale Reizungen; bei 2 Pat. Impfmetastasen. Insgesamt Nebenwirkungen mild im Vergleich zur systemischen Chemotherapie, vorwiegend Übelkeit und Erbrechen.

Ergebnisse:

Follow-up-Rate 94%; Follow-up-Zeit 3,3 Jahre; 7 Pat. (19%) am Leben.

*Medianes Gesamtüberleben nach 1. IPHC* 19±4 Monate;

Pat. ohne Aszites (19) 24±2 Monate; Pat. mit Aszites (17) 15±2 Monate.

*Überlebensraten:* 1-JÜR 65±8%; 2-JÜR 39±8%; 3-JÜR 30±8%;

4- und 5-JÜR 16±7%.

Die Lebensqualität habe sich verbessert. Eine biostatistische Analyse über den Einfluß der IPHC auf die Lebensqualität werde präsentiert.

Fazit der Autoren:

Die IPHC könne als palliative Therapie von Pat. mit Chemotherapie-resistenter/refraktärer Peritonealkarzinose eines Ovarialkarzinoms (oder anderer Tumoren) und im Rahmen einer Salvagetherapie empfohlen werden. Man könne sie als Konsolidierungstherapie bei Patienten im Stadium III und IV mit kompletter Remission oder als Erhaltungstherapie in Fällen mit minimalen Tumorresiduen nach Induktionstherapie betrachten. Weitere Phase-II- und randomisierte Phase-III-Studien seien erforderlich.

Fazit des Unterausschusses: Die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (hypertherme Perfusion) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder

hinsichtlich der genuinen oder der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

### **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

#### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

#### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurden vier aktuelle Studien einer Kurzauswertung zugeführt.

#### **Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N.**

Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). Zentralbl Gynakol 2003; 125 (10): 424-9.

In dieser Phase-II-Studie erhielten 20 aufeinanderfolgende, operativ und chemotherapeutisch vorbehandelte Patientinnen mit rezidivierenden epithelialen Ovarialkarzinomen eine kombinierte Behandlung: zytoreduktive Operation und kontinuierliche intraoperative intraperitoneale hypertherme Chemoperfusion mit Cisplatin (CIIPHCP). Alle Patientinnen hatten nach der Erstoperation mehrere platinhaltige Chemotherapien erhalten. Bei Einschluss in die Studie hatten alle eine ausgedehnte Peritonealkarzinose (13x maligner Aszites präoperativ, 7x positive peritoneale Lavage). 15 Patientinnen erhielten postoperativ verschiedene Chemotherapie-Regime.

Ergebnisse: Das aszitesfreie Intervall betrug 21 Monate (3-109). Die mediane Überlebenszeit war abhängig von der Größe des Tumorrestes: bei R <1,5cm = 29,0 Monate, bei R >1,5cm=7,0 Monate. Der Unterschied war statistisch signifikant (p<0,05). - Während der OP und der CIIPHCP traten keine Komplikationen auf. Zwei Patientinnen verstarben nach 6 (Herzstillstand) bzw. 30 Tagen (akutes Nierenversagen). Die Todesfälle traten auf, bevor regelmäßig prophylaktisch Amifostine gegeben wurde. Klinisch Besserung der Lebensqualität (nicht gemessen).

Fazit der Autoren: Die Überlebensdaten der Patientinnen und das postoperative Verschwinden des malignen Aszites deuten an, dass die CIIPHCP eine effektive therapeutische Option für Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom darstellt.

Fazit des Unterausschusses: Die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (hypertherme Perfusion) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

#### **Chatzigeorgiou K, Economou S, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N.**

The Use of Amifostine during Continuous Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (CIIPHCP) for Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer. Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int Ed 2004; 18 (1): 68-9.

27 Patientinnen mit fortgeschrittenem primärem Ovarialkarzinom und 20 intensiv vorbehandelte (Operation und systemische Chemotherapie) Pat. mit einem Rezidiv (s. Chatzigeorgiou 2003) erhielten eine Kombinationstherapie aus zytoreduktiver Operation und kontinuierlicher intraoperativer intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion mit Cisplatin (CIIPHCP). Studienziele waren Machbarkeit und Wirksamkeit der Methode, gemessen am Überleben und dem Verlauf des malignen Aszites nach dem Eingriff. Ferner wurden Toxizität und Morbidität untersucht.

Ergebnisse: Medianes Überleben: Pat. mit Primärtumor : R<1,5cm=42 Monate, R>1,5cm 10,0 Monate (p=0,0023). Pat. mit Rezidivtumoren : R<1,5cm=29,0 Monate, bei R>1,5cm=7,0 Monate. Der Unterschied war statistisch signifikant (p<0,05). Bei allen 13 Pat. mit prä-OP nachgewiesenem Aszites verschwand dieser. Das aszitesfreie Intervall betrug 21 Monate (s. Chatzigeorgiou 2003). Postoperative Morbidität und Toxizität waren gering. Bevor regelmäßig Amifostine zum Schutz der Nieren gegeben wurde erlitten zwei Pat. ein Nierenversagen.

Fazit der Autoren: Die Überlebensdaten und das Verschwinden des malignen Aszites postoperativ sowie die begrenzte Morbidität legen nahe, dass die CIIPHCP eine längerfristig wirksame Behandlungsoption für Patienten mit malignen Tumoren im Peritonealbereich ist. Aufgrund der eigenen Erfahrungen empfehle man die prophylaktische Gabe von 1500mg Amifostine 30min vor Zugabe von Cisplatin in das Perfusat.

Fazit des Unterausschusses: Die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (hypertherme Perfusion) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**de Bree E, Romanos J, Michalakis J, Relakis K, Georgoulas V, Melissas J, Tsiftsis DD.**

Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res* 2003; 23 (3C): 3019-27.

In diese Phase-II-Studie wurden 19 Patientinnen mit frühen Rezidiven (< 6 Monate nach Abschluss einer systemischen Chemotherapie) oder persistierender Peritonealkarzinose (hierbei 6x erheblicher Aszites) gynäkologischen Ursprungs eingeschlossen. Sie erhielten zytoreduktive Chirurgie und kontinuierliche hypertherme Chemoperfusion mit Docetaxel (1 Pat. wurde 2x behandelt wegen eines positiven Befundes bei Second-Look-OP). Extraabdominelle Metastasen und ein WHO-Performance-Status <2 waren Ausschlusskriterien. Nach Erholung von dem operativen Eingriff erhielten die Patientinnen systemische Chemotherapie. Nachkontrollen (Labor, Klinik) alle 3, mit bildgebenden Verfahren alle 6 Monate.

Ergebnisse: Optimale chirurgische Reduktion (R<0,5cm) in 15 Fällen (75%). Alle 6 Pat. mit prä-OP nachgewiesenem Aszites blieben frei von Aszites. 1 Pat. war nach 9 Monaten nicht mehr auffindbar. Nach einem mittleren Follow-up von 30 Monaten (0-79) nach CHPPC lebten noch 10 Pat., 7 waren tumorfrei. Die rezidivfreie Zeit betrug 5-30 (median 18) Monate. Bei den 15 Pat. mit einer Follow-up-Zeit von mindestens 6 Monaten betrug die peritonealen bzw. Gesamtrezidiv-Raten 40 bzw. 53%. 7 Rezidive traten während systemischer Chemotherapie auf. Bei 2 Pat. waren ileoileale

Anastomosen wegen intestinaler Obstruktion erforderlich. 1 Pat. starb an metastasierendem Mamma-Ca, 1 weitere Pat. an einer fäkalen Peritonitis nach Ileus-OP wegen Adhäsionen – jeweils ohne Anhalt für Rezidiv des Ovarial-Ca.

Für die Gesamtgruppe der 19 Pat. betragen

- die aktuarischen Überlebensraten 1, 2, 3 und 5 Jahre nach CHPPC 79%, 71%, 63%, und 42%;
- die krankheitsfreien Überlebensraten nach 1, 2 bzw. 3 Jahren 61%, 52% bzw. 18%;
- das mediane Gesamt- und das krankheitsfreie Überleben 54 (±17) und 26 (±11) Monate.

Keine intraoperativen Komplikationen; unmittelbar postoperative Mortalitätsrate 10% (2 Pat. mit hoher intraperitonealer Tumorlast).

Fazit der Autoren: Die Kombinationstherapie schein praktikabel zu sein. Die hohe therapiebedingte Mortalität könne vielleicht durch bessere Patientenauswahl verringert werden. – Die Ergebnisse legten nahe, dass diese multimodale Therapie zur Verbesserung des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens bei persistierender Peritonealkarzinose oder frühem peritonealen Rezidiv nach systemischer Chemotherapie eines Ovarial- oder Uteruskarzinoms beitragen könnte. Das Ergebnis schein besser zu sein als nach CHPPC mit anderen Substanzen. Allerdings könne nur eine randomisierte Studie den definitiven Beitrag der CHPPC mit Docetaxel bei dieser Patientengruppe bestätigen.

Fazit des Unterausschusses: Die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (hypertherme Perfusion) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Douwes F, Bogovi C J, Douwes O, Migeod F, Grote C.**

Whole-body hyperthermia in combination with platinum-containing drugs in patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2004; 9 (2): 85-91.

Behandelt wurden 21 Patientinnen mit Rezidiven eines Ovariakarzinoms und Fernmetastasen (5x in 1 Organ, 7x in 2 und 9x in 3 Organen). Kombinierte Behandlung mit Ganzkörperhyperthermie (WBH: 41.5-42°C über 90+30min) in Vollnarkose, kombiniert mit platinhaltiger Chemotherapie (50 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin [6 Pat.] oder 400mg/m<sup>2</sup> Carboplatin [15 Pat.]) während der ersten 30min der WBH. 6 Pat. erhielten die WBH als Second Line-Therapie, 15 nach umfassenden mehrfachen systemischen Chemotherapien. Die Behandlung wurde alle 3–4 Wochen wiederholt.

Ergebnisse: Gesamtansprechrate 38,1% (1 CR, 7 PR), 10x Stillstand, 3x Progression. Medianes Überleben seit Erstdiagnose 53 Monate (35-189), seit Beginn der Kombinationstherapie 16,5 (6-38). Mediane Zeit bis zum Progress bei allen Patienten 6,5 (2-24), bei den Respondern (8 Pat.) 21,5 Monate. Bessere Ansprechraten nach längeren therapiefreien Intervallen vor WBH. Verbesserung der Lebensqualität, Einsparung von Schmerzmedikation. Toxizität: Leukopenie Grad 1 bei 6 Pat., Grad 2 und 3 bei 3 Pat. Emesis Grad 3 bei 3 Pat. 1 Pat. Parästhesie;

ungenannte Zahl von Hautreaktionen in Form einer „milden Verbrennung.“ Keine kardialen oder Nierenschäden.

Fazit der Autoren: Die retrospektive Analyse zeige ermutigende Ergebnisse. Die WBH könne einen Beitrag zur Überwindung von Medikamentenresistenz leisten und das Ansprechen auf Cis- oder Carboplatin selbst nach mehrfachen Vorbehandlungen verbessern. Man habe hohe Ansprechraten mit zwei bis drei Ganzkörperhyperthermien in Kombination mit Chemotherapie zeigen können. Weitere Studien, insbesondere randomisierte Phase-III-Studien seien erforderlich um zu prüfen, ob mehr WBH-Behandlungen für bessere Ansprechraten bei therapieresistenten Patienten nötig seien.

Fazit des Unterausschusses: Die Ergebnisse der retrospektiv ausgewerteten Fallserie können nicht auf die Hyperthermie (Ganzkörperhyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

### **HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Maligne Ovarialtumore erwähnen, wurden nicht identifiziert.

### **Leitlinien**

Hyperthermie-Behandlungsverfahren werden in keiner der identifizierten Leitlinien erwähnt.

### **Deutschland:**

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Informationszentrum für Standards in der Onkologie - ISTO.**

Maligne Ovarialtumoren. Dt. Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage.

### **International:**

**National Institutes of Health.**

Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Followup. Consensus Development Conference Statement, April 5-7, 1994. Bethesda: NIH. 1994

### **Stellungnahmen**

In der Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Frankfurt bzw. der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) wird die Indikation Maligne Ovarialtumore erwähnt, allerdings ohne explizite Nennung von Literaturstellen.

In der Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V., Karlsruhe wird die Indikation Maligne Ovarialtumore erwähnt im Zusammenhang mit der systemischen Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie ohne explizite Nennung von Literaturstellen.



### **8.12.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Maligne Ovarialtumoren**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen Ovarialtumoren**

Derzeit ist der Stellenwert der Hyperthermie bei malignen Ovarialtumoren im Vergleich zu Standardtherapien, wie Operation und Chemotherapie, noch nicht geklärt.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung bei malignen Ovarialtumoren. Keine der verschiedenen Modifikationen der Hyperthermie ist bisher ausreichend standardisiert. Auch zur Verträglichkeit bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermieverfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung bei malignen Ovarialtumoren sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## **8.13 Indikation Maligne Pankreastumoren**

### **8.13.1 Hintergrund**

#### **Epidemiologie**

Zuverlässige Angaben zur Prävalenz von malignen Pankreastumoren liegen in Deutschland nur für einige wenige Regionen vor. In Deutschland werden etwa 10.500 Neuerkrankungen pro Jahr beobachtet.

Der Altersgipfel liegt zwischen dem 70. und 80. Lj. (2/3 aller Patienten sind älter als 60 Jahre). Das Geschlechtsverhältnis ist nahezu ausgeglichen mit einer leichten Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

Maligne Pankreastumoren haben einen Anteil von 4% bei Männern und bei Frauen von etwa 6% an der Gesamtkrebssterblichkeit.

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist letztendlich ungeklärt. Bestimmte Risikofaktoren disponieren jedoch überdurchschnittlich häufig zur Erkrankung. Als sicherer Risikofaktor gilt das Zigarettenrauchen, das bei einem Konsum von >20 Zigaretten/d das Erkrankungsrisiko etwa verdoppelt. Eine Fehl- und Mangelernährung, v.a. bei geringem Konsum von Früchten und Gemüse scheint prädisponierend zu wirken. Genetische Faktoren werden in etwa 5% der Fälle vermutet (als Beispiel gilt die FAP). Patienten mit Diabetes mellitus oder chronischer Pankreatitis weisen ein erhöhtes Risiko auf. Dabei ist der kausale oder zeitliche Zusammenhang letztlich jedoch noch nicht geklärt.

Die berufliche Exposition mit exogenen Noxen wie DDT und DDT-Derivate wie Äthylan und Benzolderivaten tritt als Risikofaktor eher in den Hintergrund.

#### **Histopathologie**

Das Pankreaskarzinom ist das dritthäufigste Malignom des Gastrointestinaltraktes. Mit einem Anteil von 2-3% aller Malignomfälle gehört es nicht zu den am häufigsten auftretenden, steht jedoch sowohl bei Männern als auch bei Frauen an 5. Stelle der Gesamtkrebssterblichkeit.

Primär unterscheidet man Tumoren des exokrinen Parenchyms von den endokrinen malignen Tumoren, zu denen das Gastrinom, das Insulinom oder Glukaginom zählen. Diese Tumoren sind in der Regel langsam wachsend und werden zu den neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes gezählt. Sie werden bei dieser Darstellung im weiteren keine Berücksichtigung finden.

#### Exokrine Pankreastumoren

70% der Tumoren finden sich im Pankreaskopf, 20% im Pankreaskörper und 10% im Pankreasschwanz. Etwa 10% der Tumoren betreffen das gesamte Pankreas. Abgegrenzt werden müssen das Ampullenkarzinom, das distale Choledochuskarzinom und das Duodenalkarzinom.

Man unterscheidet Tumore, die ihren Ausgang vom Gangepithel bzw. Azinusepithel nehmen, sowie Tumore unklarer Histogenese. Das tubuläre Adenokarzinom ist mit einem Anteil von 85% der weitaus häufigste maligne Pankreastumor. Es wird unterteilt in das adenosquamöse, muzinöse und das pleomorph großzellige Adenokarzinom. Pleomorph duktales Karzinome treten in 5-9% der Fälle, duktales zystische Adenokarzinome in 1-3% und azinäre Karzinome <1% auf. Der Anteil der Karzinome mit unklarer Histologie, wie papillär zystisches Karzinom, Pankreatoblastom und kleinzellige pleomorphe Karzinome machen zusammen einen Anteil von etwa 1-3% aus.

### Stadieneinteilung

Pankreas-Tumore werden analog zu anderen Tumorerkrankungen nach dem UICC (p)TNM-System eingeteilt und besitzen eine Stadiengruppierung (hierzu siehe die folgende Tabelle).

Tabelle 33 TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

#### T Primärtumor

TX	Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor > 2cm, auf Pankreas beschränkt
T2	Tumor < 2cm, auf Pankreas beschränkt
T3	Tumor infiltriert direkt Duodenum, Gallenwege und peripankreatisches Binde- und Fettgewebe
T4	Tumor infiltriert Magen, Milz, Kolon und/oder benachbarte große Gefäße (V. portae, A. und V. mesenterica, V. hepatica)

#### N Regionäre Lymphknoten

NX	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	regionale Lymphknoten sind nicht befallen (*)
N1	regionale Lymphknoten befallen (*)
N1 a	eine Lymphknotenmetastase
N1 b	mehrere Lymphknotenmetastasen

(\* bei Untersuchung von mind. 10 LK)

#### M Fernmetastasen

MX	Metastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 34 Stadieneinteilung nach UICC (1997)

**Stadieneinteilung nach UICC (1997):**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1-2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
Stadium III	T1-3	N1	M0
Stadium IV A	T4	jedes N	M0
Stadium IV B	jedes T	jedes N	M1

**pTNM: Pathologische Klassifikation:**

Die pT-, pN- und pM- Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.

Karzinome des Pankreas führen frühzeitig zur Invasion des peripankreatischen Gewebes. Zum Zeitpunkt der Operation bestehen (abhängig von der Tumorgröße) bereits in über 50% regionale Lymphknotenmetastasen (*N-Klassifikation*). Eine hämatogene Metastasierung (*M-Klassifikation*) erfolgt vor allem in Leber (in ca. 65% bei primärer Metastasierung), Lymphknoten (etwa 20%) und erst später in die Lunge.

Das histopathologische Grading geht (anders als bei anderen Tumoren) nicht in die Stadiengruppierung ein. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen bei 3/4 der Patienten die Tumorstadien III und IV vor.

**Klinische Symptomatik**

Frühsymptome im klassischen Sinn existieren bei Pankreastumoren nicht. Dies ist unter anderem für die meist späte Diagnosestellung der Erkrankung verantwortlich. Im Vordergrund der Symptomatik stehen Schmerzen (gürtelförmige Oberbauchbeschwerden, Rückenschmerzen) in ca. 90% der Patienten, Ikterus (60-70%) und Gewichtsabnahme (90%). Eine tastbar vergrößerte, prall elastische Gallenblase wird bei etwa 1/3 der Patienten gefunden. Meist milde Störungen der Glukosetoleranz sind bei bis zu 80% der Patienten nachweisbar. Zu den Spätsymptomen zählen Inappetenz, Gewichtsverlust sowie (seltener) rezidivierende Thrombosen. Gelegentlich manifestiert sich ein Pankreaskarzinom mit einer akuten Pankreatitis.

**Diagnostik**

Die Diagnostik bei Pankreastumoren stößt häufig an die Grenzen hinsichtlich Erfassung und histologischer Zuordnung des Tumors sowie der Frage der lokalen Resektabilität. Die perkutane Sonographie des Abdomens ist oft die erste diagnostische Maßnahme. Die Sensitivität und Spezifität dieser Methode ist jedoch nicht ausreichend. Die (kontrastmittelverstärkte) Spiral-Computertomographie gilt als Goldstandard zum Nachweis und Staging des Pankreaskarzinoms. Ebenso zur Routine-Diagnostik gehört ein Röntgen Thorax in 2 Ebenen und ggf. die histologische Sicherung der Diagnose. Im Einzelfall können MRT, MDP/

Gastroduodenoskopie, ERCP (auch zur passageren Stenteinlage), Endosonographie sowie die Bestimmung von Tumormarkern (CA 19-9, CEA) nützlich sein. Auch unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehender diagnostischer Methoden kann die Diagnose präoperativ häufig nicht gesichert werden. Die zur Diagnosesicherung durchgeführte explorative Laparoskopie kann wichtige Zusatzinformationen bezüglich der Operabilität und Tumorausdehnung liefern.

Der Nachweis bzw. Ausschluss einer Fernmetastasierung und die Beurteilung der allgemeinen Operabilität sind integraler Bestandteil der Diagnostik.

## Therapieoptionen

Bösartige Tumoren des Pankreas werden in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung unterschiedlich behandelt. Als Behandlungsverfahren stehen neben der Operation in geringem Umfang die Radiotherapie und die Chemotherapie zur Verfügung. Die Diagnostik und Therapie müssen individuell für jeden Patienten festgelegt werden (siehe folgende Abbildung Diagnose- und Therapie-Algorithmus).

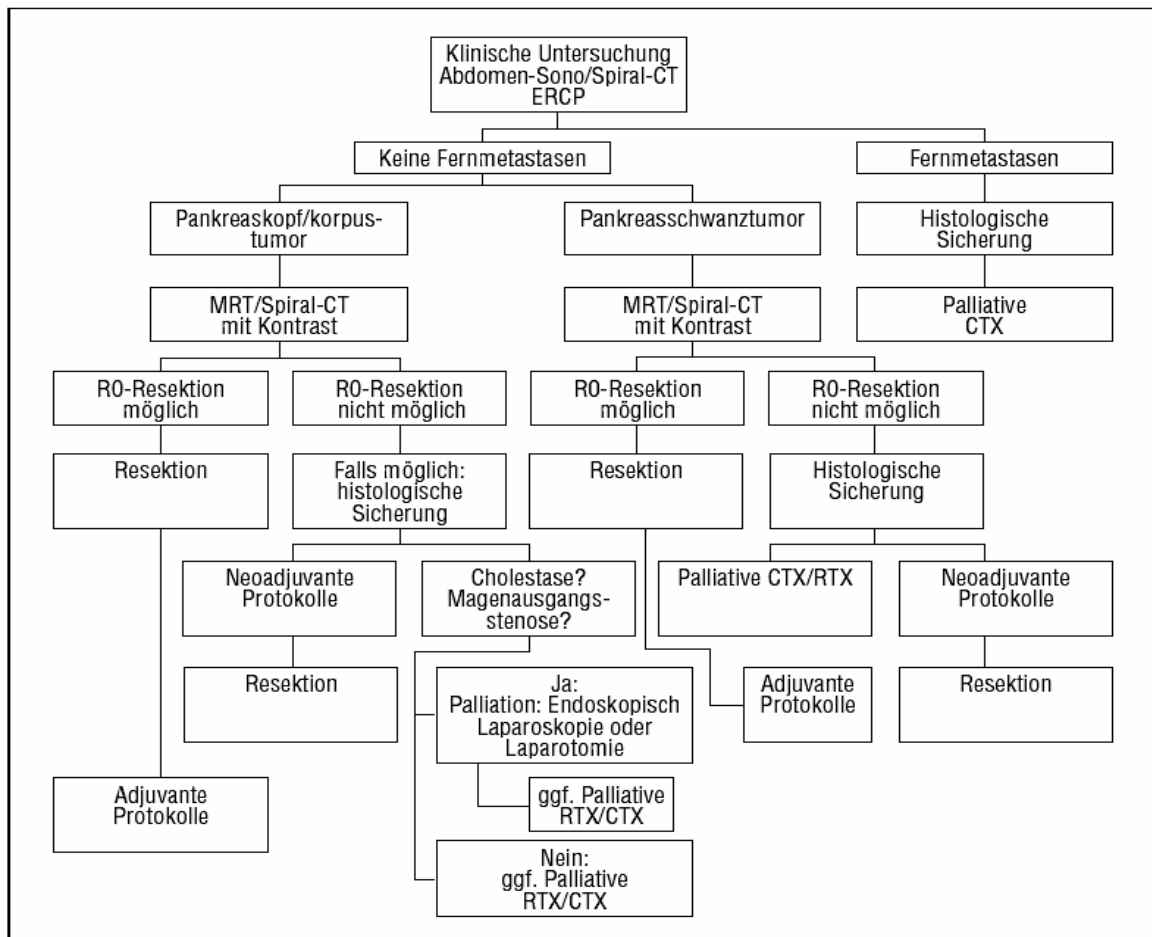


Abbildung 18 Diagnose- und Therapie-Algorithmus (aus Manual Gastrointestinale Tumore des Tumorzentrums München, 2001)

Die radikale chirurgische Resektion gilt für Pankreas-Tumore als die kurative Methode der Wahl. Die operative Therapie mit kurativer Zielsetzung (RO-Resektion)

ist allerdings nur bei etwa 20% der Patienten möglich. Kontraindikationen sind u.a. Fernmetastasen (auch in nicht-regionären LK), großflächige tiefreichende retroperitoneale Infiltration bzw. eine ausgedehnte Infiltration der Mesenterialwurzel, da im Vergleich mit nicht-resizierenden Palliativmassnahmen keine Prognoseverbesserung zu erreichen ist.

Die Therapie erfolgt stadienorientiert (siehe die folgende Tabelle). Im Stadium III und IV ist ein kurativer Ansatz in der Regel nicht mehr möglich. In diesen Fällen kann palliativ bestrahlt oder chemotherapiert werden.

Tabelle 35 Stadienorientierte Therapie (nach Cancer.gov):

### **Stadium I**

- Pankreas-Resektion
- Duodenopankreatektomie sog. Kausch-Whipple (Kopf)
- totale Pankreatektomie (Kopf, Körper)
- subtotale Pankreaslinksresektion (Schwanz und Körper)
- Hemipankreatektomie links (Schwanz)
- Pankreas-Resektion mit post-OP 5-FU Chemotherapie und Radiatio

### **Stadium II**

- Pankreas-Resektion (wenn mgl.) mit 5-FU und Radiatio
- Radiatio mit 5-FU wenn nicht reziziert werden kann
- Palliative Massnahmen (Stent-Implantation, biliärer Bypass)

### **Stadium III**

- Pankreas-Resektion (wenn mgl.=selten) mit 5-FU und Radiatio
- Radiatio mit 5-FU wenn nicht reziziert werden kann
- Palliative Massnahmen (Stent-Implantation, biliärer Bypass)

### **Stadium IV**

- Chemotherapie mit Gemcitabine oder Fluorouracil
- adäquate Schmerztherapie
- Palliative Massnahmen (Stent-Implantation, biliärer Bypass)

### **Rezidiv**

- Chemotherapie mit Gemcitabine oder Fluorouracil
- Palliative Massnahmen (Stent-Implantation, biliärer Bypass)
- Palliative Radiatio
- adäquate Schmerztherapie

Präoperativ kann bei Ikterus eine Gallenableitung durch Stent-Implantation oder perkutane transhepatische Drainage erfolgen. (Neoadjuvante) Chemo- und/oder Radiotherapie sollte möglichst nur im Rahmen klinischer Studien erwogen werden.

Zur Therapie von Pankreastumoren stehen verschiedene chirurgische Verfahren zur Verfügung. Das Ziel der chirurgischen Therapie von malignen Tumoren des Pankreas-Bereiches ist eine vollständige Entfernung des Tumors einschließlich der Lymphknotenmetastasen (R0-Resektion). Die besondere Vorgangsweise ist von der jeweiligen Lokalisation abhängig. In der Regel wird nicht nur ein Teil des Pankreas sondern auch Teile des Duodenums, die Gallenblase und Teile des Magens entfernt (sogenannte Kausch/Whipple-Operation). Die Operation nach Traverso/Longmire, beschrieben 1978, ist eine modifizierte Whipple-Operation, bei der der Pylorus erhalten bleibt und die 2/3 Resektion des Magens unterbleibt. Sie ist bei ca. 80% der Patienten möglich und hat eine verbesserte Lebensqualität zur Folge. Die Rekonstruktion des Verdauungstraktes ist in zahlreichen Modifikationen möglich. Die operationsbedingte Mortalität liegt je nach Erfahrung des Operateurs zwischen 3-30%. Nach der Operation resultieren zahlreiche exokrine (Pankreassaft) und endokrine (Insulin/Glukagon) Funktionsstörungen, sowie Vitaminmangel (fettlösliche und Vit. B12) und bei Kausch/Whipple Operation ggf. Früh- und Spät-Dumping-Syndrom.

Bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen kann versucht werden, durch Strahlentherapie (meist in Verbindung mit Chemotherapie) ein Downstaging zu erreichen. Dies sollte aber ebenso wie die intraoperative adjuvante Strahlentherapie bzw. die postoperative adjuvante Strahlentherapie nur im Rahmen von Studien erfolgen, da ein Überlebensvorteil bislang nicht eindeutig belegt wurde.

Zur Palliativtherapie stehen vor allem *Chemotherapeutika* zur Verfügung. Lange Zeit galt 5-FU als Mittel der Wahl beim inoperablen oder rezidivierenden Pankreaskarzinom. Seit Anfang 1996 ist für diese Indikation auch Gemcitabine (ein Pyrimidin-Antimetabolit) zugelassen, das bei ähnlicher bzw. besserer Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit aufweist. Burris et al., 1997 konnte in einer Phase III Studie beim Vergleich von Gemcitabine oder Fluorouracil als 1st-line-Therapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom eine signifikante Überlegenheit im 1-Jahres-Überleben zugunsten von Gemcitabine 18% vs. 5-FU 2% ( $p=0,03\%$ ) demonstrieren. Bislang sind nur Chemomonotherapien etabliert, Kombinationsschemata (z.B. Gemcitabine und Cisplatin) sollten möglichst nur in klinischen Studien erfolgen.

Unter den *Therapieoptionen*, die derzeit in Studien überprüft werden, finden sich Verfahren der Kombination von Strahlentherapie mit Chemotherapie vs. Operation mit Chemotherapie, Biologika, die präoperative Radiatio mit Chemotherapeutika oder Radiosensitizern, die alleinige Chemotherapie mit verschiedenen Substanzen, die intraoperative Radiatio und/oder die Implantation radioaktiver Quellen sowie unterschiedliche Formen der Hyperthermie.

## Überlebensraten

Die relativen *5-Jahres-Überlebensraten* (in Deutschland) liegen für Männer bei 5,4% im Westen und 2,7% Osten und bei Frauen bei 3,1% im Westen und 3,0% im Osten.

Die Prognose ist insgesamt schlecht, Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung versterben meist innerhalb eines Jahres und auch Patienten mit einer lokalisierten Erkrankung (<2cm Durchmesser) ohne LK-Metastasen und keinerlei Infiltration in umgebende Organe haben bei kompletter chirurgischer Sanierung nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 20%.

### Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

**Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg).**

Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken, 2002

**Becker N, Wahrendorf J.**

Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland, 4. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.2001

**National Cancer Institute (Hrsg).**

Cancer.gov - Pancreatic Cancer: Treatment (PDQ®). 2004. url: <http://www.nci.nih.gov>, Zugriff am 30.05.04

**Cooperman AM, Kini S, Snady H, Bruckner H, Chamberlain RS.**

Current surgical therapy for carcinoma of the pancreas. J Clin Gastroenterol 2000; 31 (2): 107-13

**Hohenberger W, Kastl S.**

Neoadjuvante und adjuvante Therapie des duktaalen Pankreaskarzinoms. [Neoadjuvant and adjuvant therapy of ductal pancreatic carcinoma]. Zentralbl Chir 2000; 125 (4): 348-55

**Schön D, Bertz J, Goersch B, Haberland J, Ziegler H, Stegmaier C, Eisinger B, Stabenow R.**

Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. Robert-Koch-Institut.1999

**Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, Wilentz RE, Sohn TA, Kern SE, Iacobuzio-Donahue CA, Maitra A, Goggins M, Canto MI, Abrams RA, Laheru D, Jaffee EM, Hidalgo M, Yeo CJ.**

Pancreatic cancer. Curr Probl Cancer 2002; 26 (4): 176-275

### 8.13.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Maligne Pankreastumoren

#### Literaturrecherche und -auswertung

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 47 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon zwei Studien einer ausführlichen Auswertung und drei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 12 Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Nach qualitativer Bewertung wurde hiervon eine Studie einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse der primären und der Update-Recherche wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.20.1).

#### Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen etablierten Behandlungsverfahren bei malignen Pankreastumoren verglichen werden; eine



genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei Pankreaskarzinomen lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen evaluiert, zum Teil in Verbindung mit komplexen Therapieansätzen (z.B. Kombination von präoperativer Chemotherapie, zytoreduktiver Chirurgie, postoperativer externer Strahlentherapie und postoperativer Chemotherapie).

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Ausführliche Einzelauswertungen wurden zu Studien vorrangiger Evidenzstufe (2 prospektive Therapiestudien mit nicht randomisierter Vergleichsgruppe) mit einem Hyperthermie-Behandlungsverfahren als additiver Therapiebedingung (siehe auch Auswertebogen im Anhang).

#### **Kouloulias VE, Kouvaris JR, Nikita KS, Golematis BC, Uzunoglu NK, Mystakidou K, Papavasiliou C, Vlahos L.**

Intraoperative hyperthermia in conjunction with multi-schedule chemotherapy (pre-, intra- and post-operative), by-pass surgery, and post-operative radiotherapy for the management of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (3): 233-52

Die primär als prospektiv randomisiert angelegte Therapiestudie von Kouloulias et al. 2002 konnte mangels Akzeptanz nicht wie geplant durchgeführt werden. In die Auswertung gingen deshalb 2 „Studienarme“ mit den bis dahin rekrutierten 10 (Studiengruppe) und 27 (Kontrollgruppe) Patienten ein, die unverblindet behandelt wurden. Einschlusskriterien waren ein primär inoperables Pankreaskarzinom, ein Karnowsky Index >50 und verschiedene Mindest- und Höchstwerte von Laborparametern, die das komplexe Behandlungsregime (siehe unten) ermöglichten. Das Behandlungsregime im Studienarm bestand aus präoperativer Chemotherapie (Beginn 96h vor OP mit 5-FU i.v.), nachfolgender Operation (Choledochoduodenostomie bei 24/37 Pat.; bei 3/37 zusätzl. Gastroenterostomie und Roux-en-Y-Anastomose) mit intraarterieller regionaler Chemotherapie (500mg 5-FU als Bolus durch gastroduodenale Arterie in die Milzarterie) und 1-stündiger intraoperativer Hyperthermie (Mikrowellen-HT, 43-45°C für 60 Minuten), postoperativer Gabe von Sandostatin (0,1mg/6h für 3d), postoperativer Chemotherapie (5-FU, Doxorubicin, Cisplatin) und postoperativer konventioneller Radiotherapie (45Gy, 25 Fraktionen, 5mal wöchentlich). Der Kontrollarm wurde ohne Hyperthermiebehandlung wie oben therapiert. Obgleich ein signifikant besseres medianes Überleben in der Studiengruppe 11±2,4 vs. 7±0,5 Monate im Vergleich zur Kontrollgruppe (p=0,029) berichtet wird, wie auch ein Benefit im 2-Jahres-Überleben (10% [95% KI: 5,2-14,8] in der Studiengruppe vs. 3,7% [95% KI: 2,1-5,3] p=0,0075) und eine signifikant bessere Schmerzreduktion in der Studiengruppe (visuelle Scott-Huskisson-Schmerz-Skala), schlussfolgern die Autoren selbst: es kann keine definitive Aussage zu Gunsten der Hyperthermie getroffen werden, obwohl es einen positiven Trend (klinischer Benefit durch intraoperative HT) zu geben scheint. Die Gründe sind insbesondere folgende:

- es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie
- geringe Fallzahl

- möglicher Bias bei der Selektion der Patienten
- mögliche Inhomogenität der Gruppen in Bezug auf prognostische Faktoren

Die Autoren selbst fordern weitere klinische Studien. Dem Fazit der Autoren kann sich in diesem Fall uneingeschränkt angeschlossen werden. Aufgrund substantieller Mängel im Studiendesign ist die Validität der Ergebnisse erheblich eingeschränkt.

**Yamada S, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Kakuto Y, Hoshi A, Sakamoto K, Kimura Y, Kobari M.**  
Intraoperative radiation therapy combined with hyperthermia against pancreatic carcinoma.  
Tohoku J Exp Med 1992; 166 (3): 395-401

Im Gegensatz zur Studie von Kouloulis et al. 2002 finden Yamada et al. 1992, auch hier in einer Therapiestudie mit nicht randomisierter Vergleichsgruppe (formale Evidenzstufe: IIa) keinen Wirksamkeitsnachweis der additiven Hyperthermie für klinisch relevante Endpunkte. Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht explizit angegeben. In der Prüfgruppe wurden 14 Patienten, in der Kontrollgruppe 55 Patienten mit einem Pankreaskarzinom behandelt (Aussagen über die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen sind aufgrund mangelnder Angaben nicht möglich). Im Fokus stand die Frage: Kommt es zu einer Prognoseverbesserung bei der Behandlung von Karzinomen des Pankreas durch den Einsatz der Hyperthermie kombiniert mit Intraoperativer Radiotherapie (IORT)? Das Behandlungsregime war heterogen und konnte aus folgenden Komponenten bestehen: Operation (kurativ bzw. palliativ ohne weitere Information), intraoperativer Bestrahlung mit 25-30Gy, bei einem Teil der Pat. post-OP konventionelle fraktionierte Bestrahlung mit 30-45Gy, postoperative Hyperthermie (nur in der Studiengruppe, 3-4 Sitzungen, 1mal wöchentlich, 1h) und bei einem Großteil der Pat. postoperative Chemotherapie (5-FU, Mitmycin C, ACR ect.). Es finden sich keine signifikanten Differenzen in Bezug auf Schmerzreduktion, Überleben oder Response. 1 Patient der Studiengruppe erlitt offensichtlich ausgedehnte subkutane Verbrennungen, weitere Angaben zu Nebenwirkungen finden sich jedoch nicht. Zudem wird berichtet, dass nur bei 36% der Patienten in der Studiengruppe die Hyperthermie erfolgreich durchgeführt werden konnte. Abschließend konnte durch den Einsatz der Hyperthermie kein klinischer Benefit bei der Behandlung von Pat. mit Pankreaskarzinomen gezeigt werden. Aufgrund substantieller Mängel im Studiendesign ist die Validität der Ergebnisse jedoch erheblich eingeschränkt.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Die 2 bisher vorliegenden Studien der formalen Evidenzstufe IIa mit geringen Fallzahlen konnten keinen klaren Nachweis des therapeutischen Nutzens im Sinne der vom Ausschuss als vorrangig angesehenen klinischen Zielparameter einer verlängerten Überlebenszeit bzw. einer höheren Überlebenszeitrate unter begleitender Hyperthermie-Anwendung erbringen.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet. Hierbei handelt es sich um Studien, bei denen eine lokale Hyperthermie oder eine regionale Tiefenhyperthermie additiv zu Chemo- und/oder strahlentherapeutischen Behandlungsverfahren untersucht wurden. Bei all diesen Studien war jedoch im Prüfplan keinerlei Vergleichsgruppe bzw. keine adäquate

Kontrollbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung zuordenbar, sodass keine dieser Studien aufgrund dieser methodischen Mängel zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen konnte.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen Pankreastumoren finden sich nachfolgend.

**Hager ED, Kleef R, Popa C, Dziambor H, Schrittwieser G, Strama H, Süße B:**

Komplementärtherapie des nicht kurativ resektablen Pankreaskarzinoms. Dtsch. Zschr. Onkol. 1995; 27(5): 115-23

Hager et al. (1995) berichten in einer retrospektiven Beobachtungsstudie über 28 Patienten mit chirurgisch nicht resektablen bzw. rezidivierenden, metastasierenden Pankreaskarzinomen der Stadien T3-T4 N1 M1 (26 Adenokarzinome, je 1 Inselzell-Ca und Fibrosarkom), die einer komplexen Therapie, bestehend aus: Enzymtherapie (Kreon, Wobenzym), lokoregionaler 13,56MHz-Hyperthermie (kombiniert mit Glukose-induzierter Azidose), Hormontherapie (Tamoxifen, LH-RH-Analoga), immunmodulierenden Agenzien und sogenannten Differenzierungsfaktoren, unterzogen worden. Patienten mit ungenügendem Ansprechen wurden mit 5-FU, Mitomycin C und alpha-Interferon kombiniert mit einer lokoregionalen Hyperthermie behandelt. Die mediane Überlebenszeit der Patienten ab Erstdiagnose betrug 12 Monate, ab Aufnahme in die BioMed-Klinik 6 Monate. Die meisten Patienten erfuhren eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere die rasche Reduzierung selbst schwerster Schmerzzustände (20/28 Patienten waren nach der Behandlung völlig schmerzfrei). Nach Meinung der Autoren rechtfertigen die Ergebnisse dieser Studie weitere Studien in randomisierten Multicenter-Studien; dabei müssten die therapeutischen Effekte einzelner Komponenten getrennt evaluiert werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und die begrenzte Aussagekraft von Überlebenszeiten bei retrospektiver Analyse mit uneinheitlichen Katamnesezeiträumen gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Takehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsuga WA:**

Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. International Journal of Hyperthermia 1990; 6:719-740

Takehi et al. (1990) berichten über eine offene klinische Studie ohne Randomisierung, in der u.a. 34 Patienten mit Karzinomen des Pankreas (davon 6 mit Adenokarzinomen und 28 mit unklarer Histologie) der Stadien III und IV mit einer Kombination aus Strahlentherapie (bei 12 Patienten=Gruppe B) bzw. Chemotherapie (bei 22 Patienten=Gruppe A) und einer regionalen Tiefenhyperthermie (bei allen Patienten, 8-10 Therapiesitzungen, Erwärmung auf über 42°C mittels Thermotron RF-8) behandelt wurden. Art und Weise der Strahlentherapie bzw. der Chemotherapie wurden nicht näher spezifiziert. Die Gesamt-Ansprechraten betrug in Gruppe A 36,4% und in Gruppe B 33,3%. Eine Schmerzreduktion konnte bei 91,7% in Gruppe B und 77,3% der Gruppe A erreicht werden. Zum Überleben werden keine Mittelwerte berichtet, es erfolgt eine reine Beschreibung des Gesamtkollektives ohne Unterteilung in Gruppe A und B. 7 Patienten verstarben innerhalb von 3 Monaten und

2 Patienten überlebten krankheitsfrei länger als 30 Monate. 4 weitere Patienten sind aktuell am Leben ohne Progression des Tumors. Angaben zur Nebenwirkungsrate finden sich nicht. Die fehlenden Angaben in Bezug auf bestimmte Ergebnisparameter sowie das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten keine Schlußfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit der regionalen Tiefenhyperthermie-Applikation.

**Kouloulis V, Nikita KS, Kouvaris JR, Uzungoglu NK, Golematis VC, Papavasiliou CG, Vlahos LJ:**

Cytoreductive surgery combined with intraoperative chemo-hyperthermia and postoperative radiotherapy in the management of advanced pancreatic adenocarcinoma: feasibility aspects and efficiency. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 564-70

Kouloulis et al. (2001) berichten über eine offene klinische Studie, in der 7 Patienten mit nicht resektablen Pankreaskarzinom des Stadiums IV ohne Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasierung mit einer Kombination aus: präoperativer Chemotherapie (5-FU für 96h) zytoreduktiver Chirurgie, einer einmaligen intraoperativen 433 MHz-Hyperthermie (43-45°C bis zu 60 Minuten, simultan zur Gabe von 500mg 5-FU [intraoperative regionale Chemotherapie], 3 invasive Temperaturfühler im Tumor) und postoperativer externer Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger (45Gy, 1,8Gy 5mal wöchentlich), behandelt wurden. 4/7 Patienten hatten eine partielle Remission, 3/7 eine stabile Erkrankung. Eine signifikante Verbesserung des Performance-Status (ECOG Performance Status von 2,1±0,4 zu 0,4±0,5), sowie eine signifikante Verbesserung der Schmerzen (Scott-Huskisson-Scala von 4±1 zu 0,57±0,78) und eine Erhöhung des BMI (von 18,08±1,49 zu 22,14±0,81) werden berichtet. Die Erhebung dieser Parameter erfolgte unmittelbar vor Behandlungsbeginn und 2 Monate nach Beendigung der Therapie. Das mediane Gesamtüberleben betrug 18,5±1,8 Monate. Alle Patienten verstarben an Leber-Metastasen, aber es wurde keine Obstruktion beobachtet.

Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung sowie die geringe Fallzahl gestatten keine Schlußfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit der regionalen Tiefenhyperthermie-Applikation.

## **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurde eine aktuelle Studie einer Kurzauswertung zugeführt.

**Kouloulis VE, Nikita KS, Kouvaris JR, Golematis BC, Uzunoglu NK, Mystakidou K, Vlahos LJ.**

Intraoperative hyperthermia and chemoradiotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002; 11 (2): 100-7.

Kouloulis et al. (2002) berichten über eine Phase-I/II-Studie, in die 10 Patienten mit nicht resektablen Adenokarzinomen des Pankreas eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten eine Kombination aus präoperativer Chemotherapie mit 5-FU, „bypass“ Chirurgie, intraoperativer Hyperthermie (433MHz-Applikator, Dauer: 60min,

Zieltemperatur: 43-45°C, simultan zur intraoperativen regionalen Chemotherapie [500mg 5-FU], postoperativer externer Bestrahlung (Dosis: 45Gy in 25 Fraktionen, 5xwöchentlich) mit postoperativer Chemotherapie (5-FU, Doxorubicin und Cisplatin). Das mediane Gesamtüberleben betrug 11 Monate (SD 2 Monate). Die Lebensqualität, die vor und 1 Monat nach dem Eingriff anhand verschiedener Scores ermittelt wurde, erhöhte sich signifikant. Zudem kam zu einer Reduktion des mittleren Schmerzniveaus nach Scott-Huskinsson von  $3,2\pm 1,4$  zu  $0,6\pm 0,8$ . Die Ergebnisparameter können jedoch nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und die geringe Fallzahl gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

### **HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Pankreaskarzinom erwähnen, wurden nicht identifiziert.

### **Leitlinien**

In verschiedenen deutschen und internationalen Leitlinien zu Behandlungsverfahren bei Pankreas-Tumoren aus den Jahren 1999 bis 2003 werden Hyperthermie-Behandlungsverfahren nicht erwähnt:

#### **Deutschland:**

##### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.**

Exokrines Pankreaskarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002

##### **Tumorzentrum Berlin.**

Interdisziplinäre Leitlinie Pankreaskarzinom - Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie.  
Leitlinien aus der Schriftenreihe des Tumorzentrum Berlin. 2002.

AWMF-Leitlinien: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie: Exokrines Pankreaskarzinom. Dt. Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002

Interdisziplinäre Leitlinie Pankreaskarzinom – Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Schriftenreihe des Tumor Zentrums Berlin, Stand: März 2002

#### **International:**

##### **BC Cancer Agency.**

Cancer management guidelines - Gastrointestinal Cancer. <http://www.cancercare.on.ca/> , Zugriff am 25.06.2004

##### **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).**

Use of Gemcitabine in the Treatment of Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. Hamilton: PEBC. 2003

##### **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).**

The Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. Hamilton: PEBC. 2004

##### **American Gastroenterological Association.**

American gastroenterological association medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology 1999; 117 (6): 1463-84

## Stellungnahmen

Unter den eingegangenen fünf Stellungnahmen wird die Indikation maligne Pankreastumoren in zwei Stellungnahmen erwähnt, jedoch ohne Verweis auf Therapiestudien bzw. Literaturangaben.

Die Stellungnahme der IAH erwähnt die Indikation bei der Ganzkörper-Hyperthermie und der lokoregionalen Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie (Modellvorhaben nach § 26 Bundespflegegesetzverordnung).

In der Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. wird die Indikation auch bei lokoregionaler Hyperthermie genannt.

### 8.13.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Maligne Pankreastumoren

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei malignen Pankreastumoren**

Bei malignen Pankreastumoren ist der klinische Stellenwert der Hyperthermie im Vergleich zu Standardtherapien, wie Operation, ggf. Radiotherapie oder palliativer Chemotherapie noch unklar.

Die bisher vorliegenden Studien konnten keinen Nachweis des therapeutischen Nutzens alleiniger oder begleitender Hyperthermie erbringen. Auch zur Verträglichkeit bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermie-Verfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen getroffen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung bei malignen Pankreastumoren sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## **8.14 Indikation Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)**

### **8.14.1 Hintergrund**

#### **Vorbemerkung**

Vorausgeschickt sei, dass die Indikation „Malignes Melanom“ ausdrücklich nicht das maligne Melanom des Auges mit einschließt. Hierbei handelt es sich zwar nicht histologisch, jedoch klinisch um eine eigenständige Erkrankung, die von den übrigen Melanomen getrennt betrachtet werden muss. Daten zu anderen extrakutanen Lokalisationen existieren nicht. Unsere Ausführungen beschäftigen sich daher nur mit dem malignen Melanom der Haut.

#### **Epidemiologie**

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der von Pigmentzellen der Haut, sogenannten Melanozyten, ausgeht. Diese sitzen in den basalen Schichten der Epidermis und verursachen über 90% der Melanome. Melanome können aber auch von Dermis, Schleimhäuten, Leptomeningen, Uvea, Retina, Cochlea, vestibulären Labyrinth des inneren Ohres sowie dem Gastrointestinaltrakt ausgehen. Die Melanome der Haut sind bei Männern und Frauen an verschiedenen Körperstellen unterschiedlich häufig. Während bei Männern mehr als die Hälfte aller Melanome am Körperstamm auftreten und nur etwa  $\frac{1}{4}$  im Bereich der Extremitäten, ist dieses Verhältnis bei Frauen genau anders herum:  $\frac{1}{4}$  im Bereich des Körperstamms, die Hälfte im Bereich von Armen und Beinen. Kopf (ca.  $\frac{1}{6}$ ) und Füße (ca. 5%), sind hingegen etwa gleich häufig bei Männern und Frauen betroffen.

Es ist ein in Deutschland bekanntes Phänomen, dass keine exakten Angaben zur Häufigkeit der Erkrankung gemacht werden können, da ein funktionierendes klinisches Krebsregister bis heute nicht flächendeckend eingeführt ist. Die Registerdaten aus dem Saarland berichten von hochgerechnet ca. 6.800 Neuerkrankungen pro Jahr, die Daten des Tumorregisters in München sagen hingegen etwa doppelt so hohe Inzidenzraten von ca. 11.300 Neuerkrankungen pro Jahr voraus. Berücksichtigt man, dass die Wahrscheinlichkeit, an der Erkrankung zu versterben, orientierend mit ca. 20 Prozent angesetzt werden kann, so geht aus der Anzahl der Sterbefälle in Deutschland im Jahr 1997 (2.081) hervor, dass dabei die höhere Schätzung eher zutreffend sein dürfte.

Melanome machen ungefähr 2 Prozent aller Tumorerkrankungen aus, das Lebenszeitrisiko, ein Melanom zu erleiden, beträgt kumulativ 1,5 Prozent, das Lebenszeitrisiko, an einer Melanomerkkrankung zu versterben, ca. 0,3 Prozent. Auch wenn Melanome in jüngerer Zeit häufiger diagnostiziert werden, kann insgesamt noch kein wirklich eindeutiger und gesicherter Trend in der langjährigen Zeitreihe festgestellt werden. In Zahlen beträgt die Inzidenz zwischen 8,5 und 14,4 Neuerkrankungen pro 100.000/Jahr. Die Geschlechtsdisposition ist eine annähernde Gleichverteilung.

Ätiologisch verantwortlich für die Entstehung von Melanomen scheinen hauptsächlich drei wesentliche Faktoren zu sein: UV-Exposition, immunsuppressive Therapie bzw. immunsuppressiv wirksame Erkrankung und insbesondere auch genetische Disposition. Eine hohe Zahl normaler Nävi (>100 vs. < 10, relatives Risiko 7,6), atypische Nävi (>5,5 vs. 0, relatives Risiko 6,1), aktinische Lentiginen („viele“ vs. 0, relatives Risiko 3,4), Haarfarbe (rot vs. braun/schwarz, relatives Risiko 3,5), Hauttyp (I + II vs. III und IV, relatives Risiko 1,4) und familiäre Belastung sind sämtlich als Risikofaktoren identifiziert. Insbesondere die familiäre Belastung kann ein für das individuelle Schicksal ausschlaggebender Faktor sein. So ist bei Vorhandensein familiärer dysplastischer Nävi und zusätzlich mehreren Familienmitgliedern mit manifester Melanomerkrankung das eigene Risiko, ein Melanom zu entwickeln, annähernd 100%.

Die Altersverteilung zeigt ein Maximum im 6. Lebensjahrzehnt, das mediane Erkrankungsalters beträgt bei Männern und Frauen ca. 53-54 Jahre. Auffallend ist jedoch eine für Tumorerkrankungen eher ungewöhnlich flache Verteilungskurve, die dazu führt, dass signifikante Anteile der Tumorerkrankten ungewöhnlich jung sind. Mehr als 10% aller an Melanom neu Erkrankten ist bei Diagnosezeitpunkt jünger als 32 Jahre.

## Histopathologie

Histologisch werden vier Haupttypen unterschieden:

- das superfiziell spreitende Melanom (SSM)
- das noduläre Melanom (NM)
- das akrolentiginöse Melanom (ALM) sowie
- das Lentigo-maligna-Melanom (LMM)

Daneben existieren Sonderformen, wie das amelanotische, spindelzellige, desmoplastische oder nävoide Melanom sowie Melanome in einem Riesennävus. Der wichtigste histologische Prognoseparameter ist die Tumordicke nach Breslow: Dafür wird am Schnittpräparat mittels eines Messokular in vertikaler Richtung (Winkel von 90°) die Entfernung vom Stratum granulosum bis zur am tiefsten gelegenen Tumorzelle gemessen. Es müssen zahlreiche Schnittstufen untersucht werden.

Die Risikogruppen unterteilen sich folgendermaßen: <0,75mm, <1,5mm, <3,0mm, <4,0mm, >4,0mm.

Gegenüber der Breslow-Dicke zurück tritt hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der Clark-Level. Er untersucht die Eindringtiefe des Tumors nicht nach absoluter Dicke, sondern im Bezug auf definierte Hautschichten. Der Clark-Level

- |            |   |
|------------|---|
| <b>I</b>   | bedeutet Tumorzellen innerhalb der Epidermis (Melanoma in situ) |
| <b>II</b>  | Tumorzellen im oberen Stratum papillare                         |
| <b>III</b> | Tumorzellen füllen das Stratum papillare völlig aus             |
| <b>IV</b>  | Tumorzellen reichen in das Stratum reticulare                   |
| <b>V</b>   | Tumorzellen reichen in die Subkutis                             |



## Stadieneinteilung

Hinsichtlich der Stadieneinteilung gibt es konkurrierende Systeme, die vielfältig nebeneinander verwandt werden, so dass hier eine ausgesprochene Verwechslungsgefahr besteht. Die elaborierten Systeme der UICC und AJCC werden in der Praxis relativ selten angewandt.

Tabelle 36 TNM-Klassifikation nach UICC

### **pT Primärtumor\***

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Primärtumor
pT0	Melanoma in situ (Clark-Level I)
pT1	Tumordicke <0,75mm und Clark-Level II
pT2	Tumordicke 0,76-1,5mm und/oder Clark-Level III
pT3a	Tumordicke 1,51-3,0mm und/oder Clark-Level IV
pT3b	Tumordicke 3,01-4,0mm und/oder Clark-Level IV
pT4a	Tumordicke >4,0mm und/oder Clark-Level V
pT4b	Satelliten innerhalb von 2cm vom Primärtumor

\* Bei Diskrepanzen Tumordicke / Clark-Level: pT-Kategorie nach ungünstigerem Befund.

### **N Regionäre Lymphknoten**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) 3cm oder weniger in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten
N2	Metastase(n) mehr als 3cm in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten und/oder In-transit-Metastasen*
N2a	Metastase(n) mehr als 3cm in größter Ausdehnung
N2b	In-transit-Metastase(n)
N2c	Metastase(n) mehr als 3cm in größter Ausdehnung und In-transit-Metastase(n)

### **M Fernmetastasen**

MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären LK
M1b	Viszerale Metastasen

## Stadiengruppierung

Tabelle 37 Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium I	pT1, pT2	N0	M0
Stadium II	pT3	N0	M0
Stadium III	pT4	N0	M0
	jedes pT	N1, N2	M0
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M1

Im praktischen Alltag hat sich daher eine deutlich vereinfachte Stadieneinteilung durchgesetzt, die in Deutschland einem Vorschlag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft entspricht. Sie übernimmt als wesentlichen Faktor die Breslow-Dicke, wobei sie die Risikogruppe >1,5 bis 4,0mm in einem Stadium zusammenfasst. Die Stadien I-II sind lokalisierten Stadien verschiedener Dicke vorbehalten, Satelliten- und/oder In-Transit-Metastasen sowie Metastasen in regionären Lymphknoten entsprechen einem Stadium III, das Stadium IV bedeutet darüber hinausgehende Fernmetastasen. Die genaue Stadieneinteilung entnehmen sie bitte der nachfolgenden Tabelle:

Tabelle 38 Stadieneinteilung des Malignen Melanoms (*nach Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 1994*)

Stadium Ia:	Dicke des Primärtumors <0,75mm
Stadium Ib:	Dicke des Primärtumors 0,76-1,5mm
Stadium IIa:	Dicke des Primärtumors 1,51-4,0mm
Stadium IIb:	Dicke des Primärtumors >4,0mm
Stadium IIIa:	Satelliten- und/oder In-Transit-Metastasen
Stadium IIIb:	Metastasen in den regionären Lymphknoten
Stadium IV:	Fernmetastasen

Eine international gebräuchliche Modifikation, die insbesondere hinsichtlich der isolierten Extremitätenperfusion von Relevanz ist, ist die Modifikation nach **M.D. Anderson** (Houston, Texas, USA). Hier wird neben den Stadien IIIa und IIIb ein Stadium IIIab oder auch IIIc eingeführt, bei dem sowohl Satelliten – und/oder In-Transit-Metastasen als auch gleichzeitig Metastasen in regionären Lymphknoten vorliegen.

Die prognostische Relevanz der Tumordicke nach Breslow ist eindeutig gesichert. Ebenso gesichert ist, bei einer Tumordicke unterhalb von 1,5mm ein Niedrigrisiko-Tumor anzunehmen, da die 10 Jahres-Überlebensrate hier mehr als 80% beträgt. Bei einer Tumordicke von mehr als 1,5mm hingegen sinkt die 10-Jahres-

Überlebensrate unter 60%, um bei Tumordicken von mehr als 4,0mm bis unter 40% zu sinken. Damit ist eine Tumordicke von mehr als 4,0mm prognostisch etwa gleich schlecht einzuordnen wie eine lokoregionäre Metastasierung.

### **Klinische Symptomatik**

Melanome als ganz überwiegend pigmentierte Tumore der Haut sind der direkten Inspektion zugänglich. Damit ist das wesentliche Symptom das Auftreten optisch veränderter Areale der Körperoberfläche. Damit ist das Melanom aber auch der Selbstuntersuchung zugänglich. Es sind Aufklärungsprojekte sowohl für die in der Primärversorgung tätigen Ärzte, die die Mehrzahl aller Melanomdiagnosen stellen, als auch für die Bevölkerung selbst initiiert worden. Bewährt hat sich dabei sowohl für Fachleute als auch für Laien die Anwendung der sogenannten „ABCDE-Regel“. Diese hebt auf die Aspekte der Asymmetrie, Begrenzung, Farbe, Durchmesser und Erhabenheit einer Läsion ab. Dabei ist auf folgendes zu achten:

<b>Asymmetrie</b>	Das Pigment hat eine asymmetrische, nicht runde oder ovale Form.
<b>Begrenzung</b>	Die Begrenzung des Pigmentmals ist unscharf und verwaschen.
<b>Color</b>	Man findet mehrere Farbtöne wie braun, grau, schwarz, rot und blau.
<b>Durchmesser</b>	Das Pigmentmal ist größer als 5mm oder in letzter Zeit gewachsen.
<b>Erhabenheit</b>	Man kann das Mal deutlich tasten.

Zusätzlich sind weitere Faktoren wie Brennen, Jucken oder Blutung oder auch das Auftreten einer Ulzeration verdächtige Symptome.

### **Diagnostik**

Die Diagnostik besteht aus klinischer Untersuchung inklusive Auflichtmikroskopie sowie beim geringsten Verdacht der Durchführung einer großzügigen Exzisions-Biopsie.

Angesichts der relativ geringen Invasivität dieser Maßnahme und unter Berücksichtigung der deletären Konsequenzen einer versäumten Diagnose ist hier falsche Zurückhaltung absolut fehl am Platz. Weitere Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik sind erst nach Diagnosesicherung erforderlich. Dabei müssen unabhängige Zweitmelanome oder weitere potentielle Melanomvorläuferläsionen der Körperoberfläche klinisch ausgeschlossen werden. Einige wenige Laborwerte (BSG, Blutbild, LDH, alkalische Phosphatase und Leberenzyme) ergänzen diese Befunde. An bildgebender Diagnostik sind routinemäßig die Lymphknoten-sonographie sowie die Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen und die Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Retroperitoneum zu empfehlen. Bei Hochrisiko-Melanomen, also dickeren

Melanomen mit mehr als 1,5mm Tumordicke, werden zusätzlich Schädel-MRT und Sklettszintigraphie empfohlen.

### Therapieoptionen

Die Therapie des malignen Melanoms in lokalisierten Stadien ist chirurgisch. Es dominiert die Exzision mit einem Sicherheitsabstand in Abhängigkeit von der Tumordicke, der Sicherheitsabstand darf 1cm bis 1mm Tumordicke betragen, darüber hinaus 2cm, ab 4mm Tumordicke 3cm. Bei metastasierten Stadien (III und IV nach den Kriterien der DDG) wird die Entfernung aller Filiae im Gesunden angestrebt. Ggf. kommt eine Lymphadenektomie in Betracht, eventuell auch die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion. Die Strahlentherapie als lokoregionales Therapieverfahren kommt primär nur dann zum Einsatz, wenn Inoperabilität besteht, eine R2-Resektion erfolgte oder mit unzureichendem Sicherheitsabstand operiert werden musste. In der *palliativen Situation* wird die Strahlentherapie individuell nach klinischer Symptomatik und Problematik eingesetzt.

Eine Besonderheit des Melanoms ist, das in der systemischen Therapie der Stellenwert einer *Chemotherapie* bis heute definitiv als nicht gesichert angesehen werden kann. Die *adjuvante* Therapie im Stadium IIa/b nach den Kriterien der DDG mit hochdosierten Interferon-alpha hingegen führt zu einer gesicherten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens - nicht aber des Gesamtüberlebens -, zeigt aber aufgrund der empfohlenen Dosen von 10-20Mio IE/m<sup>2</sup>/Tag so erhebliche Nebenwirkungen, dass diese Therapie sicher nicht für die Mehrzahl der Patienten in Frage kommt. Sie ist aber ebenso zugelassen wie die adjuvante Niedrigdosis-Interferon-Therapie im Stadium III, für die ebenfalls eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens nachgewiesen ist.

Bei *Fernmetastasen* oder *in der Rezidivtherapie* kommt ebenfalls die Chirurgie, wo möglich, zum Einsatz. Die Chemotherapie wird in der Routineversorgung bevorzugt als Monotherapie mit DTIC durchgeführt. Die Ansprechraten betragen in Phase-II-Studien ca. 20%, in randomisierten Studien nur ca. 12%. Es werden nur sehr wenige Vollremissionen erzielt, ein Einfluss auf das Überleben ist nicht belegt. Temozolomid zeigt dieselben klinischen Ansprechraten, der Stellenwert des Temozolomid als Medikament zur Behandlung von Hirnmanifestationen von Melanomen bleibt nach wie vor zu klären. Die Polychemotherapie zeigt möglicherweise höhere Ansprechraten, hat aber auch eine höhere Toxizität zur Folge. Ein Einfluss auf das Überleben ist auch für die Polychemotherapie nicht belegt, sodass auch diese vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden sollte. Dasselbe gilt für Kombinationen von Chemotherapie mit Immuntherapien, wie z.B. Interferon-alpha, Interferon-gamma und/oder IL-2. Es handelt sich keineswegs um Standardtherapien, auch diese Therapien sollen im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Dies gilt schließlich auch für reine Immuntherapien, für die verschiedenste Ansätze erprobt werden. Das maligne Melanom ist ein Tumor, der – zusammen mit dem Nierenzell-Karzinom – zu den Tumorentitäten gehört, bei denen ein dominierender immunologischer Einfluss gesichert ist. Dies wird unter anderem auch durch das gehäufte Auftreten von Melanomen nach immunsuppressiver Therapie oder bei immunsuppressiv wirkenden Erkrankungen gezeigt und gibt Anlass zu begründeter Hoffnung, auf diese Art und Weise einen therapeutischen

Fortschritt zu erzielen. Zum heutigen Zeitpunkt handelt es sich aber ebenfalls noch um experimentelle Therapieformen, die möglichst im Rahmen kontrollierter klinischer Studien geführt werden sollten.

### **Überlebensraten und Prognosefaktoren**

Die 5-Jahres-Überlebensrate von mehr als 4mm dicken Tumoren beträgt etwas über 40%, sie entspricht damit derjenigen lokoregionär metastasierter Tumore. Fernmetastasen haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 15% zur Folge.

Insgesamt sind die derzeit wichtigsten *prognostischen Faktoren* beim primären Melanom:

- die vertikale Tumordicke nach Breslow am histologischen Präparat
- der Invasionslevel nach Clark (insb. die Unterscheidung zwischen Level II und III)
- der histologische Typ (ungünstig: primär noduläre Melanome)
- das Geschlecht (signifikant schlechtere Prognose für Männer)
- die Tumorlokalisation (ungünstigere Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals und behaarten Kopf).

Erfreulich ist, dass offensichtlich die Aufmerksamkeit sowohl der Bevölkerung als auch der Mediziner für die Diagnostik des malignen Melanoms in den letzten Jahrzehnten geschärft werden konnte. Dies ist jedenfalls die wahrscheinlichste Erklärung dafür, dass die Diagnose fortgeschrittener Stadien in den letzten 20 Jahren seltener gestellt werden musste. Waren noch 15% der Erkrankungen von 1977 mit einer Tumordicke von >4,0mm behaftet, musste diese Tumordicke im Zeitraum von 1992-1996 nur noch in 5,9% der Fälle; das heißt etwa in einem Drittel der früheren Häufigkeit gestellt werden. Im selben Zeitraum stieg die Häufigkeit prognostisch günstiger Stadien (Tumordicke <1,5mm von 50% auf ca. 75%). Damit einher geht notwendigerweise ein signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit.

### **Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen**

#### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Eds.).**

Malignes Melanom der Haut. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie 2002, 3. Aufl. AWMF-Leitlinien Nr. 032/024.

#### **Tumorzentrum München.**

Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 5., überarbeitete Auflage 2000

#### **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Malignes Melanom. Juli 1997

#### **National Cancer Institute.**

Melanoma (PDQ<sup>®</sup>): Treatment. Last modified 9. April 2004

### **8.14.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)**

#### **Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 351 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon sieben Studien einer ausführlichen Auswertung und 20 Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 126 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden sechs Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.21.1).

#### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen Behandlungsverfahren beim malignen Melanomen verglichen worden wäre; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei Malignen Melanomen lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Strahlen- oder Chemotherapie evaluiert.

#### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Ausführliche Einzelauswertungen wurden zu Studien vorrangiger Evidenzstufe (sieben kontrollierte Therapiestudien) mit einem Hyperthermie-Behandlungsverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebogen im Anhang).

#### **Fenn NJ, Horgan K, Johnson RC, Hughes LE, Mansel RE.**

A randomized controlled trial of prophylactic isolated cytotoxic perfusion for poor-prognosis primary melanoma of the lower limb. Eur J Surg Oncol 1997; 23 (1): 6-9

Fenn et. al. 1997 ist eine randomisierte Therapiestudie, die den Stellenwert der prophylaktischen isolierten Extremitätenperfusion (ILP) für primäre Melanome der unteren Extremitäten mit schlechter Prognose zeigen sollte. Eingeschlossen wurden Hochrisikomelanome mit einer Dicke von mehr als 1,7mm, aber ohne Satellitenknoten entsprechend einem Stadium II. Gemeinsame Therapie war Tumorexzision mit einem Sicherheitsabstand von 3cm, ggf. Reexzision. Ein Teil der Patienten erhielt zusätzlich isolierte Extremitätenperfusion innerhalb von 4 Wochen nach Operation. Die Charakteristika der isolierten Extremitätenperfusion waren folgende:

Melphalan 2mg/kg KG, die Dosierung erfolgte fraktioniert zum Zeitpunkt 0, 15 und 30 Minuten. Die Perfusat-Temperatur betrug 40°C, die erste Dosis wurde bei Beginn bei

37°C gegeben. Die Dauer der Perfusion betrug 1 Stunde. Die Vergleichsgruppe erhielt dieselbe Tumorexzision, jedoch keine ILP. Zielparameter waren Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Das Krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben betrug mit ILP ca. 87%, ohne ILP ca. 33%, die Differenz war signifikant ( $p=0,003$ ). Auch das 5-Jahres-Gesamtüberleben war mit 83% mit ILP und 60% ohne ILP signifikant verschieden ( $p=0,04$ ). Probleme der Studie sind die kleine Patientenzahl und die langsame Rekrutierung. Es wurden nur 33 Patienten im Zeitraum von 1987-1992 rekrutiert. Die ursprünglich multizentrische MRC-Studie wurde wegen mangelnder Rekrutierung schließlich als monozentrische Studie der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Cardiff weitergeführt.

Die Daten unterstützen zwar prinzipiell die Anwendung der adjuvanten isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion bei Hochrisikomelanomen der unteren Extremität, dennoch ist diese Studie, obwohl ursprünglich sehr gut angelegt, mit einer Rekrutierung von nur 6 Patienten pro Jahr als gescheitert anzusehen. Im Hinblick auf den ursprünglichen multizentrischen Ansatz ist das Fehlen von Angaben zur Fallzahlplanung und den ihr zugrundeliegenden Annahmen kritisch zu bewerten. Die Ergebnisse sind angesichts der Größe der Kollektive nur sehr vorsichtig zu interpretieren. Das Ergebnis steht darüber hinaus im Widerspruch zu den Daten von Koops (es ist allerdings in Übereinstimmung mit den Daten von Ghussen).

Die Studie ist daher - insbesondere auch im Kontext der anderen randomisierten Studien - als alleiniger Wirksamkeitsbeleg nicht geeignet.

**Ghussen F, Nagel K, Groth W, Muller JM, Stutzer H.**

A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1984; 200 (6): 764-8

Ghussen berichtet 1984 erstmals über eine randomisierte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit einer zusätzlichen postoperativen regionalen zytostatischen Perfusion der Extremitäten bei Patienten mit malignem Melanom. Geprüft wurde die weite Resektion und regionale Lymphknotendissektion, gefolgt von hyperthermer isolierter Extremitätenperfusion mit Melphalan. Es wurde heparinisiertes Vollblut als Perfusat verwendet, der Fluss betrug 250-400ml/min im Bereich der oberen Extremitäten bzw. 350-600ml/min im Bereich der unteren Extremitäten. Die Perfusat-Temperatur betrug 42,5°C, die Extremitätentemperatur sollte mittels invasivem Monitoring bei 42°C gehalten werden. Eine Melphalandosis von 1,0mg/kg KG im Bereich der oberen Extremitäten bzw. 1,5mg/kg KG im Bereich der unteren Extremität wurde angestrebt. Die Melphalangabe erfolgte nicht als Bolus, sondern in 4 Fraktionen zu dem Zeitpunkt 0, 15, 30 und 45 Minuten während der 1-stündigen Perfusion. Leckmessung erfolgte mittels einer Indikatorverdünnungsmethode (Evans-Blau). Die Vergleichsgruppe erhielt dieselbe weite Resektion und regionale Lymphknotendissektion, jedoch keine Extremitätenperfusion. Primäres Zielkriterium war das krankheitsfreie Überleben. Im Zeitraum vom 1.10.1980 bis März 1983 wurden 115 Patienten eingeschlossen, von denen 107 auswertbar waren. 8 Patienten wurden postoperativ ausgeschlossen, da sie den Einschlusskriterien nicht genügten. 37 Patienten befanden sich im Stadium I, weitere 37 Patienten im Stadium II, 33 Patienten schließlich im Stadium III, davon 4 im Stadium IIIa, 9 im Stadium IIIb und 20 im Stadium IIIc. Die Studie wurde nach Erreichen der Abbruchkriterien nach einer geplanten Zwischenauswertung wegen klarer Überlegenheit des Verum-Arms

abgebrochen. Sie wurde jedoch weiter nachbeobachtet bis ein 5-Jahres-Zeitraum verstrichen war.

Fazit der Autoren: Die Ergebnisse zeigen den Benefit der zusätzlichen hyperthermen zytostatischen Perfusion, die Patienten werden aber weiter nachbeobachtet.

Fazit des Unterausschusses: Siehe Bewertung der abschließenden Publikation Ghussen et al. 1989

**Ghussen F, Kruger I, Smalley RV, Groth W.**

Hyperthermic perfusion with chemotherapy for melanoma of the extremities. World J Surg 1989; 13 (5): 598-602

Die hier jetzt berichteten Daten entstammen aus der Publikation von Ghussen aus 1989, in dieser Publikation wird die Studie von Ghussen et al., 1984 endgültig mit den reifen Daten abschließend berichtet. Die Randomisation war erfolgreich, es konnte keine Differenz der relevanten klinischen Parameter Alter, Geschlecht, Lokalisation, Breslow-Dicke oder MD-Anderson-Stadium zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben betrug im Gesamtkollektiv 87,5% mit Perfusion vs. 50% ohne Perfusion ( $p < 0,0001$ ). Eine ungeplante Subgruppenanalyse zeigte, dass bei mehr als 3 mm Tumordicke das 5-Jahres-Überleben in der Perfusionsgruppe 85%, in der Gruppe ohne Perfusion 50% betrug ( $p < 0,0001$ ). Bei weniger als 3mm Tumordicke war das Verhältnis 90% vs. 60%, ( $p < 0,0001$ ). Das 5-Jahres-Gesamt-Überleben am Gesamtkollektiv war 90% mit Perfusion und 60% ohne Perfusion ( $p < 0,0001$ ). Eine weitere Analyse zeigte, dass die Ergebnisse im Stadium III am eindeutigsten waren, im Stadium II ebenfalls noch signifikante Unterschiede zeigten, im Stadium I hingegen mit einem p-Wert von 0,09 keine Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven gesehen werden konnten. Obwohl Mängel bei der Darstellung angemerkt werden müssen, insbesondere hinsichtlich Art und Ablauf der Randomisation, kann dem Fazit der Autoren zugestimmt werden, dass die Ergebnisse klar den Benefit der zusätzlichen hyperthermen zytostatischen Perfusion zeigen. Die Arbeit ist als Wirksamkeitsnachweis für die adjuvante ILP bei Hochrisikomelanomen der Extremitäten anzusehen, da ein klarer Vorteil des krankheitsfreien Überlebens und auch des Gesamtüberlebens für die MD-Anderson-Stadien II und III demonstriert werden kann, der aufgrund der Größenordnung zweifelsohne auch klinisch relevant ist. Es ergibt sich eine scheinbare Diskrepanz zum negativen Gesamtergebnis der Arbeit von Koops et al. 1998. Diese erklärt sich aus den unterschiedlichen Tumorstadien der eingeschlossenen Patienten. Koops schloss nur Patienten des Stadiums I ein, es wurde kein Vorteil für die ILP für diese Population gesehen. Dies trifft auch für die vorliegende Studie zu.

**Hafström L, Rudenstam CM, Blomquist E, Ingvar C, Jonsson PE, Lagerlof B, Lindholm C, Ringborg U, Westman G, Ostrup L.**

Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group. J Clin Oncol 1991; 9 (12): 2091-4

Hafström legte 1991 ebenfalls eine randomisierte kontrollierte Studie vor, bei der Patienten mit einem Extremitäten-Melanom-Rezidiv oder In-Transit-Metastasen nach chirurgischer Resektion untersucht wurden. 80 Patienten wurden eingeschlossen,



von denen 4 wegen disseminierter Erkrankung und 7 wegen nicht radikaler Operation des Rezidives dann ausgeschlossen wurden. Prüfintervention war radikale Operation (+ Lymphknotendissektion inguinal und iliacal, so bisher noch nicht erfolgt), gefolgt von ILP. Die ILP erfolgte mit einer Perfusat-Temperatur von 41,5–41,8°C, die Gewebetemperatur sollte 41,3°C erreichen. Das Perfusat bestand aus 70ml Dextran 40 und 450ml Vollblut, der Fluss betrug 500-700ml/min. Die Mephaldosis war mit 0,45mg/kg KG im Bereich der oberen Extremität und 0,9mg/kg KG im Bereich der unteren Extremität als Bolusgabe bei Erreichen von 40°C niedriger als in den anderen Studien. Die Vergleichsgruppe erhielt radikale Operation (+ Lymphknotendissektion inguinal und iliacal, soweit bisher noch nicht erfolgt), jedoch keine ILP. Die primären Zielkriterien waren Tumorfrees Überleben und Gesamtüberleben, das mediane Tumorfrees Überleben mit ILP betrug 17 Monate, ohne ILP 10 Monate, die Differenz war signifikant ( $p=0,04$ ). Das mediane Gesamtüberleben war mit ILP 57 Monate, ohne ILP 39 Monate, die Differenz war nicht signifikant ( $p=0,28$ ). Die Autoren stellen fest, dass die regionale hypertherme Perfusion nach Chirurgie rezidivierter Extremitätenmelanome nur in prospektiv kontrollierten Studien durchgeführt werden sollte, bis ihr Stellenwert in mehreren randomisierten Studien belegt ist. Dem Fazit der Autoren ist zuzustimmen. Die Studie leidet insgesamt jedoch an zu kleinen Fallzahlen und an Mängeln der Darstellung, insbesondere bei Randomisation und Concealment, sowie bei der statistischen Planung.

**Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, Eggermont AM, Di Filippo F, Krementz ET, Ruiter D, Lejeune FJ.**

Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998; 16 (9): 2906-12

Die größte randomisierte Studie zur isolierten Extremitätenperfusion wurde von Koops und Mitautoren 1998 vorgelegt. Es handelt sich um eine kooperative Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), der World Health Organization (WHO) und der Southwest Oncology Group (SWOG). Es wurden zwischen 1984 und 1994 852 Patienten randomisiert. Davon waren 832 Patienten auswertbar, 412 davon ohne und 420 mit ILP. Einschlusskriterien war ein Extremitätenmelanom von mehr als 1,5mm Dicke ohne klinischen Hinweis auf Satelliten- oder In-Transit-Metastasen, regionale Lymphknotenmetastasen oder systemische Metastasen. Die Lokalisation musste in den distalen zwei Dritteln der Extremität sein, das Alter zwischen 15 und 75 Jahren betragen. Eine vorangegangene Radio- oder Chemotherapie war ebenso wenig erlaubt wie ein Malignom in der Eigenanamnese. Die Prüfintervention bestand aus einer Exzisionsbiopsie mit einem Abstand von 2–5mm, gefolgt von einer definitiven Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 3cm, wiederum gefolgt von ILP. Die elektive Lymphknotendissektion war optional, jedoch musste ein Zentrum während der Studiendauer bei dem einmal gewählten Vorgehen bleiben. Es wurde eine Mephaldosis von 10mg/l im Bereich der unteren Extremitäten bzw. 13mg/l im Bereich der oberen Extremität verabreicht. Das Medikament wurde als Bolusinjektion zum Zeitpunkt 0 Minuten während der 60 Minuten dauernden Perfusion unter milden

Hyperthermiebedingungen (39-40°C) gegeben. Eine Leckkontrolle erfolgte mit Indikatorverdünnungsmethoden nuklearmedizinisch. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich die operative Therapie. Die Randomisation erfolgte zentral bei der EORTC, stratifiziert nach Zentrum, Geschlecht, Lokalisation, Dicke und Vorliegen einer Ulzeration. Es werden keine konkreten Angaben zur Fallzahlplanung und Powerabschätzung gemacht. Primäre Zielkriterien waren krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Eine signifikante Differenz zu Gunsten eines längeren krankheitsfreien Intervalls zeigte sich nur bei den Patienten, bei denen keine Lymphknotendissektion durchgeführt worden war ( $p=0,011$ ), hier konnte eine signifikante Reduktion der in-transit-Metastasen von 6,6 auf 3,3% und der regionalen Lymphknotenmetastasen von 16,7 auf 12,6% gezeigt werden. Dieser Unterschied war bei den Patienten, bei denen eine Lymphknotendissektion durchgeführt worden war, nicht nachweisbar. Nach Ablauf von 8 Jahren war auch zwischen den beiden Gruppen von Patienten, bei denen keine Lymphknotendissektion durchgeführt worden war, kein Unterschied mehr nachweisbar, die Event-Rate betrug 62% in beiden Armen. Bei Patienten mit elektiver Lymphknotendissektion fand sich keine signifikante Differenz des Krankheitsfreien Überlebens. Es fanden sich darüber hinaus keine Unterschiede bei der Zeit bis zur Metastasierung und keine Unterschiede im Gesamtüberleben, weder im Gesamtkollektiv noch bei der Subgruppenanalyse nach Lymphknotendissektionsstatus. Das Fazit der Autoren war, dass die prophylaktische ILP mit Melphalan nicht als adjunktive Therapie zur Standardchirurgie bei Hochrisikomelanom empfohlen werden kann. Trotz einiger kleinerer Mängel (Darstellung der Randomisation) ist dies eindeutig die wichtigste Studie zu diesem Thema. Der Stellenwert der adjunktiven Therapie im Stadium I ist bis auf weiteres geklärt: Durch ILP kann bei Hochrisikomelanomen der Extremitäten im Stadium I nach MD-Anderson kein zusätzlicher Nutzen im Vergleich zu Standardtherapie (chirurgische Exzision + Lymphknotendissektion) erzielt werden.

**Krementz ET, Sutherland CM, Muchmore JH.**

Isolated hyperthermia chemotherapy perfusion for limb melanoma. Surg Clin N Am 1996; 76 (6): 1313-30

Krementz berichtet in 1996 eine Fallserie, die aufgrund der außerordentlichen Größe ebenfalls einer Langauswertung zugeführt wurde. Es wurden in New Orleans in der Chirurgie der Tulane University zwischen 1957 und 1992 1.088 Patienten mit Melanomen der Extremitäten mittels ILP behandelt, davon 384 im Bereich der oberen Extremitäten und 704 im Bereich der unteren Extremität. Die isolierte Extremitätenperfusion wurde als Adjunkt zur Resektion, präoperativ zum Downstaging, insbesondere bei inoperabler Erkrankung zur Herstellung der Operabilität, und palliativ zum Extremitätenerhalt bei metastasierter Erkrankung angewandt. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse, daher kein prospektiver Prüfplan. Erwähnenswert sind insbesondere die Daten zur regionalen Metastasierung. Im Stadium IIIa wurde ein 10-Jahres-Überleben von 30 und ein 20 Jahres-Überleben von 18% erreicht. Im Stadium IIIb betragen die Raten 39 bzw. 30%, im Stadium IIIa/b 17 bzw. 10%. Insgesamt wurde bei 480 Patienten im Stadium III eine kumulative 10-Jahres-Überlebensrate von 29% und eine kumulative 20-Jahres-Überlebensrate von 21% erreicht. Die Ergebnisse bei den 458 Patienten mit primären Melanomen waren 70% 10-Jahres-Überleben und 56% 20-Jahres-

Überleben. Bei 36 Patienten mit Lokalrezidiven betrug das 20-Jahres-Überleben der 12 Männer 17%, der 24 Frauen 61%. Patienten mit Fernmetastasen zeigten ein 10-Jahres- und 20-Jahres-Überleben von 8%. Die Autoren schließen, dass die regionale Chemotherapie der Extremitäten heute sicher sei. Die Methode erziele regional begrenzt hohe Medikamentenspiegel in umschriebenen Gebieten. Die besten Ergebnisse würden bei Extremitätenmelanomen mit Rezidiven oder In-transit-Metastasen gesehen. Chemotherapie als Adjunkt zur Chirurgie reduziere die Lokalrezidivrate und die Häufigkeit regionärer Lymphknotenmetastasen. Die Überlebensdaten für die adjunktive Perfusion im Stadium I mit Level 5 und Läsionsdicke > als 5mm seien besser als üblicherweise berichtet. Regionale Chemotherapie spiele eine wichtige Rolle bei der Reduktion von Amputation zur Kontrolle von Extremitätenmelanomen. Multiple Extremitätenperfusion könnten das Überleben von Patienten mit Rezidiven weiter verlängern.

Aufgrund der riesigen Zahl und der Erfahrung von fast einem halben Jahrhundert relevante retrospektive Serie ohne Kontrolle. Sie ist isoliert für einen Wirksamkeitsnachweis nicht geeignet. Die Daten sind aber insoweit wertvoll, als sie mit den Ergebnissen der randomisierten Studien konsistent sind, was den Stellenwert der Lymphknotendissektion und das Erreichen von Langzeitüberleben nach lokoregionaler Metastasierung betrifft. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse der randomisierten Studien.

**Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM.**

Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 1996; 12 (1): 3-20

Die Arbeit von Overgaard et al. aus 1996 ist ebenfalls eine Therapiestudie mit einer randomisierten Vergleichsgruppe. Sie überprüft den Stellenwert der adjuvanten Hyperthermie zusätzlich zur Strahlentherapie bei rezidiviertem oder metastasiertem Melanom. Es wurden 70 Patienten mit insgesamt 134 Läsionen randomisiert, wobei die Randomisation auf Läsionsebene und nicht nach Patienten erfolgte. Auswertbar waren schließlich 128 Läsionen bei 68 Patienten. Der Einschluss erfolgte im Zeitraum Januar 1986 bis Mai 1992. Einschlusskriterien waren ein fortgeschrittenes, rezidiviertes oder metastasiertes Melanom (bzw. dessen Läsionen). Es durfte kein Lentigo-Melanom vorliegen. Die Patienten mussten Kandidaten für Radiotherapie sein, eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten haben, eine andere Anti-Tumor-Therapie, insbesondere eine Chemotherapie, war nicht erlaubt. Ebenfalls waren Vorbestrahlungen im Zielvolumen nicht gestattet. Alle Läsionen mussten schließlich technisch mittels Hyperthermie zu behandeln sein. Die Prüfintervention bestand aus einer Radiotherapie von 24-27Gy Dosis gross tumor volume (GTV) in drei Fraktionen à 8 oder 9Gy mit 4 Tagen Intervall zwischen den Fraktionen. Nach jeder Fraktion wurde innerhalb 30 Minuten eine Hyperthermie bis max. 43,0°C über 60 Minuten durchgeführt. Es war Mikrowelle oder Radiofrequenz erlaubt, keine Einschränkung hinsichtlich des Gerätes. Invasive Thermometrie war vorgeschrieben. In der Vergleichsgruppe wurde dieselbe Radiotherapie ohne Hyperthermie durchgeführt. Es handelte sich um eine multizentrische, multinationale, prospektive, randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie. Die Randomisation erfolgte mittels Telefon oder Fax. Jeder Tumor wurde einzeln randomisiert, dabei wurde bei einem Patienten mit

mehren Tumoren immer abwechselnd Hyperthermie bzw. keine Hyperthermie randomisiert (im Sinne eines gepaarten Experimentes), allerdings waren die Beobachtungen damit natürlich nicht unabhängig.

Im Randomisationszeitraum Januar 1986 - Mai 1992 wurden 70 Patienten eingeschlossen, Nachuntersuchungen erfolgten nach 2 und 4 Wochen, dann monatlich für die nächsten drei Monate. Primärer Endpunkt war Lokalkontrolle nach 3 Monaten. Weitere Endpunkte waren Ansprechraten, Überleben sowie akute und Spättoxizität. Die Fallzahlplanung setzte eine 30%ige Verbesserung der Lokalkontrolle von 50% auf 80% voraus. Unter dieser Annahme betrug die notwendige Fallzahl für eine Power von 90% bei einem alpha von 5% 120 auswertbare Läsionen. Die Studie wurde daher so angelegt, dass sie geschlossen wurde, sobald 120 auswertbare Läsionen die 3-Monats-Nachbeobachtungsgrenze erreicht hatten. Die Randomisation gelang und ergab keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Größe, Tiefe, Strahlendosis, Anzahl der Tumoren pro Patient, Lokalisation, Anteile Lokalrezidive und Metastasen, Zeit bis zum Rezidiv, Nachbeobachtungsdauer, Geschlecht und Alter. Die initiale Tumorresponse zeigte eine signifikant höhere Rate von CR in der Kombinationsgruppe (62% vs. 35%,  $p=0,003$ ) und eine insgesamt höhere Rate OR (=CR+PR) von 89% vs. 72%,  $p=0,02$ . Dabei waren in der multivariaten Analyse die Tatsache der Durchführung einer Hyperthermie, der Tumordurchmesser, die Strahlendosis, sowie bei einem der beiden Modelle das Geschlecht signifikante Parameter. Die Lokalkontrollraten nach 2 und 5 Jahren betrugen jeweils 46% in der Kombinationsgruppe und 28% in der Bestrahlungsgruppe, der Unterschied war signifikant ( $p=0,0056$ ). Der Test auf Unabhängigkeit der Ergebnisse mehrerer Tumore eines Patienten ergab, dass eine signifikante Korrelation der Ergebnisse der Lokalkontrolle mit der Behandlungsmodalität auch innerhalb eines Patienten gegeben war ( $p=0,014$ ). Die Lokalkontrolle war signifikant von der Qualität der Hyperthermie abhängig (5-Jahres-Lokalkontrolle 54% [hohe Temperatur erreicht] vs. 36% [keine hohen Temperaturen erreicht] vs. 28% [nur Bestrahlung],  $p=0,029$ ). Es zeigte sich kein Unterschied in den lokalen und späten Toxizitäten.

Die multivariate Analyse des Gesamtüberlebens ergab als signifikante Parameter das Erreichen einer Lokalkontrolle, weibliches Geschlecht und singulären Tumor. Insbesondere betrug das 5-JahresGesamtüberleben bei Erreichen einer Lokalkontrolle 38%, ohne Lokalkontrolle 10% ( $p=0,0025$ ). Die Autoren schließen, dass die Hyperthermie den Effekt der Radiotherapie mit signifikanter Verbesserung der Lokalkontrolle und konsekutivem Überlebensvorteil steigere.

Die Schwäche des Konzeptes liegt in der Randomisation auf Tumorbasis, auch wenn Unabhängigkeit demonstriert werden konnte. Die Daten scheinen zunächst suggestiv für einen Stellenwert der Hyperthermie ergänzend zur Strahlentherapie zu sein. Aufgrund der kleinen Fallzahlen bedürfen die Ergebnisse jedoch einer Bestätigung anhand größerer Fallzahlen mit Randomisation auf Patienten- und nicht auf Läsionenbasis. Die multivariate Analyse des Gesamtüberlebens ist angesichts der Randomisation auf Tumorniveau nicht aussagekräftig, sodass ein Rückschluss auf den Nutzen der Hyperthermie hinsichtlich des Gesamtüberlebens so nicht möglich ist. Die unter dem Gesichtspunkt der palliativen Durchführung der Behandlung relevante Frage, ob die Lebensqualität der Patienten möglicherweise verbessert werden könnte, wird durch die vorliegende Studie ebenfalls nicht bearbeitet.

### Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet. Hierbei handelt es sich um Studien, bei denen fast ausschließlich isolierte hypertherme Extremitätenperfusionsen als Gesamtkonzept untersucht wurden. Bei all diesen Studien war jedoch im Prüfplan keinerlei Vergleichsgruppe bzw. keine adäquate Kontrollbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung zuordenbar, sodass keine dieser Studien aufgrund dieser methodischen Mängel zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen konnte.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei Malignen Melanomen finden sich nachfolgend.

**Bryant PJ, Balderson GA, Mead P, Egerton WS. Bryant PJ, Balderson GA, Mead P, Egerton WS.**  
Hyperthermic isolated limb perfusion for malignant melanoma: response and survival. *World J Surg.* 1995 May-Jun;19(3): 363-8

Bryant et al. (1995) berichten über eine retrospektive Analyse der Patienten eines Zentrums, bei der 85 Patienten mit malignen Melanomen der Extremitäten der Stadien I bis IIIAB mit einer isolierten Extremitätenperfusion behandelt wurden (Melphalan 1.39 mg/kg KG fraktioniert, Dauer im Mittel 81min, Temperatur im Mittel 41.5°C). Das Follow-up betrug im Median 2.65 Jahre (1–27 Jahre). Zu beobachten waren in 20% wesentliche Komplikationen, ein Todesfall und eine Amputation. Die CR betrug 40%, die PR 42%, NC 13%, nicht beurteilbar waren 5% der Patienten. Signifikante prognostische Faktoren für Response waren Stadium und Lymphknotenstatus. Das 5-Jahres-Überleben wird mit 45% angegeben: hier erfolgte eine differenzierte Stadienbetrachtung (Stadium I 80%, Stadium II 75%, Stadium IIIA 44%, Stadium IIIB 56%, Stadium IIIAB 23%). Signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben war das Erreichen einer CR. Insgesamt liegt hiermit ein Erfahrungsbericht vor, der mit den anderen Berichten dieser Art konsistent ist, Angaben zu Toxizitäten macht, jedoch als Wirksamkeitsbeleg mangels Kontrolle nicht geeignet ist.

**Cavaliere R, Cavaliere F, Deraco M, Di Filippo F, Santinami M, Schiratti M, Anza M, Vaglini M.**  
Hyperthermic antilastic perfusion in the treatment of stage IIIA-IIIAB melanoma patients.  
Comparison of two experiences. *Melanoma Res* 1994; 4 (Suppl 1): 5-11

Cavaliere et al. (1994) vergleichen retrospektiv die Erfahrungen zweier Behandlungszentren (Regina Elena National Cancer Institute of Rome und National Tumour Institute of Milan) bei der Behandlung von malignen Melanomen der Extremitäten mit in-transit-Metastasen ± regionale Lymphknotenbeteiligung (Stadium IIIA/IIIB) mit der isolierten Extremitätenperfusion (ILP: Melphalan: 1 mg/kg KG obere Extremität, 1,5mg/kg KG untere Extremität. Ab 1980: 13mg/l Perfusat [ob. Extr.]; 10mg/l Perfusat [unt. Extr.]). Unklar bleibt in der Publikation sowohl, ob zwingend ein Rezidiv vorliegen musste als auch die endgültige Behandlung (alleinige Perfusionstherapie oder auch Operation?). Insgesamt wurden 557 Patienten behandelt (Aufteilung auf Stadien und Zentrum siehe Tabelle):

Stadium	IIIA	IIIB	IIIAB
Rom	65	31	47
Mailand	114	1	101

Zum Vergleich herangezogen wurden nur die mit Melphalan behandelten Patienten, da in Mailand auch andere Protokolle verwendet wurden. Es geht aus der Studie nicht hervor, wodurch sich die Patienten zur Therapie in der Einrichtung qualifizierten. Insbesondere erfolgen keine Angaben zu Vortherapien und ob es sich um eine adjuvante Therapie mit fixer Koppelung an eine Operation handelte. Es finden sich keine Angaben zum Rekrutierungszeitraum. Die Ansprechraten (alle Angaben in Prozent, jeweils Rom/Mailand) betragen bei der CR 44,0/58,5; der PR 40,2/30,4; bei NC 14,2/6,7. Es findet sich eine signifikante Temperaturabhängigkeit mit besseren Ergebnissen beim Erreichen von Temperaturen  $>41,4^{\circ}\text{C}$ . Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen im Stadium IIIA in Rom 53,7%, in Mailand 45,7% und im Stadium IIIAB in Rom 20,7% und in Mailand 32,9%. Die Toxizität wird in beiden Kollektiven außerordentlich übereinstimmend berichtet mit: ~25% Ödem,  $> 10\%$  Erythem, 5–10% tiefe Phlebitis und Verbrennungen,  $<5\%$  periphere Neuropathie, Amputation, Gelenkversteifung, Arterienverschluss, Embolie, Knochenmarkdepression, Arterienruptur. Die interventionsbedingte Letalität betrug in Rom 0% und in Mailand 0,5%. Die Arbeit ist aufgrund des Umfangs des Kollektivs ein interessanter Erfahrungsbericht. Aufgrund der methodischen Limitationen kann jedoch mit dieser Studie kein Wirksamkeitsnachweis des Verfahrens (ILP) an sich postuliert werden. Auch als Vergleich der Behandlungsgüte der beiden Zentren ist diese Studie nicht geeignet.

**Di Filippo F, Anza M, Rossi CR, Cavaliere F, Botti C, Lise M, Garinei R, Giannarelli D, Vasselli S, Zupi G, Cavaliere R.**

The application of hyperthermia in regional chemotherapy. *Semin Surg Oncol* 1998; 14 (3): 215-23

Di Filippo et al. (1998) berichten in einer retrospektiven Analyse eigene Erfahrungen mit isolierter Extremitätenperfusion (ILP: initiale Melphalan-Dosis 0,8mg/kg KG für die obere Extremität, sonst siehe Cavaliere et al. 1994) bei histologisch gesicherten Rezidiv-Melanomen der Extremitäten anhand einer Serie konsekutiver Patienten (n=228) zur Klärung der Bedeutung behandlungs- und tumorassoziierter prognostischer Faktoren für den Therapieerfolg mit Daten einer prospektiv geführten Computer-Datenbank. Insgesamt wurden 211 Patienten (73 Männer, 138 Frauen) in die Studie eingeschlossen, 17 ausgeschlossen (12 Fern-Metastasen bei Einschluss, 5 lost to follow-up). Die Stadienverteilung betrug: II =17 Pat., IIIA = 81 Pat., IIIB =29 Pat., IIIAB =85 Pat. Die Nachbeobachtungsdauer betrug bis zu 13 Jahren (Median 50 Monate). Angegeben werden Daten zu Tumoransprechen, der lokoregionalen Kontrolle, des Gesamt-Überlebens und des krankheitsfreien Überlebens. Die Ansprechraten betragen: CR=46%, PR=40%, NC=24% und PD=0%. Auch hier wird eine Temperatur- und Zytostatika-Dosisabhängigkeit berichtet. Sowohl das Gesamtüberleben als auch das krankheitsfreie Überleben war von dem Erreichen einer CR abhängig (5-13-Jahres-Überlebensraten): Gesamtüberleben mit Erreichen einer CR: ca. 63%/54,1%, ohne Erreichen einer CR: ca. 22%/8,1%. In der Studie wird in einem Absatz über eine weitere Phase-I-Studie unter zusätzlicher Gabe ansteigender Dosen von TNF-alpha zusätzlich zu Melphalan berichtet. 20 Patienten

wurden in diese Studie eingeschlossen (9 St. IIIA, 10 St. IIIAB, 1 St. IV). 14/20 Patienten erreichten eine CR, 4/20 eine PR, 2/20 NC. Im Verlauf traten bei 6/20 Patienten Lokalrezidive auf, pulmonale Metastasen bei 4/20. Das Überleben betrug (nach median 15 Monaten): 14/20 Patienten in CR, 3/20 mit Krankheitszeichen. 3 Patienten verstarben. Es konnte keine Korrelation zwischen TNF-Dosis und Response nachgewiesen werden. Insgesamt handelt es sich um eine rein retrospektive Auswertung ohne Vergleichskollektiv, welche aber zwei Kriterien des Nachweises einer Wirksamkeit erfüllt: Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Temperatur und Ansprechen und Korrelation zwischen Ansprechen und Überleben. Als Nachweis für die Überlegenheit gegenüber bisherigem Standard ist diese Studie aber mangels Vergleich nicht geeignet.

**Eichfeld U, Glaser A, Schneider G, Kraus J, Pauer HJ, Schwarz I.**

Die regionale zytostatische Extremitätenperfusion bei Patienten mit malignem Melanom und Weichteilsarkom--therapeutische Anwendungen und Ergebnisse. Regional cytostatic perfusion of the extremities in patients with malignant melanoma and soft tissue sarcoma-therapeutic applications and results. Zentralblatt fuer Chirurgie 1993; 118 (2): 63-8

Eichfeld et al. 1993 stellen einen retrospektiven Vergleich zweier konsekutiver Serien der chirurgischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg bei isolierter Extremitätenperfusionen (ILP) bei 89 Patienten mit malignem Melanom der Extremitäten dar (palliativ [Stadium IIIA–IV] n=58, adjuvant [Stadium I] n=31 Patienten). Die ILP erfolgte wie bei Cavaliere et al. (1994) beschrieben, mit der Modifikation der Perfusionsdauer, die bei Eichfeld 60–120 Minuten betrug. Insgesamt 29 Patienten (palliativ [Stadium IIIA–IV] n=24, adjuvant [Stadium I] n=5 Patienten) erhielten normotherme Methotrexat-Vincristin-Perfusionen (Dosis: obere Extremität MTX 1.500mg, VCR 1,5mg; untere Extremität MTX 3.000mg, VCR 1,5mg). Weitere 60 Patienten (palliativ [Stadium IIIA–IV] n=34, adjuvant (Stadium I) n=26 Patienten) erhielten hypertherme Melphalan-Perfusionen (Dosis: obere Extremität 1.3 mg/kg KG; untere Extremität 1,5mg/kg KG). 81/89 Patienten mit punktueller einmaliger Intervention, 8/89 Patienten mit Re-Interventionen im Sinne von Zweitperfusionen (2 Zweitperfusionen bei palliativer Situation mit MTX, 6 Zweitperfusionen bei palliativer Situation mit Melphalan). Die Nachbeobachtungsdauer betrug 5 und mehr Jahre. Angabe der prozentualen 5-Jahres-Überlebensraten (keine Angaben zur verwendeten Statistik): Protokoll mit Melphalan - palliative Intention 50%, kurative Intention >50% und beim Protokoll mit Methotrexat/Vincristin - palliative Intention 25%, kurative Intention: 40%. Insgesamt stellt sich die Methotrexat-Vincristin-Perfusion der Melphalanperfusion unterlegen dar. Die Autoren schlussfolgern, dass die regionale zytostatische Extremitätenperfusion eine effektive Behandlungsmaßnahme darstellt. Sie ermögliche, unter palliativer Indikation Amputationen zu vermeiden und erhöhe die Überlebensrate bei adjuvanter Zielsetzung.

Insgesamt handelt es sich um eine relativ kleine retrospektive Serie mit lückenhafter Auswertung, die allenfalls als Untermauerung der Hypothese geeignet ist, dass Melphalan das zu bevorzugende Untersuchungsobjekt für weitere Studien ist. Mit dieser Form der Studie ist kein Wirksamkeitsnachweis möglich.

**Feldman AL, Alexander HR Jr, Bartlett DL, Fraker DL, Libutti SK.**

Management of extremity recurrences after complete responses to isolated limb perfusion in patients with melanoma. *Ann surg Oncol* 1999; 6 (6): 562-7

Feldman et al. (1999) berichten retrospektiv über das Management von Lokalrezidiven der Extremitäten nach einer CR infolge isolierter Extremitätenperfusion (ILP) bei Melanomen. Von 121 Patienten mit einem Melanom der Stadien IIIA oder IIIAB (MD Anderson), die zwischen April 1998 und April 1998 in der Surgery Branch des NCI, Bethesda, USA, mit ILP behandelt wurden, erreichten 72 eine CR. Von diesen 72 Patienten entwickelten 44 Lokalrezidive. Von diesen 44 Patienten wiederum war bei 25 das Lokalrezidiv und nicht die systemische Metastasierung die „first site of failure“. Diese 25 Patienten bilden das Untersuchungskollektiv. Da 3 dieser Patienten eine erneute CR und ein erneutes Lokalrezidiv entwickelten, wurden insgesamt 28 Fälle bei 25 Patienten analysiert. Die Nachbeobachtung betrug zwischen 2,3 und 39 Monaten (Median 11,3 Monate). Primäre Zielkriterien waren die CR-Dauer nach einer Rezidivtherapie und das Überleben nach Rezidivtherapie.

Überleben nach	1	2	3	Jahren:
Reperfusion	100%	100%	100%	(n=6)
Exzision	100%	100%	40%	(n=17)
Systemische Therapie	100%	50%	0%	(n=2)

Rezidive nach ILP treten mit einer Häufigkeit von etwa 35% auf. Die initiale Therapie in dieser Situation sollte eine Exzision sein, diese wird für kleine Tumorumfänge empfohlen, da 92% der Patienten damit erfolgreich versorgt werden konnten. Reperfusionen sollten Patienten mit zunehmender Zahl von Läsionen oder immer kurzfristigerem Auftreten von Rezidiven im Perfusionsvolumen vorbehalten bleiben, systemische Therapien schließlich den Patienten, bei denen die Erkrankung über die Extremität hinaus progredient ist. Insgesamt liegt der Wert dieser Serie von Fallberichten darin, dass demonstriert werden kann, dass eine sinnvolle weitere Therapie auch nach Versagen der ILP möglich ist. Ein Wirksamkeitsnachweis für die ILP an sich – auch für die Reperfusion – ist jedoch aufgrund der kleinen Zahl von nur sechs Reperfusionen und ohne kontrolliertes Design nicht möglich.

**Hajarizadeh H, Mueller CR, Woltering EA, Small K, Fletcher WS.**

Phase I-II trial of hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in the treatment of high risk malignant melanoma of the extremities. *Melanoma Res* 1991; 1 (1): 55-61

Hajarizadeh et al. (1991) berichten über eine retrospektive Fallserie, in die 59 Patienten mit High-risk-Melanomen der Stadien I bis IIIAB (MD Anderson), die mit der isolierten Extremitätenperfusion (ILP) mit Cisplatin in Dosen von 0,75 bis 6,0 mg/kg KG über 1h bei 40°C behandelt wurden, eingeschlossen waren. Die maximal tolerable Dosis betrug für die obere Extremität 3,2mg/kg KG, für die untere Extremität 6,0mg/kg KG. Die Lokalrezidivraten nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 29 Monaten werden mit 12% im Stadium I, 33% im Stadium II und 30% im Stadium III angegeben. Bei 8% der Patienten traten sogenannte „major complications“ auf: jeweils ein(e) Lungenembolie, Kompartmentsyndrom, dialysepflichtiges chronisches Nierenversagen, tiefe Beinvenenthrombose und



jeweils 2 Fälle von Niereninsuffizienz und Gefäßverletzungen. Insgesamt handelt es sich um eine relativ kleine retrospektive Fallserie, die den Schluss einer Wirksamkeit der ILP mit Cisplatin bei akzeptabler Toxizität erlaubt. Der Stellenwert der hyperthermen ILP mit Cisplatin im Vergleich zum Standard Melphalan ist jedoch so nicht geklärt und bedarf weiterer prospektiver kontrollierter Prüfung.

**Huber R, Kruger I, Kuper K, Huber PM, Pichlmaier H.**

Isolated hyperthermic perfusion with mitoxantrone or melphalan in malignant melanoma of the limb. *American Journal of Surgery* 1995; 170 (4): 345-52

Huber et al. (1995) stellen die Behandlungsergebnisse des Department of Surgery, University Hospital of Cologne, Germany, mittels isolierter Extremitätenperfusion (ILP) bei fortgeschrittenen Melanomen der Extremitäten im Sinne einer matched-pair-Analyse bei 48 Patienten aus dem Zeitraum 3/1988 bis 12/1989 aus einer Mitoxantron-Perfusions-Phase-I-Studie (ILP mit einer Mitoxantron-Dosis von 14 mg/m<sup>2</sup>) dar. Aus einem Kollektiv von 266 Patienten aus dem vorangegangenen Zeitraum 1/1979–3/1988 wurden dieser Gruppe Match-Partner zugeordnet (Behandlung hier: ILP mit einer Melphalan-Dosis von 1,5mg/kg KG [Arm: 1,0mg/kg KG]). Match-Kriterien waren das Alter ( $\pm 6$  Jahre), Geschlecht, Tumorlokalisierung (Hand, Unterarm, Oberarm, Fuß, Unterschenkel, Oberschenkel) und die Tumorklassifikation (MD-Anderson-Stadium, UICC/TNM 1987 – Stadium). Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Median 655 Tage. Signifikante Differenzen zwischen Mitoxantrone und Melphalan fanden sich bei der Nebenwirkungsrate: verzögerte Heilung (28% vs. 10%), Knochenmarkdepression (79% vs. 15%), während bei Gesamtüberleben, Metastasierung, Lymphfisteln, Nervenläsionen, tiefen Venenthrombosen, Fieber, Transfusionsbedürftigkeit und Leberfunktion keine Differenzen zu verzeichnen sind. Die Autoren schlussfolgern, dass lokale und systemische Toxizitäten bei Mitoxantrone höher zu sein scheinen, bei gleicher Überlebensrate. Die Daten ließen eine randomisierte Phase-II-Studie mit einer ausreichenden Patientenzahl sinnvoll erscheinen. Kommentar der Herausgeber: „Dieser Bericht von einer der renommiertesten Chirurgischen Kliniken Europas unterstreicht den fortdauernden Wert der ILP mit Melphalan für Extremitätenmelanome, die dick oder rezidiert sind. Dieses Konzept, das nur sehr langsam allgemein akzeptiert wurde, ist von größerem Wert als die demonstrierte Toxizität von Mitoxantrone.“ Insgesamt ist die vorliegende Arbeit nicht geeignet, die Hypothese einer überlegenen Wirksamkeit von Mitoxantrone zu unterstützen. Wir neigen der Bewertung der Herausgeber der Publikation zu, dass der von den Autoren geforderte Vergleich jedenfalls auf Grundlage dieser Daten entbehrlich ist und Melphalan weiter als Standard angesehen werden sollte. Aus vorliegender Studie ist jedoch kein Wirksamkeitsnachweis für die ILP an sich zu generieren.

**Klaase JM, Kroon BB, Eggermont AM, van Geel AN, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Lienard D, Lejeune FJ, Berkel R, Franklin HR.**

A retrospective comparative study evaluating the results of mild hyperthermic versus controlled normothermic perfusion for recurrent melanoma of the extremities. *Eur j Cancer* 1995; 31A (1): 58-63

Klaase et al., 1995 berichten über einen retrospektiven Vergleich zweier Therapiekonzepte an zwei verschiedenen Therapiezentren, bei der Behandlung von

Rezidivmelanomen der Extremitäten. In der Gruppe 1 (n=166) wurde eine isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit Melphalan, 10mg/l bzw. 13mg/l untere/obere Extremität unter normothermen Bedingungen durchgeführt. In der Gruppe 2 (n=218) wurde die ILP mit Melphalan 1,0–1,5mg/kg KG bzw. 0,5–0,7mg/kg KG untere/obere Extremität + Actinomycin D 0,014mg/kg KG (UE) bzw. 0,006mg/kg KG (OE) unter zusätzlicher milder Hyperthermie (39-40°C) angewandt. In beide Gruppen wurden nur Patienten eingeschlossen, die vor oder während der Perfusion lokal exzidiert werden konnten. Weder das Intervall bis zum Lokalrezidiv noch das Überleben waren in den Gruppen unterschiedlich. Signifikante prognostische Faktoren für das Intervall bis zum Lokalrezidiv waren vielmehr das Stadium, die Anzahl vorangegangener Rezidive, die Breslow-Dicke, die Zeit seit Erstdiagnose und der Lymphknotenstatus. Vorliegende Daten geben keinen Hinweis auf einen zusätzlichen Stellenwert einer milden Hyperthermie. Der Stellenwert der hyperthermen ILP Vergleich zum normothermen ILP ist jedoch so nicht endgültig geklärt und bedarf weiterer prospektiver kontrollierter Prüfung.

**Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ.**

High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10 (1): 52-60

Lienard et al. (1992) berichten über eine prospektive Phase-I/II-Studie, bei der 19 Patienten mit malignen Melanomen der Extremitäten im Stadium IIIA oder IIIAB (multiple progrediente in-transit-Metastasen) mit der isolierten Extremitätenperfusion (ILP mit Melphalan 10mg/l bzw. 13mg/l untere/obere Extremität, Interferon gamma [1,5x10<sup>6</sup> IU Bolus] und Tumor-Nekrose-Faktor alpha [2–4mg Bolus]; Dauer 90 Minuten; Temperatur 40.0–40.5°C) behandelt wurden. Die Patienten waren teilweise ILP-vorbehandelt (12/23). Zur Toxizität finden sich folgende Angaben: eine schwere Hypotension mit Tachykardie und passagerer Oligurie und eine mäßige Hypotonie über 4h mit nachfolgendem schweren akuten reversiblen Nierenversagen. Ein komplettes Ansprechen (CR) konnte bei 18 von 19 Patienten erreicht werden. Ein weiterer Patient erreichte ein teilweises Ansprechen (PR). Die Nachbeobachtung variierte zwischen 2 und 29 Monaten. Insgesamt werden in dieser Studie sehr gute Ansprechraten bei intensiv (u.a. Melphalan-ILP) vorbehandelten Patienten bei geringer Toxizität berichtet. Aufgrund dieser Daten wurde eine multizentrische randomisierte Studie eingeleitet (siehe Lienard et al. 1999).

**Lienard D, Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Kroon B, Towse G, Hiemstra S, Schmitz P, Clarke J, Steinmann G, Rosenkaimer F, Lejeune FJ.**

Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment for intransit melanoma metastases: a multicentre randomized Phase II study. *Melanoma research* 1999; Vol. 9: 491-502

Lienard et al. berichten 1999 über eine randomisierte multizentrische Phase-II-Studie die einen zusätzlichen historischen Vergleich bei der Behandlung von 64 Patienten mit Melanomen der MD-Anderson-Stadien IIIA oder IIIAB darstellt. Behandlungsoptionen waren eine isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit TNF-alpha und IFN-gamma bzw. die ILP mit TNF-alpha ohne IFN-gamma. Hierzu erfolgte ein Vergleich mit historischen Melphalan-ILP-Daten. Zwischen den Gruppen konnte bezüglich des Ansprechens (Response) kein Unterschied im randomisierten

Vergleich nachgewiesen werden. Gegenüber historischen Melphalan-ILP-Daten scheint sich eine mögliche Überlegenheit von TNF-alpha darzustellen. Interferon-gamma scheint bei der ILP bei dieser Indikation entbehrlich. Abschließend kann der Stellenwert von TNF-alpha anhand dieser Daten nicht belegt werden. Folgerichtig wird auch von den Autoren der randomisierte Vergleich ILP mit Melphalan +/- TNF-alpha gefordert. Diese Studie ist geeignet zur Formulierung zu überprüfender Hypothesen, jedoch nicht als Wirksamkeitsnachweis für das Verfahren ILP mit TNF-alpha.

**Lingam MK, McKay AJ, MacKie RM, Aitchison T.**

Single-centre prospective study of isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of subungual malignant melanoma. *Br J Surg* 1995; 82 (10): 1343-5

Lingam et al. (1995) berichten in einer prospektiven Studie (Phase-I/II + Vergleich mit historischen Kontrollen) über subungual lokalisierte maligne Melanome bei 23 Patienten (Lokalisation Fuß 13, Hand 11 Patienten). Die Behandlung bestand in einer Amputation des Fingers bzw. Zehs und einer nachfolgenden adjunktiven isolierten Extremitätenperfusion (ILP) in milder Hyperthermie. Zur Technik siehe Lingham et al. (1996). Als historische Kontrolle wurden 111 Patienten herangezogen, bei denen die subungualen Melanome nur amputiert wurden. Die Gesamtüberlebensraten der mit ILP behandelten Patienten für 2 bzw. 5 Jahre betrug 47 bzw. 46%. Das krankheitsfreie Überleben (2 bzw. 5 Jahre) wird mit 58 bzw. 51% angegeben. Es ist keine Differenz zur historischen Kontrolle feststellbar. Zusammenfassend zeigen die Daten keinen Benefit der adjunktiven ILP gegenüber alleiniger adäquater Chirurgie bei der Behandlung subungualer maligner Melanome.

**Lingam MK, Byrne DS, Aitchison T, MacKie RM, McKay AJ.**

A single centre's 10 year experience with isolated limb perfusion in the treatment of recurrent malignant melanoma of the limb. *European Journal of Cancer* 1996; 32 (10): 1668-73

Lingam et al. (1996) berichten über die retrospektiven Erfahrungen der Universität Glasgow über einen 10-Jahres-Zeitraum bei der Behandlung von Rezidivmelanomen der Extremitäten bei 103 Patienten mit der isolierten Extremitätenperfusion (ILP) mit Melphalan (0,75mg/kg KG [Arm] bzw. 1,5mg/kg KG [Bein], Gabe als Bolus bei Erreichen von 38°C, Zieltemperatur 40°C, Dauer 1h). An Komplikationen werden geschildert: Grad I 22/103, Grad II 57/103, Grad III 23/103 und Grad IV 1/103. Schwere regionale Nebenwirkungen betrafen Nervensymptome bei 6/103 Patienten und Muskelsymptome bei 4/103 Patienten. Als systemische Nebenwirkungen wurden bei 37/103 Patienten Zytopenien beobachtet (Leukopenie 16, Thrombopenie 3, Panzytopenie 18). Das 5-Jahres-Überleben betrug 26% für alle Patienten. Dabei betrug das 5-Jahres-Überleben bei Männern nur 4%, im Vergleich hierzu bei Frauen 35%. Insgesamt ist dieser retrospektive Bericht ohne Kontrollbedingung nicht geeignet, die Wirksamkeit des Verfahrens (ILP) zu belegen. Trotzdem handelt es sich um einen wesentlichen Beitrag zu Toxizitätsdaten.

**Meyer T, Gohl J, Haas C, Hohenberger W.**

Hyperthermic isolated limb perfusion - 23 years' experience and improvement of results by modification of technique. *Onkologie* 1998; 21 (3): 198-202

Meyer et al. (1998) berichten über den Vergleich zweier Perfusionsschemata. Die Kontrollgruppe (Gruppe 1) bestand aus 163 Patienten mit manifest lokoregionären Melanometastasen, die in den Jahren 1973 bis 1994 nach folgendem isolierten Extremitätenperfusionen-Protokoll behandelt wurden (ILP: Melphalan fraktioniert in 3 Gaben in den venösen Schenkel 0,6–0,8mg/kg KG [Arm], 1,0–1,2mg/kg KG [Bein]; Actinomycin D 1 mg Bolus; Gewebstemperatur max. 41,5°C; Dauer 60 Minuten). In der Prüfontervention (Gruppe 2) wurden 20 Patienten mit Intransitmetastasen zwischen 1992 und 1994 behandelt. Sie erhielten ein verändertes ILP-Schema (90 Minuten Dauer, kontinuierliche Gabe des Zytostatikums in den arteriellen Schenkel, konstant 40–41,5°C). Es existiert kein prospektiver Prüfplan. Das Follow-up betrug in Gruppe 1 im Median 165 Monate, in Gruppe 2 nur 11 Monate. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Gruppe 1 betrug 37%. Patienten mit Intransitmetastasen (Stadium IIIA MD Anderson) oder ausschließlichen Lymphknotenmetastasen (Stadium IIIB) hatten 10-Jahres-Überlebensraten von 41 und 40%. Im Vergleich der Gruppen findet sich in Gruppe 2 ein Anstieg der kompletten Remissionen (CR) von 49% (Gruppe 1) auf über 80%. Die Autoren schlussfolgern, dass bei geeigneter Patientenselektion die hypertherme ILP ein effektives Verfahren zur Behandlung lokoregionaler Tumorrezidive maligner Melanome, v.a. von Intransitmetastasen, mit akzeptabler Morbidität und niedriger Mortalität darstellt. Eine Verbesserung der Ergebnisse bei Verwendung von Standardzytostatika scheint durch die Modifikation der Technik möglich zu sein. Insgesamt handelt es sich bei dieser Studie um einen retrospektiven Fallbericht, der nicht als Wirksamkeitsnachweis der ILP geeignet ist. Die 20 different behandelten Fälle sind nicht geeignet, eine technische Modifikation abzusichern.

**Olieman AF, Schraffordt Koops H, Geertzen JH, Kingma H, Hoekstra HJ, Oldhoff J.**

Functional morbidity of hyperthermic isolated regional perfusion of the extremities. *Annals of Surgical Oncology* 1994; 1 (5): 382-8

Olieman et al. (1994) berichten über eine prospektive randomisierte Toxizitäts-Studie an einem Teilkollektiv einer weiteren randomisierten Studie (vgl. Koops et al., 1997) bei insgesamt 97 Patienten mit malignen Melanomen der Extremitäten im Stadium I. Während in Gruppe 1 eine kombinierte Behandlung aus ILP (Melphalan, milde Hyperthermie) und weiter Exzision mit Fasziotomie durchgeführt wurde, erhielten die Patienten in Gruppe 2 nur eine weite Exzision. Zur genaueren Darstellung wird auf die Auswertung von Koops et al. (1998) verwiesen. Die ILP resultierte in einem 2 Tage längeren Krankenhausaufenthalt, jedoch keiner zusätzlichen Morbidität im Sinne von Langzeitkomplikationen. Hintergrund dieser Analyse waren vorausgegangene Berichte über das Auftreten von Einschränkungen der Beweglichkeit im Knöchelgelenk nach ILP 25% der behandelten Patienten. Dies konnte in dieser randomisierten Studie nicht nachvollzogen werden. Die Autoren führen dies auf die prophylaktische Fasziotomie zurück.

**Papa MZ, Klein E, Karni T, Koller M, Davidson B, Azizi E, Ben-Ari G.**

Regional hyperthermic perfusion with cisplatin following surgery for malignant melanoma of the extremities. *Am J Surg* 1996; 171 (4): 416-20

Papa et al. (1996) berichten in einer retrospektiven Analyse die Erfahrungen eines Therapiezentrams bei der Behandlung (ILP mit Cisplatin 20mg/l

Extremitätenvolumen und milder Hyperthermie [39–40°C]) von 60 Patienten mit malignen Melanomen der Extremitäten der Stadien II, IIIA, IIIB und IIIAB. Es traten keine therapieassoziierten Todesfälle auf, jedoch in 47% Lokalkomplikationen. Das Überleben betrug im Mittel 87,2 Monate. Dabei betrug die Zeit bis zum Rezidiv im Durchschnitt 24,5 Monate. Insgesamt handelt es sich um eine relativ kleine retrospektive Fallserie, die den Schluss einer Wirksamkeit bei akzeptabler Toxizität erlaubt. Der Stellenwert im Verhältnis zum Standard Melphalan ist so jedoch nicht geklärt und bedarf weiterer prospektiver kontrollierter Prüfung.

**Vaglini M, Belli F, Ammatuna M, Inglese MG, Manzi R, Prada A, Persiani L, Santinami M, Santoro N, Cascinelli N.**

Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high-dose alpha-tumor necrosis factor, gamma-interferon, and melphalan. *Cancer* 1994; 73 (2): 483-92

Vaglini et al. (1994) berichten über eine Phase-I/II-Studie, bei der 12 Patienten mit Intransitmetastasen eines malignen Melanoms mit einer isolierten Extremitätenperfusion (ILP mit Melphalan 10 mg/l, IFN-gamma [1,5x10<sup>6</sup> IU als Bolus] und TNF-alpha [2–4mg]; Dauer 90min bei 38–40,5°C) behandelt wurden. Es handelt sich um unterschiedlich vorbehandelte Patienten, davon 6 Patienten mit vorangegangener ILP. Alle Patienten entwickelten ein Syndrom ähnlich eines septischen Schocks, ein therapieassoziiertes Todesfall im Multiorganversagen. Dieser Bericht relativiert frühere enthusiastische Daten anderer Gruppen, die insbesondere eine Reduktion der Toxizität erforderlich machen. Bei 7 Patienten wird ein komplettes Ansprechen (CR) angegeben, bei einem Patienten war keine Änderung feststellbar, 1 Patient war nicht auswertbar. Insgesamt handelt es sich um eine präliminäre Arbeit ohne Wirksamkeitsnachweis für das angewandte ILP-Protokoll.

**Vaglini M, Belli F, Marolda R, Prada A, Santinami M, Cascinelli N.**

Hyperthermic antineoplastic perfusion with DTIC in stage IIIA-IIIAB melanoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13 (2): 127-9

Vaglini et al. (1987) berichten über 27 konsekutive Patienten (Rekrutierung Oktober 1983–Juni 1985) mit Extremitätenmelanomen der MD Anderson Stadien IIA bis IV (überwiegend IIIA n=15 und IIIAB n=7) die mit hyperthermer ILP unter Verwendung von DTIC (DTIC-Dosis 1,5 g/m<sup>2</sup> [obere Extremität], 2,5 g/m<sup>2</sup> [untere Extremität] am National Cancer Institut in Mailand behandelt wurden. Obwohl die Studie als Pilotstudie bezeichnet wird, ist ein prospektiver Prüfplan nicht eindeutig erkennbar. Insbesondere werden Ethikkommission und Patienteneinwilligung nicht erwähnt. Die Nachbeobachtung betrug im Mittel 10 Monate. Die 30-Tage-Responseraten betragen für das vollständige Ansprechen (CR) 3/27 Patienten, ein teilweises Ansprechen (PR) konnte für >50% bei 7/27 und eine PR für <50% bei 10/27 Patienten erreicht werden. Überleben (Mittel 10 Monate): 14 krankheitsfrei am Leben, 11 lebend (aber mit Krankheitszeichen), 2 an Erkrankung verstorben. An Komplikationen werden 2 tiefe Venenthrombosen, 2mal eine Knochenmarkdepression, 1 Ödem und 1 gastrointestinale Blutung berichtet. Eine weitere Bestätigung der Ergebnisse ist erforderlich. Das Protokoll ist möglicherweise wertvoll aufgrund der geringen (berichteten) Toxizitäten. Insgesamt eine sehr kleine und extrem kurz

nachbeobachtete Phase-I/II-Studie, deren Daten ohne Wert zur Beurteilung der Wirksamkeit der hyperthermen ILP sind.

**Vrouenraets BC, Eggermont AMM, Hart AAM, Klaase JM, van Geel AN, Nieweg OE, Kroon BBR.**  
Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor-(alpha) versus toxicity after melphalan alone. *European Journal of Surgical Oncology* 2001; 27 (4): 390-5

Vrouenraets et al. (2001) berichten über eine retrospektive Analyse von Patienten mit Extremitätenmelanomen, die mit drei unterschiedlichen ILP-Behandlungsstrategien behandelt wurden. In der Gruppe 1 wurde die ILP mit Melphalan bei 294 Patienten normotherm angewandt. In Gruppe 2 wurde die ILP mit Melphalan unter mild hyperthermen Bedingungen bei 71 Patienten durchgeführt. In Gruppe 3 wurde das Protokoll der Gruppe 2 mit zusätzlich TNF-alpha bei 50 Patienten angewandt. Während sich die „more severe“ akuten regionalen Toxizitäten in Gruppe 1 und Gruppe 2 nicht unterschieden (16 vs. 17%) war der Prozentsatz in Gruppe 3 hochsignifikant erhöht (36%).

Das Geschlecht, die Behandlungsperiode (1991–1994 vs. früher) und die Therapieschemata waren im multivariaten Modell prognostisch für die regionale Toxizität. Diese Daten sind für die Weiterentwicklung des Verfahrens wichtig. Da jedoch kein Bezug zu Ansprechen, Rezidivraten und Überlebensdaten erfolgt, ist mit dieser Studie kein Wirksamkeitsnachweis für die hypertherme ILP gegeben.

**Vrouenraets BC, Hart GA, Eggermont AM, Klaase JM, van Geel BN, Nieweg OE, Kroon BB.**  
Relation between limb toxicity and treatment outcomes after isolated limb perfusion for recurrent melanoma. *Journal of the American College of Surgeons* 1999; 188 (5): 522-30

Vrouenraets et al. (1999) berichten retrospektiv über 252 Patienten aus einem Gesamtkollektiv von 530 Patienten, die 1978–1995 im Department of Surgery, The Netherlands Cancer Institute (Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis), Amsterdam, mittels isolierter Extremitätenperfusion (ILP) behandelt wurden. Dabei sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine positive Korrelation zwischen schwerer akuter Extremitätentoxizität und verbesserten Therapieergebnissen bei der ILP von Rezidivmelanomen besteht.

Das Kollektiv bestand aus 112 Patienten mit fortgeschrittenem nicht operierten Melanomen und 140 Patienten mit rezidiviertem Melanom, das vor oder in unmittelbarem Zusammenhang mit der ILP exzidiert wurde. Es wurden verschiedene Protokolle im Beobachtungszeitraum angewandt:

- Rezidivmelanom, vor oder während ILP exzidiert: normotherme einzelne ILP-Sitzung mit Melphalan
- Rezidivmelanome mit messbarer Erkrankung: vor 1984 normotherme einzelne ILP-Sitzung mit Melphalan; 1985–1988 multiple normotherme ILP-Sitzungen mit Melphalan; 1988–1991 hypertherme (41-42°C) einzelne ILP-Sitzung mit Melphalan; 1991–1995 zusätzlich TNF- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$ , weiterhin Melphalan, jedoch Temperatur abgesenkt (38–40°C).

Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Mittel 20 Monate (0,5–208 Monate). Es erfolgte eine univariante und multivariante Analyse prognostischer Faktoren (CR-Rate, das Gesamt-Überleben und das Extremitäten-Rezidiv-freie Überleben sowie

der Vergleich der Ergebnisse zwischen Fällen mit schwerer und geringer/mäßiger akuter Extremitäten-Toxizität). Multivariate Analysen: ohne Exzision ist für die CR-Rate nur der regionale Lymphknotenstatus und das verwandte ILP-Protokoll signifikant. Nicht signifikant sind hingegen die Zahl vorangegangener Rezidive, die Zahl evaluierbarer Läsionen und die Extremitätentoxizität. Auch beim Extremitäten-Rezidiv-freien Überleben ist die Extremitätentoxizität bei Patienten ohne Exzision kein signifikanter prognostischer Faktor. Bei Patienten mit Exzision finden sich beim Gesamtüberleben als signifikante Faktoren das Geschlecht, das MD-Anderson-Stadium und die Zahl positiver Lymphknoten. Auch hier ist die Extremitätentoxizität nicht signifikant mit dem Überleben korreliert. Eine schwerere Extremitätentoxizität ist somit nicht mit verbesserten Ergebnissen verbunden. Nach Meinung der Autoren sollte eine Extremitätentoxizität des Grades II (leichtes Erythem oder Ödem, mit der Möglichkeit der vollständigen Erholung) zur Verbesserung der therapeutischen Ratio der ILP angestrebt werden. Zusammenfassend handelt es sich um eine sehr gut gemachte Analyse prognostischer Faktoren, die nachweisen kann, dass die Inkaufnahme zusätzlicher Toxizitäten nicht gerechtfertigt ist, da sich die Ergebnisse nicht verbessern. Insoweit eine wertvolle Arbeit, die jedoch keinen Wirksamkeitsnachweis für die ILP erbringen kann. Die Studie leidet in ihrer Aussagekraft etwas unter den inhomogenen Behandlungsschemata.

**Vrouenraets BC, in't Veld GJ, Nieweg OE, van Slooten GW, van Dongen JA, Kroon BB.**

Long-term functional morbidity after mild hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan. Eur J Surg Oncol 1999; 25 (5): 503-8

Vrouenraets et al. (1999) stellen eine prospektive randomisierte Toxizitäts-Studie an einem Teilkollektiv einer weiteren randomisierten Studie (vgl. Koops et al., 1998) vor, bei der 65 Patienten mit malignen Melanomen der Extremitäten im Stadium I eingeschlossen wurden. In der Gruppe 1 erfolgte eine ILP (mit Melphalan, milder Hyperthermie und weiter Exzision, KEINE Fasziotomie), während in der Gruppe 2 nur eine weite Exzision vorgenommen wurde. Zur genaueren Darstellung wird auf die Auswertung von Koops verwiesen. Bei 40% der Patienten resultiert eine Beweglichkeitseinschränkungen des Knöchelgelenks, 24% der Patienten zeigten eine Atrophie der perfundierten Extremität. Diese Arbeit ist eine Reaktion auf Olieman et al., 1994, die Ergebnisse sind erheblich different. Obwohl es nahe liegt den Unterschied mit der unterlassenen prophylaktischen Fasziotomie zu begründen, diskutieren die Autoren auch die Möglichkeit einer Melphalantoxizität und begründen dies mit niedrigen Leckraten mit korrespondierend höherer Melphalan-AUC in der Extremität. Der Wert der Arbeit liegt in der Darstellung des erheblichen Unterschiedes zu Olieman und in einer ausführlichen Diskussion der Bedeutung des Monitorings des intrafazialen Druckes sowie der rechtzeitigen Einleitung geeigneter Maßnahmen.

### **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

#### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurden sechs aktuelle Studien einer Kurzauswertung zugeführt.

**Guadagni S, Santinami M, Patuzzo R, Pilati PL, Miotto D, Deraco M, Rossi CR, Fiorentini G, Di Filippo F, Valenti M, Amicucci G.**

Hypoxic pelvic and limb perfusion with melphalan and mitomycin C for recurrent limb melanoma: a pilot study. *Melanoma Res* 2003; 13 (1): 51-8.

Guadagni et al. (2003) berichten über die Behandlung von 17 Patienten mit in-transit Metastasen und/oder rezidiviertem Melanom, bei denen eine isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (IHP) unmöglich war. Die Studie wird als Pilotstudie bezeichnet, bei der hypoxische Perfusionen von Becken und unterer Extremität mit 2 unterschiedlichen Perfusatzusammensetzungen (bei n=8 Patienten Melphalan 50mg/m<sup>2</sup>, bei n=9 Patienten Melphalan 50mg/m<sup>2</sup> + Mitomycin C 25mg/m<sup>2</sup> bei jeweils ca. 38°C) gefolgt von Hämofiltration durchgeführt wurden.

Die Ansprechraten betragen 2 PR, 6 „minimal response“, 5 SD, 3 DP. Bei 7/19 Patienten entwickelte sich postoperativ eine Neutropenie (Grad 3 bei 4 Patienten, Grad 2 bei 3 Patienten). Therapieassoziierte Todesfälle wurden nicht beobachtet. Bei 2 Patienten konnte sich nachfolgend eine kurative chirurgische Intervention anschließen. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug 20%. Die mediane Hospitalisierungsdauer betrug 9 Tage (6-21 Tage).

Aufgrund der methodischen Limitationen (fehlende Vergleichsgruppe, inhomogene Behandlungsschemata bei kleiner Fallzahl) ist mit dieser Studie kein Wirksamkeitsnachweis des Verfahrens „hypoxische Perfusion“ gegeben.

**Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB.**

Prognostic factors for survival after isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29 (10): 916-21.

Noorda et al. (2003) berichten in einer retrospektiven Analyse über die Erfahrungen zweier Zentren mit der isolierten Extremitätenperfusion (ILP) und versuchen prognostische Faktoren für die Mortalität innerhalb eines Jahres nach der ILP zu bestimmen. Hierfür wurden insgesamt 439 Patienten mit Melanomen der Extremitäten der Jahre 1978 bis 2001 ausgewertet. 90% der Patienten hatten zur Zeit der Durchführung der ILP ein Melanom der MD Anderson Stadien IIb oder III. Während dieser Zeit wurden verschiedene Protokolle der ILP angewandt (ILP mit Melphalan mit oder ohne TNF-alpha unter milder Hyperthermie [38–40°C] bzw. in 80% der Fälle normotherm [37–38°C]).

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 42%. In den ersten 12 Monaten nach ILP verstarben 69 Patienten, davon 64 Patienten an Fernmetastasen und 1 Patient therapieassoziiert. Das relative Risiko innerhalb von 12 Monaten nach ILP zu versterben betrug für Patienten, die bereits an Fernmetastasen litten, 22 (95% Konfidenzintervall 3,8–127, p=0.001).

Es handelt sich bei vorliegender Studie um einen retrospektiven Fallbericht, der nicht als Wirksamkeitsnachweis der ILP geeignet ist.



**Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, Klaase JM, van der ZJ, Kroon BB.**

Long-term results of a double perfusion schedule using high dose hyperthermia and melphalan sequentially in extensive melanoma of the lower limb. *Melanoma Res* 2003; 13 (4): 395-9.

Noorda et al. (2003) berichten über 17 konsekutive Patienten mit fortgeschrittenem Melanom der unteren Extremität (MD-Anderson II-IV), die mit einer „Maximaltherapie“, bestehend aus sequentieller isolierter Extremitätenperfusion (ILP) mit 2stündiger hyperthermer Perfusion (42–43°C) ohne Zytostatika, gefolgt (eine Woche später) von normothermer ILP (37–38°C) mit Melphalan (10mg/l Perfusat), behandelt wurden.

Insgesamt konnte durch diese Therapie bei 11 Patienten ein vollständiges Ansprechen (CR) erreicht werden, PR bei 5 Patienten, einmal SD. Das mediane Gesamtüberleben betrug 4 Jahre. Die Patienten waren im Durchschnitt 38 Tage hospitalisiert. Die Nebenwirkungen werden als mild bezeichnet.

Es handelt sich hier um einen heroischen Ansatz, der in größeren Studien weiter evaluiert werden muss. Dies fordern auch die Autoren. Aufgrund der methodischen Limitationen ist mit dieser Studie kein Wirksamkeitsnachweis des Verfahrens „sequentielle ILP“ gegeben.

**Noorda EM, Takkenberg B, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AM, Hart GA, Kroon BB.**

Isolated limb perfusion prolongs the limb recurrence-free interval after several episodes of excisional surgery for locoregional recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (5): 491-9.

Noorda et al. (2004) berichten über eine retrospektive Analyse einer Subgruppe der Patientengruppe von Noorda et al., 2003 (ESJO). Hier werden insgesamt 43 Patienten, die nach mindestens 3 vorangegangenen Rezidiven eine (erste) isolierte Extremitätenperfusion (ILP) erhielten (davon 25 lokal irresektabel) analysiert.

Die ILP erfolgten mit unterschiedlichen Schemata:

nur Melphalan (n=19; 37–38°C),

Melphalan + TNF-alpha (n=19; 38–40°C),

Melphalan+TNF-alpha+Interferon-gamma (n=5) und

1 Patient erhielt eine sequentielle ILP.

Das mediane Follow-up betrug 35 Monate. Insgesamt konnte durch die ILP bei 27 Patienten ein vollständiges Ansprechen (CR) erreicht werden, bei 5 Patienten eine PR, 2 SD und 3 PD. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 46% mit einem Median von 56 Monaten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines erneuten Rezidives an den Extremitäten ist nach ILP im Vergleich zur Latenz des letzten Rezidives vor ILP signifikant länger (4,7fach).

Die Autoren schlussfolgern, da durch die ILP das „Limb-recurrence-free-intervall“ verlängert wird und sich die Anzahl der Rezidiv-Läsionen verringern, könnte die ILP bei Patienten, deren Intervall zwischen den Rezidiven abnimmt, eine nützliche zusätzliche Option zur Operation darstellen. Jedoch könne nur eine randomisierte Studie definitive Empfehlungen begründen.

Insgesamt handelt es sich bei vorliegender Studie um einen retrospektiven Fallbericht inhomogener Behandlungsschemata, der nicht als Wirksamkeitsnachweis

der ILP geeignet ist. Der Stellenwert der ILP bei der Behandlung von Patienten mit (mehrfach) rezidierten Melanomen bedarf prospektiver kontrollierter Prüfung.

**Richtig E, Hoff M, Rehak P, Kapp K, Hofman-Wellenhof R, Zalaudek I, Poschauko J, Uggowitzer M, Kohek P, Smolle J.**

Efficacy of superficial and deep regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy and radiotherapy in metastatic melanoma. *JDDG - J Germ Soc Dermatol* 2003; 1 (8): 635-42.

Richtig et al. (2003) berichten über eine Fallserie von 15 Patienten mit metastasiertem Melanom. 12 Patienten wurden mit Oberflächenhyperthermie in Kombination mit Strahlen- und Chemotherapie, 3 Patienten mit tiefer regionärer Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie und 2 Pat. mit Strahlentherapie behandelt. Die Anzahl der Hyperthermiebehandlungen variierte von 2 bis zu 10 Behandlungen.

Die Hyperthermiebehandlungen wurden gut toleriert. Insgesamt konnte durch die Behandlung bei 5 Patienten ein vollständiges lokales Ansprechen (CR) erreicht werden. Bei 6 Patienten PR, 2 SD. Das mediane Überleben nach Therapiebeginn betrug 12 Monate. Als Todesursache wird in der Mehrzahl (11 Patienten) die Fernmetastasierung angegeben.

Die Autoren schlussfolgern, dass die verschiedenen Hyperthermieverfahren geeignet sind, beim metastasierten Melanom eine effektive Lokalkontrolle zu erzielen.

Aufgrund der methodischen Limitationen (inhomogene Behandlungsschemata bei kleiner Fallzahl) ist mit dieser Studie kein Wirksamkeitsnachweis der Verfahren der Oberflächen- oder der tiefen regionären Hyperthermie gegeben.

**Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Lise M.**

Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (2): 173-7.

Rossi et al., 2004 berichten über eine Phase I/II-Studie, in der 20 Patienten (z.T. vorbehandelt) mit „bulky-disease“ eines malignen Melanoms und ohne Fern-Metastasen mit einer hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion (HILP) mit TNF-alpha („low-dose“ 1mg) und Melphalan (10mg/l) 90 Minuten, zwischen Januar 1997 und September 2002, behandelt wurden. Als „bulky“ wurde die Erkrankung klassifiziert, wenn lokal mehr als 15 metastatische Läsionen nachweisbar waren, bzw. 1 oder mehrere Läsionen einen Durchmesser größer 3cm aufwiesen.

Durch die Behandlung konnte bei 14 Patienten ein vollständiges Ansprechen (CR) mit akzeptabler Toxizität erreicht werden, bei 5 Patienten eine PR, 1 Patient NC. Nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten (10–63 Monate) sind 7 Patienten verstorben.

Nach Ansicht der Autoren rechtfertigen die guten Ergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittenem lokalem Befund eine größere randomisierte Studie, um den Einsatz einer „low dose“ TNF-alpha Dosis zu rechtfertigen.

Aufgrund der methodischen Limitationen (fehlende Vergleichsgruppe, kleine Fallzahl) ist mit dieser Studie kein Wirksamkeitsnachweis der HILP mit einer „low-dose“ TNF-alpha-Gabe und Melphalan möglich. Größere randomisierte Studien sind erforderlich, um einen möglichen Nutzen zu evaluieren.

## Zusammenfassende Bewertung

Isolierte Extremitätenperfusion: Die bisher vorliegenden Studien sind in ihrer Aussage nicht frei von Widersprüchen und lassen keine sichere Beurteilung der klinischen Relevanz der Therapieergebnisse zu. Während im MD-Anderson-Stadium I und II ein Nutzen der isolierten Extremitätenperfusion (ILP) nicht belegt ist, ist er für das Stadium III wahrscheinlich. Ein einheitlicher Standard der Durchführung der ILP fehlt (Variationen bei Perfusat-Zusammensetzung, Flussraten, Dosierungen, Dosisfraktionierung, Perfusionsdauer und insbesondere auch Temperatur [39-43°C]).

Kombination Oberflächenhyperthermie mit Bestrahlung: Zur Kombination von Oberflächenhyperthermie mit Bestrahlung bei inoperablen Melanomen der Haut fand sich eine randomisierte Studie, die trotz besserer Ansprechraten weder einen Überlebensvorteil noch einen Nutzen des Verfahrens in der palliativen Behandlung im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität sichern konnte, so dass der therapeutische Nutzen derzeit nicht als belegt gelten kann.

## Derzeitige Art der Durchführung der isolierten hyperthermen Extremitäten Perfusion

(Persönliche Mitteilung des Leiters eines der führenden Zentren)

- Vollnarkose
- Dauer des Eingriffes 8 Stunden + präoperative Vorbereitung + postoperative Überwachung
- Operative Eröffnung großer arterieller Gefäße (A. iliaca), wegen bei Melanompatienten meist vorangegangener inguinaler und iliacaler Lymphknotendissektionen Dauer allein dieses Abschnitts bis 4 Stunden
- Extrakorporaler Blutkreislauf für die Perfusionsdauer
- Zeitweilig Perfusion mit Hämatokrit ~ 1 für ca. 20min. -> obligat hohes Risiko eines Reperfusionsschadens
- Verwendete i.a.-Melphalandosin wäre bei versehentlicher systemischer Applikation (Leck) mit hohem Risiko einer anhaltenden Aplasie behaftet
- Leckmonitoring daher zwingend erforderlich (z.B. mit radioaktiv markierten Substanzen und präthorakal platzierter Gamma-Kamera)
- Schwerwiegende Komplikationen möglich:
  - ~ 25%: Ödem,
  - > 10%: Erythem
  - 5–10%: Tiefe Phlebitis, Verbrennungen, Kompartmentsyndrom (zweiter Gipfel nach 4 Tagen -> frühester Entlassungszeitpunkt)
  - < 5%: Periphere Neuropathie, Amputation, Gelenkversteifung, Arterienverschluss, Embolie, Knochenmarkdepression, Arterienruptur
- minimal 48h stationäre Nachbeobachtung erforderlich
- Bisherige Anwendung an ca. 5 universitären onkologischen Zentren
- im stationären Bereich (Zusatzentgelt 1.1.2004)
- Bisher kein international einheitlicher Standard der Durchführung der ILP etabliert (Variationen bei Perfusatzusammensetzung, Flußraten, Dosierungen, Dosisfraktionierung, Dauer und insbesondere auch Temperatur [Bereich von 39–43°C!])
- Stellenwert der zusätzlichen Gabe von TNF-alpha bleibt noch zu klären (randomisierte Studien abgeschlossen, aber noch nicht publiziert)

- Eine einheitliche Qualitätssicherungsrichtlinie ist auch deshalb erforderlich, weil es Hinweise gibt, dass unter fachlich irreführender Verwendung des Begriffes „isolierte Extremitätenperfusion“ technologisch unzureichende Varianten angeboten werden.

### **Vorschlag des Unterausschusses:**

Auch im Interesse der Sicherheit der Patienten sollte derzeit die Anwendung weiter auf stationäre onkologische Zentren beschränkt bleiben.

### **HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Malignes Melanom empfehlen, wurden nicht identifiziert.

### **Leitlinien**

Isolierte Extremitätenperfusion wird international im Stadium I und II bzw. adjuvant NICHT empfohlen, jedoch im Stadium III generell als Alternative empfohlen.

Kombinierte Hyperthermie und Radiotherapie bei Hautmetastasen in Anlehnung an Overgaard 1996 wird nur in Deutschland empfohlen und dort nur an den Zentren regelmäßig durchgeführt, die über eine Hyperthermieausrüstung verfügen (Tübingen, München, Berlin). International keine routinemäßige Empfehlung.

### **Deutschland:**

#### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Eds.).**

Malignes Melanom der Haut. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie 2002, 3. Aufl. AWMF-Leitlinien Nr. 032/024

**AWMF:** ILP in Stadium III ja (kein Literaturbeleg), keine ILP in Stadium I und II. Keine Erwähnung von Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie.

#### **Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C.**

Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie: Malignes Melanom. 1998. S. 1-19.

Es liegen zwei Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) vor (1998 und 2001), die Leitlinie 2004 ist noch nicht fertiggestellt

1998: ILP in Stadium III ja (mit Literaturbeleg, dieser von AG jedoch als nicht relevant bewertet), keine ILP in Stadium I und II. Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie bei rez./metastatischen/inoperablen Tumoren zur Verbesserung der Lokalkontrolle empfohlen (unter Bezug auf Overgaard 1996, siehe ausführliche Einzelauswertung).

2001: ILP in Stadium III ja (kein Literaturbeleg), keine ILP in Stadium I und II. Keine Erwähnung von Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie

2004: Liegt noch nicht vor. (Im Entwurf inoffiziell ILP in Stadium III ja, keine ILP in Stadium I und II. Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie bei rez./metastatischen/inoperablen Tumoren zur Verbesserung der Lokalkontrolle empfohlen.)

**Deutsche Tumorzentren:****Tumorzentrum München.**

Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 5., überarbeitete Auflage 2000

Manual 2000: ILP in Stadium III ja (kein Literaturbeleg), keine ILP in Stadium I und II. Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie bei rezidivierenden/metastatischen/inoperablen Tumoren zur Verbesserung der Lokalkontrolle empfohlen (unter Bezug auf Overgaard 1996, siehe ausführliche Einzelauswertung).

**Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Malignes Melanom. Juli 1997,

Therapieempfehlungen 1997: ILP in Stadium III ja (kein Literaturbeleg), keine ILP in Stadium I und II. Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie bei rez./metastatischen/inoperablen Tumoren zur Verbesserung der Lokalkontrolle empfohlen (unter Bezug auf Overgaard 1996, siehe ausführliche Einzelauswertung).

**Europa:****Dummer R, Bösch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G, Fachkommission "Hautkrebs".**

Guideline zur Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms. Nationales Krebsbekämpfungsprogramm der Schweizer Krebsliga (SKL) und des Bundesamtes für Gesundheit (BAG). Schweiz Ärztesztg 2001; 82 (21): 1080-6

ILP nicht adjuvant bzw. im Stadium II, jedoch bei multiplen (> 5) in-transit-Metastasen Therapie der ersten Wahl (mit Evidenzlevel V [„Grad V: Die Evidenz basiert auf der Meinung derjenigen Personen, welche diese Guidelines geschrieben oder aktualisiert haben, beruhend auf ihrer Erfahrung, ihrer Kenntnis der einschlägigen Literatur und der Diskussion mit ihren Fachkollegen.“]; mit Literaturbeleg, dieser von AG jedoch als nicht relevant bewertet).

**Finnish Medical Society.**

Skin Cancer. Finland: Duodemic Medical Publications.2001; 1-9

Keine Erwähnung von Hyperthermie und/oder ILP

**British Association of Dermatologists, Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Bishop NJA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N, Melanoma Study Group.**

U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma.

<http://www.skinhealth.co.uk/doctors/guidelines/cm.asp> , Stand vom 06.05.2004, Br J Dermatol 2002; 146 (1): 7-17

ILP in Stadium III ja (ohne Literaturbeleg und ohne Angabe eines Evidenzlevel [sonst hier durchgängig erfolgt]), keine ILP in Stadium I und II ausser zur präoperativen Tumorverkleinerung. Keine Erwähnung von Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie

**Nordamerika:****National Cancer Institute.**

Melanoma (PDQ®): Treatment. Last modified 9. April 2004

**Cancer Care Ontario (CCO).**

Systematic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Hamilton: PEBC. 2002

**American Academy of Dermatology (Eds.), Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood AF, Johnson TM, Lowery BJ.**

Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2001; 45 (4): 579-86

- PDQ des NCI: ILP in Stadium III ja (mit Literaturbeleg, siehe ausführliche Einzelauswertung von Hafström et al. 1991 und Kurzbewertung von Feldman et al. 1999), keine ILP in Stadium I und II.  
Keine Erwähnung von Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie.
- Ontario Guideline „Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma“ 2002:  
Keine Erwähnung von Hyperthermie und/oder ILP
- American Academy of Dermatology:  
Keine Erwähnung von Hyperthermie und/oder ILP

**Stellungnahmen**

Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei Melanom wird in der Stellungnahme von Prof. Dr. Wust in den beigefügten Übersichtsarbeiten unter Verweis auf einzelne Therapiestudien erwähnt (u.a. Overgaard et al., 1995; Ghussen et al., 1984 und Koops et al., 1998).

In der Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft/IAH wird die Hyperthermie explizit für die lokoregionale Hyperthermie erwähnt. Es wird die Publikation von Overgaard et al., 1995 als Referenz angegeben, die in einer Folgepublikation Eingang in die Beratungen fand.

Keine Erwähnung in den Stellungnahmen der Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V., Frankfurt, der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V., Karlsruhe und in der Stellungnahme von Prof. Dr. Issels aus München.

### **8.14.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim malignen Melanom (ohne Uveamelanom)**

Bei malignen Melanomen ist der Stellenwert der Hyperthermie im Vergleich zu Standardtherapien, wie operative Entfernung, Immun- oder Strahlentherapie, noch unklar.

Die bisher vorliegenden Studien sind in ihrer Aussage nicht frei von Widersprüchen und lassen keine sichere Beurteilung der klinischen Relevanz der Therapieergebnisse zu.

Während im MD-Anderson-Stadium I und II ein Nutzen der isolierten Extremitätenperfusion (ILP) nicht belegt ist, ist er für das Stadium III wahrscheinlich. Bisher ist jedoch kein international einheitlicher Standard der Durchführung der ILP etabliert (Variationen bei Perfusat-Zusammensetzung, Flussraten, Dosierungen, Dosisfraktionierung, Perfusionsdauer und insbesondere auch Temperatur [39 - 43 °C]). Das Verfahren befindet sich noch in der klinischen Erprobung (u.a. fehlende Zulassung des Melphalan für das maligne Melanom). Die ILP erfordert einen mehrstündigen operativen Eingriffs, ist mit erheblichen Risiken verbunden und nur im Rahmen eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes verantwortlich durchzuführen.

Die Kombination von Oberflächenhyperthermie mit Bestrahlung bei inoperablen Melanomen der Haut hat sich international bisher nicht durchgesetzt, wird nur in deutschen Leitlinien erwähnt und auch nur in wenigen Zentren eingesetzt. Es fand sich nur eine randomisierte Studie, die trotz besserer Ansprechraten weder einen Überlebensvorteil noch einen Nutzen des Verfahrens in der palliativen Behandlung im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität sichern konnte, so dass der therapeutische Nutzen derzeit nicht als belegt gelten kann.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung beim malignen Melanom sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.15 Indikation Mammakarzinom

### 8.15.1 Hintergrund

#### Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau in den industrialisierten Ländern. In der Bundesrepublik liegt bei 42 Millionen Frauen die jährliche Neuerkrankungszahl ohne In-situ-Karzinome bei mindestens 50.000 (die Zahlen des saarländischen Krebsregisters zugrundegelegt). In Deutschland erkrankt somit schätzungsweise jede 10. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom.

Das Statistische Bundesamt gibt für Gesamtdeutschland 18.378 an Brustkrebs verstorbene Frauen für das Jahr 1997 und 17.692 für 1998 an. Die Abnahme der Sterbefälle von knapp 700 Frauen ist wahrscheinlich auf die Umstellung der Codierung von ICD 9 auf ICD 10 zurückzuführen. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate in Deutschland ist mit der anderer europäischer Ländern vergleichbar.

Für das frühere Bundesgebiet ist ein Anstieg vor allem in den Jahren 1967 bis 1987 und dann eine weitgehende Konstanz der Mortalität zu beobachten. Die im Vergleich niedrigere Mortalität in den neuen Bundesländern lässt noch keinen eindeutigen Trend erkennen. In den USA, Kanada und England wird seit Ende der 1980er Jahre ein Rückgang der Mortalität zum Teil von über 20% beobachtet.

Etablierte *Risikofaktoren* für das Mammakarzinom:

- Familiäre Belastung (Verwandschaft I. Grades > Verwandschaft II. Grades)
- Alter (über vs. unter 50 Jahre)
- Gutartige Brusterkrankung: atypische Hyperplasie, Biopsie (jeder histologische Befund)
- Alter bei erster Lebendgeburt
- Alter bei Menopause
- Alter bei Menarche (unter 12 Jahre versus über 14 Jahre)
- Hormonersatztherapie.

Zur Verteilung von Häufigkeiten der Risikofaktoren und ihrer Kombinationen liegen in Deutschland keine gesicherten Daten vor.

*Zum Zeitpunkt der Diagnose* befinden sich 80-90% aller Mammakarzinome in einem operablen, 5-10% in einem lokal fortgeschrittenen oder – seltener - bereits in einem metastasierten Stadium. Das Lokalrezidiv ist bei 20-30% die erste Manifestation der Metastasierung. Eine Fernmetastasierung tritt bei ca. 60% aller Mammakarzinome im Verlauf der Erkrankung auf.



## Histopathologie

Die derzeit gültige histologische Klassifikation invasiver Mammakarzinome ist eine Erweiterung der WHO-Klassifikation von 1981:

*Nicht-invasive Karzinome (Carcinoma in situ), 10-20%*

- intraduktale, DCIS
- intralobuläres, LCIS

*Invasive Karzinome, 80–90%*

- infiltrierend duktales Karzinom, 75% (vom Milchgang ausgehend)
- lobulär invasives Karzinom, 10% (von Drüsenläppchen ausgehend)
- medulläres Karzinom, 3-5% (Kolloid-CA)
- selten: tubuläres, adenozytisches, papilläres Karzinom o.a.

*Paget-Karzinom, 2-3%:*

Spezialform des duktales CA mit Infiltration in die Epidermis der Mamille;

*Inflammatorisches (= entzündliches) Mamma-CA*

Invasives CA mit Ausbreitung über Lymphgefäße unter der Haut = klinisch „Orangenhaut“, Überwärmung

*Mamma-CA des Mannes:* Häufigkeit 1:1000, meist duktales CA.

Unter therapeutischen Aspekten für eine *brusterhaltende Chirurgie* spielt das Ausmaß der intraduktalen Tumorkomponente, d. h. das Verhältnis von intraduktalen zu invasiven Tumoranteilen eine wichtige Rolle. Man unterscheidet:

- invasives duktales Karzinom mit prädominierender intraduktaler Komponente, d.h. intraduktaler Tumoranteil mindestens 80% der Tumorschnittfläche
- invasives duktales Karzinom mit extensiver intraduktaler Komponente (EIC): intraduktaler Tumoranteil mindestens 25%, über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinausreichend.

Für diese Tumore besteht ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko nach Tumorektomie und primärer Radiotherapie. Dabei dürfte der Abstand zum Resektionsrand von entscheidender Bedeutung für das Rezidivrisiko nach brusterhaltender Therapie (BET) sein. Der Resektionsrand sollte erst bei einem Abstand der intraduktalen Komponente von mindestens 10mm als tumorfrei beurteilt werden.

Das *histopathologische Grading* zur Beurteilung des Malignitätsgrades invasiver Mammakarzinome aller histologischer Typen umfaßt histo- und zytologische Kriterien, die semiquantitativ beurteilt werden: Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate. Aus einem Summenscore zwischen 3-9 ergeben sich die G-Gruppen 1 bis 3: gut – mäßig – schlecht differenziert mit geringem, mäßigem oder hohem Malignitätsgrad. Das Grading korreliert eng mit dem Lymphknotenstatus, dem Rezeptorstatus, der Frequenz von Rezidiven und der Mortalität.

Eine *intraoperative Schnellschnittuntersuchung* ist nur gerechtfertigt, wenn sich daraus unmittelbare Konsequenzen für das operative Vorgehen ergeben. Die Schnellschnittuntersuchung dient in erster Linie der diagnostischen Beurteilung der Dignität einer Läsion. Anzugeben sind darüber hinaus der maximale Tumordurchmesser und eine eventuelle Ausdehnung der Tumordinfiltration auf Brustwand oder Haut. Im Hinblick auf eine brusterhaltende Therapie sind außerdem wichtig:

- Beurteilung der Resektionsränder
- Intraduktaler Tumoranteil
- Multifokalität/Multizentrität:  
Multifokalität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten oder zwei Herde in einem Abstand von weniger als 4 cm;  
Multizentrität (seltener): getrennte Karzinomherde in mehr als einem Quadranten oder zwei getrennte Herde im Abstand von mind. 4 cm. Besonders häufig werden bei Karzinomen mit hohem intraduktalem Anteil weitere invasive oder intraduktale Herde im übrigen Drüsenkörper gefunden.

Eine Lymphangiosis carcinomatosa (Tumorzellkomplexe in eindeutig von einem gleichmäßigen Endothelsaum ausgekleideten kapillären Gefäßen) stellt ein signifikant hohes und unabhängiges Risiko für die Ausbildung lokaler Tumorrezidive dar.

#### Hormonrezeptorbestimmung/Immunhistochemie

Die Auswertung der immunhistologischen Resultate erfolgt semiquantitativ. Bei dem in Deutschland üblichen immunreaktiven Score (IRS) nach Remmele und Stegner werden die Werte für Färbeintensität (0 - 3) und der Prozentsatz positiver Zellen (0 - 4) miteinander multipliziert, so dass sich Score-Werte von 0 - 12 ergeben. Die Definition eines einheitlichen Schwellenwertes für die Abgrenzung positiver und negativer Fälle liegt bislang nicht vor.

Sog. „neuere Prognosefaktoren“ (z. B. Ki-67, p53) sollten nur bei spezieller Zielsetzung (z. B. im Rahmen von Studien) immunhistochemisch untersucht werden.

#### Bestimmung des HER-2/neu-Status

Durch die Zulassung des humanisierten Antikörpers Herceptin® (Trastuzumab) für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit Überexpression von HER-2/neu hat sich für diese Untersuchung eine spezielle Indikation ergeben. Das HER-2/neu-Onkoprotein, das ca. 25% der invasiven Mammakarzinome überexprimieren, ist das Zielmolekül für Herceptin®. In den meisten Fällen dürfte eine Amplifikation des HER-2/neu-Gens zugrunde liegen. Nach bislang vorliegenden Daten ist der Behandlungseffekt von Herceptin® in erster Linie von der Proteinüberexpression des HER-2/neu-Gens abhängig.

Der HER-2/neu-Status kann prinzipiell auf der Gen-, der mRNA- oder der Proteinebene bestimmt werden. Nach derzeitigem Kenntnisstand bieten sich vor allem die Immunhistochemie zur Detektion einer Proteinüberexpression und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zur Erfassung einer Genamplifikation an. Immunhistochemisch stark positive Fälle (3+) weisen regelmäßig eine hohe

Genamplifikation auf. Demgegenüber ist eine schwach positive Reaktion im Herceptest (2+) nur in 25% der Fälle mit einer Genamplifikation assoziiert.

Generell ist die Übereinstimmung zwischen dem HER-2/neu-Status von Primärtumor und Metastasen hoch.

### **Stadieneinteilung**

Die Ausbreitung der Tumorerkrankung wird nach dem TNM-System festgelegt. Hierbei wird die klinische TNM-Klassifikation (cTNM) von der postoperativen histopathologischen TNM-Klassifikation (pTNM) abgegrenzt.

Bei der pT-Klassifikation wird die Tumorgöße nach der Messung der invasiven Komponente bestimmt. Das Suffix „is“ beschreibt das Vorliegen einer großen intraduktalen Tumorkomponente, z. B. pT1a(is). Bei multiplen simultanen Tumoren in einer Brust wird der Tumor mit der höchsten pT-Kategorie klassifiziert und die Multiplizität oder Zahl der Tumore in Parenthese aufgeführt, z. B. pT2 (m) oder pT2 (5).

Eine pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten (pN) erfordert wenigstens die Entfernung und Untersuchung der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Dabei sollten 6 oder mehr Lymphknoten nachgewiesen worden sein. Das Mindestmaß für 2 untersuchte Level sind 10 Lymphknoten. Regionäre Lymphknoten sind die axillären (ipsilateralen) Lymphknoten der 3 Level sowie ipsilaterale Lymphknoten an der Arteria mammaria interna. Jede andere Lymphknotenmetastase wird als Fernmetastase (pN1) klassifiziert, einschließlich supraklavikulärer, zervikaler und contralateraler Lymphknotenmetastasen an der Arteria mammaria interna.

Die pM-Kategorie setzt eine histopathologische Identifizierung der Fernmetastasen voraus. Der häufigste Manifestationsort hämatogener Metastasen ist das Knochensystem, in Abhängigkeit von Tumorstadium und Rezeptorstatus. Bis zu 20% der Patientinnen mit Mammakarzinom entwickeln überwiegend osteolytische Knochenmetastasen. Bevorzugte Lokalisationen sind Becken, Lendenwirbelkörper, Schädelknochen, Femora und Rippen.

Der Nachweis zytokeratin-positiver Zellen im Knochenmarkspirat kann als Ausdruck einer Tumorzell dissemination gesehen werden. Sie stellt aber per se keine manifeste Metastasierung dar. Die prognostische Bedeutung ist noch unklar und derzeit nicht hinreichend bewiesen.

Residualtumoren (Tumorresiduen) werden mit dem Symbol R beschrieben: R1 für mikroskopisch, R2 für makroskopisch erfaßte Tumorresiduen. Diese Spezifizierung ist fakultativ.

### **Klinische Symptomatik**

Erstsymptom ist eine in der Regel zuerst von der Patientin bemerkte knotige, indolente Verhärtung in der Brust (über 60%). Deutlich seltener führen ein Spannungsgefühl oder Schmerzen in der Brust zum Erstdnachweis des Karzinoms (unter 20%). Einziehungen der Mamille, Entzündungszeichen oder das Auftreten

einer „Orangenhaut“ sind bei 10-15% der Patientinnen richtungsweisend. Selten ist das Austreten von Sekret aus der Mamille Erstsymptom (5%). Die Tumormanifestation tritt in der Regel bei völliger Beschwerdefreiheit auf. Leistungsminderung, Müdigkeit, Gewichtsabnahme und Knochenschmerzen sind Zeichen einer bereits weit fortgeschrittenen Erkrankung.

## **Diagnostik**

### *Diagnostik im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung*

Bestandteil des jährlichen gynäkologischen Früherkennungsprogrammes sind

- die klinische Untersuchung der Brust einschließlich der axillären, infra- und supra-klavikulären Lymphknoten;
- die Mammographie in 2 Ebenen (in Deutschland bei Verdachtsdiagnose/ besonderen Risikofaktoren Kassenleistung; zusätzlich ist die Krebsfrüherkennung mittels Mammographiescreening für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren seit dem 01.04.2004 Vertragsleistung).

### *Diagnostik bei Risikokonstellationen:*

für Patientinnen mit einem früher behandelten Mammakarzinom, familiärer Belastung mütterlicherseits, unklaren oder suspekten Befunden sowie Präkanzerosen stehen neben der sorgfältigen klinischen Untersuchung nicht-invasive und invasive diagnostische Methoden zur Verfügung:

- Mammographie in 2 Ebenen: Nachweis von suspekten Verdichtungen und Mikrokalk.
- Mamma-Sonographie: Differenzierung von soliden und zystischen Tumoren und Mikrokalk. Nachteil: Tumor unter 5mm und Präkanzerosen werden nicht erfasst.
- Feinnadelpunktion (FNP): Abklärung von symptomatischen Zysten und unklaren Verdichtungen. Bei suspekten Befunden ist in jedem Fall eine histologische Abklärung notwendig.
- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (LCB=Large Core Biopsy): mit 14 G-Nadeln in der minimal-invasiven Mammadiagnostik heute die Methode der Wahl zur Gewinnung von Gewebe aus mammographisch, sonographisch oder magnetresonanztomographisch suspekten Läsionen.
- Diagnostische Biopsie (Probeexzision, „PE“), ggf. nach präoperativer Markierung.
- Sekretzytologie bei pathologischer Mamillensekretion.
- Galaktographie: Röntgendarstellung der Milchgänge.
- Pneumozystographie (veraltet).
- Die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel.

Die MRT hat eine hohe Sensitivität (über 90%), allerdings mäßige Spezifität (ca. 60%). Daher ist sie als Screeningmethode nicht geeignet. Als gesicherte Indikationen gelten die Differenzierung zwischen Narben und Karzinom bei brusterhaltend operierten Patientinnen und die Primärtumorsuche bei axillären Karzinometastasen ohne Hinweis auf Primär-Tumor.

Für diese beiden Indikationen ist die MRT Leistung der GKV. Von den Anwendern wird sie ferner empfohlen zur Abklärung verdächtiger Befunde nach Prothesenimplantation, von Implantatdefekten und zum Ausschluss von Multizentrität. Die MRT muss in der ersten Zyklushälfte (10. bis 15. Zyklus-Tag) vorgenommen werden, da es in der 2. Zyklushälfte falsch positive Anreicherungen gibt.

#### *Präoperative Herdmarkierung:*

Eingesetzt werden als bildgebende Verfahren Mammographie, Sonographie und MRT. Die Markierung erfolgt mittels Kohlestaub, mit Methylenblau oder Markierungsdraht.

### **Therapieoptionen**

Die Primärtherapie des Mamma-CA erfordert interdisziplinäres Vorgehen mit enger Kooperation zwischen Operateur, Pathologen, Radiologen, Onkologen und plastischem Chirurgen.

#### *Chirurgische Therapie*

*Brusterhaltende Therapie (BET):* Tumorexzision, Segment- oder Quadrantenresektion, evtl. in Kombination mit plastisch-chirurgischen Eingriffen, Axilladisektion und Strahlentherapie.

Indikationen für die BET:

- nicht-invasive Karzinome der Brust (DCIS, LCIS)
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen.
- Entfernung des Tumors im Gesunden muß möglich sein (Schnellschnitt), i.d. Regel T1 oder T2 bis maximal 3cm).

Kontraindikationen für die BET:

- multizentrische Karzinome (in mehreren Quadranten)
- Hinweise auf ein inflammatorisches Mammakarzinom
- knappe oder befallene Resektionsränder (R1, R2)
- Wunsch der Patientin zur Mastektomie.

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen kommen ca. 70% der Patientinnen für die BET in Betracht.

Ziele der BET:

- lokale Tumorkontrolle durch vollständige Entfernung des Karzinomherdes
- günstiges kosmetisches Ergebnis.

#### *Modifiziert radikale Mastektomie:*

Sie wird immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist. Es werden das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut und der Nippel (Areola) entfernt. Die beiden Pectoralmuskeln bleiben erhalten (außer bei Infiltration), die Pectoralisfaszie wird mit dem Brustgewebe entfernt.

#### Indikationen der modifizierten radikalen Mastektomie

- diffuse ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ
- ausgedehntes intraduktales Karzinom (>4-5cm)
- Multizentrität
- inkomplette Tumorentfernung, auch nach Nachexzision
- Ablehnung der Nachbestrahlung
- Wunsch der Patientin.

#### *Plastisch rekonstruktiver Eingriff*

Plastisch rekonstruktive Eingriffe sind im Rahmen des Primäreingriffes (z. B. modifiziert radikale Mastektomie mit Sofortrekonstruktion) oder im Intervall möglich. Ihre Ziele:

- Defektdeckung und Volumenersatz
- Wiederherstellung der körperlichen Integrität der Patientin.

Die Brustrekonstruktion ist **nicht** mit einem Anstieg der Lokalrezidiv-Rate verbunden.

#### *Operative Therapie der Axilla:*

Die axilläre Lymphonodektomie (Axilladisektion) ist obligater Bestandteil der operativen Verfahren bei invasivem Mammakarzinom. Standard:

- Entfernung und Untersuchung von mindestens 10 LK aus Level I und II (Level III nur bei Befall in Level II);
- nur in Einzelfällen verzichtbar (z. B. T1a+G1; tubulläres Ca unter 1cm; im Gesunden entferntes DCIS).

Bei axillärem Lymphknotenbefall ist die operative Entfernung der Achsellymphknoten nicht nur eine diagnostische, sondern auch eine therapeutische Maßnahme, mit der das Rezidivrisiko vermindert wird.

#### *Strahlentherapie des Mammakarzinoms:*

- nach BET
- nach Mastektomie

- Primäre Strahlentherapie beim inflammatorischen Karzinom

### *Systemische adjuvante Therapie*

Ziel der adjuvanten Systemtherapie ist es, unterstützend zu Operation und Radiatio vermutete Tumorreste und vor allem Mikrometastasen, die klinisch, apparativ und/oder histopathologisch nicht nachweisbar sind, in heilender Absicht zu behandeln. Die Indikation zur adjuvanten Therapie sollte unter Berücksichtigung des individuellen Metastasierungsrisikos erfolgen. Die besondere Problematik einer individualisierten Therapie des Mammakarzinoms liegt darin, dass der Erkrankungsverlauf extrem heterogen ist. Selbst kleine, nodal-negative Tumoren können metastasieren, während manchmal lokal fortgeschrittene und nodalpositive Karzinome auch ohne Systemtherapie ggf. nie zu Fernmetastasen führen. Von den etablierten Prognosefaktoren hat der Nodalstatus den größten Stellenwert.

#### *1. Endokrine Therapie*

Eine adjuvante antihormonelle Therapie mit Tamoxifen (Beginn im Anschluß an Chemotherapie oder simultan zur Radiatio) über 5 Jahre kann bei Frauen mit einem rezeptorpositiven Mammakarzinom die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und die Sterblichkeit reduzieren. Zum Einsatz von Aromatasehemmstoffen der 3. Generation liegen noch keine ausreichenden Langzeitergebnisse vor.

#### *2. Chemotherapie*

##### *a) Primär systemische = neoadjuvante Chemotherapie (PST):*

Indikationen: nach histologischer Diagnose und vor Operation bei großen Tumoren, um das Tumolvolumen zu verkleinern und dann BET zu ermöglichen („Down-Staging“), bei inflammatorischen Karzinomen, um die OP überhaupt zu ermöglichen. Die höchsten Ansprechraten (pCR) sind derzeit belegt für Anthrazyklin-haltige Chemotherapien, gefolgt von einem Taxan. Der Nachweis, dass sich diese Ansprechraten in den Überlebensdaten spiegeln werden, steht noch aus. Primär operable Tumore sollten derzeit nur in Studien mit PST behandelt werden.

##### *b) adjuvante Chemotherapie*

Standard: 4 Zyklen AC/EC oder 6 Zyklen CMF. Der positive Effekt auf Rezidiv- und Sterberisiko ist am stärksten bei Frauen <50 Jahren ausgeprägt. Der Gewinn für eine Pat. wird häufig als relative Reduktion des Rezidivrisikos bezeichnet. Dies ermöglicht erst unter Berücksichtigung der individuellen Prognose eine Abschätzung des absoluten Gewinns für die Pat.: Er steigt mit zunehmendem individuellem Risiko. Für nodalnegative Pat. verbesserte sich durch adjuvante Chemotherapie in einer großen Metaanalyse das 10-Jahresüberleben von 71 auf 78%, für nodal-positive Pat. von 42 auf 53%. Neben der Beeinflussung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens lässt die Metaanalyse eine geringere Inzidenz kontralateraler Karzinome um 20% vermuten. Taxane, dosisintensivierte Chemotherapieprotokolle, Sequenztherapien und myeloablative Hochdosischemotherapien mit Stammzellsupport sollten derzeit nur in Studien eingesetzt werden.

### *Therapie bei Rezidiven*

*Lokalrezidiv:* Erneutes Auftreten der Tumorerkrankung nach BET im Bereich der Mamma, nach Mastektomie im Bereich der Brustwand bzw. der Narbe. Bei Lokalrezidiven ohne gleichzeitige Fernmetastasen besteht eine erneute kurative Chance. Allerdings gilt ein Lokalrezidiv auch als Prognosefaktor und kann Ausgangspunkt einer Generalisierung sein. Ungünstige Prognosefaktoren sind große, mehrknotige Rezidive, eine entzündliche Komponente, diffuse Infiltration der Brust und eine Lymphangiosis der Haut. Das Lokalrezidiv ist in ca. 25-55% bereits mit einer gleichzeitigen Metastasierung verbunden. Ein entscheidender Faktor ist die Qualität der vorausgegangenen Operation: In einer Untersuchung lag das 10-Jahresrisiko für das Auftreten von Fernmetastasen bei Frauen mit brusterhaltender Operation und mikroskopisch freien Exzisionsrändern bei 29%, bei mikroskopisch befallenen Exzisionsrändern jedoch bei 60%. Eine erneute BET kann eine Tumorkontrolle in 60-88% erzielen: bei einem rezidivfreien Intervall >5 Jahre in ca. 90%, bei erneut tumorfreien Exzisionsrändern in ca. 70%. Das Risiko für ein zweites Rezidiv ist nach erneuter BET größer als nach einer Salvage-Mastektomie, jedoch scheint dies keinen Einfluß auf die Gesamtprognose zu haben. Das mediane Überleben nach einem zweiten Lokalrezidiv liegt bei ca. 33 Monaten und bestätigt eine damit verbundene therapieresistente Erkrankung.

*Intramammäres Rezidiv:* In Abhängigkeit vom Risikoprofil tritt ein Lokalrezidiv sowohl nach BET als auch nach Mastektomie, je nach adjuvanter Therapie, in ca. 5-20% innerhalb von 5 Jahren auf. Die Überlebensrate nach Lokalrezidiv hängt wesentlich von Faktoren des Primärtumors (Tumorgröße, Nodalstatus, Grading) ab und beträgt nach 5 weiteren Jahren zwischen 15 und 60%, in hochselektierten Untergruppen bis zu 85%. Ein spätes Auftreten des Rezidivs scheint mit besserer Prognose verbunden zu sein. Ein frühes lokoregionäres Rezidiv könnte bei Primärtumoren mit sehr ungünstiger Prognose Ausdruck der generalisierten Progression sein. Andererseits könnten Tumoren mit eher günstiger Biologie und evtl. nicht durch Primäroperation und Radiatio eliminierten Tumorzellen Zeit brauchen zur Entwicklung eines Rezidivs. Bei einem Teil der späten Rezidive könnte es sich außerdem um Zweitkarzinome handeln.

*Das Thoraxwandrezidiv:* Wiederauftreten eines Mammakarzinoms im Bereich der Haut oder in den Weichteilen der Brustwand im Bereich des ehemaligen Operationsgebietes bzw. Bestrahlungsfeldes nach Mastektomie. Thoraxwandrezidive treten innerhalb von 10 Jahren nach der Operation mit einer Häufigkeit von ca. 12 (7–15%) auf. Die Prognose des Thoraxwandrezidives ist im Vergleich zum intramammären Rezidiv schlechter: Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nur bei ca. 35%. Thoraxwandrezidive gehen in 35% mit simultan oder vorher aufgetretenen Fernmetastasen einher (bei intramammären Rezidiven ist dies nur in 10% der Fall). Kleine, operable Befunde sollten primär exstirpiert werden. Falls die Thoraxwand noch nicht bestrahlt war, kann anschließend eine Radiatio erfolgen. Mit einer Strahlendosis von mindestens 50Gy kann Rezidivfreiheit in 75% nach 5 Jahren und 63% nach 10 Jahren erzielt werden. Die kombinierte Behandlung ist der alleinigen Operation oder alleinigen Bestrahlung überlegen (lokale Rückfallraten 25% gegenüber 62 bzw. 83%). Nach vorangegangener Bestrahlung ist eine erneute



Radiatio kontraindiziert, da sie in therapeutischer Dosis zu ausgedehnten Hautnekrosen führt.

*Regionale Rezidive:* Befall der regionalen Lymphknoten (oder als subkutane Tumoren) in der Axilla, den infraklavikulären Gruben oder im Bereich der A. mammaria interna der initial betroffenen Seite. Jede andere Lymphknotenmetastase (z. B. supraklavikulär) wird als Fernmetastase klassifiziert. Axilläre Rezidive können zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen führen: Zunehmende Elephantiasis des Armes, die nur partiell mit komplexer physikalischer Entstauungstherapie beeinflussbar ist; neurogene, durch Kompression verursachte und durch symptomatische Therapie schwer beeinflussbare Schmerzsymptomatik; Thrombosen der V. axillaris.

*Therapie lokoregionärer Rezidive:*

Operative Therapie: Die operative Entfernung des Tumorrezidivs stellt die letzte Möglichkeit zur Heilung der Tumorerkrankung dar. Nach BET: ggf. erneut organerhaltene Operation oder Mastektomie mit der Möglichkeit des simultanen oder sekundären plastischen Wiederaufbaus nach Mastektomie: Operative Entfernung der Herde im Gesunden mit anschließender Radiatio. Teilweise oder komplette Resektion der ventralen Brustwandmuskulatur, ggf. in Kombination mit Segmentresektion infiltrierter Rippen erforderlich. Dann sind plastisch-chirurgische Defektrekonstruktionen notwendig.

Medikamentöse Therapie: lokal: Bei fehlender Operabilität können flache, intrakutane Metastasen und lymphangitische Infiltrationen neben der palliativen Strahlentherapie zusätzlich mit oberflächlicher Chemotherapie (Miltefosin) angegangen werden (Ansprechrate ca. 40%, meist PR, ca. 7% CR).

Systemische Therapie: Endokrine oder zytostatische Behandlung, je nach vorausgegangener Therapie.

*Therapie im metastasierten Stadium*

Mit der Diagnose von Fernmetastasen ist eine Heilung nicht mehr möglich, es ist also definitiv eine Palliativsituation gegeben. Die mittlere Lebenserwartung liegt, in Abhängigkeit von den betroffenen Organen, bei ca. 2 Jahren. Ob und in welchem Ausmaß die Hormon-, Chemo- oder Antikörpertherapie die Überlebenszeit verlängert ist weiterhin ungeklärt. Bisher konnte nur in wenigen Studien eine Lebensverlängerung durch eine Therapie (Aromatasehemmer der III. Generation, Trastuzumab) nachgewiesen werden. Primäres Therapieziel ist deshalb die Erhaltung der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit. Um die mögliche Einschränkung der Lebensqualität durch tumorspezifische Symptome, aber auch durch therapiebedingte Toxizität, zu erfassen, wurden verschiedene Scores definiert, die dieses Therapieziel besser erfassen als die alleinige Angabe der Remissionsrate:

- Twist (Time without symptoms and toxicity)
- Modifizierter Brunner-Score: Gewichtung sowohl subjektiver als auch objektiver Befindlichkeit gegenüber dem progressionsfreien Intervall.

I. Empfehlungen zur systemischen Therapie

## 1. Hormontherapie

Die Indikation zur endokrinen Therapie ist dann zu stellen, wenn keine ausgeprägte Beschwerdesymptomatik vorhanden ist oder ein Organausfall vorliegt bzw. in kürzester Zeit zu erwarten ist. Zusätzliche Kriterien sind:

- langes krankheitsfreies Intervall,
- Weichteil- oder Knochenmetastasen oder geringfügige viszerale Metastasen,
- geringe Tumormasse
- Nachweis von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren.

Ziel sollte immer das Hinausschieben einer toxischeren zytostatischen Therapie sein. Daher können auch mehrere endokrine Schritte hintereinander folgen. Eine Remission ist hierfür nicht dringend zu fordern, auch ein Krankheitsstillstand über einige Monate ist ausreichend.

## 2. Chemotherapie

Angewandt werden Mono- und Polychemotherapien. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten auf als die Polychemotherapie; die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich und daher vorzuziehen. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

## 3. Antikörpertherapie – Immuntherapie mit Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin<sup>R</sup>) ist verfügbar für Patientinnen, bei denen HER2-neu überexprimiert ist: als Monotherapie (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen) oder in Kombination mit Paclitaxel als First-line-Therapie.

## 4. Bisphosphonate: zur Behandlung von Skelettmetastasen.

### *Strahlentherapie*

Abhängig von der Primärtherapie (z.B. BET + Radiatio, Mastektomie ohne Radiatio). Dies gilt auch für evtl. Radiatio von Lymphknotenrezidiven.

### *Experimentielle Therapien*

- Radiochemotherapie
- Hyperthermie: Nur unter strenger Indikationsstellung und in kontrollierten Studien.
- Alternative Strahlenarten: High-LET-Strahlen (vor allem Neutronen). Mit Spaltneutronentherapie lassen sich bei ausgedehnten Rezidiven lokale Kontrollraten von bis zu 45% nach 3 Jahren erreichen.
- Lokoregionäre Chemotherapie.

## Überlebensraten und Prognosefaktoren

Das Gesamtkollektiv der Mammakarzinom-Patientinnen zeigt für 5 Jahre eine Gesamtüberlebensrate von 73,6%, für 10 Jahre von 54,5% und für 15 Jahre von 41,8%.

Beim relativen Überleben wird die Lebenserwartung in der Normalbevölkerung berücksichtigt. Es ist somit ein Schätzwert für das tumorabhängige Überleben und kann für 5 Jahre mit 79,0%, für 10 Jahre mit 63,3% und für 15 Jahre mit 53,1% angegeben werden. Knapp 1/4 aller brustkrebsbedingten Sterbefälle kann auf pT3/4-Tumore zurückgeführt werden.

Die mittlere Remissionsdauer jeder erfolgreichen Hormon- und Chemotherapie liegt zwischen 7 und 12 Monaten. Etwa 40% aller Patientinnen mit erfolgreicher primärer palliativer Behandlung überleben länger als 3 Jahre, ca. 20% länger als 5 Jahre.

Die *Überlebenszeit ab Metastasierungsnachweis* wird erheblich stärker durch die Biologie des Tumors, seine Ausbreitungsgeschwindigkeit und Organinfiltration als durch die Art und Intensität der Behandlung beeinflusst.

- *Die Zahl der positiven Lymphknoten* ist der wichtigste Prognosefaktor: Bei negativem Lymphknotenstatus beträgt das relative 5- und 10-Jahresüberleben noch 93,3% und 82,3%. Bei 10 und mehr befallenen Lymphknoten werden nur noch 42,4% und 21,1% erreicht.
- Das *Grading* ist zwar mit anderen Prognosefaktoren korreliert, ergibt univariat jedoch eine gute Trennung für die bekannte Klassifikation. Das relative 5- bzw. 10-Jahresüberleben wird für G1-Tumoren mit 98,2 bzw. 87,9%, für G2-Tumoren mit 85,3 bzw. 69,7% und für G3/4-Tumoren mit 66,7 und 49,6% angegeben.
- *Hormonrezeptorstatus*: Für die ersten 6 - 8 Jahre zeigt sich prognostisch eine Trennung zu Gunsten eines positiven Status. Diese wird im Langzeitverlauf nach 15 Jahren jedoch nahezu unbedeutend.
- *Eine genetische Prädisposition* findet sich in 5 bis max. 10% (1 bis 2% Mutation von BRCA 1- oder BRCA 2-Gen), eine positive Familienanamnese in 10 bis 30%.

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

### **Tumorzentrum München.**

Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 9. überarbeitete Auflage. München: Zuckschwerdt. 2003

### **Deutsche Krebsgesellschaft.**

Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Eine nationale S 3-Leitlinie. Vorläufige Version Februar 2003

### **von Minckwitz G, Kaufmann M.**

Das Mammakarzinom. Verlauf, Rezidiv und Rezidivtherapie. Gynakologe 2001; 34 (11): 1065-78

**von Minckwitz G, Brunnert K, Costa SD, Friedrichs K, Jackisch C, Gerber B, Harbeck N, Junkermann H, Möbus V, Nitz U, Schaller G, Scharl A, Thomssen C, Untch M.**

Primärbehandlung von Mammakarzinomen. Wissenschaftliche Grundlagen für die Leitlinie Mammakarzinom. Frauenarzt 2002; 43 (8): 920-31

**von Minckwitz G, Brunnert K, Costa SD, Dall P, Diel I, Fersis N, Friedrich M, Friedrichs K, Gerber B, Göhring UJ, Harbeck N, Hanf V, Nitz U, Schaller G, Scharl A, Schmutzler R, Simon WE, Thomssen C, Untch M.**

Behandlung von lokoregionär rezidierten und fermetastasierten Mammakarzinomen. Frauenarzt 2002; 43 (9): 1036-45

## **8.15.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Mammakarzinom**

### **Literaturrecherche und –auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 163 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon drei Studien einer ausführlichen Auswertung und 18 Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 67 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden sechs Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.22.1).

### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

#### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Ausführliche Einzelauswertungen wurden zu Studien vorrangiger Evidenzstufe (drei prospektive Therapiestudien mit randomisierter Vergleichsgruppe) mit einem Hyperthermieverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebogen im Anhang).

**Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P.**

Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16 (3): 551-8

Perez et al. prüften in dieser prospektiven Studie mit randomisierter Vergleichsgruppe die Wirksamkeit einer lokalen Hyperthermie additiv zur Radiatio hinsichtlich initialer Tumorremission und Rezidivfreiheit bei Patienten mit oberflächlichen, messbaren malignen Tumoren epithelialen oder mesenchymalen Ursprungs mit einem Durchmesser <5cm. Zwischen 02/1981 und 08/1987 wurden 300 Pat. randomisiert, 243 mit einzelnen, 57 mit multiplen Läsionen, Rezidiven von Primärtumoren oder Metastasen. Alle Patienten erhielten Radiatio mit unterschiedlichen Verfahren: 32Gy in 8 Fraktionen á 4Gy, 2xwöchentlich. Die Studienpatienten wurden zusätzlich 2xwöchentlich unmittelbar (15 – 30 min) nach der Radiatio mit lokaler Hyperthermie (Mikrowellentechnik, 915MHz), 42,5°C über 60min behandelt. Dauer der Intervention 4 Wochen; Nachbeobachtung bis zu 24 Wochen.

Primäre Zielkriterien: Erfolgsrate, d.h. Durchführbarkeit einer adäquaten Behandlung; initiales Tumoransprechen, definiert als vollständiges Verschwinden aller Tumorzeichen am Ort der Behandlung („complete response“); lokale Tumorkontrolle.

Sekundäre Zielkriterien: Überlebenszeiten (n. Kaplan-Meier)

218/243 Pat. mit Einzelläsionen waren auswertbar, Prüfbedingung 111 Pat., Kontrollbedingung 107 Pat. (40 bzw. 34 mit Ca der Brust/Thoraxwand).

Ergebnisse: (1 + 2 nur Daten zu Tumoren der Brust/Thoraxwand)

Pat., die mindestens 4 (geplant 8) „gute“ Hyperthermiebehandlungen erhalten hatten: Tumore <3cm Durchmesser 11 (64%), >3cm Durchmesser 29 (31%);

Komplettes lokales Ansprechen, Prüfindervention vs. Kontrollgruppe: <3cm: 6/11 (55%) vs. 3/9 (33%) [p=0,62]; >3cm: 7/29 (24%) vs. 6/25 (24%);

Lokale Tumorkontrollraten 12 Monate nach CR: keine Aufschlüsselung nach Tumorarten. Wahrscheinlichkeit für Tumoren <3cm=80% nach kombinierter Behandlung, 15% nach alleiniger Radiatio [nicht aussagekräftig: nur einzelne Pat. nach 6 Monaten, d.h. als sich ein „Vorteil“ zeigte, noch „at risk“].

Überlebenszeiten: kein Unterschied Studien- vs. Kontrollgruppe, keine Aufschlüsselung nach Tumorentitäten: 1-JÜR 24 vs. 23%; 2-JÜR 9/111 vs. 2/107.

Fazit der Autoren: Aus den vorläufigen Daten dieser Studie ergebe sich bei Tumoren <3cm Durchmesser ein positiver Trend nach kombinierter Therapie mit Radiatio und lokaler Hyperthermie hinsichtlich initialem komplettem Ansprechen und Langzeitkontrolle. Es habe sich als schwierig erwiesen, Hyperthermie in guter Qualität zu erzielen: Nur 42% der Tumoren <3cm und 31% >3cm Durchmesser erhielten wenigstens 4 „gute“ Hyperthermiebehandlungen. Leitlinien für eine strenge Auswahl von Patienten und Tumoren für klinische Studien mit Hyperthermie und sorgfältige Qualitätssicherungsmaßnahmen seien erforderlich, um eine bessere Behandlung zu erzielen und die optimalen Bedingungen für die Anwendung von Strahlentherapie und Hyperthermie zu dokumentieren.

Fazit des Unterausschusses: Die bei Patienten mit oberflächlichen Tumoren additiv zur Radiatio eingesetzte lokale Mikrowellenhyperthermie führte zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung der klinisch relevanten Outcomes (langfristige) Tumorkontrolle und Überlebenszeit/-raten. Ein großer Anteil der Patienten befand sich in einem weit fortgeschrittenem Stadium des Tumorleidens und verstarb an anderen Manifestationen des Tumors, so dass die Zielparameter dieser Studie nur noch bei wenigen Patienten erfassbar waren. Zweifel bestehen hinsichtlich der Qualität der Hyperthermie (inhomogene Erwärmung, ausreichende Temperaturerhöhung, Zahl der Behandlungen) und der Strahlendosis.

Die abschließende Auswertung findet sich in einer weiteren Publikation der Arbeitsgruppe (Perez et al., 1991).

**Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P.**

Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. Am J Clin Oncol 1991; 14 (2): 133-41

Diese Veröffentlichung von Perez et al. ist eine Folgepublikation von Perez et al. (1989).

In dieser prospektiven Studie mit randomisierten Vergleichsgruppen wurden Patienten mit oberflächlichen, meßbaren (<5cm Durchmesser) Tumoren verschiedener Herkunft und Lokalisation behandelt. Zwischen 02/1981 und 11/1987 wurden 307 Pat. registriert. 250 Pat. hatten eine und 57 multiple Läsionen. Diese Publikation bezieht sich auf 245 auswertbare Patienten mit einer einzelnen Läsion. 119 Pat. wurden dem Studien-, 117 dem Kontrollarm zugeteilt. In 45 bzw. 44 Fällen handelte es sich um ein Lokalrezidiv, in 54 bzw. 56 Fällen um Metastasen. Etwa 50% der behandelten Läsionen waren vorbestrahlt (50–60Gy). Tumordurchmesser: 22% <3cm, 78% >3cm groß.

Fragestellung: initiales Ansprechen der behandelten Läsion, lokale Tumorkontrollraten. Beide Gruppen erhielten Radiatio mit unterschiedlichen Verfahren: 32Gy in 8 Fraktionen á 4Gy, 2xwöchentlich. Prüfintervention war eine Kombination aus lokaler Hyperthermie in Mikrowellentechnik (915MHz), 42,5°C über 60min; unmittelbar (15–30min) nach Radiatio, 2xwöchentlich. Dauer der Intervention 4 Wochen; Nachbeobachtung >30 Monate. Die Auswertung der Zielkriterien erfolgte nicht nach Tumorentitäten.

Ergebnisse: Wegen des sehr schlechten Gesamtzustandes vieler Patienten und Unverträglichkeit der Therapie erhielten 35 Pat. (30%) <90% der vorgeschriebenen Strahlendosis (32Gy). Nur 52% der Studiengruppe erhielten die volle Strahlendosis und 8 Hyperthermiesitzungen (32Gy und mindestens 4 „gute“ Hyperthermiesitzungen mit 42,5°C über 45 min am Temperaturreferenzpunkt). Nur 56% der Läsionen <3cm Durchmesser und 36% der größeren Tumore erhielten eine „angemessene“ Therapie ( $\geq 29$ Gy, 42,5°C über mindestens 45min). Bei Einschluß aller Pat. erhielten 42% der Läsionen <3cm „gute“ Hyperthermie im Vergleich zu 31% der  $\geq 3$ cm.

CR-Raten (Studien- vs. Kontrollgruppe): Alle Tumoren: 32% vs. 30%; Mammatumore: 62% (8/13) vs. 40% (4/10). Tumore  $\geq 3$ cm: in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied. Alle Läsionen, die Hyperthermie und volle Strahlendosis erhielten: keine Korrelation zwischen der CR-Rate und der Zahl der Hyperthermiesitzungen mit einer durchschnittlichen Temperatur von >42,5°C am Referenzpunkt.

Lokale Tumorkontrolle (kein Rückfall): Alle auswertbaren Pat. kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,12$ ). Alle Tumore <3cm: initiale CR-Rate 52 vs. 39% ( $p=0,02$ ), niedrigere Rezidivraten nach CR mit 7% (1/15) vs. 45% (5/11). Alle Tumore  $\geq 3$ cm: kein Unterschied hinsichtlich initialer CR- und Rückfallrate.

Überlebensraten aller Patienten: 43% überlebten 6 Monate, 23% für 1 Jahr, <10% für 2 Jahre. Diskutierte Erklärung: Es handelte sich um fortgeschrittene metastasierte oder rezidierte Tumore.

Fazit der Autoren: Initiale Response- und lokale Tumorkontrollraten nach 12 Monaten unterscheiden sich nicht bei oberflächlichen Tumoren, die mit Hyperthermie plus Strahlentherapie oder mit Strahlentherapie allein behandelt wurden. Patientinnen mit Mammatumoren <3cm Durchmesser (22% der Gesamtpopulation) profitieren signifikant von der additiven lokalen Hyperthermie hinsichtlich Ansprechen und Tumorkontrolle. Die auf Grund biologischer Überlegungen gewählte Strahlendosis

von 32Gy wird im Nachhinein für zu niedrig gehalten. In dieser Studie sei erstmals gezeigt worden, welchen Einfluss Tumorgröße und – lokalisation sowie Schwierigkeiten in der Durchführung der Hyperthermie und des Temperaturmonitorings auf den Therapieerfolg haben könnten. Weitere, sorgfältig geplante Studien und Qualitätssicherung seien notwendig, um den Beitrag der Hyperthermie in der Behandlung von Tumorpatienten besser zu evaluieren.

Fazit des Unterausschusses: Von den in dieser Studie behandelten oberflächlichen Tumoren profitierten nur Mammatumore <3cm Durchmesser von einer additiven lokalen Hyperthermie hinsichtlich Ansprechen und lokaler Tumorkontrolle. Allerdings sind die Fallzahlen klein und die Nachbeobachtungszeiten kurz, so dass der wirkliche Nutzen für die Patientinnen nicht sicher zu beurteilen ist. In 30% der Anwendungen wurden Verbrennungen gesehen. Hinsichtlich der vom Ausschuss bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung als relevant angesehenen Parameter (Überlebenszeit, Überlebensraten) oder zumindest der Lebensqualität kann ein Nutzen nicht als erwiesen angesehen werden.

**Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, Gonzalez Gonzalez D, Liu FF, Goodman P, Sherar M.**

Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. [see comments.]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (4): 731-44

Bei der Veröffentlichung von Vernon et al. aus dem Jahr 1996 handelt es sich um die Auswertung von fünf Therapiestudien mit randomisierten Vergleichsgruppen, unabhängig voneinander initiiert von vier internationalen Arbeitsgruppen (Dutch Hyperthermia Group am Academic Medical Center in Amsterdam und dem Daniel den Hoed Cancer Center in Rotterdam (DHG-Studie); Medical Research Council Hyperthermia Group am Hammersmith Hospital, London/ UK (MRC BrI- und MRC BrR-Studie); European Society of Hyperthermic Oncology (ESHO); Hyperthermia Group, Princess Margaret Hospital/Ontario, Kanada (PMH-Studie). Die Gruppen in Rotterdam und London koordinierten die Multicenter-Studien. Jede Einzelstudie umfasste 2 parallel behandelte Arme.

Fragestellung: Nutzen einer Hyperthermiebehandlung zusätzlich zur Strahlentherapie. Indikation: Messbare Manifestationen von Brustkrebs, bei denen Lokalmaßnahmen erforderlich waren, aber Chirurgie nicht durchführbar war. Außerdem musste Radiatio nach einem vorgeschriebenen Protokoll und Hyperthermie entsprechend den Richtlinien der ESHO bzw. der Radiation Oncology Group (RTOG) möglich sein.

Patienten: In die MRC-Studien wurden Pat. mit progressiver Erkrankung unter Chemo- oder Hormontherapie, in die DHG-, ESHO- und PMH-Studien keine Pat. unter systemischer Chemo-, aber unter Hormontherapie eingeschlossen. - In den kombinierten Studien wurden 3 verschiedene Patienten-Gruppen behandelt: unbehandeltes primäres Mammakarzinom, Rezidivtumore ohne vorangegangene Bestrahlung, Rezidivtumore mit vorangegangener Bestrahlung. Entsprechend den Einschlusskriterien finden sich Unterschiede zwischen den einzelnen Studien. Im kombinierten Behandlungsarm hatten mehr Pat. vorher Chemotherapie erhalten, die Läsionen waren im Median größer. - Bei 152 Pat. (50%) gab es keinen Hinweis auf Fernmetastasen (aktuell oder früher); allerdings wurde nur in der PMH-Studie ein umfassendes Staging vor der Randomisation durchgeführt. 216 Läsionen (71%)

betrafen die Brustwand, 79 (26%) das Brustgewebe. 159 Pat. (52%) hatten eine einzelne Läsion.

Intervention: Alle Patienten erhielten Radiatio (RT): Hochvolt-Photonen- oder Elektronen-Bestrahlung. Außer in der ESHO-Studie wurden palliative (nach vorausgegangener Radiatio im Feld) und radikale Schemata definiert. Die Dosis pro Fraktion betrug je nach Zielsetzung 1,8–4Gy. Hyperthermie (HT) entsprechend den Richtlinien der ESHO bzw. der RTOG: Mikrowellenhyperthermie mit verschiedenen Geräten, meist mit einer Frequenz von 435 MHz. DHG, MRC, ESHO: Mindesttemperatur an allen intratumoralen Sensoren 43°C über 60 min; PMH-Studie 42,5°C über 30min. Thermometrie im Tumor, an der Tumoroberfläche und an normaler Haut; in der PMH-Studie Mapping. Eine Behandlungsserie dauerte je nach Schema zwischen 2 und 5 Wochen. Die Auswertung erfolgte 6/1994: Mindest-Follow-up=5 Monate für alle Pat.

Primäres Zielkriterium: Lokale Tumorkontrolle (entsprechend WHO-Kriterien). Sekundäre Zielkriterien: Progressionsfreie Zeit (lokal, distal), Überlebenszeit, Nebenwirkungen. Ausgewertet wurden 306 Läsionen bei 306 Patienten. Ein gemeinsamer Datensatz wurde definiert für die kombinierten Interims- (1xjährlich) und Endanalysen (gewisse Modifikation am Ende), Extraktion aus den Daten der Einzelstudien; Auswertung in Rotterdam. Intention-to-Treat-Analyse.

Ergebnisse: 95% der Pat. erhielten die Therapie entsprechend der Randomisation. 11 Pat. (5 der RT- und 6 der RT+HT-Gruppe) erhielten keine Therapie wegen Progression. 1 Pat. der RT-Gruppe verweigerte die Behandlung, 1 erhielt RT + HT. Die angestrebte Temperatur wurde in der Mehrzahl der Behandlungen nicht erreicht.

CR: 55/135 Pat. der RT-Gruppe (41%) und 101/171 der RT+HT-Gruppe (59%), [ $p < 0,001$ ].  $OR_{\text{stratifiziert}} = 2,3$ . Es findet sich eine beträchtliche Variation dieser Parameter in den fünf Studien. Nur die beiden größten Studien (ESHO, MRC BrR) zeigen einen signifikanten Vorteil für die kombinierte Therapie, die anderen nicht (bedingt durch geringe Fallzahlen?). Univariate Analyse eines Einflusses der Baseline-Charakteristika auf die CR-Rate ergab einen deutlichen Zusammenhang mit der Tumorgröße (CR 70% bei Tumorfläche  $< 16 \text{ cm}^2$  vs. 45% bei  $\geq 16 \text{ cm}^2$ ), der Dicke der Läsion (CR 60% bei Dicke  $< 3 \text{ cm}$  vs. 38%  $\geq 3 \text{ cm}$ ), frühere oder aktuelle Metastasierung außerhalb des behandelten Areals (CR 39% vs. 63%). Der letzte Faktor bedingte einer höhere Sterberate in der betreffenden Gruppe. Eine multiple Regressionsanalyse, stratifiziert nach Studie und adjustiert für die Baseline-Charakteristika für die individuelle Prognose (maximaler Durchmesser und Fläche der Läsion, systemische Erkrankung) bestätigte den Nutzen der Hyperthermie zusätzlich zur Radiatio,  $OR_{\text{adjustiert}} = 3,0$  - 95% CI 1,7 – 5,1 ( $p = 0,0001$ ). Die CR-Rate bei Primärtumoren/Rezidiven in nicht vorbestrahlten Arealen betrug 61% vs. 46% bei Rezidiven in vorbestrahlten Arealen. – Die Strahlengesamtdosis in vorbestrahlten Arealen betrug etwa 28Gy vs.  $> 40 \text{ Gy}$  in 80% der Areale ohne frühere Radiatio. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich hinsichtlich des Hyperthermieeffektes in Abhängigkeit von den o.g. Prognosefaktoren, jedoch bei palliativer oder radikaler Bestrahlung ( $p < 0,01$ ): CR bei Läsionen in nicht vorbestrahlten Regionen, die generell radikal bestrahlt wurden, nach RT 60% (45 Pat.) vs. 63% (51 Pat.) nach RT + HT,  $OR$  1,24 (95% CI 0,46-3,32). CR nach Vorbestrahlung und palliativer Radiatio 31% (90 Pat.) vs. 57% (120 Pat.) nach RT+HT,  $OR$  4,7 (95% CI 2,4-9,5). Die Rezidivrate



bei CR nach RT betrug 31% vs. 17% nach RT+HT. Dieser positive Effekt blieb während des Follow-up bestehen. Distale Progression und Überleben: ca. 50% der Pat. litten früher oder aktuell an Metastasen außerhalb des Behandlungsareals. Bei 74% (227/306) entwickelte sich eine Progression während des Follow-up mit Einfluss auf das Überleben. Daher korrelierte die höhere CR-Rate nach HT nicht mit einem Überlebensvorteil. Von den Patienten mit CR starben 64 an distalen Metastasen, 56 noch mit lokaler CR. 112 Pat. ohne CR starben, 91% von ihnen mit distalen Metastasen. Das mediane Überleben betrug 18 Monate, unabhängig von der Therapie, die aktuarische 2-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten nahe 40%. Nebenwirkungen und Toxizität: Die Behandlung wurde gut vertragen. Die HT erhöhte die akute oder verzögerte Toxizität gegenüber alleiniger RT nicht relevant, selbst bei den Patienten, die früher radikale Radiatio erhalten hatten.

Fazit der Autoren: Die zusammengefassten Ergebnisse der fünf Studien hätten die Wirksamkeit der Hyperthermie als Ergänzung der Strahlentherapie in der Behandlung des rezidierten Mammakarzinoms belegt. Aus diesen ermutigenden Ergebnissen folge, dass die Hyperthermie offensichtlich eine wesentliche Rolle in der Behandlung dieser Krankheit spiele. Zweifellos würden weitere Studien zur Durchführung der Hyperthermie benötigt, auch um den Nutzen der HT in Kombination mit radikaler Radiatio zu belegen. Die Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, dass die erhöhte CR-Rate nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden war.

Fazit des Unterausschusses: Es handelt sich um die Analyse der Ergebnisse von fünf gut geplanten RCTs, die stufenweise zusammengeführt wurden, mit gewissen Unterschieden hinsichtlich Einschlusskriterien, Behandlungsprotokollen und Fallzahlen. Die beiden größten Studien (ESHO, MRCBrR) zeigten signifikant höhere CR-Raten in der Studiengruppe mit RT+HT vs. RT allein, nach multivariater Analyse jedoch nur bei Patientinnen mit Rezidiven in vorbehandelten Arealen, bei denen lediglich palliative Radiatio mit erniedrigten Strahlendosen möglich war. In nicht vorbestrahlten Arealen fand sich nach radikaler Radiatio mit voller Strahlendosis kein Vorteil hinsichtlich CR.

Hinsichtlich der vom Ausschuss bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung als relevant angesehenen Parameter (Überlebenszeit, Überlebensraten) oder zumindest der Lebensqualität kann ein Nutzen nicht als erwiesen angesehen werden.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Hierbei handelte es sich um Studien, in denen die Hyperthermie als additives Verfahren zusätzlich zu Radiatio und/oder Chemotherapie untersucht wurde. In allen diesen Studien war im Prüfplan keine Vergleichsgruppe oder adäquate Kontrollbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit additiver Hyperthermie-Behandlung zuzuordnen. Wegen dieser methodischen Mängel konnte keine dieser Studien zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren beim Mammakarzinom finden sich nachfolgend.

**Bornstein BA, Scott Zouranjian P, Hansen JL, Frazer SM, Gelwan LA, Teicher BA, Svensson GK.**

Local Hyperthermia, Radiation Therapy, and Chemotherapy in Patients with Local-Regional Recurrence of Breast Carcinoma. *International Journal Radiation Oncology, Biol. Phys.*: 1992; 25: 79 – 85

Bei 29 Pat. mit lokal oder regional fortgeschrittenem oder rezidiviertem Mammakarzinom wurden retrospektiv Ansprechrate sowie akute und Langzeit-Toxizität einer Kombinationstherapie untersucht, die Strahlen- und Chemotherapie sowie lokale Hyperthermie umfasste. Die Pat. mussten mindestens 4 von 6 geplanten Hyperthermie-Behandlungen erhalten haben. Ausgewertet wurden 39 einzelne mit Hyperthermie behandelte Felder.

Chemotherapie mit Cisplatin allein oder Cisplatin plus Etanidazol oder Bleomycin wurde 1x wöchentlich unmittelbar vor der Hyperthermie verabreicht. Bei der Hyperthermie wurde eine Mindesttemperatur von  $43^{\circ}\text{C} \pm 0,5$  über 60min angestrebt. Nach der Hyperthermie (Mikrowellen- oder Ultraschalltechnik) erfolgte Radiatio mit einer Fraktion von 4,0Gy. Patienten ohne vorausgegangene Radiatio erhielten zusätzlich an den übrigen Wochentagen 3–4x eine Fraktion von 2,0Gy, Pat. mit früherer Radiatio 0–1x.

22 Felder waren früher bereits bestrahlt worden, 17 nicht. Chemotherapie hatten früher 24/29 Pat. (83%) erhalten, Hormontherapie 21 (72%).

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 10 Monate; 16/22 Pat. (55%) starben an der Krankheit.

Die Gesamtansprechrate bei allen Feldern betrug 53%. Die Ansprechrate war nicht korreliert mit irgendeinem klinischen Faktor, der Strahlendosis, Mikrowellen- oder Ultraschalltechnik, Art der Chemotherapie oder der Temperatur im Tumor.

Es fand sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Wahrscheinlichkeit von Komplikationen und der Gesamt-Strahlendosis (frühere und aktuelle Radiatio): Länger als 1 Monat nach Therapieende persistierende Ulzeration trat in 67% nach früherer Radiatio auf gegenüber 21% bei früher nicht bestrahlten Feldern ( $p=0,015$ ). Chirurgischer Wundverschluß war in 38 vs. 6% der Felder erforderlich. Hingegen korrelierte keiner der untersuchten Temperaturparameter der Hyperthermie mit einem erhöhten Komplikationsrisiko.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Bremer K, Meyer A, Lohmann R.**

**Pilot-Study of Whole-Body-Hyperthermia Combined with Chemotherapy in Patients with Metastasised Pretreated Progressive Breast, Ovarian, and Colorectal Carcinomas.** *Tumor Diagnostik und Therapie* 2001; 22 (6): 115-120.

Die Ergebnisse einer Pilot-Studie an 19 Patienten mit metastasierten Adenokarzinomen wurden retrospektiv ausgewertet. Geprüft wurden

Durchführbarkeit und Verträglichkeit sowie die remissionsinduzierende Wirksamkeit einer Thermo-Chemotherapie (TCT).

7/19 Patienten litten an einem Mammakarzinom; 5 hatten bereits mehrere Chemotherapien erhalten. Metastasierung in 1–3 Organen war nachgewiesen. In dieser Studie erhielten 6 Pat. 1x und 1 Pat. 2x TCT nach 5 verschiedenen Chemotherapie-Protokollen.

Hyperthermie: Ganzkörperhyperthermie mit externer wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung (Iratherm 2000, v. Ardenne-Institut), in Kombination mit einer Hyperglykämie-induzierten Laktazidose, Hyperoxygenierung und Polychemotherapie nach verschiedenen Protokollen. Die maximale Temperatur wurde in der 60 – 95-minütigen Hochplateau-Phase bei rektal 42,0 – 42,3°C gehalten.

Ergebnisse: 3 PR mit einer Dauer von 2–5 Monaten; Überlebenszeiten 4–11 Monate. 3 NC mit einer Dauer von 1–15 Monaten; Überlebenszeiten 14–39 Monate. 1 Pat. verstarb nach 2 Monaten.

Nebenwirkungen: Bei 13/19 Pat. Nebenwirkungen WHO Grad II und III; reversibel, nicht verstärkt bei Pat. mit mehr als einer TCT. Keine Toxizität WHO Grad IV.

Fazit der Autoren: Die TCT könne eine effektive alternative Behandlungsmethode mit nur mäßiggradigen, gut tolerierbaren Nebenwirkungen darstellen.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (Ganzkörper-Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**DuBois JB, Hay M, Borduret G.**

Superficial Microwave-Induced Hyperthermia in the Treatment of Chest Wall Recurrences in Breast Cancer. *Cancer*1990; 66 (5) : 848-52

Zwischen 1982 und 1985 wurden 42 Patientinnen mit Brustwandrezidiven nach radikaler Mastektomie und Axilladisektion mit Hyperthermie behandelt. Sie hatten postoperative oder präoperative Radiatio erhalten. Medianes Alter 62 Jahre. Alle 42 konnten ausgewertet werden, Follow-up mindestens 6 Monate, Maximum 5 Jahre.

Stadieneinteilung: 17 in Stadium 1 (<4cm Durchmesser), 11 in Stufe 2 (>4cm), 7 in Stufe 3 (Hautulzeration bei jeder Größe), 7 in Stufe 4 (neoplastische Lymphangitis oder Hautknoten in der Brustwand über die Mittellinie hinaus). Alle Tumoren waren weniger als 2,5cm dick. 7 Karzinome waren gut, 19 schlecht differenziert.

Therapie in 3 Varianten: Hyperthermie allein: 4 Pat., Hyperthermie + Chemotherapie: 4 Pat.; Hyperthermie + Radiatio: 34 Pat.

Hyperthermie: 2450-MHz-Mikrowellen-Generator mit 4 Applikatoren, die einzeln oder gemeinsam eingesetzt werden konnten. Abhängig von der Tumorgöße waren 1 bis 4 Applikatoren erforderlich. Die überwärmten Bereiche waren zwischen 6 und 100cm<sup>2</sup> groß. Eine Temperatur von 41,5 – 42,5°C wurde über 45 min aufrecht erhalten. Die Pat., die mit Hyperthermie allein oder mit Chemotherapie behandelt wurden, erhielten 9x Hyperthermie, 2x wöchentlich. Bei den Pat., die Hyperthermie

und Radiatio erhielten, wurde die Hyperthermie unmittelbar nach jeder einzelnen Strahlentherapiefraktion durchgeführt.

Chemotherapie: Kombination von Doxorubicin, Cyclophosphamid und 5-FU. Alle 3 Präparate wurden am selben Tag verabreicht; Wiederholung alle 3 Wochen, je nach Verträglichkeit.

Radiotherapie: Elektronenstrahltherapie mit 6 MeV, 2 oder 3 mal wöchentlich (2x450cGy oder 3x350cGy/Woche). 7 Pat. erhielten Gesamtdosen <3000cGy (850–2990), 27 erhielten 3000cGy oder mehr (bis 4100cGy).

Ergebnisse: CR: 22/44 Pat. (52,3%), keine CR nach Hyperthermie allein oder Hyperthermie + Chemotherapie; PR: 11 (26,1%), NC: 9 (21,4%). Medianes krankheitsfreies Überleben: 24 Monate im Stadium 1 und 2, 36 Monate im Stadium 3. Die besten Ergebnisse wurden nach Hyperthermie + Radiatio erzielt: CR 22/34 (64,7%), PR und NC je 6 (17,5%). Die Ergebnisse waren besser in den frühen Stadien mit nur 1 CR im Stadium 4. Keine Unterschiede zeigten sich in Abhängigkeit von der Strahlendosis.

Nebenwirkungen traten bei 9/42 Pat. auf; sie waren voll reversibel in weniger als 1 Monat. Spätkomplikationen wurden nicht beobachtet bei Pat., die länger als 18 Monate überlebten.

Fazit der Autoren: Diese neue Lokalthherapie könne zwar das generelle Problem einer systemischen Erkrankung nicht lösen, aber durch die lokale Rezidivkontrolle über eine bestimmte Zeit könne vermutlich der Beginn der systemischen Erkrankung bei Pat. mit nur lokalem Rezidiv verzögert werden.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Komarnicky L, Mansfield CM, Leeper DB.**

'Patchwork' fields in thermoradiotherapy for extensive chest wall recurrences of breast carcinoma. Breast cancer research and treatment; 1993; 27: 263-70

In dieser offenen Studie erhielten zwischen 1/1987 und 3/1992 23 Pat. mit Brustwandrezidiven eines Mammakarzinoms Thermoradiotherapie in Mehrfelder-Technik. Alle Felder waren diffus infiltriert mit oder ohne Knoten mit einer maximalen Tiefe von 3cm. Einzelne Felder hatten eine Fläche von >1m<sup>2</sup>. Vorbehandlung: Chirurgie (88%), Chemotherapie (96%), Radiatio (88%) mit 62±3Gy. Therapieschema: Externe Mikrowellenhyperthermie (915 MHz) in Multiple-field-patchwork-Technik 15–30min nach Radiatio. Thermometrie: in Knoten 4,1±0,3 (1–12) Sensoren, bei diffusem Befall 2,5± (1–5). Multiple Felder wurden behandelt, wenn die Ausdehnung der Läsion in einer Richtung die Oberfläche der 50%-SAR (spezifischen Absorptionsrate) des größten Mikrowellenapplikators überschritt oder die Körperkontur keine optimale Adaptation ermöglichte. *Ablauf*: 1 Feld/Tag, 4 Sitzungen/Woche à 60min; bei Überlappung Intervall mind. 3 Tage. Mittlere Feldzahl/Pat. 3,2±0,4 (2–7). Im Mittel erfolgten 10±2 Behandlungen (6–21); mittlere Behandlungsdauer 3,6±1,5 Wochen (3–8).

Externe Hochvoltstrahlentherapie mit Elektronen oder Photonen (6 MV oder 25 MV Linearbeschleuniger), mittlere Dosis 42 +/- 1 Gy (32 – 58) in durchschnittlich 16 Fraktionen (8–27) über 33 (19–56) Tage im Mittel. Dosis/Fraktion 1,8 (5xWoche) oder 4Gy (2xWoche). ETD (equivalent total radiation dose): 44±1Gy.

*Evaluation:* Tumorgröße 8 Wochen nach der letzten Therapie (WHO-/UICC-Krit.).

Ergebnisse: CR 91% (21/23); PR 9% (2/23). Strahlendosis und Hyperthermieparameter (schwierig zu bestimmen) waren ohne Einfluß auf die Ergebnisse. *Rezidive:* CR: 1/21 (5%) nach 4 Monaten; 20/21 Pat. waren rezidivfrei beim Tod oder dem letzten Follow-up. Rezidivfreies Überleben 8,7±1,3 Monate (median 7,8; 2,0 – 24 Monate). Mittlere ÜLZ 9,0 +/- 1,3 Monate (Tod infolge Metastasierung). PR: Die beiden Pat. überlebten 2,0 bzw. 5,0 Monate – ohne Hinweis auf Therapieversagen oder Rezidiv in den behandelten Arealen.

Nebenwirkungen: Mäßige Hautreaktionen; 4 Pat. ohne Reaktion, 14 Erytheme (61%), 11 Brandblasen (48%). In 8 Fällen führte die Rückbildung der tumorösen Hautinfiltration zu Ulzerationen. Kein Hinweis auf erhöhte Reaktionen in den überlappenden Feldern.

Fazit der Autoren: Thermoradiotherapie in der Mehrfelder-Technik stelle eine exzellente palliative Maßnahme mit geringen therapiebedingten Komplikationen dar bei diffusen Brustwandrezidiven nach intensiv vorbehandeltem Mammakarzinom.

Fazit des Unterausschusses: Die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die zusätzliche lokale Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Komarnicky L, Mansfield CM, Hussain N, Hoh LL, McFarlane JD, Leeper DB.**

Multiple field hyperthermia combined with radiotherapy in advanced carcinoma of the breast. Int J Hyperthermia 1994; 10 (5): 587-603\*

Zwischen 1987 und 1991 wurden 20 Pat. mit ausgedehnten Brustwandrezidiven bei fortgeschrittenem Mammakarzinom mit Hyperthermie in Multiple-field-patchwork-Technik kombiniert mit Radiatio behandelt. Studienziel war es, Machbarkeit, Ansprechen der Tumore und Komplikationen bei der Behandlung ausgedehnter Läsionen mit Hyperthermie auf multiple, überlappende Felder zu prüfen. Alle Felder waren diffus befallen bis zu einer Fläche von 2900cm<sup>2</sup> und mit oder ohne Knoten bis zu 3cm Dicke. Alle Läsionen hatten auf vorangegangene Therapien, bis auf 3 auch Radiatio, nicht angesprochen. Hyperthermie erfolgte auf 282 Felder und mit insgesamt 357 Behandlungen extern mit Mikrowellen von 915 MHz mit handelsüblichen Applikatoren. Ein Feld wurde definiert über die Fläche von 50% SAR des jeweiligen Applikators; die Felder deckten das gesamte Tumorareal ab. Die Radiatio erfolgte auf 81 Felder mit einer mittleren Dosis von 40±1Gy; 88% der Felder erhielten zwischen 30 und 50Gy. Behandlung überlappender Hyperthermiefelder erfolgte in einem Intervall von mindestens 3 Tagen. Bis zu 4 Hyperthermie-Sitzungen/Woche à 60min waren erforderlich, um den kompletten Tumor in rotierendem Verfahren abzudecken. Die Hyperthermie wurde für die Dauer der

Strahlentherapie fortgesetzt. Die Pat. hatten durchschnittlich  $14\pm 3$  Hyperthermiefelder (3–46) und erhielten  $18\pm 3$  Hyperthermiebehandlungen (6–61) über einen mittleren Zeitraum von  $7,5\pm 0,9$  Wochen (3–17). Jedes Feld wurde mindestens 1, im Durchschnitt 1–3 Mal überwärmt.

Ergebnisse: CR-Rate 95%, Rezidivrate 5%. Dennoch betrug die mittlere Überlebenszeit der Pat. mit CR lediglich  $10,8\pm 1,7$  Monate (2–28) wegen der systemischen Tumorausbreitung außerhalb der Therapiefelder. Weder komplettes Ansprechen, lokale Tumorkontrolle noch Überleben nach Thermoradiotherapie korrelierten mit dem krankheitsfreien Intervall zwischen Mastektomie und Rezidiv. Es fand sich kein Hinweis auf erhöhte thermische Hautschädigung oder Tumorrezidiv an den Schnittstellen überlappender Hyperthermiefelder.

Fazit der Autoren: Ausgedehnte diffuse Brustwandrezidive fortgeschrittener Mammakarzinome könnten mit der Vielfelder-Radiohyperthermie ebenso effektiv behandelt werden wie knotige Veränderungen mit einzelnen Hyperthermiefeldern.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

\* Die Daten dieser Publikation wurden vor denen der Publikation von Engin et al 1993 eingereicht (dies erklärt die geringe Patientenzahl).

**Feyerabend T, Steeves R, Wiedemann GJ, Weiss C, Wagner T, Richter E, Robins HI.**

Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies. *Oncology*; 1996; 53 (3): 214-20

In dieser 2-armigen Studie wurden 26 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren und schlechter Prognose infolge der Tumorgröße nach einem trimodalen Konzept behandelt:

- Arm 1: 10 Patientinnen mit Mammakarzinom/Thoraxwandrezidiv,
- Arm 2: 7 Patientinnen mit Sarkomen und 9 mit Kopf-Hals-Tumoren.

*Einschlusskriterien:* Histologisch gesicherter Tumor mit einer Größe von  $\geq 7\text{cm}^2$  oder  $\geq 14\text{cm}^3$ ; mindestens 1 meßbare oberflächliche Läsion bis zu 4cm unter der Haut mit Progress unter konventioneller Therapie und ohne Möglichkeit einer chirurgischen Intervention. *Zielkriterien:* Toxizität, thermische Dosis und Ansprechen.

Therapie: *Strahlentherapie* in verschiedener Technik erfolgte täglich (2Gy, 5 Fraktionen/Woche); Gesamtdosis in Abhängigkeit von ev. Vorbestrahlung. *Lokale Mikrowellenhyperthermie*, bedingt durch die Größe mit 2 Applikatoren, wurde 1x wöchentlich 30 min nach der Radiatio angewandt; Zieltemperatur:  $43^\circ\text{C}$  über 60 min; Temperaturmessung intratumoral und epidermal, Mapping; Berechnung der minimalen und maximalen thermischen Dosen. *Chemotherapie:* Pat. mit Mammakarzinom erhielten gleichzeitig mit der Hyperthermie in wöchentlichem Abstand Ifosfamid ( $1,5\text{g}/\text{m}^2$ ) und Epirubicin ( $20\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Ergebnisse; medianes Follow-up 13,5 Monate (3–46):

Alle Pat. erhielten die vorgeschriebene komplette Strahlendosis. Die mediane Anzahl der Hyperthermie-Sitzungen/Pat. betrug 4. Responderate in Arm 1 100% mit einer CR-Rate von 70%; 95%-Konfidenzintervall von 35–93%. Die Remissionen hielten zwischen 1 und 12 Monaten an. 5 Pat. mit CR verstarben an Fernmetastasen nach 2 (2x), 9 (2x) bzw. 12 Monaten. In Arm 2 betrug die Ansprechrate 75% mit 19% CR.

Nebenwirkungen (bezogen auf alle 26 Pat.): *Akute Toxizität*: Grad 1: 8/26; Grad 2: 8/26; Grad 3: 2/26; Grad 4: 1/26 (subkutane Fettnekrose bei Adipositas); 7/26 zeigten keinerlei Veränderung. *Systemische Toxizität in Arm 1*: Leukopenie Grad 1 (5 Pat.), Grad 2 (4 Pat.), Grad 3 (4 Pat.). 1 Thrombozytopenie Grad 2. Keine kardialen Nebenwirkungen.

Fazit der Autoren: Während in Arm 2 bei den progressiven Sarkomen und den Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich kein Nutzen durch die Triple-Therapie erzielt worden sei im Vergleich mit Daten aus der Literatur nach Radiatio plus Hyperthermie, habe sie beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom zu einer CR-Rate von 70% geführt bei akzeptabler Toxizität. Da das Lokalrezidiv des Mammakarzinoms die Lebensqualität signifikant verschlechtere, müssten palliative Maßnahmen deutlich verbessert werden. Daher sollten die Ergebnisse dieser Studie in einer weiteren Phase-II-Studie geprüft werden: Radiatio und Hyperthermie, Stratifizierung nach prognostischen Kriterien, d.h. Tumorgroße, und mit Chemotherapie als unabhängiger Variablen.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Feyerabend, T, Wiedemann GJ, Jäger B, Vesely H, Mahlmann B, Richter E.**

Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. International journal of radiation oncology, biology, physics; 2001; 49 (5): 1317-25

Monozentrische einarmige Phase I/II-Studie zur Machbarkeit und Wirksamkeit einer Radiochemothermotherapie (Triple-Therapie) bei 25 Pat. mit inoperablen Rezidiven eines Mammakarzinoms geprüft. 14 Pat. hatten eine nicht entzündliche, 11 eine entzündliche Erkrankung.

Therapieprotokoll:

*Strahlentherapie* wurde erbracht mit Linearbeschleunigern, Photonen- oder Elektronenstrahlern. Die Fraktionierung erfolgte entweder konventionell (2Gy; 5x/Woche) oder hyperfraktioniert (2x1,2Gy/Tag; 2Gy am Tag mit Hyperthermie; 9 Fraktionen/Woche). Die Entscheidung traf der verantwortliche Radiologe, abhängig von der klinischen Situation.

*Lokale Hyperthermie* mit verschiedenen Mikrowellengeräten und Applikatoren in 2 Größen Zieltemperatur: 43°C über 60min im Tumorzentrum. Thermometrie über Katheter oder epikutan, je nach Tumorsituation; 1 Sitzung/Wochen binnen 30min nach Radiatio.

*Chemotherapie* mit Epirubicin (20mg/m<sup>2</sup>) und Ifosfamid (1,5g/m<sup>2</sup>), intravenös gegeben, wöchentlich zusammen mit der Hyperthermie nach einem festen zeitlichen Schema.

Evaluation von Nebenwirkungen und Tumorrückbildung erfolgte während sowie 4, 8 und 12 Wochen nach Beendigung der Therapie. Ansprechen des Tumors wurde als Funktion der prätherapeutischen Größe bestimmt und mit Kaliper oder mittels Ultraschall oder CT gemessen. Bestimmung von CR, PR etc. entsprechend WHO-Definition, akute Hautreaktionen nach RTOG-Score, akute systemische Toxizität gem. WHO-Score. Statistische Auswertung nach Standardparametern (Aufzählung, Mittelwerte, Rangskalen, Standardabweichungen), Varianzanalysen.

Ergebnisse, medianes Follow up 9 Monate (1–30):

-*Radiatio*: Alle Pat. erhielten die vorgeschriebene Gesamtstrahlendosis; mittlere Gesamtdosis 49,4Gy (30–76). 17 Pat. erhielten konventionelle, 8 Hyperfraktionierung, entsprechend der individuellen Situation (Vorbestrahlung ja/nein, inflammatorisches Rezidiv ja/nein).

-*Lokale Hyperthermie*: insgesamt 110 Sitzungen, median 4/Patient. Keine signifikanten Temperaturunterschiede in den Gruppen mit konventioneller oder Hyperfraktionierung.

-*Ansprechen der Tumoren*: Gesamtansprechrates 80%, CR-Rate 44%. Mittlere/mediane Remissionsdauer 3 bzw. 5 Monate: (1) Ansprechrates nach konventioneller bzw. Hyperfraktionierung (8 Pat.) 94 vs. 50%. (2) Pat. mit nicht-inflammatorischem Rezidiv (14): CR 10 (71%), PR 3 (21%), NC 1 Pat. (3) Pat. mit inflammatorischem Rezidiv (11): 1 CR (11%), 6 PR (55%), 4 NC (36%). (4) Rezidivrate im Behandlungsfeld 36% (4/11).

-*Lokale akute Toxizität*: 7/25 Grad 1; 12/25 Grad 2; 4 Pat. Grad 3; 2 Pat. keine Reaktion. Keine Unterschiede zwischen konventioneller und Hyperfraktionierung.

-*Systemische Toxizität*: Anämie Grad 1 und 2 bei 7 bzw. 6 Pat.; Leukopenie Grad 2 in 4 Pat., Grad 3 in 14 Pat., Grad 4 in 1 Pat.; Thrombozytopenie Grad 1 und 2 in je 1 Pat.

-*Überlebenszeiten* 1-18 Monate; 4/25 Pat. lebten noch nach 4–14–26–30 Mo.

Fazit der Autoren: Dreifach-Therapie sei bei Brustkrebsrezidiven durchführbar. Chemotherapie mit Epirubicin und Ifosfamid erhöhe die Toxizität, aber in akzeptablem Ausmaß. Hohe Remissionsraten könnten bei nicht-inflammatorischer Erkrankung erreicht werden. Die Frage bleibe offen, ob bei Rezidiven von Mammakarzinomen Chemotherapie zusätzlich zu Radiatio plus Hyperthermie einen eindeutigen Nutzen bringe.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.



**Hand JW, Machin D, Vernon CC, Whaley JB.**

Analysis of thermal parameters obtained during phase III trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group; 1997; 13 (4): 343-64

101 Pat. mit rezidiviertem (BrR) oder primärem (BrI) Mammakarzinom erhielten in 2 parallelen randomisierten Phase III-Studien Strahlentherapie und Hyperthermie (RT+HT): 351 Hyperthermie-Sitzungen wurden ausgewertet.

Therapie-Regime:

-*Radiatio*: „radikale“ Therapie: 50Gy; 2Gy 5x/Woche, insgesamt 5 Wochen plus 15Gy als fraktionierten Boost auf nicht vorbestrahlte Felder. Palliative Therapie: 28,8Gy; 3,6Gy 4x/Woche, 2 Wochen auf vorbestrahlte Felder.

-*Hyperthermie*: 434 MHz Mikrowellengeräte, Zahl der Applikatoren entsprechend Feldgröße. Ziel: mind. 43°C über 60min an allen intratumoralen Sensoren (3–36, median 10). 1 x/Woche, mind. 90min nach Radiatio. Radikale Therapie 6, palliative 3 Sitzungen.

Unterschiede zwischen den Gruppen: Tumorgöße: BrR > BrI = Median 93 vs. 44cm<sup>2</sup>; Tumortiefe: BrR < BrI = 2 vs. 3cm.

Ergebnisse: Multivariate Analyse der nicht Hyperthermie-abhängigen Parameter ergab, dass die maximale Tumordicke, Tumormanifestation außerhalb des behandelten Areal (früher oder aktuell) und das Strahlentherapie-Regime den größten Einfluß auf das Erreichen einer CR hatte. Das Tumolvolumen (cm<sup>3</sup>) war kein starker prognostischer Faktor (OR 0,996, p=0,08); Tumorfläche und lineare Dimension hatten noch weniger Bedeutung (p=0,41). Die kumulative minimale thermische Isoeffektdosis (äquivalent Minuten bei 43°C), gewonnen während der 1.-3. Sitzung war der einzige Hyperthermieparameter, für den sich gleichbleibend eine Korrelation zur CR fand. Andere thermische Parameter mit prädiktivem Wert waren die Mindestzeit >42°C während der 1. Sitzung und der Prozentsatz der Sensoren mit >43°C (Spitze) während der 2. Sitzung.

Fazit der Autoren: Kein konkretes Fazit, sondern kurze Zusammenfassung der Ergebnisse, gewonnen aus 351 Hyperthermie-Sitzungen mit 101 Pat. als Teil mehrerer Phase III-Studien mit RT+HT vs. RT allein.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Hartmann KA, Audretsch W, Carl UM, Kolotas C, Muskalla K, Rezai M, Schnabel T, Waap I, Zamboglou N, Schmitt G.**

Präoperative Bestrahlung mit interstitiellem Radio-Hyperthermie-Boost bei Mammatumoren  $\geq 3$  cm. Düsseldorfer Ergebnisse. Strahlentherapie und Onkologie 1997; 173 (10): 519-23

Kurzbericht über die Behandlungsergebnisse bei 158 Pat., die mit unterschiedlicher Zielsetzung nach einem einheitlichen präoperativen Radiothermotherapie-Protokoll

behandelt wurden. Untersucht wurde die Brusterhaltungsrate mit oder ohne Myokutanlappenunterstützung.

Patientinnen: 158 Pat., medianes Alter 51 Jahre (83–25), 73 prämenopausal (46%), 85 postmenopausal (54%), medianer maximaler Tumordurchmesser 6 cm (3–18). Tumorstadium IIA 23 (15%), IIB 51 (32%), IIIA 27 (17%), IIIB 45 (28%), IV 12 (8%).

Therapieregime:

*-Interstitielle Radiohyperthermie* in 153 Fällen vor und in 5 nach der perkutanen Radiatio:

In den palpablen Tumor Hohlsonden und über Schablone mit 5mm-Abständen parallele Nadeln eingeführt.

*Hyperthermie* vor der interstitiellen Radiotherapie über 60min. Angestrebte Temperatur im Tumorzentrum 43,5 bis 45,5°C; Messung im Zentrum und an der Außenkante des Tumors.

*Interstitielle Radiatio* mit <sup>192</sup>Ir-Strahler, Aktivität der Quelle etwa 370GBq (Gamma-med); Einzeitdosis 10Gy, bezogen auf die tumorumschließende Isodose.

*-Perkutane Bestrahlung:* Fraktionierung von 5x2Gy pro Woche. Gesamtdosis 50Gy. In 33 Fällen (21%) mit innerem/zentralem Tumorsitz Bestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknotenkette in exzentrischer Rotationstechnik an einem Telekobaltgerät in das Behandlungsvolumen einbezogen: Bei 101 Pat. (64%) Supraklavikulargrube über ein ventrales Stehfeld bei gleicher Fraktionierung bis 50Gy behandelt. Gesamtbehandlungszeit interstitielle plus perkutane Radiatio: median 44 Tage (37–63).

*-Systemische Therapie:* 154 Pat. erhielten Chemotherapie, 111 antihormonelle Therapie.

*-Chirurgische Therapie:* Brusterhaltungsrate abhängig vom Tumorstadium. Zielsetzungen: Brusterhaltung oder Mastektomie mit Defektdeckung. In beiden Situationen konnte der Tumor durch Verwendung eines Myokutanlappens mit einem größeren Sicherheitssaum reseziert werden: Bei 74 Pat. (52%) erfolgte organerhaltende OP, in 53 Fällen Rekonstruktion mit Myokutanlappen.

Ergebnisse: Nachbeobachtungszeit median 20 Monate (3-39): 22 Pat. tumorbedingt verstorben; 15 lokoregionäre Rezidive nach median 17 Monaten (5-26), in 14 Fällen mit systemischer Krankheitsprogression verbunden, somit 1 isoliertes Lokalrezidiv bei 158 Pat. (0,6%). 11x Lokalrezidiv im Bereich von Mamma oder Thoraxwand, 4x lokoregionäre Lymphabflusswege befallen.

Fazit der Autoren: Nach perkutaner Bestrahlung mit interstitiellem Radiohyperthermie-Boost und Chemotherapie sind bei der Mehrzahl der Pat. brusterhaltende Operationen und Sofortrekonstruktionen durchführbar. Die Verwendung eines Myokutanlappens ermöglichte Resektion mit größerem Sicherheitssaum. Die nach median 20 Monaten niedrige isolierte Lokalrezidivrate von 0,6% muß durch längere Nachbeobachtungszeiten validiert werden.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder

hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Hehr T, Lamprecht U, Glocker s, Classen J, Paulsen F, budach W, Bamberg M.**

Thermoradiotherapy for locally recurrent breast cancer with skin involvement. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group; 2001; 17 (4): 291-301

Retrospektive Analyse von Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer kombinierten Radiothermotherapie bei Lokalrezidiven von Mammakarzinomen nach modifizierter radikaler Mastektomie (28 wegen Primärtumor, 11 wegen Rezidivs). Ziel der Radiothermotherapie war, das erhebliche Risiko symptomatischen Brustwandbefalls zu reduzieren. Patientinnen: Zwischen 5/1995–8/1998 erhielten 39 extensiv vorbehandelte Pat. mit progressiven Brustwandrezidiven die kombinierte Behandlung. Vortherapie: 62% Radiatio (mediane Dosis 50Gy), 64% Chemo-, 36% Hormon- und 13% lokale Therapie mit Miltefosin. Therapie bei 9 Pat. wg. mikroskop. Tumorreste nach lokaler Exzision (R1-Resektion), bei 30 wegen makroskopischer inoperabler knotiger Rezidive oder unvollständiger Resektion (R2-Resektion).

Therapieregime:

*Radiotherapie:* mit 6MV Photonen oder 4-12McV Elektronen. 14 Pat. *ohne Vorbestrahlung* im Rezidvbereich: konventionelle fraktionierte Radiatio mit 1,2-2,0 Gy 5x/Woche, Boost von 4-14Gy (2/Fraktion), Gesamtdosis von 50,0-50,4Gy, Felder neben großen Rezidiven (supraklavikulär, Mammaria-interna-Lymphknoten-Areal): gleiches Schema ohne Boost. *Nach Vorbestrahlung* der betroffenen Region Gesamtdosis 30,0-68Gy bei konventioneller Fraktionierung mit 2,0-2,5Gy 5 x/Woche; Sicherheitssaum 3-5 cm in allen Richtungen. Mediane Gesamtdosis: 60Gy (durchschnittlich 56,4Gy; 30-68).

*Hyperthermie:* Lokale Radiofrequenzhyperthermie (170-212MHz; BSD 2000-System) mit je nach anatomischer Situation unterschiedlichen Applikatoren erfolgte 2x wöchentlich unmittelbar vor der Radiatio. Größere Flächen wurden in 2 Hyperthermiefelder unterteilt, die das gesamte Bestrahlungsareal umfassten. Temperaturmessung erfolgte intratumoral und epikutan. Angestrebt wurde eine minimale intratumorale Temperatur von 41°C über mindestens 60 min und maximaler Temperatur des angrenzenden gesunden Gewebes von 42°C. Alle Pat. erhielten median 7 Hyperthermiebehandlungen (2-12, durchschnittlich 5,6). Die durchschnittliche Maximaltemperatur betrug 42,1°C. In 48% zusätzlich Hormontherapie, in 10% Chemotherapie.

Ergebnisse: Medianes aktuarisches Überleben: 28 Monate mit ÜR 71% nach 1 und 54% nach 2 Jahren. 1- und 2-JÜR von Pat. mit mikroskopischer Erkrankung oder makroskopisch und CR waren 100% vs. 52 bzw. 0% bei makroskopischer Erkrankung und PR (p<0,001). Die mediane Zeit für Brustwandrezidive wurde nicht erreicht bei einer lokalen Kontrollrate von 53% nach 2 Jahren. Aktuarische 1- und 2-Jahresraten für lokale Tumorkontrolle: für mikroskopische Reste 89%, für makroskopisch knotige Rezidive 71 bzw. 46% (p=0,09). Bei Gesamtstrahlendosis < 60Gy: 51 bzw. 38%; >60Gy: 84 bzw. 60% (p=0,01). 1-Jahresrate nach CR 92%, nach PR 57% (p=0,002). 3 Pat. verstarben an einem Cancer en cuirasse, 13 infolge Fernmetastasen.

Nebenwirkungen: Akutes Erythem, trockene/feuchte Desquamation in 28,2; bzw. 30,7%. Weichteilnekrosen 2x nach verzögerter Wundheilung, 1x über Silikonimplantat.

Fazit der Autoren: Bei extensiv vorbehandelten Lokalrezidiven eines Mammakarzinoms hängt die lokale Tumorkontrolle nach Thermoradiotherapie ab von der Resezierbarkeit des Tumors, dem Ansprechen des makroskopisch Tumors auf die Thermoradiotherapie und der Strahlengesamtdosis.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Kapp DS, Cox RS, Barnett TA, and Ben-Yosef.**

Thermoradiotherapy for residual microscopic cancer: elective or post-excisional hyperthermia and radiation therapy in the management of local-regional recurrent breast cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics; 1992; 24 (2):261-77

Phase-I/II-Studie (2/1985 und 3/1991) zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer kombinierten Thermoradiotherapie in der Behandlung angenommener oder bekannter mikroskopischer Tumorresiduen. 262 Felder bei 89 Pat. mit lokoregionären Rezidiven eines Mammakarzinoms wurden mit externer Hyperthermie und Radiatio behandelt. 56% der Pat., deren LK-Status bei Erstdiagnose bekannt war, waren LK-positiv. Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und 1. Rückfall 0–14,8 Jahre, zur 1. Hyperthermie 0,1 bis 22,4 Jahre (= große biologische Heterogenität). Von den 262 behandelten Feldern erfassten 81% die Thoraxwand, 82% betrafen Pat. ohne Nachweis von Fernmetastasen zum Beginn der Hyperthermie. Indikation: 38 Felder (15%) mikroskopische Tumorreste nach bioptischer Exzision knotiger Rezidive; 224 (85%) Felder elektive Therapie wegen hohem Lokalrezidivrisikos neben Arealen mit makroskopischen Resttumoren. Während aller Behandlungen erfolgte Temperaturmapping. Follow-up: 3 Wochen nach Therapieende, monatlich während der nächsten 2-3 Monate, danach in Abständen von 3 Monaten. Mittleres F-u 1,32 Jahre (0,2–6,1, median 0,76). Vortherapie: Radiatio 54%, Chemotherapie 71%, Hormontherapie 51%.

Therapieregime:

-*Strahlentherapie*: Elektronenstrahl- (6–16 MeV) oder Megavolttherapie (4–15 MV). Ohne Vorbestrahlung: 5 Fraktionen à 1,8–2,0Gy 5x/Woche, Gesamtdosis 45–50Gy. Nach Vorbestrahlung: individuell elektive Therapie, Mindestdosis 30Gy.

-*Hyperthermie*: verschiedene Mikrowellengeräte (390–434 bzw. 915MHz); innerhalb von 30–45min nach Radiatio mit Intervallen von mindestens 3 Tagen.

Bei 173 Feldern (66%) wurde die Zahl der Hyperthermien individuell festgelegt.

Ergebnisse: Gesamtüberlebensrate der 89 Pat. nach 3 Jahren 55%. Alle 20 Pat. (mit 62 Feldern), die nur wegen mikroskopischer Tumorreste oder bei denen Felder mit hohem Rezidivrisiko elektiv behandelt worden waren, lebten beim letzten Follow-up. Zahl der Hyperthermiebehandlungen 1–6 (durchschnittlich 1,74); 258/262 (98%)

Felder 1-2 Behandlungen, 182 (69%)  $\geq 2$ : deutlich inverse Korrelation zwischen Strahlendosis und Zahl der Hyperthermiebehandlungen. Durchschnittswerte bei allen Feldern für  $T_{max}$ ,  $T_{ave}$  und  $T_{min}$  = 45,3°C, 42,8°C bzw. 40,2°C. Nach mittleren Follow-up von 1,32 Jahren (0,2–6,1, median 0,76) Rezidive bei 39/262 (15%) der Felder: 30 (13%) bei elektiv behandelten, 9 (24%) bei mikroskopischem Tumorrest. Aktuarischer Wert für Lokalrezidive nach 3 Jahren 68%, 15 Felder noch at risk. Univariate Analyse: keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. Dauer der lokalen Kontrolle, aber Korrelation zwischen initialen Tumorparametern, Patientencharakteristika zur Zeit der Hyperthermie, Therapiemodalitäten und Ergebnis.

Komplikationen/Nebenwirkungen: 70 bei 66 F.; keine chirurgische Therapie erforderlich; Verhärtungen, Fibrosen, Schmerzen, Verbrennungen.

Fazit der Autoren: Die beste Korrelation zu initialem Ansprechen und dessen Dauer fand sich für den Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors, LK-Status bei Erstdiagnose, Zeitraum bis zum 1. Rezidiv, Alter bei Hyperthermie und Dosis der zusätzlichen Radiatio. Die Ergebnisse müssten in randomisierten kontrollierten Studien bestätigt werden.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

#### **Kapp DS, Cox RS.**

Thermal treatment parameters are most predictive of outcome in patients with single tumor nodules per treatment field in recurrent adenocarcinoma of the breast. International journal of radiation oncology, biology, physics; 1995; 33 (4): 887-99

Einarmige Studie (10/1982-5/1992) an 83 Pat. mit Lokalrezidiv oder Metastasen eines Mammakarzinoms. Fragestellung: Prognostischer Aussagewert verschiedener Formeln zur Berechnung der thermischen Dosis, definiert als kumulative Zeit einer isoeffektiven Behandlung mit  $T_{90}=43^{\circ}\text{C}$  (CUM EQ MIN  $T_{90}$  43), d.h. wenn die Temperatur in 90% der Behandlungszeit = 43°C. Methodik und Material: EQ MIN  $T_{90}$  wurde berechnet für 332 Hyperthermiebehandlungen von 111 Feldern mit jeweils nur 1 oberflächlichen knotigen Läsion. Behandlung mit Thermoradiotherapie; Temperaturmessung über Mapping oder zahlreiche Messpunkte. Die thermischen Dosen aller Behandlungen eines Feldes wurden zusammengeführt zur SUM EQ MIN  $T_{90}$ . Logistische und multivariate Lebensstafelanalysen wurden durchgeführt zur Feststellung, welche prätherapeutischen (initiales T-Stadium, frühere Radiatio und Tumolvolumen bei Hyperthermie) und therapeutischen Parameter (einschl. Strahlendosis,  $T_{min}$ ,  $T_{90}$ , thermische Dosis, Hormontherapie) am besten mit initialem kompletten Ansprechen (ICR) und Dauer der lokalen Tumorkontrolle (LC) korrelierten.

Ergebnisse: Von allen geprüften Therapieparametern korrelierte SUM MIN  $T_{90}$  43 am besten mit ICR ( $p=0,0002$ ) und LC ( $p=0,0014$ ). Der Wert ging auch in die besten multivariaten prädiktiven Modelle für ICR und LC ein.

Fazit der Autoren: Für diese relativ homogene Population habe man bestätigt, dass  $SUM EQ MIN T_{90} 43$  der Therapieparameter mit der stärksten Korrelation nicht nur zum Ansprechen auf eine anschließende Thermoradiotherapie, sondern auch zur Dauer der lokalen Kontrolle sei. Diese Formel zur Berechnung der thermischen Dosis sollte Vorschriften zur Durchführung der Hyperthermie ermöglichen. Prospektive Studien zur Bestätigung dieser Korrelation sollten gefördert werden.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Lindholm CE, Kjellen E, Nilsson P, Weber L, Hill S.**

Prognostic factors for tumour response and skin damage to combined radiotherapy and hyperthermia in superficial recurrent breast carcinomas. *International Journal of Hyperthermia* 1995, 11:337-355.

In diese Untersuchung gingen aus 2 (randomisierten) kontrollierten klinischen Studien mit vorbestrahlten Brustkrebspatientinnen die Kollektive ein, die mit Hyperthermie behandelt worden waren. Ziel war es, die Einflussfaktoren zu identifizieren für 1) CR bei Rezidiven in vorbestrahlten Arealen 2) Schweregrad und Frequenz akuter Hautschäden in diesen Regionen nach kombinierter Behandlung mit Hyperthermie und niedrig dosierter Radiatio. Besondere Beachtung galt der Zahl der Hyperthermiebehandlungen. Zwischen 1980 und 1989 wurden 81 Tumore bei 59 Pat. mit rezidivierendem Mammakarzinomen behandelt.

Therapieschemata:

*Strahlentherapie:* mit unterschiedlicher Technik, fraktioniert; Gesamtdosis 30,0Gy in 2 (10x3,0Gy) oder 34,5Gy in 3 Wochen (15x2,3).

*Hyperthermie:* Mikrowellengeräte mit 2450 (10 Tumore), 915 (55 Tumore), 434 (1 Tumor) MHz oder kombinierten Frequenzen (3 Tumore). 3-15 (median 6) Tempertursensoren in Tumor und angrenzendem Normalgewebe. 1 (Areale bis 70-80cm<sup>2</sup>) bis 2 Applikatoren. Zeitintervall zwischen Radiatio und Hyperthermie in der ersten Gruppe 30-90min oder 3-4h, ab 1983 etwa 1 h. Angestrebte Temperatur 42-44°C über 45 min (ohne Aufheiz- und Abkühlungszeit).

Schema A: RT 10 x 3,0 Gy = 30,0 Gy in 2 Wochen; HT 2x wöchentl.: 4 x 45 min = 180 min

Schema B: RT 15 x 2,3 Gy = 34,5 Gy in 3 Wochen; HT 1x wöchl.: 3 x 45 min = 135 min

Schema C: RT 15 x 2,3 Gy = 34,5 Gy in 3 Wochen; HT 2x wöchl.: 6 x 45 min = 270 min

Ergebnisse: CR-Raten: 74% (14/19), 65% (15/23) und 74% (20/27) für Schema A, B bzw. C = nicht signifikant. Der einzige prädiktive Faktor für CR (uni- und multivariate Analyse) war der CRE-Wert für die Strahlendosis ( $p = 0,03$ ), in der mit 915 MHz behandelten Subgruppe auch der höchste Wert der gemessenen Mindesttemperatur ( $p = 0,03$ ). Die Dauer der LC betrug durchschnittlich  $18 \pm 3$  Monate, median  $9 \pm 3$ ,

das mediane Überleben der 59 Pat. 13 Monate. 34/49 Tumore rezidierten während der Beobachtungszeit; 10/49 Areale waren tumorfrei beim Tod der Pat.; 4 waren ohne Rezidiv beim letzten Follow-up. Eine Kaplan-Meier-Analyse (log rank test) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der CR-Dauer. Die Proportional-hazard-Methode nach Cox ergab 3 signifikante Faktoren: Tumorgöße (negativ korreliert,  $p=0,007$ ), Zeit zwischen Erstdiagnose und der aktuellen Behandlung ( $p=0,02$ ) und Durchschnittstemperatur ( $p=0,03$ ).

Hautschäden: 26 Areale (32%) zeigten schwere Schäden ( $\text{Score} \geq 5/8$ ), d.h. Desquamation mit Blasen (14%) und Nekrosen oder Ulzerationen (19%). Mit Hautschäden korreliert waren Fläche der Läsion ( $p=0,011$ ), höchste durchschnittliche Maximaltemperatur einer einzelnen Sitzung ( $p=0,03$ ) und das Fraktionsschema der Hyperthermie ( $p=0,05$ ). Die Dosis der früheren Strahlentherapie, vorangegangene Chirurgie im behandelten Areal oder frühere Chemotherapie hatten keinen signifikanten Einfluß. Einzelne Läsionen waren nach 6 Monaten nicht verheilt.

Fazit der Autoren: Für die hohe CR-Rate von 71% mit einer medianen Dauer von 9 Monaten habe man mehrere prädiktive Faktoren gefunden. Es sei jedoch schwierig einen einzelnen Faktor zu gewichten, da sie untereinander korrelierten. Im Rahmen der kombinierten Behandlung sei eine möglichst hohe Strahlendosis wichtiger als eine höhere Zahl an Hyperthermiesitzungen. Besondere Beachtung in Hinblick auf Hautschäden sei der maximalen Hauttemperatur zu schenken. Eine sichere Maximaltemperatur für eine Hyperthermiesitzung von 45min scheine  $43^{\circ}\text{C}$  zu sein. Die eigenen Daten legten nahe, dass die Frequenz der schweren Hautreaktionen mit der Zahl der Hyperthermiesitzungen zunehme.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Pontiggia P, Cuppone Curto F, Sabato A, Rotella GB, Alonso K.**

Is metastatic breast cancer, refractory to usual therapy, curable? Biomedicine & pharmacotherapy =Biomedecine & pharmacotherapie; 1995; 49 (2): 79-82

Zwischen 1/1987 und 12/1993 wurden 59 Patientinnen mit histologisch gesichertem metastasiertem Mammakarzinom, das auf Hormon- und Chemotherapie nicht mehr ansprach, in die Studie aufgenommen. 15 Pat. waren prämenopausal, 44 postmenopausal. Metastasenlokalisierung: 23x in Weichteilgewebe, 8x Leber, 10x Lunge, 13x Knochen, 5x Gehirn. Bei allen Pat. waren mindestens 2 Organe oder Lokalisationen betroffen.

Therapieschema: 1 Zyklus umfaßte lokale Radiofrequenzhyperthermie von Weichteil-lokalisierungen (200W/min, 13,56MHz) über 90min mit intratumoraler Temperatur von  $43^{\circ}\text{C}$  und Erhöhung der Ganzkörpertemperatur auf  $40^{\circ}\text{C}$ . Die Einleitung der Hyperthermie schloß die subkutane Gabe von 3Mio IE Interferon alpha 2 ein. Zusammen mit der Hyperthermie wurden 15mg Bleomycin (maximale Gesamtdosis 30mg) und 250mg Cyclophosphamid (maximal bis 3g) verabreicht. Die Zyklen

wurden wöchentlich wiederholt bis zum „maximalen Ansprechen“. Nach jedem Behandlungszyklus erhielten die Pat. „orale Supplementation mit Antioxidantien (Betakarotin, Vitamin E, Selen, Zink) und Thymusextrakt. Tamoxifentherapie wurde wieder begonnen („restarted“).

Ergebnisse: 13 Pat. erreichten eine komplette Remission (CR). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter oder Metastasenlokalisation. In der CR-Gruppe betrug das mediane Überleben 40 Monate (17-80), bei den Pat. mit Rückfall 32 Monate (20-40). Ein auf 18 Monate (5-104) verlängertes medianes Überleben (im Vergleich zu Daten in der Literatur) fand sich auch bei Pat., die keine CR erreichten.

Nebenwirkungen: Myelotoxizität, Alopezie oder Stomatitis fanden sich nicht, Übelkeit nur vorübergehend nach Cyclophosphamid. Bei allen Pat., die auf die Behandlung ansprachen, habe sich der Performance-Status nach ECOG um mindestens 1 Stufe verbessert. Die Erleichterung der Knochenschmerzen wird als erstaunlich („striking“) angegeben.

Fazit der Autoren: Der beschriebene Therapieansatz sei potentiell kurativ und mit vernünftigen Kosten für Pat. mit metastasiertem Mammakarzinom, das auf Hormon- und Chemotherapie nicht mehr anspreche. Eine große Studie sei erforderlich, um Ergebnisse und Kosten von Behandlungen mit diesem Schema zu vergleichen mit denen von Hochdosis-Chemotherapie und Stammzellsupport.

Fazit des Unterausschusses: Die Durchführung insbesondere der Ganzkörperhyperthermie, die im Abstract als einzige erwähnt wird, ist völlig unklar, ebenso die Angaben zur Chemotherapie und die Zahl der Behandlungszyklen. Worauf die im Vergleich zur Literatur ungewöhnlich hohen medianen Überlebenszeiten zurückzuführen sind, läßt sich anhand der Angaben nicht erklären. Angaben zu sonstigen Maßnahmen (chirurgische Entfernung von Weichteilmetastasen, Bestrahlung von Wirbelkörpermetastasen) fehlen. Frage: Ab wann wird die Überlebenszeit berechnet (s. Pat. CI und PC). Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Pontiggia P, Rizzo S, Cuppone-Curto F, Sabato A, Rotella G, Silvotti MG, Martano F.**

Higher survival of refractory metastatizing breast cancer after thermotherapy and autologous specific antitumoral immunotherapy. *Anticancer research*; 1996; 16 (5B): 3071-4

Mitgeteilt werden die vorläufigen Ergebnisse einer retrospektiven Studie an Pat. mit refraktärem metastasiertem Mammakarzinom, die eine kombinierte Behandlung erhalten hatten. 46 konsekutive Pat. (mittleres Alter 54,3 Jahre, 32 (69%) mit Metastasen in 1 Organ: Knochen, Lunge, Leber) wurden nach einem komplexen Schema behandelt:

lokale Radiofrequenzhyperthermie bei 39–40°C über 90min („potenzierte Thermotherapie“)

Low-Dose-Chemotherapie (250mg Cyclophosphamid pro Sitzung)

Interferon alpha 2a (3 Mio IU)



Autologe spezifische Antikrebs-Immuntherapie (ASAI) mit *Immunserum* (lt. Abstract mit rhIL-2 ex vivo aktivierte Zellen!), insgesamt 40x jeden 2. Tag subkutan verabreicht. Die meisten (?) Pat. erhielten 1 Zyklus Immuntherapie, die übrigen 2 – 8 (durchschnittlich 3) Zyklen.

Ergebnisse: Nach 85 Monaten (median 24 Monate) waren noch 31/46 Pat. (67 %) am Leben. Beim Follow up nach 36 Monaten sei die Überlebensrate im eigenen Kollektiv 5fach höher gewesen als bei Frauen, die nur Chemotherapie erhielten. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und den Verstorbenen hinsichtlich der Zahl der Immuntherapie-Zyklen (3,2 vs 2,7). Aussagen zum Effekt der Hyperthermie werden nicht gemacht.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Scott R, Gillespie B, Perez CA, Hornback NB, Johnson R, Emami B, Bauer M, Pakuris E.**

Hyperthermia in combination with definitive radiation therapy: Results of a Phase I/II RTOG study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15(3):711-716.

Zwischen 4/1981 und 4/1986 wurden an 10 Zentren 133 Patienten mit nicht vorbestrahlten oberflächlichen Tumoren (Kopf/Hals, Mamma/Adeno-Ca, andere) in eine Phase-I/II-RTOG-Studie eingeschlossen. Ziel war es, den Nutzen der Hyperthermie zusätzlich zu Radiotherapie zu prüfen. Eingeschlossen wurden Pat. mit oberflächlichen epithelialen oder mesenchymalen Tumoren mit einer Tiefe <4cm.

Therapieprotokoll:

*Radiotherapie:* Tumorgesamtdosis 60Gy in Fraktionen von 1,8–2Gy 5xwöchentlich; Boost von 5–10Gy beschränkt auf Resttumore. *Hyperthermie:* Intratumorale Temperatur 43°C über 60 min, 2x/Woche innerhalb von 15min nach Radiatio.

Nach Ausschluß von 16 Pat. (Gründe angegeben) waren 117 Pat. auswertbar; davon litten 54 (46%) an einem Mamma-/Adenokarzinom. 91% von ihnen erhielten mindestens 9x Hyperthermie. Bei ihnen wurden höhere Temperaturen über längere Zeitspannen erreicht als bei den anderen Tumoren.

Ergebnisse bei Patientinnen mit Mamma-/Adeno-Ca: Komplette Remission (CR) insgesamt 85% , bei Tumorgröße <3cm = 95%, > 3cm =80%. Bei den Pat., die die komplette Therapie erhielten ( $\geq 54$ Gy RT und  $\geq 9$ x Hyperthermie) betrug die Rate 90%. Die lokale Tumorkontrolle bestand bis mindestens 2 Jahre. Eine signifikante Korrelation fand sich zwischen CR und Lokalisation/Histologie des Tumors, maximalem Tumordurchmesser und durchschnittlicher intratumoraler Temperatur.

Nebenwirkungen (Mamma/Adeno-Ca): *akut:* 15% keine sichtbare Reaktion, 11% leichtes bis mäßiges Erythem, 17% trockene, 16% feuchte Desquamation, 11 bzw. 13% Ulzeration bzw. Nekrose. *Chronisch:* 43 % keine sichtbare Reaktion, 22% minimale Depigmentierung/Fibrosierung, 11% moderate subkutane Fibrose, 13% persistierende Ulzerationen, 3% (sub)kutane Nekrosen.

Fazit der Autoren: Diese Phase I/II-Studie habe extrem ermutigende Ergebnisse gebracht, insbesondere bei Mamma-/Adenokarzinomen und Tumoren mit einer Größe <3cm. Die beobachtete Korrelation zwischen intratumoraler Temperatur und CR-Rate sei unsicher, da meist nur an 1 Stelle gemessen worden sei und die Temperaturen innerhalb eines Tumors sehr variieren könnten. Verbesserungen der Ausrüstung und technischen Durchführung könnten zu besserer Hyperthermieanwendung und Dokumentation führen bei verbreiteter Anwendung.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Sherar M, Liu F-F, Pintilie M, Levin W, Hunt J, Hill R, Van der Zee J, Gonzalez DG, Van Dijk J, Whaley J, Machin D.**

Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*; 1997; 39 (2): 371-80

Analyse gepoolter Ergebnisse aus vier Phase III-Studien (DHG, ESHO, MRC, OCI/PMH: s. Vernon 1996, Langauswertung). *Fragestellung*: Korrelieren die während Hyperthermiebehandlungen erzielte thermale Dosis oder andere thermische Faktoren mit dem Ergebnis nach kombinierter Behandlung von Brustkrebsrezidiven mit Radio-Hyperthermie? Kann Hyperthermie die lokalen Ansprechraten oberflächlicher Rezidive auf Strahlentherapie verbessern? Hypothese: Negative Ergebnisse früherer RCTs könnten Folge ungenügender Erwärmung sein. Ausgewertet wurden die Daten der Temperaturmessungen von 120 der 148 Pat. (Differenz begründet) mit Rezidiven, die Hyperthermie erhalten hatten, hinsichtlich einer Korrelation zwischen thermischen Faktoren und wesentlichen klinischen Parametern und Ergebnis (komplette Responserate (CR), lokal rezidivfreies Überleben, Zeit bis zum lokalen Rezidiv und Gesamtüberleben).

Therapieschema: *Radiatio*: Fraktionierte Radiatio bis Gesamtdosis 28-32Gy (frühere Radiatio) bzw. bis 74Gy (ohne frühere Radiatio). *Hyperthermie*: 2 Sitzungen à 30min, Zieltemperatur 42,5°C (OCI/PMH) bis 8 Sitzungen à 60 min, Zieltemperatur 43°C (DHG, ESHO). Die Thermodosimetrie erfolgte über fixe Sensoren bei allen Zentren außer OCI/PMH (Temperaturmapping mit 2 intratumoralen Scanning-Sensoren und 6 Oberflächensensoren). Mediane Zahl der Meßpunkte 28 bei OCI/PMH bzw. 6–10 bei den anderen Zentren. 5 thermische Parameter wurden aus den registrierten Temperaturwerten errechnet:

Max (T90): 90% der registrierten Werte liegen darüber (90. Perzentile)

Max (t42min): t42=niedrigste kummulative Zeit >42°C während 1 Sitzung; Max(t42) = Maximum dieser Werte aus allen Sitzungen 1 Pat.

Sum(t42min): Summe der t42-Werte in den Behandlungsserien eines Pat.

Max(TDmin): TDmin=niedrigste thermische Dosis an einem Meßpunkt während d. Behandlung. Max(TDmin)=Maximum dieser Werte wd. d. Behandlungsserie 1 Pat.

Sum(TDmin): Summe von TDmin während der Behandlungsserie 1 Pat.

Ergebnisse: Bei einem Cut-off von 10min betrug die CR-Rate 77% für Sum(TDmin) > 10min und 43% bei  $\leq 10$  min ( $p=0,022$ , adjustiert für Studienzentrum und relevante klinische Faktoren). Max(TDmin) und Sum(TDmin) waren auch korreliert mit dem lokal krankheitsfreiem Überleben, der Zeit bis zum lokalen Rezidiv und dem Gesamtüberleben. Von den klinischen Parametern fand sich nur für systemische Erkrankung bei Studienbeginn ein signifikanter Zusammenhang mit der lokal rezidivfreien Zeit. Gesamtüberleben nach 18 Monaten: 22% für Sum(TDmin)  $\leq 6$ min und 57% für Sum(TDmin) >6min. Mit dem Gesamtüberleben korrelierte klinische Parameter: systemische Erkrankung, Tumordicke und –fläche, Alter.

Fazit der Autoren: Eine frühere Auswertung dieser Studien habe einen signifikanten Nutzen durch Hyperthermie zusätzlich zur Radiatio gezeigt (61 vs. 41%). Die Analyse der thermischen Faktoren zeige, daß die für den unteren Bereich der gemessenen Temperaturverteilung repräsentativen Parameter die initiale CR-Rate, das lokal krankheitsfreie Überleben, die Zeit bis zum lokalen Rezidiv und das Gesamtüberleben beeinflussen.

Fazit des Unterausschusses: In dieser Publikation werden lediglich Temperaturparameter ausgewertet und eine Korrelation mit diversen Outcome-Parametern untersucht. Bezüglich der Aussagekraft sei auf die Langauswertung der Publikation von Vernon et al. 1996 verwiesen.

**Van der Zee J, Van der Holt B, Rietveld PMJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, Van Putten WLJ, Van Rhoon GC.**

Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. British journal of cancer; 1999; 79 (3-4): 483-90

Retrospektiv ausgewertete Daten von 134 Patientinnen mit Rezidiven eines Mammakarzinoms in vorbestrahlten Arealen, zwischen 1/1981 und 5/1992 behandelt. *Patientencharakteristika*: Alter median 58 Jahre (28-82); guter Performance-Status (WHO 0-1 bei 132 Pat.); Fernmetastasierung bei Start 38%; 70% vorher Hormon- oder Chemotherapie; frühere Radiatio des selben Areals median vor 41 Monaten (4 Monate bis 17 Jahre). Lokalisation des Rezidivs: 130 Pat. Brustwand. *Einschlußkriterien*: Rezidivtumor, inoperabel (119), nach inkompletter Exzision (15); systemische Therapie nicht erfolgreich in der lokalen Tumorkontrolle oder nicht indiziert bei fehlender systemischer Erkrankung.

Therapieschema: 2x/Woche 4Gy und anschließend nach durchschnittlich 40min HT über 1 Stunde Zeitintervall zwischen 2 Therapiesitzungen 3-4 Tage; geplant 8 Behandlungen; Technik: Elektronen, Photonen, Kombination beider oder Orthovoltbestrahlung. Hyperthermie erfolgte mit 2450MHz bei 27 Pat. (1981-86) bzw. 433MHz bei 107 Pat. (seit 1986).

Ergebnisse: CR (entsprechend WHO-Kriterien): 99/134 Pat. (74%); 84/119 P (71%) mit makroskopischem Tumor: 74% mit 433MHz, 58% mit 2450-T; 36/99 Pat. mit CR erlitten nach median 11 Monaten (2 Monate–5 Jahre) ein Rezidiv im behandelten Areal. 36 Pat. starben mit lokaler Tumorkontrolle nach einem medianen Überleben von 15 Monaten; 27 leben noch mit lokaler Tumorkontrolle nach median 31 Monaten (5-76). Insgesamt betrug die mediane Dauer der lokalen Tumorkontrolle, 32 Monate. Medianes Gesamtüberleben: Gesamtkollektiv 21 Monate; 99 Pat. mit CR 31 Monate. Lokale Kontrolle bei 15 Pat. mit mikroskopischen Tumorresten 73%; 3 mit 2450MHz-

Technik: lokales Rezidiv im Areal nach 10-12 Monaten; 2/12 Pat. mit 433-MHz-Technik nach 10-13 Monaten; mit lokaler Kontrolle starben 3/12 Pat. nach 4-16 (median 10) Monaten, 7 leben nach median 42 Monaten (16-70). Der Unterschied bzgl. lokaler Tumorkontrolle nach den beiden Techniken ist signifikant ( $p < 0,01$ )

Akute und Langzeittoxizität moderat. Prognosefaktoren für CR und Dauer der lokalen Kontrolle: Die Wahrscheinlichkeit für CR war geringer nach vorangegangener Chemo- oder Hormontherapie ( $p < 0,01$  bzw.  $0,02$ ), größerem Tumolvolumen ( $p < 0,01$ ) und größeren maximalen Tumordurchmessern ( $p < 0,001$ ). Einen positiven Einfluß hatte die mittlere maximale Temperatur im Normalgewebe ( $p < 0,04$ ). Für die übrigen thermischen Parameter zeigte sich kein Zusammenhang mit CR.

Fazit der Autoren: Die Studie habe gezeigt, daß mit dem Therapieschema in der Mehrzahl der Pat. mit lokalem Tumorrezidiv eine erfolgreiche Palliation über einen relevanten Zeitraum erreicht werden könne. Die Therapie sei gut verträglich bei akzeptabler Toxizität. In den Niederlanden sei diese Therapie bei der gegebenen Indikation Standard, sofern angemessene Hyperthermieausrüstung verfügbar sei. Die Studie habe ferner gezeigt, daß die Hyperthermietechnik wichtig sei für das klinische Ergebnis. Die Entwicklung besserer Hyperthermietechniken, die eine effektivere Behandlung größerer Tumore ermögliche, bedürfe weiterer Forschung.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie (lokale Hyperthermie) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

## **Ergebnisse der Auswertung der Updaterecherche**

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

**Egawa S, Tsukiyama I, Watanabe S, Ohno Y, Morita K, Tominaga S, Onoyama Y, Hashimoto S, Yanagawa S, Uehara S, Abe M, Mochizuki S, Sugiyama A, Inoue T:**

A randomised trial of hyperthermia and radiation vs. radiation alone for superficially located cancers. J Jpn Soc Ther Radiol Oncol 1989; 1: 135-140

Randomisierte klinische Multicenter-Studie (10 Zentren). Eingeschlossen wurden 113 Patienten mit oberflächlichen primären oder sekundären Tumoren (Größe  $> 3 \times 3 \text{cm}$ ) verschiedener Lokalisation. 92 Patienten waren auswertbar (Ausschlussgründe angegeben). Randomisierung mittels Umschlägen: Gruppe A (42 Pat.) erhielt Radiatio plus Hyperthermie, Gruppe B (48 Pat.) nur Radiatio. Mammatumore: Gruppe A 9, Gruppe B 10 Patientinnen. Hyperthermie: im Tumorzentrum gemessene Temperatur  $> 42,5^\circ\text{C}$ , mindestens 40min., 1x/Woche. Radiatio: 5x/Woche 2Gy, Gesamtdosis 35-75Gy. Evaluation: Messung der Tumorgröße in 2 Ebenen zu Beginn und 1 Monat nach Therapieende. Statistik: X2-Test, 4-Feldertest.

Ergebnisse: (Mammatumore): Gruppe A: 6 CR, 2 PR, je 1 NR + PD; CR + PR (%) = 8 (88,9); Gruppe B: 4 CR, 3 PR, 3 NR + PD; CR + PR (%) = 7 (70,0); 95%-Konfidenzintervall: 34,7-89,9%. Alle Tumore: CR-Rate Gruppe A vs. B = 45,5 vs.

37,5%; CR + PR = 81,1 vs. 62,5% (p=0,05). Multifaktorielle Analyse: Geschlecht (Mammatumore) und Lokalisation beeinflussten das Ergebnis. Alter, Strahlendosis und Hyperthermiedauer hatten keinen signifikanten Einfluß.

Fazit der Autoren: Ziel der RCT sei die Behandlung eines einzelnen Tumors, vorrangig aber die Bewertung des Verfahrens in Hinblick auf den Effekt der Hyperthermie gewesen. Weitere Prüfung der Anwendbarkeit der Hyperthermie und zur Frage, ob spezielle Tumortypen hochsensitiv für die kombinierte Therapie sind, seien notwendig.

Fazit des Unterausschusses: Fragestellung der Studie war lediglich das lokale Ansprechen; kein Follow-up. Da keine klinisch relevanten Endpunkte (Überlebenszeiten/-raten) geprüft wurden, ist keine Aussage zur Wirksamkeit der lokalen Hyperthermie zusätzlich zur externen Strahlentherapie oberflächlicher Tumore, hier konkret primärer oder rezidivierter Mammatumore, möglich.

**Gonzales Gonzales D, van Dijk JDP, Blank LECM.**

Chestwall recurrences of breast cancer: Results of combined treatment with radiation and hyperthermia. *Radiother. Oncol* 1988; 12:95-103

Pilotstudie an 35 Patientinnen mit Thoraxwandrezidiven von Mammakarzinomen (45 Läsionen). Die Rezidive wurden in vier Gruppen eingeteilt: Größe  $\leq$ 4cm, Ulzerationen nein/ja. Begründung: unterschiedliche Prognose, Einfluss auf die technische Machbarkeit. Kombinierte Behandlung mit 1) Strahlentherapie: überwiegend sechs Fraktionen à 4Gy, 2x/Woche, über drei Wochen (Schema abhängig von der Vortherapie). 2) Hyperthermie: 30min nach Radiatio, intratumorale Zieltemperatur 43°C über 1h; Mikrowellengerät, 433MHz. Zielkriterien: lokales Ansprechen, anhaltend ja/nein (bis zum letzten Follow-up oder Tod) und Nebenwirkungen.

Ergebnisse: Gesamtansprechrates 76%. CR-Rate der behandelten Läsionen 57%. Mittlere Ansprechdauer 7 Monate, faktisch aber länger, da mehrere Patienten noch lebten ohne lokale Progression. Bei neun Patienten wurden vergleichbare Läsionen entweder mit Radiatio allein oder mit Radiatio plus Hyperthermie behandelt: Ansprechrates (anhaltend) 3/9 bzw. 7/9. Akute Hautreaktionen waren verstärkt nach Hyperthermie, nicht aber späte Reaktionen im Verhältnis zur Ausgangssituation. Zwei Patientinnen, die Nekrosen entwickelten, hatten ausgedehnte Läsionen mit Infiltration der Intercostalräume.

Fazit der Autoren: Bestrahlung kombiniert mit Hyperthermie sei besonders effektiv bei Patienten mit Thoraxwandrezidiven eines Mammakarzinoms. Obwohl die endgültige Prognose bei den meisten Patienten durch das Auftreten von Fernmetastasen bestimmt werde, könne die Kontrolle der Erkrankung in der Brustwand die Lebensqualität verbessern. Um die Rolle der Hyperthermie endgültig festzulegen, seien randomisierte Studien erforderlich.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Iemwananonthachai N, Pattaranutaporn P, Chansilpa Y, Sukkasem M.**

Hyperthermia in combination with radiation therapy for treatment of advanced inoperable breast cancer. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (8): 715-21.

Retrospektiv ausgewertete Fallserie: 12 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom ohne Vorbestrahlung. Sechs hatten bereits Chemotherapie erhalten, sechs nicht.

Therapieschema: Externe fraktionierte Radiatio (11 Pat. 5x/Woche 2-4Gy), Gesamtdosis 20–70Gy. Lokale Mikrowellen-Hyperthermie (915MHz): 43°C, 30-60min, 1x (10 Pat.) bis 2x (2 Pat.) pro Woche. Zahl der Hyperthermien 2-10, median 5. Luftkühlung der Haut der Umgebung auf 41°C. 6 Patientinnen erhielten Chemotherapie (CMF alle 3 Wochen oder Carboplatin und 5-FU alle 4 Wo).

Ergebnisse: 2 CR, 10 PR; PR-Pat.: 2 => Operation => lokale Kontrolle; 2x Chemotherapie fortgeführt, 2 verstarben an systemischer Metastasierung; 2 waren nicht auffindbar. Die Therapie wurde gut vertragen; 2 Haut-Komplikationen Grad 3, nach 2 Mo verheilt. 1 Armödem.

Fazit der Autoren: Weder Tumorgröße noch Kombination mit Chemotherapie oder Häufigkeit der Hyperthermie (1 od. 2/Woche) waren ausschlaggebend. Bei jüngerem Alter und gutem Performance –Status war das Ansprechen besser (kurativ).

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Perez CA, Kuske RR, Emami B, Fineberg B.:**

Irradiation alone or combined with hyperthermia in the treatment of recurrent carcinoma of the breast. A nonrandomized comparison. *Int J Hyperthermia* 1986; 2: 179-87

Ansprechen des Tumors und lokale Tumorkontrolle (Rezidivfreiheit) wurden verglichen an zwei Patientengruppen mit Rezidiven eines Mammakarzinoms (95% in der Thoraxwand, 55 in axillären oder supraklavikulären Lymphknoten). 48 Pat. erhielten zwischen 3/1978 und 12/1984 Radiatio (20-40Gy in Fraktionen von 4Gy alle 72 Stunden), gefolgt (binnen 15-30min) von lokaler Mikrowellenhyperthermie (41-43°C, 30-60min). Eine zweite Gruppe von 116 Pat. mit vergleichbaren Läsionen wurde zwischen 1/1964 und 12/1984 nur bestrahlt (20-60Gy in täglichen Fraktionen von 2-3Gy).

Ergebnisse: Pat. mit Läsionen von 1-3cm Durchmesser erreichten eine CR-Rate von 80% (12/15) nach kombinierter Behandlung vs. 33% nach Radiatio allein ( $p=0,04$ , Fisher exakt-Test). Bei Läsionen größer 3cm betrug die Raten 65% (13/20) vs. 42% (18/43) ( $p=0,1$ ). Die lokalen Tumorkontrollraten bei Läsionen größer 3cm betrug 65 vs. 28% ( $p=0,007$ ). Die Komplikationsraten waren in beiden Gruppen vergleichbar mit Ausnahme oberflächlicher Ulzerationen (25 vs. 8%) und Verbrennungen nach Hyperthermie (4 Pat.=6%).

Fazit der Autoren: Vorläufige Ergebnisse legten nahe, dass Hyperthermie eine wichtige Rolle in der Behandlung spielen könne durch Verbesserung der

Tumorkontrolle. Weitere klinische Untersuchungen seien jedoch nötig, um verbesserte Systeme zur Hyperthermieanwendung und Temperaturmessung (thermische Dosis) zu entwickeln.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**Rafla S, Parikh K, Tchelebi M, Yussef E, Selim H, Bishay S.**

Recurrent Tumors of the Head and Neck, Pelvis, and Chest Wall: Treatment with Hyperthermia and Brachytherapy. *Radiology* 1989; 172: 845-850.

Phase-II-Studie zur Machbarkeit und Wirksamkeit einer Brachythermotherapie. Retrospektive Auswertung der Ergebnisse und Technik der ersten 46 Tumore, die zwischen 1986 und 1988 in der Institution damit behandelt wurden. Patienten: 38 Pat. mit 46 histologisch gesicherten Rezidivtumoren in Becken (18 Tumore/16 Pat.), Kopf-Hals-Bereich (20 Tumore/14 Pat.) und Thoraxwand (7 Pat.) nach Standardtherapie (inkl. hochdosierter Radiatio und Operation, z.T. Chemotherapie). Ausschlusskriterien: Nachweis relevanter Metastasierung, Karnofsky-Index <60. Sieben Patienten mit Rezidivtumoren der Thoraxwand: Primärtumore Mammakarzinom (5), Sarkom der Mamma (1), Lungentumor (1). Tumolvolumen 30–680cm<sup>3</sup>. Methoden: Brachytherapie mit Iridium 192-markierten Bändern via Plastikkatheter. Strahlendosis 20-60Gy, abhängig von früherer Strahlendosis und Gewebetoleranz (Fibrose, Strahlen-/OP-Folgen). 18 Pat. erhielten eingeschränkte externe Radiatio bis max. 4 Wochen vor Thermobrachytherapie. Hyperthermie mit koaxialen Mikrowellenantennen (251-915MHz), Zieltemperatur 42,5°C über 1h. Tumore mit einem Durchmesser >5cm wurden in 5 cm-Abschnitten behandelt. Eine 2. Hyperthermiesitzung erfolgte am Ende der geplanten Brachytherapiestunden mit identischer Technik, Temperatur und Dauer. – Invasive Thermometrie über Katheter; Analyse von > 58 000 Meßwerten (durchschnittlich 960 Punkte/Fall); Auswertung in 4 Kategorien (<40°C, <41°C, <42°C, >42°C).

Ergebnisse bei Rezidivtumoren der Thoraxwand: Die verabreichte Strahlendosis betrug 18–61Gy, im Mittel 34Gy. In 6 Fällen wurde die Temperatur von 42°C in mehr als 50% der Messpunkte (12440 Pat.) erreicht. 6 von 7 Patienten waren auswertbar: 3xCR, 1 PR, 2xPD. Alle Tumore: CR-Rate insgesamt: 54% bei 35 auswertbaren Fällen, nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen. Erhebliche Inhomogenität der Temperaturverteilung. Aussagekräftigster prognostischer Parameter war die applizierte Strahlendosis: 18/22 (78%) mit Dosis >60Gy erreichten CR vs. 1/13 (8%) mit niedrigerer Dosis. Einfluss des Tumolvolumens abhängig von der Lokalisation, günstig bei Brustwand und Becken: CR in 8/11 (73%) bei 100 cm<sup>3</sup> vs. 2/8 (25%) bei größerer Tumorlast.

Komplikationen, wesentlich für den langfristigen Verlauf: langsamer Heilungsprozeß bei Gewebeverlust durch Tumorregression, Ulzerationen über Monate (lt. Literatur in 21-25%).

Fazit der Autoren: Der die Wirksamkeit der Bestrahlung von Tumoren steigernde Effekt der Hyperthermie sollte früher im Krankheitsverlauf eingesetzt werden, wenn die Toleranz des Gewebes und seine Erholungsfähigkeit noch besser seien.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

**van der Zee J, Treurniet-Donker AD, The SK, Helle PA, Seldenrath JJ, Meerwaldt JH, Wijnmaalen, AJ, van den Berg AP, van Rhoon GC, Broekemeyer-Reurink MP, Reinhold HS,:**

Low dose irradiation in combination with hyperthermia: a palliative treatment for patients with breast cancer recurring in previously irradiated areas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15: 1407-1413

Zwischen 10/1979 und 7/1986 wurden 122 Pat. mit Rezidiven eines Mammakarzinoms in vorbestrahlten Regionen (durchschnittliche Dosis 44Gy) in die Studie eingeschlossen. 25 Pat. waren nicht auswertbar, weil kurz nach Beendigung der Therapie eine systemische Behandlung begonnen wurde wegen Progression an anderer Lokalisation oder weil sie nicht nachbeobachtet werden konnten, weil sich ihr Gesamtzustand verschlechterte. Das Ansprechen war auswertbar bei 97 Pat. (95 Frauen, 2 Männer), die erneut bestrahlt wurden in Kombination mit Hyperthermie. Bei 54/97 waren Metastasen in anderer Lokalisation bekannt. Systemische (Hormon-) Therapie erhielten nur 6 Pat.

Methoden: Strahlentherapie: 92/97 Pat. erhielten 4Gy 2x/Woche; 5 Pat. 4 oder 5 Fraktionen/Woche. Hyperthermie: 2x/Woche durchschnittlich 40 min (20-90) nach der Radiatio, 60min bei der maximal tolerierten Temperatur (Angabe d. Pat. oder >43°C im Normalgewebe).

Zielkriterien: CR oder PR von > 1 Monat Dauer.

Ergebnisse: Gesamtgruppe: 35% CR, 55% PR, 10% NC; Hohe Strahlendosis (>29 Gy, n=31): 58% CR, 35% PR, 6% NC; Niedrige Strahlendosis (<29Gy, n=66): 24% CR, 64% PR, 12% NC. Dauer des Ansprechens bei NC 2-6 Monate (median 3 Monate), bei PR 1-9 Monate (median 4 Mo), bei CR 1-70+ Monate (median 26). Bei vielen Pat. endete das Follow-up vor einer lokalen Tumorprogression. Die Gesamtüberlebenszeiten der ganzen Gruppe reichten von 3-71+ Monaten (median 12 Monate).

Nebenwirkungen: Milde akute Hautreaktionen, Erythem bei 14/97 Pat.; Verbrennungen ohne wesentliche Beeinträchtigungen bei 44/97 Pat. Bei 19 Pat., die länger als 2 Jahre überlebten, wurden keine späten Strahlenschäden beobachtet. Hinsichtlich der Toxizität wurden keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Strahlendosis beobachtet.

Fazit der Autoren: a) Erneute Bestrahlung in einer Dosierung von 8x4Gy in 4 Wochen kombiniert mit Hyperthermie sei möglich ohne gravierende Toxizität. b) Hyperthermie kombiniert mit niedrig dosierter Radiatio stelle eine befriedigende palliative Therapie für Pat. mit Rezidiv eines Mammakarzinoms in vorbestrahlten Regionen dar. c) Erhöhung der Strahlendosis von 24 auf 32Gy verbessere die Ergebnisse signifikant ohne Steigerung der Toxizität. Obwohl diese Ergebnisse



deutliche Hinweis darauf ergäben, daß Hyperthermie zusätzlich zur Strahlentherapie die Therapieergebnisse verbessere, könne nur eine prospektive, randomisierte Vergleichsstudie dies beweisen. Solch eine Studie sei vor kurzem im eigenen Institut gestartet worden.

Fazit des Unterausschusses: Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die Hyperthermie bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Hyperthermie-Applikation.

### **Zusammenfassung zu Brustwandrezidiven von Mammakarzinomen**

In mehreren kleineren Studien wurde bei Patientinnen mit Thoraxwandrezidiven von Mammakarzinomen durch kombinierte Behandlung mit lokaler Hyperthermie und Bestrahlung eine gute lokale Tumorkontrolle oder sogar signifikant bessere Ergebnisse als nach Radiatio allein erreicht. Die Ergebnisse waren z.T. besonders ausgeprägt bei Rezidiven in vorbestrahlten Arealen, bei denen lediglich eine palliative Radiatio mit reduzierter Strahlendosis möglich war. Daraus ergebe sich eine Verzögerung der Progression durch bessere lokale Tumorkontrolle und insbesondere eine Verbesserung der Lebensqualität. Eine eindeutige Aussage ist derzeit allerdings noch nicht möglich, da die Studien diverse Mängel aufwiesen, wie z. B. keine Kontrollgruppe, unterschiedliche Therapieschemata in den einzelnen Gruppen, retrospektive Auswertung. Untersuchungen zur Lebensqualität fehlen völlig. Belege für eine Verlängerung der Überlebenszeiten fanden sich nicht. Der weitere Verlauf wird durch Fernmetastasen bestimmt. Sollten kontrollierte klinische Studien an größeren Patientengruppe die vorläufigen Befunde bestätigen, stünde eine wirksame palliative Therapie zur Verfügung.

### **HTA-Berichte**

**Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].**  
Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998

Die Indikation Mammakarzinom wird erwähnt. Lokale Hyperthermie und Radiatio wird bei Thoraxwandrezidiven als Therapie empfohlen.

### **Leitlinien**

Hyperthermie-Behandlungsverfahren werden in keiner der identifizierten Leitlinien erwähnt.

### **Deutschland:**

#### **Deutsche Krebsgesellschaft.**

Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Eine nationale S 3-Leitlinie. Fassung Februar 2003

### **International:**

#### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).**

Breast Cancer in Women 1998. Stand 2000

## **Stellungnahmen**

In der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) aus dem Universitätsklinikum Humboldt-Universität zu Berlin wird die Indikation Mammakarzinom in beigefügten Übersichtsarbeiten unter Verweis auf Vernon et al., 1996 erwähnt

Die Stellungnahme der Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Frankfurt bzw. die Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) erwähnt die Indikation Mammakarzinom, insbesondere bei Rezidiven (Verweis auf Feyerabend et al, 2001; Lindholm et al, 1995; Vernon et al., 1996; van der Zee et al., 1999).

In der Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V., Karlsruhe wird die Indikation Mammakarzinom erwähnt bei der systemischen Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie bzw. lokoregionaler Hyperthermie ohne explizite Nennung von Literaturstellen.

### **8.15.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Mammakarzinom**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim Mammakarzinom**

Derzeit ist der Stellenwert der Hyperthermie beim Mammakarzinom im Vergleich zu Standardtherapien, wie Operation, Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie noch unklar.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung beim Mammakarzinom. Keine der verschiedenen Modifikationen der Hyperthermie ist bisher ausreichend standardisiert. Auch zur Verträglichkeit bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermieverfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden. Lediglich beim Thoraxwandrezidiv eines Mammakarzinomes könnte lokale Hyperthermie additiv zur Strahlentherapie zukünftig ggf. eine zusätzliche Therapieoption darstellen, wenn größere Studien die bisher nur an kleinen Patientenkollektiven gezeigten Ergebnisse bestätigen.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung beim Mammakarzinom sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.16 Indikation Pleuramesotheliom

### 8.16.1 Hintergrund

#### Epidemiologie

Bezüglich der Krebstodesursachen stehen unter den Tumoren Mesotheliome bei Männern an 18. Stelle mit 1,1 Todesfällen pro 100.000 (0,7% aller Krebstodesfälle, wobei unter den Mesotheliomen ca. 80%-85% auf das maligne Pleuramesotheliom entfallen). Bei Frauen finden sich Mesotheliome nicht unter den 20 häufigsten Krebstodesursachen.

Die Inzidenz maligner Pleuramesotheliome beträgt in Westeuropa und Nordamerika ca. 0,7 bis 1,3 Fälle pro 100.000 Personen. Die Inzidenz ist steigend mit einer Zunahme von ca. 5 (bis 10)% pro Jahr. Der Erkrankungsgipfel mit insgesamt ca. 250.000 Todesfällen in Westeuropa wird zwischen den Jahren 2010 und 2020 erwartet.

Bezüglich des Geschlechterverhältnisses überwiegen Männer im Vergleich zu Frauen im Verhältnis 3-4:1 (Spannweite: 9:1 bis 1:1,5).

Unter den Risikofaktoren ist eine zuvor stattgehabte Asbestexposition von größter Bedeutung. Bei 20 bis 90% der Fälle ist eine berufliche Asbestexposition nachweisbar. Ca. 5-10% aller Asbestosekranken entwickeln mit einer Latenzzeit von 20-40 Jahren ein malignes Pleuramesotheliom; die Patienten sind dann meist zwischen 50 und 70 Jahren alt. Hochrisikogruppen sind Asbestarbeiter, Personen mit einer Wohnung in räumlicher Nähe zu Asbestminen oder -fabriken, außerdem Bauarbeiter, Zimmerleute und Elektriker. Das maligne Pleuramesotheliom stellt bei nachgewiesener Kausalität eine anerkannte Berufserkrankung dar.

Auch Rauchen stellt einen Risikofaktor dar und ist insbesondere als Effektmodifikator bei gleichzeitiger Asbestexposition von Bedeutung. Ein weiterer Risikofaktor ist eine vorherige Strahlentherapie, z.B. bei Mammakarzinomen; diskutiert werden als Risikofaktoren außerdem genetische Prädispositionen, eine Infektion mit SV40-Viren und andere Faktoren.

#### Histopathologie

Wie bei anderen Neubildungen wird grundsätzlich unterschieden zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren der Pleura (siehe Tab. 39):

Tabelle 39 Histopathologie von Pleuratumoren

##### *Benigne Neubildungen*

- Solitärer fibröser Pleuratumor (benignes Pleuramesotheliom)

##### *Maligne Neubildungen*

- Maligne Tumoren des Mesothels (malignes Pleuramesotheliom): ca. 5%
- Malignes [diffuses ] Mesotheliom [ohne nähere Angaben]

- Epitheloides malignes Mesotheliom: ca. 50–65%
- Sarkomatoides malignes Mesotheliom: ca. 5–15%
- Desmoplastisches malignes Mesotheliom: bis zu 10%
- Biphasisches malignes Mesotheliom: ca. 20–35%

#### *Maligne Tumoren des Submesothels*

- Maligner lokalisierter fibröser Tumor

#### *Sonstige maligne Tumoren*

- Maligne submesotheliale Weichteiltumoren (malignes fibröses Histiozytom, Angiosarkom, malignes epitheloides Hämangioendotheliom, desmoplastischer Rundzelltumor, etc.)
- Ektopische maligne epitheliale Thymustumoren
- Primäre maligne Lymphome
- Pleuropulmonales Blastom

#### *Pleurametastasen anderer maligner Tumoren*

- Bronchial- bzw. Mammakarzinom; Magen-, Pankreas-, Leber-, Dickdarm-, endokrine Malignome

Das maligne Pleuramesotheliom ist der wichtigste bösartige Pleuratumor. Es macht etwa 5% aller Pleuratumoren aus; gleichzeitig überwiegt es unter den Mesotheliomen gegenüber anderen Lokalisationen wie z.B. dem Peritoneum mit ca. 80–85%. Das maligne Pleuramesotheliom ist ein vergleichsweise langsam wachsender Tumor. Zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome bzw. bei Diagnosestellung liegt jedoch regelmäßig ein weit fortgeschrittenes Tumorleiden vor. Das maligne Pleuramesotheliom soll seinen Ausgang bevorzugt von der parietalen Pleura nehmen.

Histologisch wird das maligne Pleuramesotheliom je nach Vorliegen epithelialer oder sarkomatöser Anteile klassifiziert; der biphasische Tumor stellt eine Mischform dar. Beim desmoplastischen malignen Pleuramesotheliom handelt es sich um eine Unterform des sarkomatoiden Tumors mit mehr als 50% kollagenem Stroma. Die Häufigkeiten der histologischen Untertypen sind in Tab. 39 angegeben.

Die epitheloide Form des malignen Pleuramesothelioms stellt den prognostisch günstigsten Typ dar; das sarkomatoides maligne Mesotheliom ist prognostisch am ungünstigsten; das biphasische maligne Mesotheliom steht hinsichtlich der Prognose zwischen jener epitheloider und sarkomatoider Formen.

An gutartigen Neubildungen ist der solitäre fibröse Pleuratumor, das sog. benigne Pleuramesotheliom, zu erwähnen.

Zu den weiteren malignen Neubildungen zählen die seltenen malignen Tumoren des Submesothels bzw. sonstige maligne Pleuratumoren sowie die Pleurametastasen anderer maligner Tumoren; letztere sind ungleich häufiger als primäre Pleuratumoren und nehmen zumeist ihren Ausgang von Bronchial- bzw. Mamma-Karzinomen, außerdem werden Pleurametastasen bei Magen-, Pankreas-, Leber- und Dickdarmkarzinomen sowie endokrinen Malignomen beobachtet.

## Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation des malignen Pleuramesothelioms ergibt sich aus der folgenden Tabelle :

Tabelle 40 TNM-Klassifikation des malignen Pleuramesothelioms

### T – Primärtumor

- T 1: Tumor befällt ipsilaterale parietale (mediastinale, diaphragmale) Pleura, mit oder ohne fokale Beteiligung der viszeralen Pleura
- T 1A: kein Befall der viszeralen Pleura
- T 1B: fokale Beteiligung der viszeralen Pleura
- T 2: Tumor befällt ipsilaterale Pleura mit wenigstens einem der folgenden Merkmale:
- Konfluierender Tumor der viszeralen Pleura (einschließlich Fissuren),
  - Infiltration der Zwerchfellmuskulatur,
  - Infiltration des Lungenparenchyms
- T 3: Tumor lokal fortgeschritten (z.B. endothorakale Faszie, mediastinales Fettgewebe, Perikard), jedoch noch operabel
- T 4: Tumor lokal fortgeschritten (z.B. Rippen, Zwerchfell, Peritoneum, Perikard [transmural] Herz, kontralaterale Pleura), nicht operabel

### N – Lymphknotenmetastasen (LK)

- N x: keine Beurteilung möglich
- N 0: keine regionären LK-Metastasen
- N 1: ipsilaterale bronchopulmonale und / oder ipsilaterale hiläre LK-Metastasen
- N 2: subkarinale und/oder ipsilaterale mediastinale LK-Metastasen
- N 3: kontralaterale LK-Metastasen

### M – Fernmetastasen

- M x: keine Beurteilung bezüglich Fernmetastasen möglich
- M 0: keine Fernmetastasen
- M 1: Fernmetastasen vorhanden [hämatogen wie Lungenkarzinom]

Die seit dem 01.01.2003 gültige Stadieneinteilung des MPM folgt einem Vorschlag der International Mesothelioma Interest Group (IMIG) von 1995 und ist dem folgenden Schema zu entnehmen (Tabelle 41):

Tabelle 41 Klinische Stadiengruppierung des malignen Pleuramesothelioms [ab 01.01.2003]

	M0				M1
	N 0	N 1	N 2	N 3	
T 1A	St. IA	St. III		St. IV	
T 1B	St. IB				
T 2	St. II				
T 3					
T 4					

Als lokalisiertes malignes Pleuramesotheliom werden die Stadien I und II bezeichnet, als fortgeschrittenes malignes Pleuramesotheliom werden die Stadien III und IV zusammengefasst.

### Klinische Symptomatik und Diagnostik

In der Anamnese von Patienten mit einem malignen Pleuramesotheliom sind bei ca. 75% der Patienten Atemnot und/oder Belastungsdyspnoe zu eruieren, als Symptome werden außerdem Thoraxschmerzen und hartnäckiger Husten sowie uncharakteristische Symptome wie leichte Erschöpfbarkeit, Fieber, Schwitzen und Gewichtsverlust angegeben. Von großer Bedeutung ist die Erhebung der Berufsanamnese.

Die körperliche Untersuchung und die Bestimmung von Laborwerten ergeben häufig keinen richtungsweisenden Befund – mit Ausnahme der Diagnose eines Pleuraergusses bei bis zu 80% der Fälle.

Weitere diagnostische Maßnahmen umfassen Röntgen-Thorax und Sonographie (auch hier fällt häufig ein Pleuraerguss auf). Das CT ist unter den bildgebenden Verfahren zum Nachweis nodulärer pleuraler Verdickungen von zentraler Bedeutung; ggf. wird zusätzlich zur besseren Darstellbarkeit brustwandnaher Strukturen bzw. des Zwerchfells ein MRT durchgeführt. PET-Untersuchungen z.B. zum Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen im Rahmen des Staging stellen derzeit noch keine diagnostische Standardoption dar.

Weitere wichtige Maßnahmen zur diagnostischen Abklärung bzw. zum Staging sind Thorakoskopie, Mediastinoskopie und Bronchoskopie. Der histologischen Diagnose-sicherung dient eine Pleurabiopsie, außerdem soll eine zytologische Abklärung gewonnener Exsudate bei Pleuraerguss erfolgen.

## Therapieoptionen

Eine generelle Behandlungsempfehlung ist schwierig, da eine durch wissenschaftliche Untersuchungen abgesicherte Standardbehandlung bzw. eine empirisch gesicherte Reihenfolge verschiedener Therapieoptionen nicht existiert. Je nach den individuellen Gegebenheiten kommen unter der Zielsetzung, die Lebensqualität des Patienten so weit als möglich zu verbessern, folgende Behandlungsmöglichkeiten in Frage:

### a) *Chirurgische Verfahren*

- Thorakoskopie, Drainageeinlage, chemische Pleurodese [Talkum; Bleomycin, Mitomycin; Tetracycline]
- videoassistierte thorakoskopische parietale Pleurektomie
- Tumorpleurektomie und –dekortikation
- Pleuropneumonektomie mit Perikard- und Diaphragmaresektion

### b) *Chemotherapie*

intrakavitär oder systemisch; in Monotherapie oder in Kombination

- Zytostatika: Cisplatin, Doxorubicin, Ifosfamid, 5-Fluorouracil, Mitoxantron, Mitomycin C, Methotrexat [u.a.]
- Einsatz der Chemotherapie in multimodalen Therapiekonzepten

Nach den Ergebnissen einer Metaanalyse soll die Kombination aus Cisplatin und Doxorubicin Vorteile aufweisen und Monotherapien überlegen sein (Berghmans et al., 2002). In einer kürzlich publizierten umfangreichen Phase III-Studie konnte der Nachweis der Überlegenheit einer Kombination aus Cisplatin plus Pemetrexed (einem Folat-Antimetaboliten) gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie geführt werden (mediane Überlebenszeit: 12,1 Monate vs. 9,3 Monate, Remissionsraten: 41,3% vs. 16,7%; Vogelzang et al., 2003).

### c) *Strahlentherapie*

palliativ oder prophylaktisch

- Strahlendosis für Hemithorax zumeist 30–45–60Gy (bis 70Gy) in 4Gy-Fractionen
- prophylaktische Bestrahlung von Thorakoskopie- oder Stichkanälen bzw. Thorakotomienarben: 3x7Gy
- Brachytherapie

Weitere Therapieverfahren befinden sich noch im experimentellen Stadium:

### d) *Immuntherapie*

- Interferon- $\alpha$ -2a/2b, Interferon  $\gamma$
- Interleukin-2

### e) *Genherapie*



- Transduktion von Sequenzen sog. "Selbstmord-Gene": Thymidinkinase wandelt Ganciclovir in toxischen Metaboliten um: Inhibition der DNA-Polymerase

#### f) *Photodynamische Therapie*

meist im Anschluss an eine Pleumonektomie oder eine Pleurektomie / Dekortikation

- Anwendung von Photosensitizern: Natrium-Porfimer [Photofrin], Tetra(m-hydroxyphenyl)Chlorin [Foscan], Motexafin-Lutetium [Lutetium Texaphyrin]

#### *Mögliche Therapieschemata für das maligne Pleuramesotheliom*

Der Versuch einer kurativen Therapie ist allenfalls im lokalisierten bzw. frühen Tumorstadium möglich, zumeist erfolgt die Therapie unter palliativen Gesichtspunkten.

Für die unterschiedlichen Tumorstadien werden von verschiedenen Institutionen bzw. Autoren in Abhängigkeit von der klinischen Stadiengruppierung vielfach keine einheitlichen Behandlungsempfehlungen abgegeben; dies weist darauf hin, dass Therapie-Standards i.e.S. noch nicht als etabliert gelten können.

#### I. National Cancer Institute, USA (2003)

Tabelle 42 Behandlungsempfehlungen des National Cancer Institutes zu malignen Pleuramesotheliomen

<b>Stadium I und II</b>	
<u>"Standardoptionen":</u>	
1. solitäres Mesotheliom:	Chirurgische Resektion en bloc mit weiten tumorfreien Rändern
2. intrakavitäres Mesotheliom:	Palliativer chirurgischer Eingriff (Pleurektomie und Dekortikation) mit oder ohne postoperative Bestrahlung Pleuropneumonektomie Palliative Strahlentherapie
weitere Optionen:	Intrakavitäre Chemotherapie nach Tumorresektion Multimodale Therapieansätze Teilnahme an klinischen Studien

<b>Stadium III und IV</b>	
<u>"Standardoptionen":</u>	
Symptomatische Behandlung; Drainage von Pleuraergüssen, Pleurodese	

Palliative chirurgische Eingriffe

Palliative Strahlentherapie

Monochemotherapie

Polychemotherapie [z.B. Cisplatin und Pemetrexed]

Intrakavitäre Chemotherapie

Teilnahme an klinischen Studien

## II. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (1996)

Tabelle 43 Behandlungsoptionen für das maligne Pleuramesotheliom - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (1996)

- *Stadium I:* Pleuropneumonektomie mit Perikard- und Zwerchfellresektion (nur in hierin erfahrenen thoraxchirurgischen Zentren) bei Patienten  $\leq$  50 - 60 Jahren und gutem Allgemeinzustand (WHO-Grad 0-1), epitheliale Subtyp und möglichst Fehlen eines mediastinalen Lymphknotenbefalls (potentiell kurativer Therapieansatz bei dieser Patientengruppe). Möglicher Benefit durch zusätzliche postoperative Chemotherapie (?)
- *Stadium I/II:* Bei Vorliegen günstiger prognostischer Parameter (s.o.) evtl. Pleurektomie / Dekortikation mit nachfolgender systemischer Chemotherapie; ggf. zusätzlich intrapleurale Therapie oder – falls möglich – Strahlentherapie (palliativer Therapieansatz; nur in Studien)
- Rezidivierende Ergüsse: Fibrinkleber, Tetrazykline, Cisplatin ( $\pm$  Ara-C oder Mitomycin); bei Therapieversagen ggf. Pleurektomie
- Systemische Chemotherapie (palliativ): außerhalb klinischer Studien nur bei rascher Progression, klinischer Symptomatik und günstigen prognostischen Parametern diskutabel
- Strahlentherapie: palliativ (kleinvolumig) bei lokal infiltrierenden oder verdrängenden Tumormassen / Schmerzsymptomatik

Von deutschen Lehrbuchautoren werden folgende Behandlungsschemata beim malignen Pleuramesotheliom empfohlen (Abbildung 19 und Abbildung 20; Drings et al., 2003):

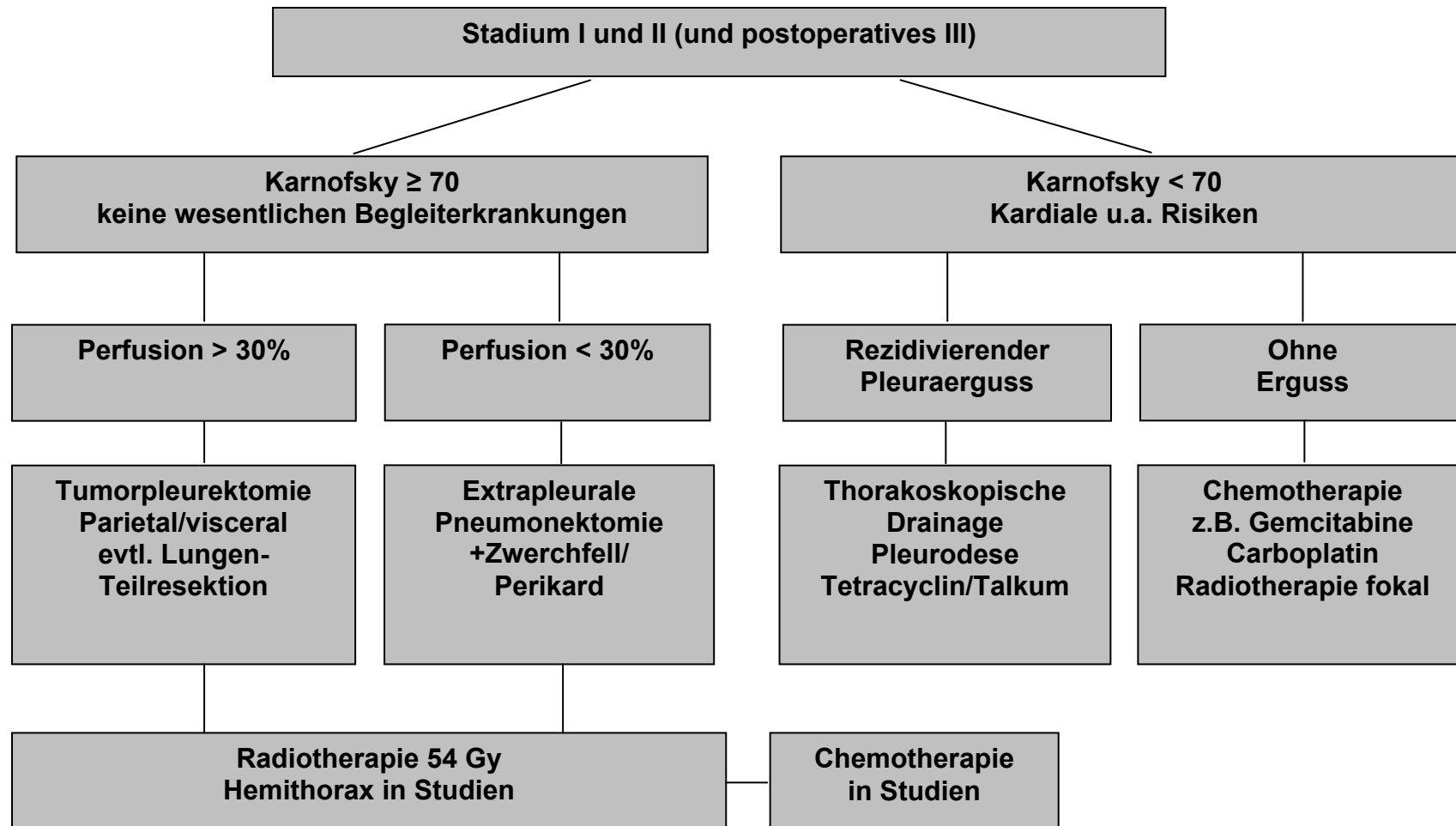


Abbildung19 Mögliche Behandlungskonzepte bei malignem diffusen Pleuramesotheliom in den Stadien I, II (und III)

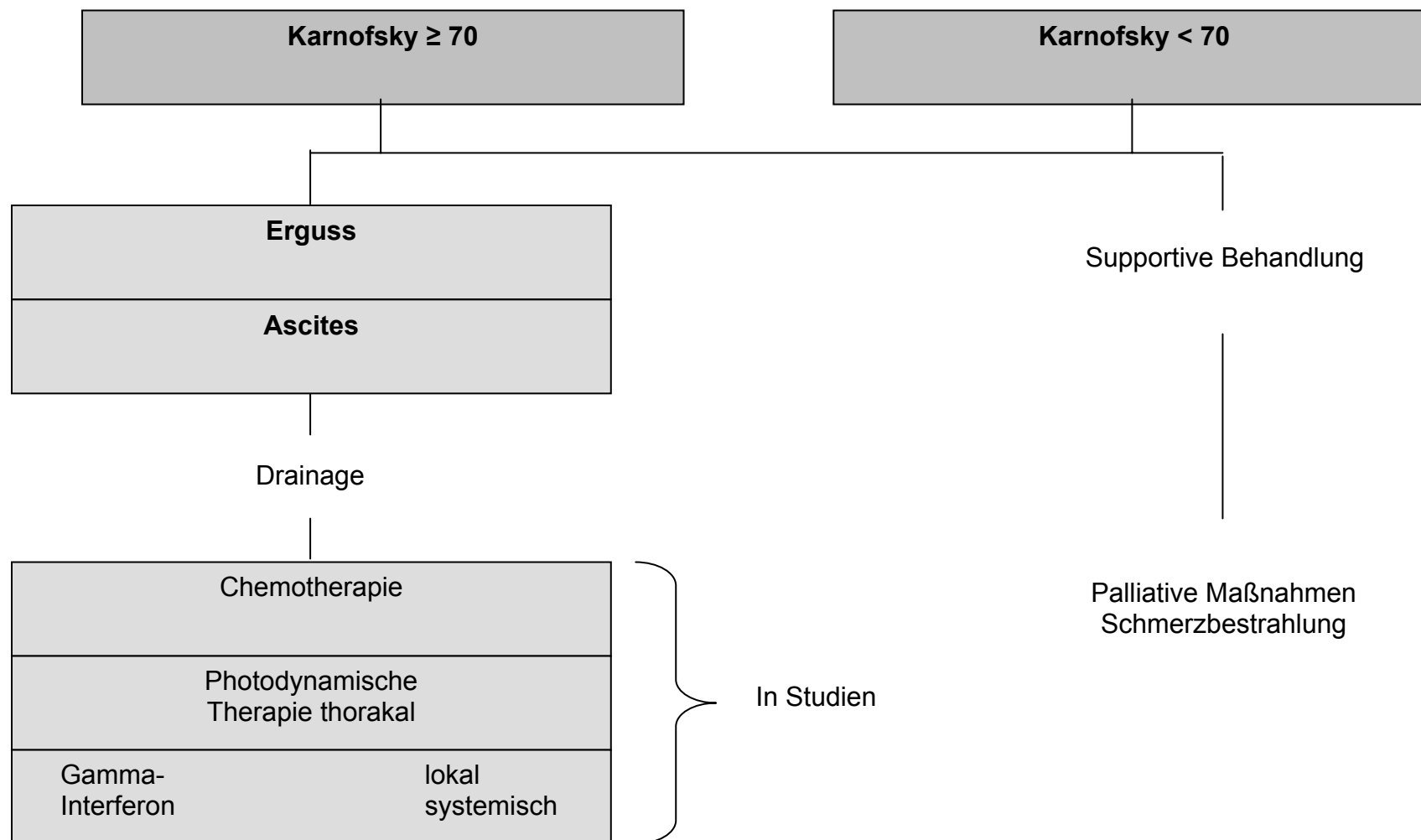


Abbildung 20 Behandlung bei malignem Pleuramesotheliom der Stadien III und IV

Eine chirurgische oder radiotherapeutische Standardbehandlung sind durch Evaluationsstudien bisher nicht etabliert. Als "neuer" chemotherapeutischer Standard wird aufgrund einer jüngst publizierten Studie (Vogelzang et al., 2003) die Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed diskutiert.

Nach heutigem Erfahrungstand werden die längsten Überlebenszeiten mit trimodalen Behandlungskonzepten erreicht, welche eine soweit als mögliche chirurgische Tumorsektion mit einer postoperativen Strahlentherapie und einer Chemotherapeutika-Kombination vereinen.

### Überlebenszeiten und Prognosefaktoren

Die Prognose beim malignen Pleuramesotheliom ist schlecht. Die stadienabhängigen Überlebenszeiten sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

Tabelle 44 Mittlere Überlebenszeit beim malignen Pleuramesotheliom in Abhängigkeit von der klinischen Stadiengruppierung (zitiert nach Drings et al., 2003; Neumeister et al., 2002)

<b>Stadium</b>	<b>Mittleres Überleben in Monaten</b>
Stadium I (T1A/B N0 M0)	30 – 35
Stadium II (T2 N0 M0)	16 – 19
Stadium III (bis T3 N2 M0)	10 – 11,5
Stadium IV (bis T4 bis N3 bis M1)	ca. 5,9

Die mittleren Überlebenszeiten beim malignen Pleuramesotheliom mit Bezug auf verschiedene Behandlungsverfahren sind in Tabelle 45 aufgeführt. Evidenzbasiert konnte bisher lediglich für einzelne Chemotherapie-Kombinationen eine begrenzte Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen werden.

Tabelle 45 Mittlere Überlebenszeit beim malignen Pleuramesotheliom mit Bezug auf Behandlungsverfahren (zitiert nach Patz et al., 2002)

<b>Behandlung</b>	<b>Mittleres Überleben in Monaten</b>
Symptom-orientierte Pflege	~ 6 - 8
Pleurodese	~ 7 - 9
Pleurektomie	~ 13
Pleurektomie / Brachytherapie	~ 11
Multimodale Therapie (Chemotherapie, Operation, evtl. Bestrahlung)	~ 13 - 17
Chirurgie / Photodynamische Therapie	~ 14
Strahlentherapie allein	~ 8 - 15
Monochemotherapie	~ 6 - 9

## Kombinierte Chemotherapie

~ 6 - 16

Negative Prognosefaktoren stellen folgende Parameter dar:

nicht-epitheliale Histologie, männliches Geschlecht, Alter > 70 Jahre; schlechter Allgemeinzustand, Thoraxschmerz, Dyspnoe, Gewichtsverlust; Thrombocytose, Leukocytose, Anämie, LDH-Erhöhung, erhöhte Tumormarker (z.B. CYFRA 21-1 [Cytokeratin-Fragment 21-1])

### Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

**Baas P.**

Predictive and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15 (2): 127-30

**Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, Meert AP, Sculier JP.**

Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38 (2): 111-21

**Brockmann M, Müller KM.**

Pathologische Anatomie der primären und sekundäre Pleuratumoren. In: **Drings P, Vogt-Moykopf I (Eds): Thoraxtumoren. Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept.** 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1998. S. 427-44.

**Drings P, Hasse J, Hermanek P, Wagner G.**

Klassifikation maligner Thoraxtumoren. Lunge, Pleura, Mediastinum. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 2003. S. 123-63

**Heidemann E (Eds.), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.**

Malignes Pleuramesotheliom (ICD 163). Stand 1996.

**Manegold C, Schraube P, Bischoff H.**

Nichtoperative Behandlung primärer und sekundärer Pleuratumoren. In: **Drings P, Vogt-Moykopf I (Eds): Thoraxtumoren. Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept.** 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1998. S. 460-9

**National Cancer Institute.**

Malignant Mesothelioma (PDQ®): Treatment. Last modified 4. March 2004.

**Neumeister W, Gillissen A, Rasche K, Muller KM, Schultze-Werninghaus G.**

Pleuramesotheliom. Teil I: Geschichte, Epidemiologie, Klinik (Erscheinungsbild, Diagnostik). [Pleural mesothelioma. I: History, epidemiology, clinical aspects (symptoms, diagnosis)]. *Med Klin* 2001; 96 (12): 722-9

**Neumeister W, Gillissen A, Rasche K, Theile A, Muller KM, Schultze-Werninghaus G.**

Prognose, Staging und Therapie des malignen Pleuramesothelioms. [Prognosis, staging and therapy of malignant pleural mesothelioma]. *Med Klin* 2002; 97 (8): 459-71

**Patz H et al.**

zitiert nach:

<http://www.asbestopfer.ch/0189fc92090cef34e/0189fc92090cf605c/0189fc922b1194f5f/index.html>, Zugriff am 22.08.2003

**Schneider P, Trainer C, Trainer S, Bülzebruck H, Branscheid D, Vogt-Moykopf I.**

Chirurgische Therapie der primären und sekundären Pleuratumoren. In: **Drings P, Vogt-Moykopf I (Eds): Thoraxtumoren. Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept.** 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1998. S. 445-59.

**Singhal S, Kaiser LR.**

Malignant mesothelioma: options for management. *Surg Clin N Am* 2002; 82 (4): 797-831

**Smythe WR.**

Current therapy for malignant mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2002; 4 (4): 305-13

**Sohrab S, Konietzko N.**

Diagnostik und Stadieneinteilung des malignen Pleuramesothelioms. [Diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma]. Pneumologie 2002; 56 (6): 382-7

**Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P.**

Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21 (14): 2636-44

**8.16.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur; HTA-Berichte; Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Pleuramesotheliom****Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 34 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon drei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 20 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden drei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.23.1).

**Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen Behandlungsverfahren beim malignen Pleuramesotheliom verglichen worden wäre; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei Pleuramesotheliomen lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Strahlen- oder Chemotherapie evaluiert.

**Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

**Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Unter den Publikationen zu Therapieevaluationsstudien von Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim malignen Pleuramesotheliom konnten nur solche Veröffentlichungen gefunden werden, bei denen entweder keine adäquate Vergleichsgruppe vorhanden war oder bei denen aufgrund des Studienaufbaus keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Hyperthermie-Therapie entsprechend der als vorrangig angesehenen klinisch und patienten-relevanten Zielparameter möglich waren. Daher konnte keine dieser Studien aufgrund der methodischen Mängel zu einer validen Beurteilung der Wirksamkeit beitragen. Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermie-behandlungsverfahren beim Pleuramesotheliom finden sich nachfolgend.

**Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, Robins HI, Eberhardt K, Demedts A, Kaukel E, Koschel G, Gatzemeier U, Kohlmann T, Dalhoff K, Ehlers EM, Gruber Y, Zumschlinge R, Hegewisch-Becker S, Peters SO, Wiedemann GJ.**

Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2003; 39 (3): 339-45

Bakhshandeh et al. (2003) berichten über eine offene klinische Phase-II-Studie, in der 27 Patienten mit einem histologisch gesicherten malignen Pleuramesotheliom (Stadien Ib bis IV, zum Großteil Stadium III nach IMIG/TNM [1995]) mit einer Kombination aus Chemotherapie [Ifosfamid ( $5\text{g}/\text{m}^2$ ), Carboplatin ( $300\text{mg}/\text{m}^2$ ) plus Etoposid ( $150\text{mg}/\text{m}^2$ )] und Ganzkörperhyperthermie (Aquatherm-Gerät, Erwärmung auf  $41,8^\circ\text{C}$  über 60min) behandelt wurden. Die Patienten waren nicht mit Zytostatika vorbehandelt und wiesen keine Metastasen auf. Begleitmedikation: GCSF, Mesna, Sedierung mit Thiopental, Midazolam und Droperidol, Lidocain, zur antiemetischen Prophylaxe Ondansetron oder Granisetron zusammen mit Dexamethason sowie ggf. Thrombozytenkonzentrate. Berichtet wurden die Behandlungsergebnisse von 25 Patienten, die mindestens zwei Therapiezyklen im Abstand von 4 Wochen absolvierten.

Bei keinem der Patienten wurde eine vollständige, bei 5 (20%) eine teilweise und bei 3 Patienten (12%) eine geringfügige Tumorremission festgestellt. Die Mehrzahl der Patienten wies keine Veränderungen (11 Pat.; 44%) oder eine Progression (6 Pat.; 24%) der Erkrankung auf. Die mediane Gesamt-Überlebenszeit betrug 76,6 Wochen, die progressionsfreie Überlebenszeit 29,6 Wochen. Die Ein- bzw. Zwei-Jahres-Überlebenszeit-Rate lag bei 68% bzw. 20%. Es wurden teilweise massive Blutbild-Nebenwirkungen beobachtet; eine Neutropenie bzw. Thrombozytopenie der Grade 3 oder 4 trat nach 74% bzw. 33% der Therapiezyklen auf; ein Patient verstarb aufgrund einer Sepsis. Wegen Hyperthermie-bedingter Herzrhythmusstörungen trotz Lidocain-Applikation konnte bei zwei Patienten kein zweiter Therapiezyklus durchgeführt werden. Dies könnte ein Hinweis auf Probleme hinsichtlich Verträglichkeit bzw. Sicherheit des angewandten Hyperthermieverfahrens sein.

Das Fehlen einer Vergleichsbedingung gestattet gesicherte Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch hinsichtlich der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der Ganzkörperhyperthermie-Applikation.

**de Bree E, van Ruth S, Baas P, Rutgers EJ, van Zandwijk N, Witkamp AJ, Zoetmulder FA.**

Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002; 121 (2): 480-7

De Bree et al. (2002) berichten über eine offene klinische Phase-I/II-Studie an 14 Patienten, davon 11 mit einem malignen Pleuramesotheliom (Stadium I oder II nach IMIG/TNM [1995]) und ohne Fernmetastasen. Sie erhielten nach Pleurektomie und Dekortikation (sowie Koagulation von Tumorknoten auf Zwerchfell und Perikard bzw. nachfolgender Pneumonektomie in 4 Fällen) intraoperativ über 90 min einmalig eine hypertherme ( $40,9\text{--}42,5^\circ\text{C}$ ) intrathorakale Chemotherapie-Perfusion (HITHOC) mit Cisplatin ( $80\text{mg}/\text{m}^2$ ) und Adriamycin (Synonym: Doxorubicin;  $20\text{--}30\text{mg}/\text{m}^2$ ). Anschließend erfolgte eine externe Strahlentherapie der Thorakotomie-Region ( $3\times 8\text{Gy}$  im Abstand von 7 Tagen).

Nach einer Katamnesedauer von durchschnittlich 7,5 Monaten [?] (Spannweite: 2–10 Monate) lag die Gesamt-Überlebensrate bzw. die erkrankungsfreie Überlebensrate



bei 82% bzw. 73%; Tumorrezidive fanden sich lokoregional bei 2 Pat., kontralateral pleural bei 1 Pat., also insgesamt bei 3 von 11 Patienten.

Das Fehlen einer Vergleichsbedingung und die eingeschränkte Aussagekraft von Überlebenszeitraten bei uneinheitlichen Katamnesezeiträumen gestatten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der regional-intrathorakalen hyperthermen Chemotherapie-Applikation.

**de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S.**

Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (3): 511-6

De Graaf-Strukowska et al. (1999) berichten über eine retrospektive Auswertung der Verlaufsdaten von 189 Patienten mit einem malignen Pleuramesotheliom (Stadium I–IV, zum Großteil Stadium III nach UICC und AJCC TNM [1992]) aus den Jahren 1979 bis 1996, welche mit einer palliativen Strahlentherapie behandelt wurden; 21 dieser Patienten mit Thoraxwandbeteiligung erhielten außerdem eine nicht genannte Anzahl von Hyperthermie-Applikationen.

Ausgewertet wurden 18 Patienten mit Strahlentherapie (Strahlendosis im Median: 42Gy, 4Gy-Fraktionen) und Hyperthermie (433 MHz-Applikator, Absorptionstiefe 40mm; Dauer 60min, keine Temperatur-Angabe; Applikation jeweils nach den Strahlentherapie-Sitzungen); ein Vergleich erfolgte mit 24 "parallelierten" Patienten, welche lediglich eine Strahlentherapie (Strahlendosis im Median: 40Gy, 4Gy-Fraktionen) erhielten. Aus der Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse wird gefolgert, dass unter der additiven Hyperthermie häufiger eine Schmerzreduktion, eine längere Dauer der Schmerzreduktion (Median: 87 vs. 63 Tage), und häufiger eine Tumor-Teilremission und eine längere Dauer der Tumor-Remission (88 vs. 64 Tage) bei ähnlichen Nebenwirkungsraten erzielt werden konnten. Nach der Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie schien eine Tumorprogression im Bestrahlungsfeld seltener, außerhalb des Bestrahlungsfelds häufiger aufzutreten. Differentielle Überlebenszeitdaten zur Hyperthermie-Therapie werden nicht mitgeteilt. Eine deskriptive (oder konfirmatorische) statistische Analyse wurde nicht vorgenommen; signifikante statistische Unterschiede sind nicht ersichtlich.

Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung, die geringe Aussagekraft von retrospektiv erhobenen Behandlungsdaten bei uneinheitlichen Katamnesezeiträumen, hinsichtlich ihrer klinischen Reliabilität fragwürdige Zielparameter und das Fehlen von Daten zu Überlebenszeiten bzw. Überlebenszeitraten gestatten keine gesicherten Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokoregionalen Hyperthermie-Applikation.

**Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

**Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe

Aus der Update-Recherche wurden drei aktuelle Studien einer Kurzauswertung zugeführt.

### **Bruns I, Kohlmann T, Wiedemann GJ, Bakhshandeh A.**

Bewertung des therapeutischen Gewinns von Patienten mit Pleuramesotheliom unter Therapie mit 41,8 °C Ganzkörperhyperthermie plus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) anhand des modifizierten Brunner-Score (MBS). [Evaluation of the Therapeutic Benefit of 41.8 °C Whole Body Hyperthermia plus Ifosfamide, Carboplatine and Etoposide (ICE) for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Using the Modified Brunner-Score (MBS)]. *Pneumologie* 2004; 58 (4): 210-6

Bruns et al. (2004) berichten über eine Phase-II-Studie, in die 27 Patienten mit Pleuramesotheliom eingeschlossen wurden. 25 Patienten waren auswertbar für das Therapieansprechen, 22 für die Lebensqualitätserhebung. Die Patienten erhielten als Behandlung eine Ganzkörperhyperthermie (41,8°C) mit zusätzlicher Chemotherapie (Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid). Primärer Zielparameter war die Evaluation der Lebensqualität mit Hilfe des „modifizierten Brunner-Score“. Dieser integriert die progressionsfreie Zeit, die Veränderung des WHO-Index unter Therapie, die subjektive Einschätzung der Patienten sowie die therapieassoziierte Toxizität. Ein Ergebnis kleiner 0 spricht für einen Therapiebenefit. 16 der 22 auswertbaren Patienten profitierten von der Behandlung und zeigten einen durchschnittlichen Brunner-Score von 4.21. Die mediane Überlebenszeit lag bei 79 Wochen, die progressionsfreie Zeit bei 29,6 Wochen.

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass der „modifizierte Brunner-Score“ ein geeignetes Instrument sei, um den Erfolg besonders von experimentellen Therapieverfahren differenziert zu ermitteln. Für die Studie zeigte sich ein positiver Therapieeffekt für die Mehrzahl der ausgewerteten Patienten.

Studienbewertung: In dieser Studie wird die Lebensqualität mit Hilfe eines kombinierten Lebensqualitätsmessinstrumentes evaluiert. Auf die gleichzeitige Anwendung eines Vergleichslebensqualitätsmessinstrumentes wurde verzichtet. Das Studiendesign ist nicht darauf ausgerichtet, die Wirksamkeit des Therapieverfahrens nachzuweisen.

### **Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, Gilly FN, Mulsant P, Carry PY, Benoit M, Glehen O.**

Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. *Br J Cancer* 2003; 88 (12): 1839-43

Monneuse et al. (2003) berichten über eine prospektive Phase-II-Studie, in die 24 Patienten mit malignen Pleuratumoren (Mesotheliom, Fibrosarkom, pleurales Adenokarzinom und Thymom) eingeschlossen wurden. Der Großteil der Patienten hatte ein Mesotheliom (n=17), die restlichen Tumore verteilten sich auf je ein bis drei Patienten. Alle Patienten erhielten eine zytoreduktive chirurgische Behandlung gefolgt von einer intrathorakalen Chemohyperthermie, wobei sieben Patienten Mitomycin C, fünf Cisplatin und 12 beide Chemotherapeutika erhielten. Zielparameter waren die 1- und 5-Jahresgesamtüberlebensraten, die bei 74% bzw. 27% lagen. Die perioperative Mortalität lag bei 4% (Thoraxleckage), die postoperative Morbidität bei 29% (hauptsächlich Wundinfektionen und Leckagen).

Die Autoren bewerten die Kombination aus Chirurgie und Chemohyperthermie als relativ sicher, wobei sich unerwartet gute Langzeitüberlebensraten für ausgewählte Patienten zeigten.

Studienbewertung: Behandlung eines inhomogenen Patientengutes mit unterschiedlichen Therapieschemata, wobei aufgrund der ausgedehnten chirurgischen Maßnahmen eine ambulante Anwendbarkeit nicht möglich ist. Das Studiendesign kann aufgrund einer fehlenden Vergleichsgruppe die Wirksamkeit nicht nachweisen.

**van Ruth S, Baas P, Haas RL, Rutgers EJ, Verwaal VJ, Zoetmulder FA.**

Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (2): 176-82

Van Ruth et al. (2003) berichten über eine prospektive Phase-II-Studie, in die 22 Patienten mit malignem Pleuramesotheliom eingeschlossen wurden. Zwei Patienten konnten wegen extrathorakaler Metastasen nicht operiert werden, so dass 20 Patienten in der Studie ausgewertet werden konnten. Im Anschluss an die Operation wurde eine hypertherme Perfusion (40 bis 41°C) mit Cisplatin und Doxorubicin durchgeführt. Zusätzlich Applikation einer adjuvanten Radiotherapie auf die Operationsnarbe und den Drainagebereich. Zielparameter war die 1-Jahresüberlebensrate, die bei 42% lag. Die perioperative Mortalität betrug 0%, die perioperative Morbidität bei 65% (z.B. bronchopleurale Fisteln, Zwerchfellrupturen, Wunddehiszenzen).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit Chemohyperthermie grundsätzlich machbar sei bei allerdings beachtenswerter Morbidität. Die Überlebensdaten seien wenig ermutigend.

Studienbewertung: Das Ausgangspatientengut ist sowohl bezüglich der eingeschlossenen Diagnosen als auch der Behandlung homogener als in der Studie von Monneuse et al. Das operative Vorgehen ist sicherlich ambulant nicht durchführbar, das Studiendesign kann ohne Vergleichsgruppe die Wirksamkeit nicht nachweisen.

## **HTA-Berichte**

**Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].**

Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998

Im HTA-Bericht "Hyperthermie" des Gezondheidsraad (Prof. Sixma und Dr. Bos, Niederlande 1998) wird "Mesotheliom" als potentielle Indikation für eine Hyperthermie-Anwendung als Ergänzung zur palliativen Strahlentherapie erwähnt. Eine Literaturreferenz für diese Empfehlung wird nicht angegeben; es wird auf klinische Erfahrungen an mehreren Behandlungszentren Bezug genommen.

## **Leitlinien**

In einer deutschen und einer US-amerikanischen Leitlinie zu Behandlungsverfahren beim malignen Pleuramesotheliom aus den Jahren 1996 bzw. 2003 werden Hyperthermie-Behandlungsverfahren nicht erwähnt:

**Deutschland:**

*AWMF-Leitlinien:*

**Heidemann E (Eds.), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.**  
Malignes Pleuramesotheliom (ICD 163). Stand 1996.

**International:**

**National Cancer Institute.**

Malignant Mesothelioma (PDQ®): Treatment. Last modified 4. March 2004

## **Stellungnahmen**

Unter den eingegangenen fünf Stellungnahmen wird die Indikation „Pleuramesotheliom“ erwähnt in der Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., welche sich auf eine ausführliche Stellungnahme der IAH bezieht; hier wird als Literaturreferenz auf ein Kongress-Abstract zur Studie von Bakhshandeh et al. (2003) [Auswertung siehe oben] verwiesen. Außerdem wird die Indikation "Pleuramesotheliom" genannt in der Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. (ohne Angabe einer Literaturreferenz).

### **8.16.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Pleuramesotheliom**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim Pleuramesotheliom**

Der Stellenwert der Hyperthermie beim Pleuramesotheliom ist derzeit im Vergleich zu Standardtherapieoptionen wie Operation, Strahlen- und/oder Chemotherapie, unklar.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung beim Pleuramesotheliom. Keine der verschiedenen Modifikationen der Hyperthermie ist bisher ausreichend standardisiert. Auch zur Verträglichkeit bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermieverfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der alleinigen oder begleitenden Hyperthermiebehandlung sind beim Pleuramesotheliom nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## **8.17 Indikation Prostatakarzinom**

### **8.17.1 Hintergrund**

#### **Epidemiologie**

Das Prostatakarzinom ist mit einer Inzidenz von 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr inzwischen die am häufigste diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes in Deutschland, nach Krebserkrankungen der Lunge und des Dickdarms steht es mit 14,4 Todesfällen pro 100 tausend Personen (9,2% der Krebstodesfälle) an dritter Stelle der Krebstodesursachen.

Die altersbereinigten Inzidenzraten sind diagnosebedingt zwischen den USA, England und Wales unterschiedlich, während sich die Mortalitätsraten hier nicht unterscheiden. Die altersbereinigte Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms liegt in Industriestaaten bei etwa 15 bis 20 Fällen pro 100 tausend Männer, wobei Japan mit einer Fallzahl von 4 pro 100 tausend Einwohner am unteren Rand steht.

#### **Ätiologie**

Die kausale Pathogenese des Prostatakarzinoms ist noch nicht endgültig geklärt. Wenngleich das Prostatakarzinom in den meisten Fällen sporadisch auftritt, wurde doch eine familiäre Häufung zwischen männlichen 1. Grad Angehörigen als Hinweis für mögliche genetische Faktoren nachgewiesen.

Am häufigsten erkranken farbige Männer in Nordamerika; die Inzidenzraten asiatischer Männer liegen signifikant niedriger. Als mögliche Ursache hierfür werden unter anderem Einflüsse von fettreicher und faserarmer Kost angesehen.

Nikotinabusus oder Strahlenbelastung haben offenbar keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Prostatakarzinomen.

#### **Klinische Symptomatik**

Die Symptomatik des Prostatakarzinoms variiert in Abhängigkeit von der Ausdehnung. Im Frühstadium verursacht es in der Regel keine Beschwerden. Bei lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum können Blasenentleerungsstörungen auftreten. Im weiteren Verlauf können Impotenz oder Hämospemie hinzutreten; bei Metastasierung außerdem Knochen- oder Beckenschmerzen.

Meistens sind Patienten mit einem Prostatakarzinom über lange Zeit symptomfrei; Ein entsprechender Verdacht bzw. eine Diagnose basiert dann auf einer suspekten Tastuntersuchung bzw. einem auffälligen Prostataspezifischen Antigen (PSA-Wert).

#### **Diagnostik**

Standard der Diagnostik ist heute:

- Vorsorge bei asymptomatischen Männern
- Primärdiagnostik bei symptomat. Patienten

- **Ausbreitungsdiagnostik**

Die Diagnostik beim asymptomatischen Patienten erfolgt im Alter von 50 (bzw. 45 bei Männern mit familiärem Risiko) bis 70 Jahren 1mal im Jahr mittels digitaler, rektaler Untersuchung (DRU), Familienanamnese sowie ggf. PSA-Bestimmung.

Die Bedeutung der PSA-Bestimmung als Früherkennungsmaßnahme ist evidenzbasiert noch nicht endgültig gesichert. Ob und in welchem Ausmaß generell Screening-Maßnahmen die prostataspezifische Mortalität reduzieren, wird erst nach Abschluss entsprechender Studien nach dem Jahr 2005 beurteilt werden können.

Die positive prädiktive Valenz einer DRU liegt bei ca. 21 bis 51%; für das PSA liegt die Wertigkeit bei negativer DRU und PSA-Werten zwischen 4 und unter 10 ng/ml bei ca. 30%, bei PSA-Werten größer gleich 10ng/ml bei ca. 53%. Ist die DRU positiv liegen die positiven prädiktiven Valenzen für diese PSA Bereiche bei ca. 41 bzw. 69%.

Hinsichtlich einer Kapselperforation weisen DRU und CT eine hohe Spezifität bei hoher Sensivität auf; ein transrektaler Ultraschall oder ein MRT weisen Werte für Sensitivität von 53 bzw. 54% und Spezifität von 71 bzw. 85% auf.

Der präoperative PSA-Wert bei Prostatakarzinom ist umso höher je weniger der Tumor noch auf das Ursprungsorgan begrenzt ist. Eine Kapselperforation lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit durch eine Sextantenbiopsie nachweisen.

Zur Bestimmung des Tumorstadiums T (Primärtumor) sind unbedingt notwendig DRU und systemische Biopsie, fallweise nützlich sind transrektaler Ultraschall, abdominelle Sonographie und Ausscheidungsurogramm. Zur Bestimmung des Tumorstadiums M (Metastasen) sind eine Röntgenuntersuchung des Thorax sowie – bei PSA-Werten über 10ng/ml – eine Knochenzintigraphie notwendig, zur Bestimmung des Tumorstadiums N eine pelvine Lymphknotendissektion.

### **Stadieneinteilung**

Die Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TMN Stadieneinteilung erfolgt gemäß der folgenden Tabelle (nach UICC):

Tabelle 46      TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) In 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) In mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor mittels Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter

	PSA-Werte)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit weniger als 50%
T2b	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit mehr als 50%
T2c	Tumor erfasst beide Seitenlappen
T3	Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel hindurch in Extrakapsuläres Gewebe aus
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Tumor infiltrierte Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltrierte andere benachbarte Strukturen als Samenblasen
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionärer Lymphknotenbefall
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
Mx	Metastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Metastasen
M1	Metastasen
M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Manifestation

Das Grading histologischer Wachstumsmuster bzw. der unterschiedlichen Tumordifferenzierung erfolgt durch die zytologischen Malignitätskriterien gemäß Gleason-Score oder die WHO Gradeinteilung wie in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 47 Äquivalenzen zwischen den Grading-Systemen von Gleason, dem Pathologisch-Urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom“ und der WHO-Einteilung (nach Helpap)

Gleason-Score	Pathol.-Urol.AK	WHO	Prognose	
2	} G Ia	Grad 1	günstig	
3,4				G Ib
5,6				G IIa
7	} G IIb	Grad 3	ungünstig	
8,9				G IIIa
10				G IIIb

Der Gleason-Score stellt einen wichtigen prognostischen Faktor für die Tumorprogression bzw. Organentgrenzung dar.

Histologisch handelt es sich bei 95% aller Prostatakarzinome um Adenokarzinome (azinäre, duktal, muzinös). Als unter den Restkategorien werden außerdem das Transitionalkarzinom, das Plattenepithelkarzinom, das kleinzellige anaplastische Karzinom, das undifferenzierte Karzinom sowie neuroendokrine Tumore unterschieden.

### Therapieoptionen

Die Behandlung des Prostatakarzinoms erfolgt Stadienabhängig und Kriterienorientiert, je nachdem, ob ein lokal begrenzter, lokal fortgeschrittener, metastasierender oder hormonresistenter Tumor vorliegt. Als Behandlungsoptionen stehen operative Verfahren (radikale Prostatektomie) strahlentherapeutische Verfahren (externe Strahlentherapie; Brachytherapie mit Seed-Implantation), antiantrogene Hormontherapie (bzw. Orchiektomie) sowie – bei hormonresistenten Tumoren eine zytostatische Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie zur Verfügung.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird in der Regel lokal behandelt. Bis zum 70. Lebensjahr und bei gutem Allgemeinzustand wird meist eine radikale Prostatektomie mit Vesikulektomie empfohlen, sonst eine Bestrahlungsbehandlung extern (Hochvolt-Radiotherapie) oder mittels Brachytherapie (radioaktive Jod bzw. Palladium-Seeds) oder aber after-loading durch radioaktive Iridium-Nadeln).

Das krankheits- bzw. rezidivfreie Überleben ist dabei abhängig vom Ausmaß der Kapselpenetration bzw. Infiltration der Samenblasen sowie der Lymphknotenmetastasierung. Gesamtstrahlen unter 72Gy zeitigen niedrige Überlebensraten.

Die Effektivität der Brachytherapie lässt sich derzeit noch nicht sicher bewerten, da prospektive randomisierte Studien im Vergleich zu Standardtherapieverfahren wie



Prostatektomie oder externe Strahlentherapie noch nicht abgeschlossen sind. Bisherige Katamneseauswertungen aus nichtrandomisierten Untersuchungen zeigen vergleichbare Raten PSA-rezidivfreier Patienten, wobei in einer Untersuchung unter Brachytherapie signifikant häufiger Urethrastrikturen auftraten. Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie ergaben sich für die Brachytherapie etwas niedrigere Raten hinsichtlich progressionfreier 7-Jahres-Überlebenszeiten.

Die metastasenfremie Überlebenszeit weist eine hochsignifikante Abhängigkeit vom Grading auf.

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom kann – je nach Tumor-Grading und PSA-Werten - chirurgisch behandelt werden durch eine radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie und/oder – mittlerweile vielfach bevorzugt - eine Strahlenbehandlung sowie einer neoadjuvanten und/ oder adjuvanten antiandrogenen Hormontherapie. Durch eine kombinierte Radiotherapie plus Hormontherapie kann eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens und des progressionfreien Überlebens erzielt werden. Bei radikaler Prostatektomie ist das Progressionsrisiko abhängig von den prä- und postoperativen PSA-Werten sowie vom histologischen präoperativen Tumorgrad.

Optionen einer Hormontherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierten Prostatakarzinom sind (1) Orchiektomie, (2) Pellets mit LHRH-Agonisten, (3) Antiandrogen-Monotherapie, und (4) maximale Androgenblockade.

Eine Hormontherapie als Adjuvans zur Radiotherapie oder radikaler Prostatektomie zielt auf unentdeckte Krebszellen in den Beckenlymphknoten und außerhalb des Zielgebiets der primären Maßnahme ab.

Eine *neoadjuvante* Hormontherapie vor einer Prostatektomie oder einer externen Strahlentherapie führt zu einem „Downsizing“ und „Downgrading“ des Tumors und damit sehr wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Heilungschancen wobei einschränkend hinzugefügt werden muss, dass hierzu bislang keine Überlebenszeitdaten vorliegen.

Eine *adjuvante* Hormontherapie mit z.B. LHRH-Agonisten (Goserelin) führt beim fortgeschrittenem Prostatakarzinom zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie mit Lymphknotendissektion bzw. nach externer Strahlentherapie.

Eine maximale Androgenblockade (MAB) führt gegenüber den anderen Verfahren einer Antiandrogenen Therapie nicht zu höheren Überlebenszeiten – mit Ausnahme einer alleinigen Kastration: Hier zeigen Metaanalysen höhere Überlebenszeitraten unter MAB. Eine Subgruppenanalyse zur MAB zeigte, dass das Ergebnis offenbar von der Wahl des Antiandrogen abhängt.

Beim hormonresistenten Prostatakarzinom kommen eine Chemotherapie mit Mitomycin, Methotrexat oder Docetaxel in Frage bzw. eine Kombination der vorgenannten mit 5-Fluoruracil bzw. Doxorubicin. Die Effektivität einer Chemotherapie ist jedoch nur gering ausgeprägt. Die fortgesetzte Androgensuppression führt jedoch auch beim hormonrefraktärem Prostatakarzinom zu Überlebensvorteilen, da offenbar nicht das gesamte Karzinom hormonresistent ist.

## Überlebensraten

Zum natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms ist anzumerken, dass im Median nach nachgewiesenem PSA-Anstieg 8 Jahre vergehen, bis Metastasen auftreten, danach im Median wiederum 5 Jahre bis der Patient verstirbt. Unter den genannten Verfahren einer chirurgischen, Strahlen- oder Antiandrogen-Therapie sind die Überlebenszeiten altersabhängig signifikant verlängert. Hierbei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Patienten über 75 Jahre bei bestehendem Prostatakarzinom häufig nicht an ihrem Tumor sondern an einer anderen, damit nicht zusammenhängenden Krankheitsursache versterben

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

**Breul J, Zimmermann F, Dettmar P, Paul R.**

Prostatakarzinom. Tumorzentrum München, 2003.

**Michel M.S, Trojan L, Knoll T, Bross S, Alken P.**

Bewährte und neue urologische Therapien des Prostatakarzinoms. Radiologe 2003; 43: 441-447

**Peschel R E, Colberg J W.**

Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. Lancet Oncol 2003; 4: 233-41

**Shiply W. U, Thames H, Sandler H, Hanks G, Zietman A, Perez C, Kuban D, Hancock S, Smith C.**

Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA 1999; Vol 281: 1598-1604

### 8.17.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Prostatakarzinom

#### Literaturrecherche und -auswertung

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 148 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon vier Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 69 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden zwei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse der primären und der Update-Recherche wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.24.1).

#### Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen Behandlungsverfahren bei Prostatakarzinomen verglichen worden wäre; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden beim Prostatakarzinom lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Strahlen- oder Chemotherapie evaluiert.

#### Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Bei diesen Studien war keine Kontrollgruppe bzw. keine adäquate Vergleichsbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung mit additiver Hyperthermie zuzuordnen. Daher konnte keine dieser Studien aufgrund der methodischen Mängel zu einer validen Beurteilung der Wirksamkeit beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren beim Prostatakarzinom finden sich nachfolgend.

**Algan O, Fosmire H, Hynynen K, Dalkin B, Cui H, Drach G, Stea B, and Cassady JR.**

External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89 (2): 399-403

In diese offene klinische Studie ohne Vergleichsgruppe wurden 26 Patienten aufgenommen, welche an einem Adenokarzinom der Prostata (Stadium C2-D1; entspricht ungefähr Stadium T3b – T3/4 N1-3 M0 nach der TNM-Klassifikation) litten. Es wurde eine transrektale lokale Hyperthermie (Ultraschall; 1–2x über mindestens 30 min; Erwärmung auf  $>42,5^{\circ}\text{C}$ ) in Kombination mit einer externen Strahlentherapie (68Gy; Fraktionen von 1,8–2Gy täglich an 5 Tagen in der Woche) durchgeführt; Zielgröße war die Überlebenszeit, zum einen i.S.e. Gesamtüberlebenszeit (overall survival), zum anderen i.S.e. PSA-rezidivfreien Überlebenszeit (biochemical no evidence of disease, bNED), welche mittels einer Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse bestimmt wurden. Die Gesamtüberlebenszeit betrug im Median 88 Monate, die entsprechende 5-Jahres-Rate 69% (Angabe im Text) bzw. 73% (Angabe im Abstract). Die PSA-rezidivfreie Überlebenszeit lag im Median bei 36 Monaten, die entsprechende 5-Jahres-Rate bei 35%. Aufgrund des Prüfplans, insbesondere des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Hyperthermie-Applikation möglich.

**Anscher MS, Samulski TV, Dodge R, Prosnitz LR, and Dewhirst MW.**

Combined external beam irradiation and external regional hyperthermia for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (5): 1059-1065

In diese offene klinische Studie ohne Vergleichsgruppe wurden 30 Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata (Stadium T2b – T4 nach der TNM-Klassifikation) aufgenommen, wobei von 21 Patienten Behandlungsergebnisse berichtet werden. Es wurde eine transperineale bzw. transrektale lokale Hyperthermie (RF 82MHz, Dauer über 60min; Erwärmung auf  $\geq 42,5^{\circ}\text{C}$ ) in Kombination mit einer externen Strahlentherapie (65-70Gy; Fraktionen von 1,8–2Gy täglich an 5 Tagen in der Woche) durchgeführt; Zielgrößen waren verschiedene Überlebenszeiten: globale, erkrankungsfreie (einschließlich Berücksichtigung des PSA-Werts), lokal-rezidivfreie und ohne Fernmetastasen. Folgende Überlebenszeitraten wurden nach 36 Monaten festgestellt: globales Überleben: 88%; erkrankungsfreies Überleben: 25%; lokal-rezidivfreies Überleben: 93%; Überleben ohne Fernmetastasen: 68%. Aufgrund des

Prüfplans, insbesondere des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Hyperthermie-Applikation möglich.

**Bichler KH, Strohmaier WL, Flüchter SH, Nelde HJ, and Wilbert DM.**

Lokale Hyperthermie beim Prostatakarzinom. [Local hyperthermia in prostate cancer]. *Der Urologe Ausg A* 1991; 30 (3): 196-203

In diese offene klinische Vergleichsstudie wurden 2x10 Patienten aufgenommen, welche an einem Adenokarzinom der Prostata (Stadien T2-4, N0-2 M0-1, G1-G3; UICC-Klassifikation) litten. Die eine Patientengruppe wurde mit einer transrektalen lokalen Hyperthermie (915MHz, 4x60 min; 2 Anwendungen/Woche), die andere mit Epirubicin 8x50mg i.v. plus transrektaler lokaler Hyperthermie (915MHz, 8x60min; 1 Anwendung/Woche) behandelt; in letztere Gruppe wurden nur Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom eingeschlossen. Zielparameter waren Prostata- und Tumorgröße, histologischer Befund und PSA-Wert bzw. PSA-Anstieg über einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Wochen. Unter alleiniger Hyperthermie wurden bei keinem der Patienten Tumorzellnekrosen nachgewiesen; außerdem kam es auch nicht zu einem Absinken der PSA-Werte. Unter Thermochemotherapie wurden bei 2 von 10 Patienten zytologische Regressionen beobachtet; ein Absinken von PSA-Werten konnte hierbei nicht festgestellt werden. Die zytologischen Regressionen unter kombinierter Chemo- und Hyperthermie-Therapie wurden als geringer als unter Epirubicin-Monotherapie eingestuft. Aufgrund des Prüfplans, insbesondere des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Hyperthermie-Applikation möglich.

**Stawarz B, Zielinski H, Szmigielski S, Rappaport E, Debicki P, Petrovich Z.**

Transrectal hyperthermia as palliative treatment for advanced adenocarcinoma of prostate and studies of cell-mediated immunity. *Urology* 1993; 41 (6): 548-53

In diese offene klinische Studie ohne Vergleichsgruppe wurden 15 Patienten aufgenommen, welche an einem Adenokarzinom der Prostata (Stadium T3-T4 Nx-N2 M0-M1; UICC-Klassifikation; keine Angaben zum Grading) litten. Bei 6 der 15 Patienten waren zu Therapiebeginn Knochenmetastasen nachweisbar. Es wurde eine transrektale lokale Hyperthermie (2450MHz; 6x30min (2x/Woche); Erwärmung auf 43,5°C) durchgeführt; Angaben zu möglichen Begleittherapien fehlen. Zielgrößen waren die klinische Response (Einteilung: complete response: vollständige Tumorregression, kein Nachweis von Metastasen; partial response: >50% Reduktion der Tumorgröße; keine zusätzlichen Metastasen; stable disease: ≤50% Tumorregression; keine zusätzlichen Metastasen; progressive disease: Zunahme der Tumorgröße, zusätzliche Metastasen) und die 5-Jahres-Überlebensrate. Eine "complete response" lag bei 20% der Patienten vor und eine "partial response" zeigte sich bei 33% der Patienten, während 47% der Patienten keine Besserung aufwiesen. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 51%, die mediane Überlebenszeit lag bei 42 Monaten. Aufgrund des Prüfplans, insbesondere des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich einer genuinen Wirksamkeit oder bezüglich der Verträglichkeit der Hyperthermie-Applikation möglich.

## **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurde zwei aktuelle Studien einer Kurzauswertung zugeführt.

**Van Vulpen M, De Leeuw JR, Van Gellekom MP, Van Der HJ, De Graeff A, Van Moorselaar RJ, Van DT, I, Hofmann P, Lagendijk JJ, Battermann JJ.**

A prospective quality of life study in patients with locally advanced prostate cancer, treated with radiotherapy with or without regional or interstitial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (4): 402-13.

Van Vulpen et al. (2003) berichten über eine prospektive Phase-I-Studie, in die 78 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T3,4/Nx/0/M0-nachTNM-UICC 1987) eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden in drei voneinander unabhängigen Studien behandelt. 12% aller Patienten erhielten eine zusätzliche adjuvante Hormonbehandlung. Die Patienten in Gruppe 1 (n=58) wurden mit 70 Gy bestrahlt. Gruppe 2 (n=8) erhielt ebenfalls 70Gy Bestrahlung sowie eine zusätzliche regionale Hyperthermiebehandlung mit einer durchschnittlichen Temperatur von 40,2°C. Gruppe 3 (n=12) erhielt ebenfalls 70Gy sowie eine interstitielle Hyperthermiebehandlung mit 39,4°C. Primäre Zielparameter der Studie war die Messung der Lebensqualität im Zeitverlauf. Dabei wurden die Lebensqualitätsfragebögen (Rand 36, EORTC C30+3, EORTC PR 5) vor, ein und sechs Monate nach Behandlung bestimmt. Bezüglich der Patientencharakteristika waren alle Patientengruppen miteinander vergleichbar. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lebensqualität zwischen den beiden Hyperthermiegruppen und der Patientengruppe ohne Hyperthermiebehandlung. Um Lebensqualitätsunterschiede im Zeitverlauf zu entdecken, wurden alle Patienten zusammen ausgewertet. Im Vergleich zur Messung vor Therapiebeginn zeigte sich eine Abnahme der Lebensqualität nach einem Monat. Nach sechs Monaten zeigten sich im Vergleich zur Messung vor Behandlungsbeginn keine Lebensqualitätsdifferenzen mit Ausnahme einer Verringerung der sexuellen Aktivität.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass nach Radiotherapie mit oder ohne Hyperthermie eine kurzfristige Verschlechterung der Lebensqualität festzustellen ist. Die zusätzliche Hyperthermiebehandlung scheint die Lebensqualität dabei nicht zu verschlechtern.

Studienbewertung: Ohne Durchführung einer Randomisierung sind die Ergebnisse der unterschiedlichen Gruppen nicht wirklich vergleichbar. Zusätzlich ist die Gruppenbesetzung sehr ungleich. Das Studiendesign kann eine Wirksamkeit nicht nachweisen.

**Van Vulpen M, de Leeuw AA, Raaymakers BW, Van Moorselaar RJ, Hofmann P, Lagendijk JJ, Battermann JJ.**

Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results. *BJU Int* 2004; 93 (1): 36-41.

Van Vulpen et al. (2004) berichten über eine prospektive Phase-I/II-Studie, in die 26 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T3-4/Nx/0/M0-nachTNM-UICC 1997) eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden in zwei voneinander unabhängigen Studien behandelt. Je ein Patient pro Gruppe erhielt eine zusätzlich adjuvante Hormonbehandlung. In Gruppe 1 (n=14) wurden die Patienten mit 70Gy bestrahlt sowie mit einer regionalen Hyperthermie (40,2°C) unter Dosisoptimierung behandelt. Gruppe 2 (n=12) erhielt ebenfalls eine Bestrahlung mit 70Gy sowie zusätzlich eine interstitielle Hyperthermie (39,4°C) in einer Machbarkeitsstudie. Zielparameter war der Anteil biochemisch-rezidivfreier Patienten (Messinstrument: PSA) über einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. In Gruppe 1 waren 79% und in Gruppe 2 67% der Patienten rezidivfrei.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Hyperthermie in Kombination mit der Bestrahlung eventuelle Frührezidive im Vergleich mit historischen Radiotherapiedaten bei akzeptabler Toxizität verzögern könnte. Randomisierte Studien seien aber noch notwendig.

Studienbewertung: Machbarkeits- bzw. Dosisfindungsstudien, deren Studiendesign die Wirksamkeit der Hyperthermie nicht nachweisen kann.

#### **Zusammenfassende Bewertung:**

Bei Algan et al., 2000; Anscher et al., 1997; Bichler et al., 1991 und Stawarz et al., 1993 handelt es sich um offene klinische Studien mit nur einer begrenzten Patientenanzahl, bei denen eine lokale transrektale bzw. transperineale Hyperthermie in Kombination mit einer externen Strahlentherapie oder einer Epirubicin-Gabe durchgeführt wurde. Als geeignete Surrogat-Zielgröße wurde dabei für die Überlebenszeit bzw. Überlebenszeitrate auch das sogenannte "biochemical no evidence of disease" (bNED; Zeitdauer ohne definierten Anstieg des Prostata-spezifischen Antigens [PSA], PSA-rezidivfreies Überleben) angesehen. Da in den genannten Untersuchungen sämtlich jeweils adäquate Vergleichsgruppen fehlten, ist eine Schlussfolgerung hinsichtlich der Wirksamkeit einer Hyperthermie-Applikation nicht möglich.

In der im Jahr 2003 veröffentlichten Studie von van Vulpen et al. erfolgte eine Messung der Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom nach der Therapie mit oder ohne Hyperthermie anhand von historischen Kontrollen.

In der zweiten Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2004 wurden zwei Gruppen verglichen, die allerdings nicht durch eine Randomisierung gebildet worden waren. Zielparameter dieser Untersuchung war das Prostataspezifische Antigen (PSA). Es handelte sich eher um eine Machbarkeits- oder Dosisfindungsstudie zur Methode der Hyperthermiebehandlung.

#### **HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Prostatakarzinom erwähnen, wurden nicht identifiziert.

## Leitlinien

In verschiedenen deutschen und internationalen Leitlinien wird die Hyperthermie bei der Behandlung des Prostatakarzinomes nicht erwähnt.

### Deutschland:

#### **Breul J, Zimmermann F, Dettmar P, Raul R.**

Manual urogenitale Tumoren. Prostatakarzinom. München: Tumorzentrum München.2003

#### **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.**

Prostatakarzinom. Stand 1996

#### **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.**

Radiotherapie des Prostatakarzinoms. 1998

#### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Urologie.**

Prostatakarzinom. Stand 1999

#### **Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim.**

Das Prostatakarzinom. 2. überarbeitete Auflage, 1998

Die deutsche AWMF-Leitlinie "Prostatakarzinom" der Deutschen Gesellschaft für Urologie und der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 1999 ist z.Zt. nicht mehr abrufbar (url: [www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II/urol-022.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II/urol-022.htm)). In der kurzen AWMF-Leitlinie "Prostatakarzinom" der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie aus dem Jahr 1996 wird Hyperthermie als Behandlungsverfahren nicht erwähnt. Auch in der deutschen AWMF-Leitlinie "Radiotherapie des Prostatakarzinoms" der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie und der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 1998 findet die Hyperthermie keine Erwähnung.

Unter den Manualen von Tumorzentren zu Prostatakarzinomen wird die Hyperthermie als Behandlungsverfahren weder im Manual der Münchener Universitäten (2003) noch im Manual des universitären Tumorzentrums Heidelberg/Mannheim (1998) erwähnt.

### International:

#### **European Association of Urology.**

Guidelines on prostate cancer. [http://www.uroweb.org/files/uploaded\\_files/prostatecancer.pdf](http://www.uroweb.org/files/uploaded_files/prostatecancer.pdf) ,  
Zugriff im Dezember 2003

#### **National Cancer Institute.**

Prostate Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 21. April 2004

#### **National Comprehensive Cancer Network.**

Prostate Cancer (Version 2002).

Aus den USA wurden zwei "Practice Guidelines" ausgewertet. In der Leitlinie "Prostate Cancer" des National Comprehensive Cancer Network von 2002 wird die Hyperthermie als Behandlungsverfahren ebenso wenig erwähnt wie in der Behandlungsleitlinie "Prostate Cancer" des National Cancer Institute aus dem Jahr 2003.

In der kürzlich überarbeiteten Leitlinie der "European Association of Urology" (2003) wird Hyperthermie als Behandlungsverfahren nicht erwähnt.

## Stellungnahmen

Unter den eingegangenen fünf Stellungnahmen wird die Indikation Prostatakarzinom erwähnt in der Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., welche sich auf die ausführliche Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) bezieht; hier wird als Literaturreferenz auf die Studie von Anscher et al. (1998) [Auswertung siehe oben] sowie auf eine im Jahr 2001 zur Veröffentlichung eingereichte, zwischenzeitlich jedoch noch nicht publizierte Studie von Tilly et al. verwiesen. Außerdem wird in der Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. die Indikation (hormonrefraktäres) Prostatakarzinom erwähnt in der Stellungnahme Beantwortung des Fragenkatalogs zur systemischen Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit der Chemotherapie, und in der Stellungnahme Beantwortung des Fragenkatalogs zur transurethralen Hyperthermie mit Radiowellen in Kombination mit der kompletten Androgenblockade in der Therapie des Prostatakarzinoms; als Literaturreferenz wird die Studie von Algan et al. (2000) [Auswertung siehe oben] angegeben.

### 8.17.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Prostatakarzinom

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim Prostatakarzinom**

Der Stellenwert der Hyperthermie beim Prostatakarzinom ist derzeit im Vergleich zu Standardtherapieverfahren wie Operation, Strahlen- und/oder Chemo- bzw. Hormontherapie, unklar.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung beim Prostatakarzinom. Keine der verschiedenen Modifikationen der Hyperthermie ist bisher ausreichend standardisiert. Auch zur Verträglichkeit bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermieverfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der alleinigen oder begleitenden Hyperthermiebehandlung sind beim Prostatakarzinom nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.



## **8.18 Indikation Rektumkarzinom**

### **8.18.1 Hintergrund**

#### **Epidemiologie**

Kolorektale Karzinome sind häufige Erkrankungen. In Deutschland werden ca. 50.000-60.000 Neuerkrankungen pro Jahr erwartet. Zwischen 20.000 und 30.000 Patienten, also etwa die Hälfte, verstirbt an den Folgen der Erkrankung. Damit handelt es sich um den vierthäufigsten Tumor nach Mammakarzinom, Prostatakarzinom und Bronchialkarzinom, zirka 9% aller Tumore sind kolorektale Karzinome. Die Inzidenzrate in Deutschland schwankt dabei zwischen 69,2 pro 100.000/Jahr (Saarland 1992/93) und 77,31 pro 100.000/Jahr (München 1998 BRD-Standard Bevölkerung). Die deutschen Angaben liegen damit über den internationalen (SEER; altersadjustierte US-Standard-Population), wo die Inzidenzrate 53,8 beträgt. Auch die Mortalitätsrate ist unterschiedlich und beträgt in der SEER-Datenbank 21,75; in der Münchner Datenbank 32,43 und im Saarland 37,18. Damit korrespondieren Neuerkrankungszahlen zwischen 56.000-63.000 und Todesfälle zwischen 26.000-30.000 pro Jahr.

#### **Klinische Symptomatik und Diagnostik**

Kolorektale Karzinome und ihre Vorstufen können frühzeitig erkannt werden. Da aus dieser Früherkennung auch ein therapeutischer Vorteil resultiert, sind Früherkennungsprogramme international und national etabliert. In Deutschland sind dies bekanntermaßen zum einen der Test auf okkultes fäkales Blut, zum anderen die Durchführung einer Sigmoidoskopie/Koloskopie; beide Verfahren werden in der GKV im Rahmen der Früherkennung angeboten.

Es gibt keine echten spezifischen Frühsymptome. Symptomatische Erkrankungen sind bereits fortgeschrittene Erkrankungen, nur ca. 30% der Erkrankungen kommen in frühen Stadien zur Behandlung. Jeder (!) Blutung muss daher nachgegangen werden, und zwar mittels Koloskopie bis zum Zökum, auch wenn im unteren Dickdarm eine potentielle Blutungsquelle identifiziert wird.

#### **Histopathologie**

Histologisch unterscheidet man Adenokarzinome, die ganz überwiegend das Bild bestimmen und neben der klassischen Variante (85-90%) noch in den Spielarten muzinös (5-10%) und Siegelringzellkarzinome ca. (1%) auftreten. Die übrigen histologischen Entitäten (Adenosquamös, neuroendokrin und undifferenziert) machen zusammen ca. 1% aus.

#### **Karzinogenese**

Die Entstehung kolorektaler Karzinome ist relativ gut verstanden und ist daher eine der Modellkrankheiten der modernen Tumorgenetik. Anschaulich formuliert kann man sagen, dass zur Krebsentstehung mehrere Schritte erforderlich sind, die jeder für sich genommen nicht geeignet sind, einen Tumor auszulösen, in der Häufung

jedoch eine fatale Konsequenz haben. Dies lässt sich analog illustrieren mit einem Fahrer, der ein Auto fährt, dessen Gaspedal fest hängt und dessen Bremsen defekt sind. Der Fahrer mag dies noch ausgleichen können, wenn hingegen auch der Fahrer noch alkoholintoxikiert ist, ist der Unfall unvermeidlich. Bezogen auf die Tumorerkrankung heißt dies, dass sowohl die Aktivierung dominanter Onkogene als auch die Inaktivierung von Suppressorgen als auch die Inaktivierung von DNA-Reparaturgenen zusammen kommen muss, um einen klinisch manifesten soliden Tumor hervorzurufen. Dies gilt für die überwiegende Mehrzahl aller Tumorerkrankungen. Krankheiten, bei denen nur ein einzelner Ort des Genoms betroffen ist, sind ausgesprochene Raritäten (Bsp. chronisch myeloische Leukämie oder gastrointestinaler Stromazelltumor [GIST]).

Es existieren zwei umschriebene Krankheitsbilder, die klinisch besonders verlaufen und mit spezifischen genetischen Abnormalitäten verbunden sind. Das erste von beiden ist die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP). Bei diesen Patienten ist das sogenannte APC-Gen betroffen. Die Patienten entwickeln Hunderte kolorektaler Adenome. Die Progressionsrate einzelner Adenome zu Tumoren ist nicht größer als bei sporadischen Adenomen. Aufgrund der Vielzahl der Adenome entwickelt sich dennoch bis zum 40. Lebensjahr bei annähernd 100% der Patienten Darmkrebs.

Die zweite genetische Erkrankung in diesem Zusammenhang ist die *Hereditäre nicht polypomatöse Karzinomatosis Coli* (HNPCC). Hier sind die Gene hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1, PMS2 und MLH3 betroffen. Es handelt sich um das häufigste Syndrom angeborener Tumoranfälligkeit. Dieses ist verantwortlich für ca. 15% der kolorektalen Karzinomerkrankungen, eine von 200 Personen trägt ein mutiertes Gen. Bei dieser Krankheit ist im Kontrast zur FAP das Adenomrisiko nicht größer, aber die Adenome entwickeln mit einer 2-3x höheren Rate Mutationen und zeigen deshalb eine akzelerierte Progression hin zu invasiven Karzinomen.

Die übrigen sporadischen nicht familiären Kolonkarzinomerkrankungen folgen einer Sequenz, die als Mehrschritt-Modell der kolorektalen Karzinogenese bezeichnet wird. Man hat festgestellt, dass morphologische Veränderungen oft mit Veränderungen des Genoms einhergehen. So geht die Entwicklung früher Adenome beispielsweise mit einer Mutation des APC-Gens einher. Die Fortentwicklung zum intermediären Adenom ist Folge einer RAS-Mutation, der Progress zum späten Adenom mit einer DCC-Mutation vergesellschaftet, der Übergang zu invasivem Karzinom schließlich eine Folge einer p53-Mutation. Weitere Mutationen treten hinzu, die eine metastasierende Karzinomerkrankung zu Folge haben. Vergleicht man alle drei diskutierten Entstehungsarten von Krebserkrankungen, so fällt, wie schon gesagt, bei sporadischen Krebserkrankungen alle Mutationen der betroffenen Gene (APC, RAS, DCC, p53 etc.) gleich selten auftreten, bei der FAP Mutationen des APC-Gens gehäuft, bei der HNPCC-Mutationen aller anderen Gene in höherer Frequenz auftreten.

## Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation der Rektumkarzinome ist folgende:

Tabelle 48 TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms

### T Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ <sup>a</sup>
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Muscularis propria hindurch in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T 4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen <sup>b</sup> und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

#### Anmerkungen:

- a Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.
- b Direkte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, z.B. die Infiltration des Sigma durch ein Zökalkarzinom.

### N Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

pN0: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten.

#### Anmerkung:

Ein mehr als 3mm großes Tumorknötchen im perirektalen oder perikolischen Bindegewebe ohne histologischen Anhalt für Reste eines Lymphknotens wird in der N-Kategorie als regionäre Lymphknotenmetastase klassifiziert.

Ein Tumorknötchen bis 3mm Größe wird in der T-Kategorie als diskontinuierliche Ausbreitung, d.h. T3, klassifiziert.

### M Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 49 Stadiengruppierung des Rektumkarzinoms

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II T3, T4	N0	M0	
Stadium III jedes T	N1, N2 M0		
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

### Therapieoptionen

Rektumkarzinome sind heilbar. In ca. 45% ist die alleinige Chirurgie bereits kurativ.

Die stadienabhängige Therapie des Rektumkarzinoms richtet sich naturgemäß nach individuellen Gegebenheiten und Prognosefaktoren des Patienten sowie dessen Belastbarkeit. Sie ist in den folgenden Tabellen übersichtsartig wiedergegeben, dabei werden die vom National Cancer Institute der USA sowie in den Leitlinien der AWMF und des Tumorzentrums München angegebenen Verfahren gegenübergestellt.

Tabelle 50 Behandlungsstrategien für verschiedene Stadien des Rektumkarzinoms

<b>Rektumkarzinom Therapie Stadium 0</b>	<b>NCI</b>	<b>AWMF / ISTO</b>	<b>TZ München</b>
1. Lokale Exzision oder einfache Polypektomie.	<b>X</b>	<b>(X)</b>	<b>(X)</b>
2. Resektion der gesamten Dicke der Darmwand transanal oder transkokzygeal für grosse Läsionen, die nicht zur Lokalexzision geeignet sind.	<b>X</b>	<b>(X)</b>	<b>X</b>
3. Endokavitäre Bestrahlung.	<b>X</b>	<b>(X)</b>	
4. Lokale Strahlentherapie.	<b>X</b>	<b>(X)</b>	
<b>Rektumkarzinom Therapie Stadium I</b>	<b>NCI</b>	<b>AWMF / ISTO</b>	<b>TZ München</b>
1. Anteriore Resektion und Anastomose, wenn durchführbar	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
2. Abdominoperineale Resektion, wenn zu weit distal für Anastomose	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
3. Lokale transanale oder andere Resektion + (> T1) / - (T1) perioperative externe Bestrahlung + 5-FU	<b>X</b>		
4. Endokavitäre +/- externe Bestrahlung	<b>X</b>		

<b>Rektumkarzinom Therapie Stadium II</b>	<b>NCI</b>	<b>AWMF / ISTO</b>	<b>TZ München</b>
1. Anteriore Resektion und Anastomose + adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie	X	X	
2. Abdominoperineale Resektion + adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie	X	X	
3. Beckenexenteration bei Einbruch in Blase, Uterus, Vagina, Prostata + adjuvante Chemotherapie + Strahlentherapie	X	X	X
4. Neoadjuvante Radiotherapie +/- Chemotherapie, falls so Sphinktererhalt möglich	X		X
5. Intraoperative Elektronenbestrahlung +/- 5-FU	X		
6. Neoadjuvante Chemoradiotherapie + intraoperative Bestrahlung			X

<b>Rektumkarzinom Therapie Stadium III</b>	<b>NCI</b>	<b>AWMF / ISTO</b>	<b>TZ München</b>
1. Anteriore Resektion und Anastomose + adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie	X	X	
2. Abdominoperineale Resektion + adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie	X	X	
3. Beckenexenteration bei Einbruch in Blase, Uterus, Vagina, Prostata + adjuvante Chemotherapie + Strahlentherapie	X	X	X
4. Neoadjuvante Radiotherapie +/- Chemotherapie, falls so Sphinktererhalt möglich	X	X	X
5. Intraoperative Elektronenbestrahlung +/- 5-FU	X		
6. Palliative Chemoradiotherapie	X		
7. Neoadjuvante Chemoradiotherapie + intraoperative Bestrahlung			X

<b>Rektumkarzinom Therapie Stadium IV</b>	<b>NCI</b>	<b>AWMF / ISTO</b>	<b>TZ München</b>
1. Resektion / Anastomose oder Bypass bei Obstruktion oder palliativ	X	(X)	X
2. Resektion isolierter Metastasen (Leber, Lunge,	X	(X)	X

Ovar)

3. Chemoradiotherapie zur Lokalpalliation	X	(X)	
4. Chemotherapie bei Fernmetastasen, nach lokaler Resektion	X	(X)	X
5. Klinische Studien mit neuen Substanzen	X	(X)	
Andere palliative lokale Verfahren (perianale Tumorexzision, Kryotherapie, Laserablation, perkutane Radiotherapie, Kontaktbestrahlung, Brachytherapie), laparoskopische Ileo- oder Kolostomie		(X)	X

Es werden verschiedene Methoden erprobt, um die lokale Kontrolle zu verbessern. Zum einen handelt es sich dabei um lokale Manöver wie Modifikation der Operationstechnik oder adjuvante Strahlentherapie, zum anderen um zusätzliche systemische Therapie (Chemotherapie).

In Europa ist die Totale Mesorektale Exzision (TME) heute obligat. Mit dieser Resektionsform, die definierte Kompartimente außerhalb des eigentlichen Rektums mit entfernt, dabei jedoch kritische Strukturen, insbesondere Nerven, unbeschädigt in situ belässt, konnte die Lokalrezidivrate erheblich gesenkt werden.

In Nordamerika beispielsweise ist der Stellenwert der TME im Vergleich zu Europa zugunsten adjuvanter Therapieformen verschoben.

### Rezidiv-Therapie

Die Therapie des Rektumkarzinom-Rezidivs ist durch die Besonderheit gekennzeichnet, dass sich hierbei im Gegensatz zu vielen anderen gastrointestinalen Tumorerkrankungen noch um kurativ behandelbare Krankheitssituationen handeln kann. Sowohl die kurative Resektion von Lokalrezidiven als auch die kurative Resektion von Lebermetastasen (5-Jahres-Überlebens-Raten bei solitären Metastasen >20%!) als auch in Einzelfällen die Resektion solitärer Lungen- oder Eierstockmetastasen können noch zur Heilung der Tumorerkrankungen führen. Darüber hinaus ist die palliative Radiotherapie, Chemotherapie (auch kombiniert) sowie die palliative interventionelle Therapie (z. B. endoskopische Stentimplantation bei Obstruktion) selbstverständlicher Bestandteil des therapeutischen Arsenal.

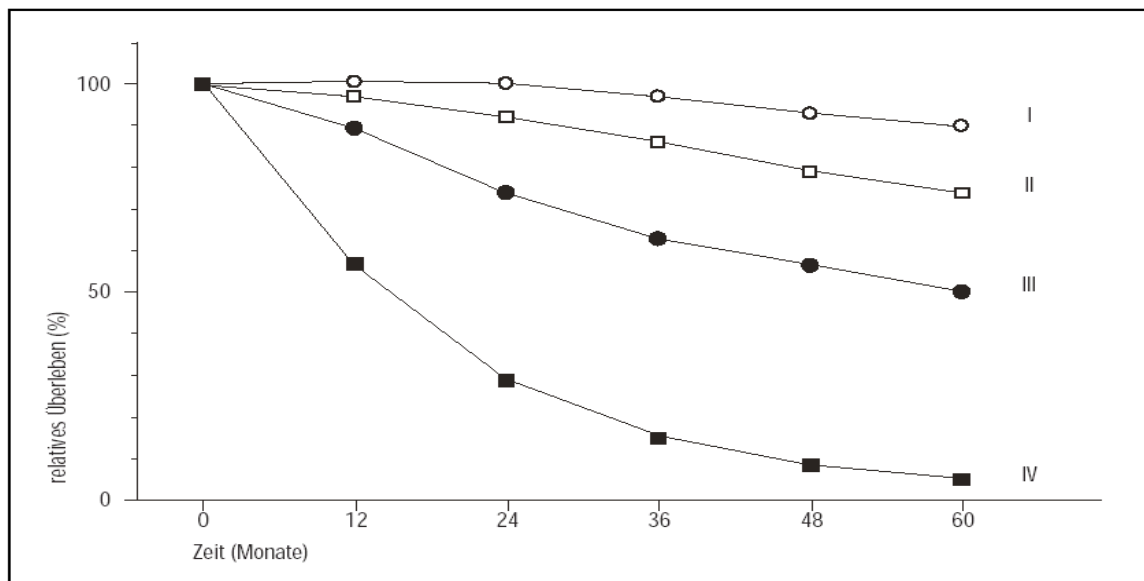
### Outcomeparameter

Outcomeparameter bei Rektumkarzinom sind das Gesamt-Überleben, wobei sowohl das mediane Überleben als auch Überlebenszeitraten geeignet sind. Für adjuvante Therapiesituationen ist auch das krankheitsfreie Überleben, ebenfalls median oder als auf bestimmte Intervalle bezogen, geeignet. Daneben spielen neben der Toxizität und ganz allgemein wie bei allen anderen onkologischen Erkrankungen der Lebensqualität insbesondere auch spezifische Krankheitsfolgen (Kontinenterhalt bzw. der Notwendigkeit der Versorgung mit einem (temporärem oder permanentem) Stoma) eine wesentliche Rolle bei Beurteilung von Therapiemaßnahmen.

## Überlebenszeiten und Prognosefaktoren

Die Prognose der Rektumkarzinome ist strikt stadienabhängig. Die Abbildung 21 aus dem MANUAL Gastrointestinale Tumoren des Tumorzentrum München zu Rektumkarzinom von Siebeck et al. stellt die Ergebnisse von 2128 Patienten mit Rektumkarzinomen des Münchner Tumorzentrum vor. Diese Daten sind deshalb besonders interessant, weil sie zum einen ein bundesdeutsches Kollektiv, zum anderen die Therapiewirklichkeit außerhalb klinischer Studien widerspiegeln. Es zeigt sich, dass im Stadium I mehr als 90% der Patienten nach 5 Jahren noch am Leben sind, im Stadium II ca. 80%, im Stadium III noch knapp über 50%. Im metastasierten Stadium IV hingegen sind weniger als 10% der Patienten nach 5 Jahren noch am Leben.

Abbildung 21 Survival-Daten nach dem Cutler-Ederer-Verfahren aus dem Tumorzentrum München.



2128 Patienten mit Rektumkarzinom der UICC-Stadien I bis IV. (Die Daten wurden seit der Gründung des Tumorregisters gesammelt und von Herrn M. Schmidt, Tumorzentrum München, zur Verfügung gestellt.)

Mehrere Studien haben gezeigt, dass einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für die Lokalkontrolle die Person des Chirurgen ist. Die 5-Jahres Lokalrezidiv-Raten schwanken in Abhängigkeit von der Person des Operateurs zwischen 5% und 45%.

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten .**

Rektumkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 4. Auflage 2004

**National Cancer Institute.**

Rectal Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 29. September 2003

**Siebeck M, Aust D, Gross M, Lau-Werner U, Lersch C, Ruppert R, Sackmann M, Schalhorn A, Schmidbauer S, Wilkowski R, Zimmermann F.**

Rektumkarzinome. Manual gastrointestinale Tumoren. S. 244-65. München: Tumorzentrum München. 2001

**Bergsagel L.P.**

Molecular Oncogenesis; [http://myeloma.med.cornell.edu/Docs/MM-Research\\_Web\\_Server/Oncognes.PPT](http://myeloma.med.cornell.edu/Docs/MM-Research_Web_Server/Oncognes.PPT)

### **8.18.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Rektumkarzinom**

#### **Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 243 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Nach qualitativer Bewertung wurden hiervon acht Studien einer ausführlichen Auswertung und 14 Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 89 wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurde eine Studie einer ausführlichen Auswertung und fünf Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.25.1).

#### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermiebehandlung mit anderen Behandlungsverfahren bei Rektumkarzinomen verglichen worden wäre. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden bei Rektumkarzinomen lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen wie Operation, Strahlen- oder Chemotherapie angewandt.

#### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Acht Studien vorrangiger Evidenzstufe wurden einer ausführlichen Auswertung unterzogen (siehe auch Auswertebogen im Anhang).

##### **Berdov BA, Menteshashvili GZ.**

Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (5): 881-90

Als Typ dieser Studie wird „randomisierte Studie“ angegeben, angegebene Indikationen sind lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome (T4 N0 M0). Die Patienten erhielten eine präoperative Radio-Hyperthermiebehandlung und zusätzlich Strahlentherapie 40Gy in 10 Fraktionen 3/wöchentlich. Beginnend nach der dritten Strahlentherapiessitzung wurden 4 oder 5 Kurse Hyperthermie von 42-43°C über eine Stunde bei einer Aufheizzeit von 10 Minuten gegeben. Angewandt wurden elektromagnetische Wellen von 915MHz. Die Hyperthermie wurde vor der Bestrahlung gegeben, die Bestrahlung erfolgte 10 Minuten nach Ende der Hyperthermiebehandlung. Bei weiblichen Patienten erfolgte die Temperaturkontrolle vaginal, sonst blieb die Art und Weise der Temperaturkontrolle unklar („temperature controlling device“). Nach 4 Wochen Reevaluation und Entscheidung, ob Operabilität vorlag. Falls operabel, wurde eine Resektion durchgeführt, ansonsten erfolgte eine weitere Strahlentherapie bis zu einer Tumordosis von 80Gy. Das Vergleichskollektiv erhielt eine präoperative Strahlentherapie von 40Gy in 10 Fraktionen 3/wöchentlich. Nach 4 Wochen ebenfalls Reevaluation und Entscheidung, ob operabel. Falls



operabel, Resektion, sonst weitere Strahlentherapie bis zu einer Tumordosis von 80Gy. Untersucht wurden Überlebensraten, Remissionsraten und Toxizität. Es konnte eine höhere Rate an Vollremissionen (CR), Teilremissionen (PR) und minimalen Remissionen (MR) beobachtet werden: 52/76 Patienten der experimentellen Gruppe vs. 45/59 Patienten der Kontrollgruppe. Damit ergab sich auch eine geringere Zahl von Therapieversagern. In der aggressiver behandelten Gruppe zeigten sich bessere klinische Ergebnisse als in der nur bestrahlten Gruppe. Die Resektionsrate war mit 36/56 in der Kombinationstherapiegruppe gegenüber 56/59 in der Kontrollgruppe erhöht. Die Überlebens-Raten nach 5 Jahren betrugen 12/56 vs. 7/59. Es wurde keine höhere Rate an Strahlentherapieereaktionen nach kombinierter Therapie und keine höhere Komplikationsrate nach Operation in der Kombinationsgruppe berichtet.

Es handelt sich um eine fraglich randomisierte Studie mit gravierenden Schwächen im biometrischen Design (nicht erkennbar!), unklarer Randomisierung sowie unklarer Verfahrensweise bei drop-outs. Ebenfalls heute nicht mehr adäquat ist die Strahlenbehandlung von 40Gy in 10 Fraktionen. Die enorm niedrige Resektionsrate in der Strahlentherapiegruppe ist nicht erklärt. Es bestehen insgesamt erhebliche Zweifel an der Validität der Studie, die daher als Entscheidungsgrundlage nicht geeignet ist.

**Horie H, Kashiwagi H, Konishi F, Furuta K, Ozawa A, Kanazawa K.**

Improved outcome following preoperative radiochemotherapy: 40.5 Gy accelerated hyperfractionation and 5-fluorouracil suppositories for patients with carcinoma of the lower rectum. Surg Today 1999; 29 (10): 992-8

Horie berichtet 1999 über einen retrospektiven nicht randomisierten Vergleich bei Patienten mit einem T3 NX N0 Rektumkarzinom des unteren Rektums (unterhalb der peritonealen Umschlagsfalte). Die Patienten erhielten in der experimentellen Gruppe 40,5Gy hyperfraktioniert (1,5Gy 2xtäglich, 5xpro Woche) plus 200mg 5-FU-Zäpfchen täglich über 17 Tage. Die Hyperthermie erfolgt mit einem 8MHz Radiofrequenzgerät (Thermotron RF 8 der Firma Yamamoto Vinita) 2xwöchentlich, insgesamt fünf Anwendungen während der Strahlentherapiezeit. Keine Angaben zur Thermometrie. Insgesamt wird hinsichtlich der Methodik auf eine andere Publikation (Dis Colon Rectum 49:1303-12) verwiesen. Die Operation erfolgte 1-2 Wochen nach Abschluss der Behandlung. Die Vergleichsgruppe erhielt die identischen Therapie hinsichtlich der Strahlentherapie und der lokalen Chemotherapie, jedoch keine Hyperthermie. Die Radio-Chemotherapiegruppe (RCT-Gruppe) zeigte bessere Ergebnisse hinsichtlich 5-Jahres-Überleben, Lokalkontrolle und Metastasenfreiheit sowohl bei N0 als auch bei N+ Patienten.

Die Studie ist ungeeignet zur Beurteilung der Hyperthermie, da nur 13 der 29 Patientinnen der RCT-Gruppe eine Hyperthermie erhielten, die Verteilung der Gruppen ist darüber hinaus unklar (jeder 2 Patient?). Es handelt sich um einen retrospektiven Vergleich nicht randomisierter Daten. Im Endeffekt resultiert eine kleine, schlecht dokumentierte Serie. Die Frage nach dem Stellenwert der adjuvanten/neoadjuvanten Strahlentherapie ist anderweitig besser bearbeitet worden.

**Ichikawa D, Yamaguchi T, Yoshioka Y, Sawai K, Takahashi T.**

Prognostic evaluation of preoperative combined treatment for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository. *Am J Surg* 1996; 171 (3): 346-50

Ichikawa berichtet 1996 über unklar einzuordnende Daten. Es handelt sich wahrscheinlich um zusammenfassende Darstellung zweier paralleler nicht kontrollierter Studien oder aber um fehlende Randomisation, dann erfolgte die Zuordnung nach unklaren Kriterien. Angesichts fehlender Angaben zu Ethikvotum, prospektivem Design etc. am ehesten retrospektive Auswertung. Eine kommentierende Fußnote (des Herausgebers ?) bezeichnet die Studie denn auch als „nonrandomized“. Eingeschlossen wurden T3/T4 Nx M0-Rektumkarzinome. Sie erhielten entweder in der Kontrollgruppe eine alleinige Operation oder in der Experimentalgruppe eine 4MeV-LINAC oder Cobalt-60-Bestrahlung von 30Gy über 10 Fraktionen, 3xwöchentlich plus Hyperthermie 2xwöchentlich 42-43°C für 40-50 Minuten innerhalb einer Stunde nach Bestrahlung. Spezielle Rektumelektrode. Das verwendete Gerät war ein OMRON HEH-500, ein Radiofrequenzgerät. Ansonsten wurde hinsichtlich der Methodik auf weitere Literatur (*Surgery Today* 1993; 23:1043-48) verwiesen. Die Patienten erhielten darüber hinaus 5-FU-Zäpfchen 100mg täglich für 20 Tage bis 1 Woche vor Operation. Untersucht wurden Rezidivraten, Überleben und Komplikationen. Es fanden sich keine signifikanten Differenzen des krankheitsfreien Überlebens, des krankheitsspezifischen Überlebens und der Lokalkontrolle. In der Kombinationsgruppe bestanden darüber hinaus höhere Infektionsraten und höhere Anastomoseninsuffizienzraten. Die Autoren bewerten das Ergebnis danach positiv, was erstaunt, da keine der von ihnen gezeigten Differenzen in puncto krankheitsfreies Überleben, Rezidivraten oder Lokalkontrollraten signifikant ist und darüber hinaus die postoperative Komplikationsrate höher war. Auch ist in dieser Studie der Stellenwert der Hyperthermie nicht zu isolieren, da die Vergleichsgruppe nicht bestrahlt wird und der Wert der Strahlentherapie heute gesichert ist. Angesichts der Design-Unsicherheiten ist die Studie daher ohne Wert für die Beurteilung der Hyperthermie in dieser Indikation.

**Korenaga D, Matsushima T, Adachi Y, Mori M, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K.**

Preoperative hyperthermia combined with chemotherapy and radiotherapy for patients with rectal carcinoma may prevent early local pelvic recurrence. *Int J Colorectal Dis* 1992; 7 (4): 206-9

Korenaga berichtet 1992 eine retrospektive Fallserie zur Untersuchung der Reduktion von Frührezidiven von T1–T4 N0-N2 M0 (Dukes A-C) – Rektumkarzinom. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse aller M0-Rektumkarzinompatienten, die R0 operiert werden konnten. Sie erhielten entweder alleinige Operation oder aber Radiotherapie in 3Gy-Fraktionen 5xwöchentlich bis 30Gy, kombiniert mit Hyperthermie 2xwöchentlich unter Temperaturkontrolle mittels Rektumsonde. Das Vorgehen ist andernorts beschrieben (*Dis Colon Rectum* 32:316-322). Es wurde parallel noch eine Chemotherapie mit 250mg 5-FU intravenös simultan zur Hyperthermie innerhalb einer Stunde nach Bestrahlung appliziert. Es erfolgte anschließend nach Abschluss dieser Vorbehandlung eine Operation. Die Lokalrezidivraten (0/23 vs. 7/48) und die Rate an Lungenmetastasen (0/23 vs. 5/48) waren signifikant niedriger als in der Kombinationsgruppe. Es handelt sich um präliminäre Daten ohne Langzeitergebnisse, retrospektiv an kleiner Gruppe erhoben. Kein Beleg für den Nutzen der Methode aus diesen Daten zu extrahieren.

**Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, Jo S, Nagata Y, Masunaga SI, Takahashi M, Abe M.**

Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 759-68

Nishimura berichtet 1992 über eine retrospektive Serie von Patienten mit primär irresektablen oder rezidierten Kolorektaltumoren, bei denen Response-Rate, Lokalkontrolle und Toxizität ausgewertet wurden. Die Patienten erhielten in der Kontrollgruppe eine Strahlentherapie am 10MeV-Linac, mittels Kobalt oder Elektronen von 1,6-2,1Gy, 5x pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 40-70Gy. Die Patientenzahl betrug 31. Die 30 Patienten der experimentellen Gruppe erhielten folgende Behandlung: 6 Patienten erhielten Chemotherapie (kein spezifisches Protokoll definiert, Anwendung fanden Cisplatin, Mitomycin C, 5-FU und Adriamycin). Die Strahlentherapie bestand in 10 MeV-Linearbeschleuniger-Photonen, Kobalt oder Elektronen, die in einer Fraktionierung von 1,6-2,1Gy 5x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 40-70Gy appliziert wurden. Hyperthermie wurde an zwei verschiedenen Geräten durchgeführt: Entweder kam ein 8MHz kapazitives System für tiefsitzende Tumore oder ein 430MHz Mikrowellensystem für oberflächliche Tumore zur Anwendung. Die Hyperthermie erfolgte 10-30 Minuten nach der Strahlentherapie für 2-14 Sitzungen, im Mittel 5,7 Sitzungen. Es wurden 42°C für 30-40 Minuten projiziert, die Anwendung erfolgte aber oft länger, da die Temperatur nicht erreicht wurde. Hyperthermie wurde nicht gegeben, wenn die Temperatursonden nicht plaziert werden konnten oder das Subkutanfett > 2cm dick war. Die Response war mit 54% vs. 26%, die Lokalkontrolle mit 31% vs. 22% nach 12 Monaten jeweils zu Gunsten der Hyperthermiegruppe verbessert. Es fand sich jedoch eine höhere Langzeittoxizität (Ileus, Fistel, Perforation bei 12/31 vs. 1/30 Fällen zu Ungunsten der Hyperthermiegruppe.

Die Studie ist ohne adäquate Kontrollgruppe, da die Definition der Kontrollgruppe lautete: alle die, bei denen Hyperthermie technisch nicht möglich war. Es handelt sich um gemischte Entitäten, die nicht nach einem einheitlichen Konzept, sondern individualisiert therapiert wurden. Die Gruppen sind systematisch verschieden und damit nicht vergleichbar. Übereinstimmend mit den Autoren stellt der Unterausschuss daher fest, dass zur Evaluation des Nutzens randomisierte, prospektive Studien erforderlich sind. Diese vorgelegte Arbeit entspricht mehr dem Tätigkeitsbericht eines Zentrums.

**Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S, Kitamura K, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K.**

Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (4): 401-6

Ohno berichtet 1997 über den retrospektiven Vergleich zweier Fallserien von Patienten mit Rektumkarzinom T2-T4 Nx M0, die operabel sein mussten. Die Kohorte aus 1986-1988 umfasste 52 Patienten, diese erhielten keine präoperative Therapie. Die Gruppe aus 1989-1991 umfasste 36 Patienten, welche eine präoperative Hyperthermo-Chemo-Radiotherapie (HCR) erhielten. Die Hyperthermie erfolgte als lokoregionale Hyperthermie mittels gekühlter Rektumsonde für eine Dauer von 30 min und einer Temperatur von 42-45°C an den Tagen 1, 4, 8 und 12. Strahlentherapie wurde an den Tagen 1-5 und 8-12 gegeben (2x1,5Gy/Tag hyperfraktioniert bis 30Gy ZVD. Die Chemotherapie bestand in oralem Capecitabine

300mg/d Tag 1 bis 10 bis zu einer Gesamtdosis von 6.000mg. Carmoful (1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil) ist ein weder in Deutschland noch bei der EMEA zugelassenes 5-FU-Prodrug, das sich bisher nicht hat durchsetzen können. Zielparameter waren 5-Jahres-Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs (86,5% mit HCR vs. 50,9% ohne HCR; Differenz signifikant) und der Subgruppe der Patienten mit Invasion über die muscularis propria hinaus und/oder Lymphknotenbefall (92,9% mit HCR vs. 51,7% ohne HCR; Differenz signifikant). Die Autoren schließen, dass diese Daten klar die Effektivität der präoperativen HCR, speziell bei lokal fortschrittener Erkrankung, zeigen. Die Arbeit ist jedoch für einen Wirksamkeitsbeleg der Hyperthermie nicht geeignet, da die beiden Kollektive zum einen einen rein historischen, nicht randomisierten Vergleich darstellen und zum anderen sich in zu vielen Parametern unterscheiden (Chemotherapie, Radiotherapie und Hyperthermie), so dass der Stellenwert der Hyperthermie in diesem Konzept nicht zu beweisen ist.

**Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, Cassidy B.**

Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australas Radiol* 1996; 40 (3): 298-305

Es handelt sich um eine randomisierte prospektive Phase-III-Studie der Evidenzeinstufung I. Untersucht wurde der Stellenwert der Kombination von Strahlentherapie ± VHF-Hyperthermie bei lokal rezidiertem oder primär inoperablem Rektumkarzinom. Es wurden 75 Patienten mit lokal rezidierten oder primär inoperablen Rektumkarzinomen eingeschlossen. Fernmetastasen waren kein Ausschlusskriterium. Vorbestrahlung oder vorausgegangene Chemotherapie waren jedoch nicht erlaubt. Fortgeschrittene Lebermetastasierung oder andere lebensbedrohliche Erkrankungen waren ebenfalls nicht erlaubt und führten zum Ausschluss. Es wurden 37 Patienten in den Standardarm (Radiotherapie allein) randomisiert, 36 Patienten erhielten im Experimentalarm Radiotherapie + Hyperthermie. Prüflintervention war eine 36-40Gy Strahlentherapie in Fraktionen à 1,5Gy + eine Hyperthermie am 433MHz-VHF-Hyperthermiegerät 20 Minuten vor Bestrahlung mindestens 2mal wöchentlich, bestehend aus 2 oder 3 Applikationen von 10 Minuten Dauer mit 30 Minuten Pause. Temperaturmessungen erfolgten nicht. In der Vergleichsgruppe erfolgt eine Strahlentherapie von 45 bis max. 50Gy in Fraktionen à 1,8Gy. Es wird sowohl ein Ethikvotum als auch eine Patienteneinwilligung berichtet, eine Fallzahlplanung wird nicht vorgestellt, auch die Statistik-Planung nicht berichtet. Von 10/1985 bis 9/1991 wurden 75 Patienten rekrutiert, die Dauer der Nachbeobachtung wird nicht explizit ausgewiesen. Untersucht wurden Überleben, Ansprechen, Lebensqualität und Toxizität.

Die experimentelle Gruppe erhielt eine mediane Dosis von 42,75Gy, im Kontrollarm 45Gy. Das mediane Überleben in der experimentellen Gruppe betrug 8,5 Monate, in der Kontrollgruppe 12,2 Monate, die Differenz war nicht signifikant ( $p=0,15$ ). Es fanden sich des weiteren keine Unterschiede in Ansprechen, Lokalkontrolle, Lebensqualität und Toxizität sowie kumulativer Inzidenz des Beckens als Lokalisation des ersten Rezidivs.

Nach Auffassung der Autoren zeigen die Daten, dass die Anwendung der Kombination von VHF-Hyperthermie und Radiotherapie in der hier durchgeführten Art und Weise nicht effektiver ist als Radiotherapie allein.

Von Seiten des Unterausschusses wird an der Studie bis auf fehlende Thermometrie keine relevante Kritik geübt. Die Studie gibt keinerlei Hinweise auf einen Stellenwert der Hyperthermie bei der Therapie des fortgeschrittenen inoperablen oder lokal rezidierten Rektumkarzinoms.

**van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA.**

Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355 (9210): 1119-25

Es handelt sich um eine prospektiv randomisierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe 1. Verglichen wird Strahlentherapie mit der Kombination von Strahlentherapie und Hyperthermie bei lokal fortgeschrittenem Beckentumoren. Hier berichtet werden nur die Rektumkarzinompatienten, die Studie umfasst auch weitere Entitäten. Rektumkarzinompatienten mussten einen lokal fortgeschrittenen rezidierten Tumor aufweisen, wobei sowohl M0- als auch M1-Stadien eingeschlossen wurden. Randomisiert wurden 72 Patienten in den experimentellen und 71 Patienten in den Standardarm, es konnte kein Unterschied zwischen den prognostischen Parametern der Gruppen festgestellt werden. Prüfintervention war Strahlentherapie 76-50Gy in Fraktion 1,8-2,3Gy auf den Tumor und Beckenlymphknoten, gefolgt von 10-24Gy bis auf den Tumor, sofern möglich. Zusätzlich wurde einmal wöchentlich für insgesamt 5 Behandlungen Hyperthermie am BSD-2000 Gerät durchgeführt. Die Hyperthermiesitzung erfolgte 1-4 Stunden nach der Radiotherapie (auswärtige Patienten wurden monozentrisch mittels Hyperthermie behandelt und dazu nach der Strahlenbehandlung dem durchführenden Hyperthermiezentrum zugeführt), die Hyperthermiedauer betrug 60 Minuten. Die Zeit wurde ab Erreichen einer interstitiellen Temperatur von 42°C gemessen. Spätestens nach 90 Minuten wurde unabhängig von der erreichten Temperatur die Hyperthermiesitzung beendet. Die Vergleichsgruppe erhielt lediglich die oben beschriebene Strahlentherapie. Interessant ist, dass diese Studie die gepoolten Daten zweier identischer simultaner randomisierter Studien enthält. Zielpatientenzahl war 180, um mit 80% Power eine Reduktion der Rate des lokalen Versagens von 30-75% (je nach Tumorlokalisierung, für Rektum keine speziellen Daten ausgewiesen) auf 15-50% mit einem zweiseitigen p von 0,05 zu entdecken. Es wurden in einem Zeitraum von 6 Jahren 1990 bis 1996 Patienten rekrutiert, das mediane follow-up betrug 38 Monate (Bereich 4-76). Primäre Endpunkte waren die Rate an vollständigen Remissionen und die Dauer der Lokalkontrolle. Die Patienten wurden intent-to-treat analysiert und ausgewertet, es gab zwei geplante Zwischenauswertungen. Berechnet wurden die odds-ratio für Tod, getrennt nach Tumorarten. Es zeigt sich, dass die CR-Rate mit 15/72 in der experimentellen und 11/71 in der Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden war. Verstorben waren 52/72 im experimentellen Arm und 44/71 in der Kontrollgruppe, die Differenz war nicht signifikant.

Die Autoren schließen: „results for rectal cancer were disappointing“ (Die Ergebnisse für Rektumkarzinom waren enttäuschend). Dies wird den relativ geringen Strahlendosen wegen relativ großer Rezidivtumore zugeschrieben.

Nach Auffassung des Unterausschusses geben die Ergebnisse keinerlei Anhalt für einen Stellenwert der Hyperthermie als zusätzliche Behandlung zur Strahlentherapie von lokal fortgeschrittenen oder rezidivierten Rektumkarzinomen.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien mit nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Bei diesen Studien war keine Kontrollgruppe bzw. keine adäquate Vergleichsbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung mit additiver Hyperthermie zuzuordnen, Daher konnte keine dieser Studien aufgrund der methodischen Mängel zu einer validen Beurteilung der Wirksamkeit beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermiebehandlungsverfahren bei Rektumkarzinomen finden sich nachfolgend.

#### **Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR.**

Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Surgery* 2001; 129 (2): 176-87

Bartlett veröffentlicht im Jahr 2001 eine Arbeit über 51 Patienten mit Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen. Es wurde die isolierte hepatische Perfusion (IHP) durchgeführt. Hierzu wurden TNF + Melphalan oder Melphalan alleine angewandt, gefolgt, von einer Infusion von 5-FU/Leukovorin im Sinne einer (HAI). Eine Kontrollgruppe existierte nicht. Zielparameter waren Ansprechraten sowie Überleben. Es wurden 76 Patienten PR von einer medianen Dauer von 10,5 Monaten beobachtet. Das mediane nach IHP war 16 Monate, IHP + HAI 27 Monate. Die Studie wurde dahingehend beurteilt, dass weitere klinische Evaluation erforderlich ist.

#### **Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenue J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN.**

Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; 88 (11): 2512-9

Beaujard veröffentlichte im Jahr 2000 eine Studie mit 27 Patienten, die in Folge eines kolorektalen Primärtumors eine Peritonealkarzinomatose erlitten haben. Diese Gruppe war Teil einer größeren Studie mit weiteren Histologien. Es wurde eine operative Tumorreduktion, gefolgt von einer 90-minütigen Perfusion mit 46-49°C warmen Mitomycin C durchgeführt. Zielparameter war das Überleben. Es wurde ein medianes Überleben bei kleinen Tumoren des Peritoneums (<5mm) von 16 Monaten beobachtet, bei größeren Tumorresten war das mediane Überleben 6 Monate. Diese Daten wurden als präliminär eingestuft, weitere Forschung ist erforderlich.

#### **Bremer K, Meyer A, Lohmann R.**

Pilot study of whole-body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with metastasised pretreated progressive breast, ovarian, and colorectal carcinomas. *Tumor Diagn Ther* 2001; 22 (6): 115-20

Bremer berichtet im Jahre 2001 über Patienten mit metastasierten Adenokarzinomen, u.a. über 3 Patienten mit Rektumkarzinomen. Diese Patienten erhielten 1, 2 oder 4 Kurse systemischer Krebs-Mehrschritt-Therapie (Hyperthermie, Hyperglykämie-induzierte Laktatazidose, Hyperoxygenierung und simultane Polychemotherapie). Zielparameter waren Ansprechen und Überleben. Alle 3 Patienten erreichten eine Partielle Remission, die 4, 2 bzw. 1 Monat andauerte. Das Überleben betrug 12, 10 bzw. 15 Monate. Die Zahlen sind definitiv zu klein für eine Aussage, die Indikation wird in einer getrennten Auswertung behandelt, daher keine weitere Berücksichtigung im Rahmen dieser Indikation.

**Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, Cosimelli M, Giannarelli D, Aloe L, Arcuri E, Aromatario C, Consolo S, Callopoli A, Laurenzi L, Tedesco M, Di Angelo P, Giunta S, Cavaliere R.**

Peritonectomy and hyperthermic antitumor perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (5): 486-91

Cavaliere berichtet im Jahre 2000 über 11 Patienten mit einer Peritonealkarzinomatose auf der Grundlage eines kolorektalen Primärtumors im Rahmen einer größeren Studie mit weiteren Indikationen. Es wurde eine Peritonektomie + eine „Hypertherme Antitumorische Perfusion“ durchgeführt. Letztere bestand aus einer 44-45°C warmen intraoperativen Perfusion mit Mitomycin C 3,3mg/m<sup>2</sup>/l, Cisplatin 25mg/m<sup>2</sup>/l für 90 Minuten. Alternativ wurde eine frühe postoperative intraperitoneale Chemotherapie durchgeführt, falls die intraoperative Therapie nicht durchführbar war. In letzterem Fall wurden 13,5mg/kg 5-FU + 125mg/m<sup>2</sup> Leukovorin für 24 Stunden 5x wiederholt gegeben. Zielparameter war das Überleben. Es wurde ein 2-Jahres-Überleben von 54,7% beobachtet, das mediane Überleben war nach diesem Zeitraum noch nicht erreicht. Die Autoren schlussfolgern „ zum jetzigen Zeitpunkt sollten kombinierte Therapien dieser Art jedoch auf klinische Studien beschränkt bleiben“. Dieser Einstufung wird sich angeschlossen.

**Elias D, Blot F, El Otmay A, Antoun S, Lasser A, Boige V, Rougier P, Ducreux M.**

Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92 (1): 71-6

Elias berichtet im Jahre 2001 über 64 Patienten mit einer Peritonealkarzinomatose auf der Grundlage eines kolorektalen Primärtumors. Es wurde eine operative Entfernung einer sichtbaren Läsion, gefolgt von intraoperativer (Mitomycin +/- Cisplatin) oder frühpostoperativer (Mitomycin C, dann 5-FU) intraperitonealer Chemotherapie angewandt.

Zielparameter war auch hier das Überleben, es wurde ein 5-Jahres-Gesamt-Überleben von 27,4% und ein 2-Jahres-Gesamt-Überleben von 60,1% beobachtet. Diese Vorgehensweise wurde als sehr interessanter Ansatz eingestuft, aber weitere Studien seien noch erforderlich. Daher derzeit kein Einsatz außerhalb von Studien.

**Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N, Sato T, Fushida S, Nishimura G, Miwa K, Miyazaki I, Murakami K, Katayama K, Yamaguchi A.**

Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84 (1): 60-6

Fujimura berichtet 1999 über Patienten mit peritonealer Aussaat von Tumorerkrankungen, u. a. über 14 Patienten mit Metastasen kolorektaler Karzinome. Sie

erhielten eine 16-minütige intraperitoneale Perfusion mit auf 42-42,5°C erwärmter Perfusionslösung, die Cisplatin 300mg, Mitomycin C 90mg, teilweise Etoposid 300mg enthielt. War Etoposid hinzugegeben, war die Cisplatin Mitomycin C-Dosis reduziert. Ausgewertet wurden Ansprechraten und Überleben. Die kombinierte CR- und PR-Rate für Tumoren kolorektalen Ursprungs betrug 57%. Das 1-Jahres-Überleben betrug 51%, die 3-Jahres-Rate wurde mit 22% beziffert. Median war das Überleben 2,2 Jahre.

Die Autoren stellten fest, dass bisher keine effektive Therapie etabliert sei, der hier verfolgte Ansatz jedoch als machbar und wenig toxisch einzustufen sei. Weitere Studien seien daher erforderlich.

**Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Gallenbeck D, Stephan M, Popa C.**

Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Research* 1999; 19 (4C): 3403-8

Hager berichtet im Jahre 1999 über 80 Patienten mit Lebermetastasen aufgrund kolorektaler Karzinome. Er führte diese Patienten einer Therapie mittels kapazitiver Kurzwellen zu.

Die Frequenz war 13,56 MHz, die errechnete Temperatur betrug 42-43°C, eine invasive Temperaturmessung fand jedoch nicht statt. Diese Behandlungsmaßnahme wurde 2x wöchentlich über eine Stunde für die Dauer von 4 Wochen durchgeführt. Das mediane Überleben wurde mit 16 Monaten ab erster Hyperthermiebehandlung beschrieben. Es handelt sich um Phase-II-Daten an selektiertem Kollektiv ohne Kontrollgruppe, die für einen Wirksamkeitsnachweis nicht geeignet sind.

**Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A, Hossfeld DK.**

Whole-body hyperthermia (41.8(degrees)C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: A phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1197-1204

Hegewisch-Becker berichtet im Jahre 2002 über eine Gruppe von 44 Patientinnen mit nicht anderweitig kurativ behandelbarem metastasierten Kolorektalkarzinom. Es wurde eine Ganzkörperhyperthermie von 41,8°C für 60 Minuten 1x/Monat, gefolgt, von einer zweiwöchentlichen Chemotherapie (Oxaliplatin, 5-FU/Leukovorin) appliziert. Die Responserate betrug 20%, die Time to Progression 21 Wochen median, das Überleben 50 Wochen median, schließlich war die follow-up Dauer median 70 Wochen. Es wurde eine weitere klinische Evaluation für notwendig erachtet.

**Nakajima Y, Horikawa M, Kin T, Ohyama T, Kanehiro H, Hisanaga M, Nishio K, Nagao M, Sho M, Yamada T, Ohashi K, Ko S, Nakano H.**

Hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases: a possible adjuvant approach. *Recent Results Cancer Res* 1998; 147: 28-41

Nakajima berichtet im Jahr 1998 über 11 Patienten mit Lebermetastasen aufgrund kolorektaler Karzinome. Sie erhielten eine Isolierte Hepatische Perfusion (IHP), teils mit Chemotherapie (Mitomycin C 10mg/l oder Cisplatin 2mg/l) teils ohne Chemotherapie. Ausgewertet wurden Überleben und Rezidivrate. Die Rezidivrate



betrug 20% intrahepatisch, 90% extrahepatisch nach 2 Jahren, dann stabiles Plateau. Weitere klinische Evaluation wurde als erforderlich erachtet.

**Rau B, Wust P, Gellermann J, Tilly W, Hünerbein M, Löffel J, Stahl H, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag P.**

Phase-II-Studie zur präoperativen Radio-Chemo-Thermo-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektum-Karzinom. [Phase II study on preoperative radio-chemo-thermotherapy in locally advanced rectal carcinoma]. *Strahlenther Onkol* 1998(a); 174 (11): 556-65

Rau stellt im Jahr 1998 die Daten von 37 Patienten mit primär fortgeschrittenem Rektumkarzinom uT3/T4 vor. Die Patienten erhielten eine präoperative Radio-Chemo-Thermotherapie: 5x1,8Gy bis 45Gy 5x wöchentlich, 5-FU/Leukovorin, Chemotherapie Tag 1-5 und 22-28. Hyperthermie wöchentlich vor Bestrahlung, 41°C über 60 Minuten am BSD 2000 Gerät. Falls inoperabel oder nicht vollständig resektabel, anschließend Aufsättigung auf 64Gy, ansonsten Operation.

Untersucht wurden die Resektionsrate, das Überleben und die Toxizität. Es konnte eine Resektionsrate von 48% RO-Resektion erzielt werden, zusätzlich wurde eine R1-Resektion durchgeführt. Das 4-Jahres-Überleben betrug 65%, das progressionsfreie 4-Jahres-Überleben 57%. Die Patienten wiesen in 13% gastrointestinale und in 16% kutane Grad III/IV Toxizitäten auf. Es handelt sich um eine qualitativ ausgezeichnete Phase-II-Studie. Die Therapie hat sich als machbar herausgestellt und wird in Phase-III-Studien getestet.

**Rau B, Gaestel M, Wust P, Stahl J, Mansmann U, Schlag PM, Benndorf R.**

Preoperative treatment of rectal cancer with radiation, chemotherapy and hyperthermia: analysis of treatment efficacy and heat-shock response. *Radiat Res* 1999; 151 (4): 479-88

Im Jahre 1999 berichtet Rau erneut über primär fortgeschrittene Rektumkarzinome, stellt diesmal jedoch ein Teilkollektiv von 23 Patienten vor, bei denen vor allen Dingen präklinische Daten (Hitzeschockproteine) ausgewertet wurden. Parallel dazu werden Response-Daten angegeben. Da es sich hierbei um ein Teilkollektiv von Rau 1998 handelt, erfolgt hier keine gesonderte Auswertung.

**Rau B, Wust P, Tilly W, Gellermann J, Harder C, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag PM.**

Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (2): 381-91

Schließlich stellt Rau im Jahre 2000 37 Patienten mit primären Befall und 18 Patienten mit rezidivierender Erkrankung eines primär fortgeschrittenen Rektumkarzinoms uT3/T4 bzw. eines Lokalrezidivs vor. Die Patienten erhielten exakt dieselbe Therapie wie bereits 1998 angegeben. Das Update ergab folgende Ergebnisse: 5-Jahres-Überlebens-Rate insgesamt 60% für primär manifeste Tumorerkrankungen und 22% für Rezidivpatienten. Die Ansprechrate bei Rezidivpatienten betrug nur 28%. Kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Temperaturparametern und Ergebnis.

Es handelt sich um einen Vergleich der alten Studie von 1998 mit neuen Patienten, die im Rezidiv behandelt wurden. Die Studie trägt keine neuen Erkenntnisse bei, der Vergleich mit den Rezidivpatienten ist wenig aufschlussreich. Es bleibt bei der Notwendigkeit der Durchführung von Phase-III-Studien.

**Wust P, Rau B, Gellermann J, Pegios W, Löffel J, Riess H, Felix R, Schlag PM.**

Radiochemotherapy and hyperthermia in the treatment of rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 1998; 146: 175-91

Er berichtet in einer prospektiven Phase-I/II-Studie über 30 Patienten mit primär fortgeschrittenem (T3/T4) lokal rezidiertem Rektumkarzinom. Die Patienten erhielten eine Radiotherapie von 5 mal 1,8-Gy pro Woche bis 45-Gy und zusätzlich wöchentliche Hyperthermie mit dem BSD-2000 Gerät, zusätzlich Chemotherapie (5-FU 300-500mg/qm<sup>2</sup> + Leukovorin 50mg an den Tagen 1-5 und 22-26). Falls der Tumor dann noch irresektabel war oder nur eine R1- oder R2-Resektion erzielt werden konnte, wurde lokal aufgesättigt bis auf eine Dosis von 60Gy. 23/30 Patienten waren nach Durchführung der Therapie resektabel, von diesen waren nach 30 Monaten 85% (primäre Diagnosen) bzw. 60% (Rezidivtumoren) am Leben. Die CR-Rate betrug 13%, die PR-Rate 50%, No Change wurde bei 27% und Progressive Disease bei 10% festgestellt.

Der Autor schließt, dass das BSD Gerät für diese Therapie geeignet sei, aber weitere Verbesserungen erforderlich wären. Die Ergebnisse seien aber insgesamt ermutigend.

Nach Auffassung des Unterausschusses ist die Studie ein Machbarkeits-, aber kein Wirksamkeitsbeleg.

**You QS, Wang RZ, Suen GQ, Yan FC, Gao YJ, Cui SR, Zhao JH, Zhao TZ, Ding L.**

Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients. *Int J Hyperthermia* 1993; 9 (1): 19-24

You berichtet 1993 über 5 Gruppen von Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom der Stadien Dukes A-D. Die erste Gruppe erhielt Hyperthermie und 40Gy Radiotherapie und OP und hat eine Stärke von 27 Patienten. Die zweite Gruppe erhielt Hyperthermie und 30Gy Radiotherapie und OP und umfasste 17 Patienten. Die dritte Gruppe wurde mit 30Gy Radiotherapie und OP behandelt und wies eine Mächtigkeit von 18 Patienten auf, die vierte Gruppe schließlich wurde mit 40Gy Radiotherapie und OP behandelt und umfasste 20 Patienten. Eine fünfte Gruppe wurde aus Patienten gebildet, die ausschließlich operiert waren und war 40 Patienten stark. Durchgeführt wurde die Hyperthermie mit einem lokalen Applikator bei ca. 43°C für 45 Minuten beginnend 30 Minuten nach Strahlentherapie. Zusammen ausgewertet wurden in einer Gruppe A die Gruppen 1 und 2, in einer Gruppe B die Gruppen 3 und 4 und gegenübergestellt der Gruppe 5. Das 5-Jahres-Überleben der Gruppe A (Patienten mit Strahlentherapie, Hyperthermie und Operation) betrug 24/36 Patienten. Das 5-Jahres-Überleben der Gruppe B (Radiotherapie und OP) umfasste 14/28 Patienten. Die Gruppe C (nur operiert) umfasste 15/37 Patienten. Die statistischen Vergleiche A vs. B und B vs. C waren nicht signifikant, A vs. C mit < 0,05 signifikant verschieden.

Die Autoren geben an, dass die Daten nach ihrer Auffassung nur als präliminär bezeichnet werden könnten. Sie setzten ihre Studien fort und würden erneut berichten. Der Unterausschuss konstatiert erhebliche Mängel im Design, da keinerlei prospektive Planung erkennbar ist. Hohe lost-to-follow-up-Raten (18% Experimentalarm, 8,26% im Strahlentherapiearm, nur 8% im Kontrollarm)

erschweren die Beurteilung. Des weiteren ist kein Wirksamkeitsbeleg gegeben, da Radiotherapie und Hyperthermie nicht besser sind als Radiotherapie allein.

## **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Eine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

#### **Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA.**

Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3737-43

Es handelt sich um eine randomisierte Phase-III-Studie des Evidenzlevels I. Fragestellung war die Bestätigung der Ergebnisse nicht kontrollierter Studien, nach denen aggressive Zytoreduktion in Kombination mit hyperthermer, intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) gegenüber Standardbehandlung bei Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund kolorektalem Karzinoms überlegen zu sein schien. Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch bestätigten Peritonealmetastasen kolorektaler Adenokarzinome (CRC) oder mit positiver Zytologie des Aszites. Es waren sowohl die Erstdiagnose der kolorektalen Karzinomerkrankungen als auch die Rezidivdiagnose zugelassen. Verboten waren Fernmetastase, insbesondere in Leber und Lunge, hierfür wurden CT-Abdomen und Röntgenthorax gefordert. Das Alter betrug maximal 70 Jahre, der Patient musste für größere Operationen geeignet sein (insbesondere normale Leber-, Nieren- und Knochenmarkfunktion). Anfangs wurden Patienten mit 5-FU Vorbehandlung ausgeschlossen, Diese Limitation wurde im Laufe der Studie aufgehoben. Randomisiert wurden 105 Patienten, davon 51 im Standardarm und 54 im experimentellen Arm.

Prüfintervention war die aggressive Zytoreduktion, gefolgt von intraperitonealer, hyperthermer Chemotherapie und systemischer Chemotherapie mit 5FU/Leukovorin. In der Vergleichsgruppe wurde ggf., falls klinisch erforderlich, eine palliative Chirurgie durchgeführt, ansonsten eine systemische Chemotherapie mit 5FU und Leukovorin. Es erfolgt eine zentrale stratifizierte Computerrandomisation. Im Zeitraum 1/98 bis 8/2001 erfolgt der Einschluss, das follow-up betrug 21,6 Monate. Primäres Zielkriterium war das Überleben ab Tag der Randomisation. Sekundäre Endpunkte waren die Analyse prognostischer Faktoren, wobei hier primär versus rezidiert, Appendix versus Kolon versus Rektum, die Zahl der betroffenen Regionen (weniger als 5 vs. mehr als 5) sowie der Grad der Zytoreduktion (RS vs. R2 A vs. R2 B) ausgewertet wurden. Es wurde beim letzten follow-up zensiert und das Überleben nach Kaplan-Meier, getestet mit Log-Rank-Test im Sinne einer intent-to-treat Analyse ausgewertet. Geplant war, dass nach einem medianen follow-up von 2 Jahren eine 80% Power gegeben sein sollte um eine 20%ige absolute Differenz im Überleben zu entdecken. Hierfür waren für einen 2-seitigen P-Wert  $<0,05$  mindestens 100 Patienten erforderlich. Das mediane Überleben betrug 12,6 vs. 22,3 Monate, zu Gunsten der experimentellen Therapie, dieses Ergebnis war mit einem P-Wert von 0,03 signifikant verschieden. Die Mortalität betrug 8%. In den Subgruppenanalysen ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit wenigen (0-5) befallenen Regionen (6 vs.  $>36$  Monate Überleben  $p=0,0001$ ) sowie für Patienten mit

einer R0-Resektion im Vergleich zu R1/R2-Resektion (6 Monate vs. 20 Monate  $p < 0.0001$ ).

Die Autoren schließen, dass die Zytoreduktion gefolgt von HIPC das Überleben bei Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund kolorektaler Karzinome verbessere. Patienten mit Beteiligung von mehr als 6 Regionen der Abdominalhöhle oder inkompletter Zytoreduktion hätten jedoch weiterhin eine sehr schlechte Prognose.

Der Unterausschuss stuft diese Studie als methodisch sehr gute Studie ein, die als Wirksamkeitsbeleg für das Verfahren in der untersuchten Indikation geeignet ist.

### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurden fünf aktuelle Studien einer Kurzbewertung zugeführt.

#### **Juffermans JH, Hanssens PE, van Putten WL, van Rhoon GC, van der ZJ.**

Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect.  
Cancer 2003; 98 (8):1759-66

Juffermans berichtet 2003 über 54 Patienten, die im Rahmen einer prospektiven Phase-II-Studie mit irresektablen Rezidiven von Rektumkarzinomen behandelt wurden, sofern sie vorbestrahlt waren und Schmerzsymptomatik aufwiesen. Die Patienten erhielten 24-32Gy in Fraktionen von 4Gy 2x wöchentlich (palliative Indikation!), zusätzlich Hyperthermie am BSD 2000 (42°C einmal wöchentlich 2-4 Stunden nach Bestrahlung, Dauer max. 90 Minuten, davon 60 Minuten bei 42°C). 87% der Patienten absolvierten die geplante Therapie, es wurden Toxizitäten bis zum Grad II beobachtet. Das follow-up betrug 10 Monate. Die Studie verwendete eine eigene Definition für den Outcome, mit der sie den palliativen Effekt zu messen versuchte. Dabei wurde ein kompletter palliativer Effekt konstatiert, wenn kein Schmerz vorhanden war und eine analgetische Medikation nicht erforderlich war. Ein partieller palliativer Effekt lag vor, wenn auf einer 6-teiligen visuellen Analogskala (0-5) eine Reduktion um 2 Punkte erzielt wurde oder aber eine Reduktion um 1 Punkt + eine Reduktion der Medikation. Nach diesen Kriterien erreichten 72% einen guten palliativen Effekt für die Dauer von mindestens 6 Monaten.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Therapie machbar und gut tolerabel sei, ein sicherer Beweis des Stellenwerts der Hyperthermie sei jedoch nur mittels Phase-III-Studien möglich.

#### **Rau B, Benhidjeb T, Wust P, Schlag PM.**

Stellenwert der Hyperthermie für die chirurgische Onkologie. [Hyperthermia in surgical oncology].  
Viszeralchirurgie 2002; 37 (6): 379-84

Es handelt sich um eine prospektive Phase-II-Studie an 34 Patienten mit neu diagnostizierten uT4 Rektumkarzinomen. Die Patienten erhielten Radiotherapie 45 Gy in Fraktionen à 1,8Gy und 2x 5-FU über je 5 Tage. 20 der Patienten erhielten zusätzlich Hyperthermie am BSD 2000, wobei 42Gy einmal wöchentlich 60 Minuten vor Bestrahlung appliziert wurden, anschließend Operation. Falls eine R0-Resektion erzielt wurde, wurden 4 weitere Kurse 5-FU appliziert, falls eine R1- oder R2-Resektion erzielt wurde, wurde ein Boost bis auf 60Gy gegeben. Die OP-Quote betrug 36/34 Patienten, die Rate der R0-Resektionen 21/34 Patienten, 6 der 26 operierten

Patienten erlitten ein Lokalrezidiv. Falls eine R0-Resektion erreicht wurde, betrug das 5-Jahres-Überleben 71%. Das ereignisfreie 5-Jahres-Überleben betrug in diesem Fall 55%. Das 5-Jahres-Gesamt-Überleben betrug 49%, 26% der Patienten wiesen eine WHO-Grad-III/IV Toxizität auf.

Die Autoren schlussfolgern, dass bei Rektumkarzinomen, die in angrenzende Organe infiltrierte, mit einer präoperativen Kombinationstherapie bei vertretbarer Morbidität eine gute lokale Tumorkontrolle und ein befriedigendes Überleben erreicht werden könne.

Der Unterausschuss ist insoweit einverstanden, stellt aber fest, dass aufgrund des Designs der Stellenwert der Hyperthermie hier nicht herausgearbeitet werden kann, daher kein Wirksamkeitsbeleg.

Der Unterausschuss stuft die Studie als vom Ansatz her durchaus originell und für das Kollektiv relevant ein, ist jedoch in der Beurteilung hinsichtlich des Wirksamkeitsbelegs dieser Studie mit Übereinstimmung mit den Autoren der Ansicht, dass ein Wirksamkeitsbeleg nur im Rahmen einer Phase-III-Studie zu erbringen sei.

**Schaffer M, Krych M, Pachmann S, Abdel-Rahman S, Schaffer PM, Ertl-Wagner B, Dühmke D, Issels RD.**

Feasibility and morbidity of combined hyperthermia and radiochemotherapy in recurrent rectal cancer--preliminary results. *Onkologie* 2003; 26 (2): 120-4

Schaffer berichtet im Jahre 2003 über 14 Patienten einer retrospektiven Fallserie im Zeitraum 1997–2001 mit Lokalrezidiven eines Rektumkarzinoms, 9 davon vorbehandelt. Die Patienten erhielten Radiotherapie, Chemotherapie und Hyperthermie. Therapie: Vorbehandelte Patienten 30,6 bis 39Gy+ 5-FU-Dauerinfusion und 2x regionale Hyperthermie pro Woche. Nicht vorbehandelte Patienten erhielten 45Gy+9–14Gy. Boost + 5-FU-Dauerinfusion + 2 x regionale Hyperthermie/Woche. Objektiver Response bei 54%. 5 CR, 2 PR; follow-up 13,9 Monate, 7/14 zu diesem Zeitpunkt am Leben.

Die Autoren schlussfolgern, dass das Schema möglicherweise aktiv sei, weitere Studien seien erforderlich.

Der Unterausschuss stimmt mit dieser Bewertung überein.

**Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA.**

Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 85 (2): 61-7

Verwaal berichtet im Jahr 2004 im Rahmen einer Begleituntersuchung an Patienten von Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien bei 102 Patienten mit Peritonealkarzinose durch kolorektale Tumore über die Toxizitäten der zytoreduktiven Chirurgie und intraperitonealen, hyperthermen Chemotherapie. 65% der Patienten wiesen Grad-3- bis Grad-5-Toxizitäten nach WHO auf, dabei handelt es sich in 35% der Fälle um chirurgische Komplikationen, insbesondere wiesen 18/102 Patienten Fisteln auf. 8/102 Patienten verstarben an therapieassoziierten Komplikationen. Als Risikofaktoren für das Auftreten von Toxizitäten wurden identifiziert: kolorektale Rezidivtumore, mehr als 5 befallene Regionen des

Peritoneums, ein SPC-Score von 13, eine nicht vollständige Zytoreduktion, mehr als 6 Liter intraoperativer Blutverlust, und mehr als 2 notwendige Anastomosen.

Die Autoren schlussfolgern, dass bei 6 oder 7 befallenen peritonealen Regionen oder vorhersehbarer R1- oder R2-Resektionen in der Regel keine Indikation für die Durchführung des genannten Verfahrens gegeben sei.

Der Unterausschuss stellt fest, dass die Studie zwar ohne Überlebensdaten und damit hinsichtlich des Prüfauftrages nicht relevant sei, sie trage aber zur Abgrenzung der Indikation bei und sei daher des Berichtens wert.

#### **Verwaal VJ, Zoetmulder FAN.**

Follow-up of patients treated by cytoreduction and chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Eur J Surg Oncol 2004; 30 (3): 280-5

Eine weitere Untersuchung ebenfalls von Verwaal 2004, publiziert in ESJO, berichtet über den Stellenwert verschiedener Prozeduren im follow-up nach zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer hyperthermer Chemotherapie bei Patienten mit Peritonealkarzinose durch kolorektale Tumore. Untersucht wurden, inwieweit Anamnese, körperliche Untersuchung, CT und/oder Tumormarker zur Verlaufsuntersuchung sinnvoll beitragen. Von 74 Rezidiven wurden 38 allein aufgrund Anamneseuntersuchungen diagnostiziert, 39 durch Markererhöhung identifiziert und 37 im CT festgestellt (Mehrfachnennungen erlaubt).

Träger für die Rezidivdiagnose waren Anamnese bzw. körperliche Untersuchung bei 38 der Patienten, Markerbefund bei 21 Fällen, das CT hingegen nur bei 3 Fällen.

Die Konsequenz der Autoren lautete, dass das Routine-CT in der Nachsorge nach zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer, hyperthermer Chemotherapie wertlos sei.

Der Unterausschuss stellt fest, dass auch diese Studie ohne Überlebensdaten und damit hinsichtlich des Prüfauftrages nicht zu verwerten sei, das aber die Ergebnisse zur Studie zur Definition notwendigen follow-up beitragen und daher des Berichtens wert sei.

#### **HTA-Berichte**

HTA-Berichte, die die Anwendung der Hyperthermie bei der Indikation Rektumkarzinome erwähnen, wurden nicht identifiziert.

#### **Leitlinien**

Die Suche nach Leitlinien ergab eine S3-Leitlinie der AWMF, in der die Hyperthermie keine Erwähnung findet.

Auch in der Leitlinie des National Cancer Institute des National Institute of Health der USA (PDQ) findet die Hyperthermie keine Erwähnung.

#### **Deutschland:**

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten .**

Rektumkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 4. Auflage 2004.

#### **International**

**National Cancer Institute.**

Rectal Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 29. September 2003.

**Stellungnahmen**

Die Stellungnahme aus der LMU München erwähnt kolorektale Karzinome als Indikation für eine laufende Phase II/III-Studie (HT2002-Protokoll), in der diese Karzinome mittels regionaler Hyperthermie sowie Teilkörper-Hyperthermie in Kombination mit einer Standardchemotherapie behandelt werden.

Die Stellungnahme der IAH erwähnt kolorektale Karzinome als Indikation zur Ganzkörper-Hyperthermie ohne Nennung expliziter Referenzen. Für die Therapie des Rektumkarzinoms mit Hilfe der lokoregionalen Therapie werden explizite Referenzen angegeben, die im Einzelnen in die Beratungen eingeflossen sind (u.a. Rau et al., 1998; van der Zee et al., 2000; Hildebrandt et al., 2000). Desweiteren wird die lokoregionalen Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie innerhalb von Modellvorhaben nach § 26 Bundespflegegesetzverordnung genannt.

Die Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. nennt die Indikation kolorektales Karzinom bei der Beantwortung der Fragenkataloge zur systemischen Ganzkörper-Hyperthermie in Kombination mit der Chemotherapie sowie zur lokoregionalen Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie ohne Nennung von spezifischen Publikationen.

### **8.18.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Rektumkarzinom**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei Rektumkarzinomen**

Der Stellenwert der Hyperthermie bei Rektumkarzinomen ist im Vergleich zu den Standardtherapien, wie Chemotherapie, chirurgisches/interventionelles Vorgehen, Strahlentherapie, sowie deren Kombinationen, unklar.

Die bisher vorliegenden Studien konnten keinen Nachweis des therapeutischen Nutzens alleiniger oder begleitender Hyperthermie beim Rektumkarzinom erbringen. Ebenso lassen die bisherigen Daten nicht klar erkennen, ob und ggf. welches Hyperthermieverfahren mit welchen Anwendungsroutinen seine Wirksamkeit belegt hat.

Lediglich bei der Peritonealkarzinomatose kolorektaler Karzinome gibt es Hinweise für einen Nutzen der Kombination von zytoreduktiver Chirurgie mit intraoperativer lokoregionaler hyperthermer Chemoperfusion und/oder systemischer Chemotherapie. Welcher therapeutische Effekt hierbei der Hyperthermie zugeschrieben werden kann, ist nicht geklärt. Diese Verfahren erfordern mehrstündige operative Eingriffe, sind mit erheblichen Risiken verbunden und nur im Rahmen eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes verantwortlich durchzuführen.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie-Behandlung bei Rektumkarzinomen sind nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.



## **8.19 Indikation Weichteilsarkome**

### **8.19.1 Hintergrund**

#### **Vorbemerkung**

Als Weichgewebe wird das gesamte, nicht-epitheliale Gewebe des Körpers (ca. 50% der Gesamtkörpergewebsmasse) mit Ausnahme des retikuloendothelialen Systems, der Glia und des Stützgewebes besonderer Organe und Viscera bezeichnet. Neuroektodermales Gewebe peripherer und autonomer Nerven wird mit eingeschlossen.

Weichgewebstumore umfassen Neoplasien und tumorförmige Reaktionen. Die Begriffe „maligne“ oder „Sarkom“ zeigen an, dass die Tumorentitäten prinzipiell fähig sind, zu metastasieren.

Im folgenden soll auf Weichteilsarkome eingegangen werden, die auch als Weichgewebssarkome, maligne Weichteiltumoren oder maligne Weichgewebstumoren bezeichnet werden.

#### **Epidemiologie**

Weichteilsarkome sind vergleichsweise seltene Tumoren. Unter der Gesamtzahl der neuentdeckten bösartigen Erkrankungen stellen sie etwa ein Prozent. Sie treten beim Erwachsenen bevorzugt in den proximalen Abschnitten der Extremitäten auf. Die Verteilung beträgt ca. 50% Auftreten an den Extremitäten, 40% am Stamm und 10% in der Kopf/Hals-Region. Weichteilsarkome kommen auch häufig bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren vor, wobei sich die Weichteilsarkome des Kindesalters in ihren Eigenschaften wesentlich von denen des Erwachsenen unterscheiden.

Zuverlässige Angaben zur Prävalenz von Weichteilsarkomen liegen in Deutschland nur für einige wenige Regionen vor. In Deutschland werden etwa 1.700 Neuerkrankungen und etwa 1.400 Todesfälle pro Jahr beobachtet.

Weichteilsarkome des Erwachsenen treten bevorzugt nach dem 30. Lebensjahr auf. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen.

Die Inzidenzraten fürs Saarland betragen für Männer 2,9/100.000 Einwohner und Jahr, für Frauen 2,4/100.000 Einwohner und Jahr, die Mortalität für Männer und Frauen gleichermaßen ca. 1,25/100.000 Einwohner und Jahr.

#### *Risikofaktoren*

Die Entstehungsursachen der meisten Weichteilsarkome sind heute noch weitgehend ungeklärt. Es konnten jedoch für einige Sarkomarten Faktoren ermittelt werden, die das persönliche Risiko erhöhen.

In Einzelfällen findet sich eine genetische Vorbelastung. Dabei sind insbesondere nachfolgend aufgeführte Erkrankungen für eine Assoziation mit Weichteilsarkomen bekannt:

- Morbus Recklinghausen (Neurofibromatosis).
- Gardner-Syndrom: hereditäre Adenomatosis: autosomal-dominant erbliche Kolonpolypose, die durch Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen (z.B. Osteome, Weichteiltumoren) von der familiären adenomatösen Polyposis differenziert wird.
- Werner-Syndrom: "Progerie des Erwachsenen" die sich jedoch später, meistens erst zwischen dem 15. und 30 Lebensjahr manifestiert
- Tuberöse Sklerose (Morbus Bourneville-Brissaus-Pringle): meist im 1. Lj. beginnende, fortschreitende Krankheit des Gehirns mit gliöser Dysplasie, kortikalen und subependymalen Knoten von heterotopen Ganglienzellansammlungen sowie Adenoma sebaceum, Zahnfleisch-, Nagelfalzfibrome; häufig auch Netzhautgliome, Rhabdomyome des Herzens, Angiomyolipome der Niere, gehäuft Nierenzellkarzinome; es kommt zu epileptischen Anfällen und spätestens ab dem Schulalter auffälliger motorischer und geistiger Retardierung
- Basalzellaevus-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom): autosomal-dominant vererbte Erkrankung, Kombination von multiplen Basaliomen, die nach Jahren plötzlich extensiv wachsen, oberflächlich ulzerieren und das darunterliegende Gewebe zerstören können (onkotisches Stadium); multiple Kieferzysten (mit Neigung zu maligner Entartung), Rippenanomalien und Fibrome des Eierstocks, Glaukom, Katarakt, evtl. auch Balkenagenesie, Minderwuchs.
- Li-Fraumeni-Syndrom (p53 Mutationen): Das Li-Fraumeni Syndrom ist durch das Auftreten verschiedener Tumorerkrankungen innerhalb einer Familie gekennzeichnet, wobei Tumorerkrankungen bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten können. Im Kindesalter werden Tumore der Nebenniere, Weichteilsarkome, Leukämien und ZNS-Tumore am häufigsten beobachtet. Im Erwachsenenalter finden sich Osteosarkome und Brustkrebs. Das Li-Fraumeni Syndrom wird autosomal dominant durch genetische Veränderungen im p53-Gen auf Chromosom 17 vererbt. Personen mit einer Mutation tragen bis zum 70. Lebensjahr ein ca. 80%iges Risiko für die klinische Manifestation der Erkrankung.

## Histopathologie

Weichteilsarkom ist nicht eine einzelne Diagnose, sondern ein Oberbegriff für eine Vielzahl auch klinisch teils erheblich unterschiedlicher Erkrankungen! Man unterscheidet grob nachstehend aufgeführte Typen:

Tabelle 51 Verschiedene Typen von Weichteilsarkomen

- Fibröse Tumoren:	Fibrosarkom
- Fibrohistiozytäre Tumoren:	MFH
- Lipomatöse Tumoren:	Liposarkom

- |   |   |
|---|---|
| - Muskeltumoren:                        | Leio-, Rhabdomyosarkom  |
| - Endotheliale Tumoren:                 | Angiosarkom,<br>Hämangioendotheliom<br>("intermediäre Malignität")  |
| - Perivaskuläre Tumoren:                | Mal. Hämangioperizytom / Mal.<br>Glomustumor  |
| - Synoviale Tumoren:                    | Maligner Tenosynovialer<br>Riesenzelltumor  |
| - Mesotheliale Tumoren:                 | Diff. Mesotheliom   |
| - Neurale Tumoren:                      | MPNST, PNET   |
| - Paraganglionäre Tumoren:              | Mal. Paragangliom   |
| - Extraskel. Knorpel-/Knochentumoren:   | Chondro-/Osteosarkom  |
| - Pluripotente mesenchymale Tumoren:    | Mal. Mesenchymom  |
| - Verschiedene Tumore:                  | Alveoläres Weichgewebs-Sarkom,<br>Epitheloides Sarkom, "Synoviales"<br>Sarkom, extraskeletales<br>Ewingsarkom, u.a. |
| - Nicht klassifizierte Weichteilsarkome |   |

### Stadieneinteilung

Weichteilsarkome werden analog zu anderen Tumorerkrankungen nach dem UICC (p)TNM-System eingeteilt.

#### *Übersicht über Stadieneinteilung*

Tabelle 52 TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome

#### **T Primärtumor**

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumor 5 cm oder weniger in größter Ausdehnung  
a: oberflächlich  
b: tief
- T 2 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung  
a: oberflächlich  
b: tief

#### **N Regionäre Lymphknoten**

- NX Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionale Lymphknotenmetastase

N1 Lymphknotenmetastase(n)

## M Fernmetastasen

MX Metastasen können nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Periphere Weichteilsarkome breiten sich vom Entstehungsort entlang anatomischer Strukturen, wie Nerven und Gefäße aus. Eine Pseudokapsel kann durch Kompression von umgebendem Nachbargewebe entstehen. Lymphknotenmetastasen sind vergleichsweise selten (unter 5%) abgesehen von einigen Ausnahmen, wie dem Rhabdomyosarkom, wo dieser Prozentsatz höher ist. Die hämatogene Metastasierung erfolgt vor allem in die Lunge, aber auch in Leber und Skelett.

Ein wichtiger prognostischer Faktor ist das Grading:

Tabelle 53 Grading des Weichteilsarkoms

G X	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G 1	Gut differenziert
G 2	Mäßig differenziert
G 3	Schlecht differenziert
G 4	Undifferenziert

Die resultierende Stadiengruppierung, in die das Grading eingeht, findet sich nachfolgend:

**Stadium IA** ist definiert als low grade, klein, oberflächlich oder tief gelegen.

G1/G2	T1a/T1b	N0 M0
-------	---------	-------

**Stadium IB** ist definiert als low grade, groß, nur oberflächlich gelegen.

G1/G2	T2a	N0 M0
-------	-----	-------

**Stadium IIA** ist definiert als low grade, groß, nur tief gelegen.

G1/G2	T2b	N0	M0
-------	-----	----	----

**Stadium IIB** ist definiert als high grade, klein, oberflächlich oder tief gelegen.

G3/G4	T1a/T1b	N0 M0
-------	---------	-------

**Stadium IIC** ist definiert als high grade, groß, nur oberflächlich gelegen.

G3/G4	T2a	N0 M0
-------	-----	-------

**Stadium III** ist definiert als high grade, groß, nur tief gelegen.

G3/G4	T2b	N0 M0
-------	-----	-------

**Stadium IV** ist definiert als jedes Grading, jedes Tumorstadium, aber Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen.

jedes G jedes T N1 und/oder M1

### **Klinische Symptomatik**

Frühsymptome im klassischen Sinn existieren bei Weichteilsarkomen nicht. Meist fällt dem Betroffenen als erstes Symptom eine schmerzlose Schwellung oder Verhärtung des Gewebes auf, die oft ignoriert oder bei stammnahem Sitz nicht erkannt wird. Es kann, vor allem in fortgeschrittenen Stadien, zur Beeinträchtigung von Körperfunktionen oder zu Schmerzen kommen. Eine Untersuchung zur Früherkennung von Weichteiltumoren gibt es nicht.

### **Diagnostik**

Diagnostik und Therapie erfordern eine hochqualifizierte interdisziplinäre Zusammenarbeit. Schon der Verdachtsfall soll an eine hierfür ausgewiesene qualifizierte Institution verwiesen werden. Die klinische Untersuchung, ergänzt durch je nach Notwendigkeit erforderliche bildgebende Diagnostik (konventionelles Röntgen, CT, MRT, Skelettszintigraphie, Sonographie) und die unbedingt erforderliche histologische Diagnose (durch Biopsie) ergänzen einander. Zu beachten ist, dass Schnittstellen oder Stichkanäle der Biopsie unbedingt bei der finalen Operation entfernt werden müssen, falls der Tumor sich als bösartig erweist. Daher ist zu fordern, dass jede Biopsie an sarkomverdächtigem Gewebe von einem Arzt mit Erfahrung in der definitiven Chirurgie von Sarkomen durchgeführt wird, um den späteren Eingriff nicht zu erschweren. Zu beachten ist, dass Sarkome oft heterogen sind, sodass aus einer kleinen Biopsie nicht unbedingt auf das Verhalten des Gesamt Tumors geschlossen werden kann. Ziel der prätherapeutischen mikroskopischen Aufarbeitung und Diagnostik ist die Feststellung der Dignität sowie des Tumortypes.

### **Therapieoptionen**

Weichteilsarkome werden in Abhängigkeit von Lokalisation, Ausdehnung und histologischem Typ unterschiedlich behandelt. Dabei steht die chirurgische Therapie im Vordergrund. Diagnostik und Therapie müssen individuell für jeden Patienten festgelegt werden. Zu fordern ist immer eine multidisziplinäre Therapieplanung durch Chirurgen/Orthopäden, Onkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten und Pathologen.

Therapieziel ist die komplette Tumorkontrolle und Heilung, bei Erhaltung der Funktion und gutem ästhetischen Ergebnis.

Ergänzend zur operativen Therapie können abhängig von der Situation eine Reihe weiterer Maßnahmen zur Anwendung kommen. Hierzu zählen prä-, intra- und postoperative Maßnahmen, die zum Großteil momentan in Studien überprüft werden.

#### *Operative Therapie*

Bei der operativen Therapie unterscheidet man die weite Resektion und die radikale Resektion. Bei der weiten Resektion wird die Entfernung im Gesunden angestrebt,

dabei muss der Tumor nach Exstirpation allseits von einer Manschette gesunden Gewebes umgeben sein. Es erfolgt eine spindelförmige Umschneidung der Biopsienarbe inklusive Drainageöffnung. In der Tiefe müssen mindestens 2cm Abstand zum Gesunden gewährleistet sein. Ein Verbleib von Satellitenläsionen durch diskontinuierliche Ausbreitung des Tumors ist hierbei allerdings nicht ausgeschlossen. Bei der radikalen Resektion hingegen werden alle tumorbefallenen Muskelgruppen bzw. Kompartimente komplett entfernt. Die Biopsienarbe mit allen Drainagekanälen sowie Narben von etwaigen Voroperationen und ggf. ulzerierende Strahlenschäden werden weit mit umschnitten. Ggf. erfolgt zusätzlich die vollständige Resektion von Gelenken, Knochen, Nerven oder Gefäßen.

Weichteilsarkome breiten sich innerhalb eines Kompartiments longitudinal (z.B. entlang von Faziengrenzen) oft rasch und weit aus, die transversale Ausbreitung über Kompartimentgrenzen ist in der Regel langsamer. Die Sicherheit der Operation ist abhängig von Ausdehnung und Qualität des zwischen Tumor und Resektionsrand liegenden gesunden Gewebes. 1-2mm Sicherheitsabstand transversal mit Einschluss einer Faszie sind günstiger als 5mm longitudinal im Markraum des Knochens. Verbindliche Aussagen über den minimal einzuhaltenden Sicherheitsabstand bei weiten Resektionen existieren jedoch nicht. Vielfach wird eine zirkuläre Manschette gesunden Gewebes von mindestens 2cm gefordert. Bei Tumoreinbruch in den Gelenkinnenraum muss das gesamte Gelenk geschlossen reseziert werden.

Bei fehlendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie oder bei primär nicht in einer Studie behandelten Tumoren müssen besonders hohe Anforderungen an die operative Tumorentfernung gestellt werden.

Klassische Kompartimentresektionen werden nur noch selten durchgeführt. Für einen Tumor im distalen Femur würde eine Kompartimentresektion die komplette Entfernung des Femurs bis zum Hüftgelenk bedeuten, für einen Tumor im distalen M. quadriceps femoris die Entfernung des Muskels mit Ansatz und Ursprung von der Patella bis zum Becken. Insofern sind bei diesen Tumorlokalisationen auch hohe Oberschenkelamputationen keine Kompartimentresektionen. Daneben liegen viele Tumoren bereits primär extrakompartimental (z.B. in der Fossa poplitea) so dass eine Kompartimentresektion schon definitionsgemäß nicht möglich ist.

### *Strahlentherapie*

Die Strahlentherapie erlaubt eine deutliche Reduktion des Ausmaßes der Operation, mit der Vermeidung radikalchirurgischer Maßnahmen wie Amputation oder Kompartimentresektion. Insbesondere bei Extremitätensarkomen, aber auch bei gering differenzierten Tumoren nach extremitätenerhaltender Operation, erreicht man mit Hilfe der Strahlentherapie in bis zu 90% der Fälle eine langfristige Lokalkontrolle.

Die Indikationen für eine Strahlentherapie sind u.a. adjuvant im Stadium IIB, adjuvant im Stadium IIA (wenn ohne Kompartimentresektion [unklar bei G1]), präoperativ, selten definitiv. Experimentelle Strahlentherapieverfahren stellen momentan die intraoperative Strahlentherapie und die Brachytherapie dar.

Bei der Bestrahlung von Weichteilsarkomen sind hohe Dosen erforderlich. Bei *postoperativer Bestrahlung* werden 45-50Gy im Zielvolumen 2. Ordnung appliziert und die Dosis im Zielvolumen 1. Ordnung auf 60-66Gy erhöht. Die Therapie wird konventionell, d.h. zu 1,8-2Gy pro Tag, fraktioniert. Bei *präoperativer Therapie* werden im Mittel 45–55,8Gy appliziert.

Bei *definitiver Strahlentherapie* mit kurativer Intention sind Bestrahlungsdosen bis 75Gy notwendig, wobei das Volumen, das mehr als 60Gy erhält, auf den Tumor mit minimalem Sicherheitsabstand beschränkt ist.

### Chemotherapie

Bei der Chemotherapie werden u.a. folgende Substanzen angewandt: Doxorubicin, Ifosfamid und Dacarbazin. Bei der *systemischen Chemotherapie* (siehe auch Tabelle 2) unterscheidet man die Möglichkeiten:

1. Präoperative (neoadjuvante) plus postoperative Chemotherapie bei kurativem multimodalem Konzept (Studien).
2. Postoperative (adjuvante) Chemotherapie bei multimodalem Konzept mit kurativer Intention (Studien).

Palliative Chemotherapie bei metastasierten Sarkomen (Standard + Studien).

Unter den *Therapieoptionen, die derzeit in Studien überprüft werden* (siehe auch Tabelle 54), finden sich auch Verfahren der Hyperthermie, hier u.a. die isolierte Extremitätenperfusion bzw. die regionale Hypertherme Perfusion (siehe auch nachfolgender Text).

Tabelle 54 Aktuelle Studien zum Weichteilsarkom – Beispiel: TZ Tübingen

<b>Knochensarkome</b>		
Kinder und Erwachsene		COSS 96
<b>Weichteilsarkome</b>		
Kinder/Embryonales RMS des Erwachsenen		CWS 96
Erwachsene mit:		
GIST Tumor	alle Stadien	CST1571BDE08 (Studie seit Juni 2002 geschlossen)
Ewing/PNET	alle Stadien	EURO EWING 99
Aggressive Fibromatose	nicht operabel	EORTC 62991-22998
Andere Histologien	lokalisiert/operabel	EORTC 62931
	lokalisiert/nicht operabel	Phase II Studie: Dosisintensivierte Therapie mit AI gefolgt von Hochdosis HD-VIC
	metastasiert	Doxorubicin vs. Epirubicin / Ifosfamid / Filgrastim Zweitlinientherapie mit Gemcitabin Zweitlinientherapie mit Exatecan (EORTC 62006) Zweit-/Drittlinientherapie mit Bendamustin

Bei den Hyperthermieverfahren werden unterschiedliche Formen der Hyperthermie bei Weichteilsarkomen derzeit in Studien (in Deutschland) untersucht:

Die Regionale Hyperthermie:

EORTC 62961/ESHO RHT-95: Randomisierte Studie zum Vergleich einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Etoposid und Ifosfamid und Adriamycin (EIA) kombiniert mit regionaler Hyperthermie (RHT) versus neoadjuvanter Chemotherapie allein bei der Behandlung von Hochrisiko-Weichteilsarkomen des Erwachsenen: *LMU München, Klinikum Großhadern, Prof. Issels.*

Die Ganzkörperhyperthermie: Phase II-Studie mit ICE-Polychemotherapie und Ganzkörperhyperthermie bei Weichteilsarkomen *Uni Lübeck* und eine multizentrische, prospektiv randomisierte, klinische Phase III Studie zur Wirkung von Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid (ICE) mit und ohne Ganzkörperhyperthermie bei erwachsenen Patienten mit de-novo-diagnostiziertem, metastasierten Weichteilsarkomen, *Klinikum Traunstein.*

Die Isolierte Extremitätenperfusion: Isolierte Extremitätenperfusion mit TNF-Alpha und Melphalan bei lokal fortgeschrittenem Weichgewebssarkom, *Klinikum Berlin-Buch.*

Die folgende Tabelle ist der Publikation von Eggermont et al. aus Lancet Onkology 2003 entnommen und stellt den Stand des Wissens zum Problem der isolierten Extremitätenperfusion dar. Die Nummern der Literaturzitate beziehen sich auf diese Arbeit. Aufgrund der hier zusammengestellten Daten, insbesondere aus (51), ist die Substanz TNF aufgrund des Extremitätenerhalts auch ohne Nachweis eines Überlebensvorteils unter dem Gesichtspunkt der Lebensqualitätsverbesserung durch Organerhalt explizit für die isolierte Extremitätenperfusion bei Weichteilsarkomen von der EMEA zugelassen worden.



Tabelle 55 Isolated limb perfusion for unresectable soft-tissue sarcomas (Lancet Oncol 2003; 4: 429–37)

Drugs	n	CR rate (%)	PR rate (%)	NC/PD	Limb salvage (%)	Ref
<b>Cytostatic drugs only</b>						
Melphalan, dactinomycin, NH2,	17	0	35	65	..	41
Melphalan, dactinomycin, NH2, various	51	6	12	82	..	42
Cisplatin	17	0	18	82	..	43
Melphalan, doxorubicin	13	7	0	93	<b>61</b>	44
Doxorubicin	22	0*	74*	26*	<b>91</b>	45
<b>TNF-based isolated limb perfusion</b>						
TNF, interferon gamma, melphalan	20	55†	40†	5†	<b>90</b>	46
TNF, melphalan	8	100†	0	0	<b>64</b>	30
TNF, interferon gamma, melphalan	55	18† (36‡)	64† (51‡)	18† (13‡)	<b>84</b>	47
TNF, melphalan	10	70†	20†	10†	<b>89</b>	48
TNF with or without interferon gamma, melphalan	186	18† (29‡)	57† (53‡)	25† (18‡)	<b>82</b>	49
TNF with or without interferon gamma, melphalan	35	37‡	54‡	9‡	<b>85</b>	50,52
TNF, doxorubicin	20	26*	64*	10*	<b>85</b>	
TNF, ±interferon gamma, melphalan	246(196§)	28 (17)	48 (48)	24 (35)	<b>76 (71)</b>	51
TNF with or without interferon gamma, melphalan	24	18	64	82	<b>77</b>	53
TNF with or without interferon gamma, melphalan	14	56	31	87	<b>87</b>	54
TNF with or without interferon gamma, melphalan	29	38	38	76	<b>76</b>	55**

\*No clinical response data; CR based on 100% necrosis; PR on radiological and/or histopathological estimates of >50% necrosis. No patients with multiple tumours; 28% of patients had systemic metastases. †Objective clinical response rate by WHO criteria. ‡CR based on either objective and pathological response showing necrosis of 100%; PR based on either clinical response or pathological response showing necrosis >50%. §Independent committee recognised 196 patients out of 246 as clinical problem cases who otherwise would have had to undergo amputation. ¶CR only recognized by EMEA when histopathology showed 100% necrosis. ||16 isolated limb perfusions in ten patients with Stewart-Treves syndrome. \*\*29 patients >75 years with limb-threatening soft-tissue sarcomas.

## Überlebensraten und Prognose

Die **5-Jahres-Überlebensraten** von Patienten mit Weichteilsarkomen liegen bei niedrigmalignen (G 1) Tumoren bei 75%, bei mittelgradig differenzierten (G 2) bei 56% und bei hochmalignen (G3) Tumoren bei 26%.

Das Schicksal der Patienten wird durch Lokalrezidive und vor allem durch das Auftreten von Fernmetastasen (70-80% in die Lunge) bestimmt. Die Prognose hängt entscheidend von der Tumorlokalisation, der Tumorausdehnung und dem Malignitätsgrad ab.

Bei alleiniger chirurgischer Behandlung von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter werden folgende stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensraten angegeben:

Tabelle 56 stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensraten der Weichteilsarkom nach chirurgischer Therapie

	<i>RUSSELL et al. 1977</i>	<i>LAWRENCE 1987</i>
Stadium I	75%	79%
Stadium II	55%	65%
Stadium III	29%	45%
Stadium IV	7%	10%

Bei Sarkomen der Extremitäten sind die 5-Jahresüberlebensraten nach Resektion und postoperativer Strahlentherapie deutlich besser (SUIT et al. 1992):

Tabelle 57 5-Jahresüberlebensraten von Sarkomen der Extremitäten nach kombinierter chirurgischer und bestrahlender Therapie

Stadium IA	100%
Stadium IB	94%
Stadium IIA	87%
Stadium IIB	68%
Stadium IIIA	89%
Stadium IIIB	51%

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

**Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg).**  
Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe.  
Saarbrücken, 2002

**Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Weichteilsarkome und Knochensarkome bei Erwachsenen. 1. Auflage 1998

**National Cancer Institute.**

Adult Soft Tissue Sarcoma (PDQ®): Treatment. Stand 22.09.2003.

**Tumorzentrum München.**

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Knochentumoren,  
Weichteilsarkome. 3. Auflage 1999

**Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC),  
Berufsverband der Ärzte für Orthopädie (BVO)**

Weichteilsarkome. 2. Auflage 2002, AWMF-Leitlinienregister Nr. 033/035

**Deutsche Krebsgesellschaft.**

Weichteilsarkome der Extremitäten, der Brust- und Bauchwand und des Retroperitoneums  
bei Erwachsenen. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002

**Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und  
Hämatologie.**

Weichteilsarkome im Kindesalter. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002

**Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.**

Strahlentherapie von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. Stand 1999

## **8.19.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Weichteilsarkome**

### **Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 90 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Hiervon wurden 25 Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 43 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden drei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse der primären und der Update-Recherche wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.26.1).

### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche konnten keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert werden, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen Behandlungsverfahren bei Weichteilsarkomen verglichen worden wäre. Eine genuine Wirkung von Hyperthermieverfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden beim Weichteilsarkom lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen evaluiert.

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden 25 Studien nachgeordneter Evidenzstufe ausgewertet. Hierbei handelt es sich um Studien mit verschiedenen experimentellen Ansätzen. Bei all diesen Studien war im Prüfplan keinerlei Vergleichsgruppe bzw. keine adäquate Kontrollbedingung vorgehen und/oder relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung zuordenbar, so dass keine dieser Studien aufgrund dieser methodischen Mängel zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen konnte.

Eine Übersicht über die Kurzbewertungen von Therapiestudien zu Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei Weichteilsarkomen finden sich nachfolgend:

### **Di Filippo F.**

Hyperthermic antilimbic perfusion with alpha tumor necrosis factor and doxorubicin for the treatment of soft tissue limb sarcoma in candidates for amputation: results of a phase I study. *J Immunother* 1999; 22 (5): 407-14

In dieser Dosisfindungsstudie (Phase-I) wurden Weichteilsarkome der Extremitäten bei 18 Patienten mit Isolierter Extremitätenperfusion mit Doxorubicin und TNF (Dosisvariationen) behandelt (Hyperthermie bei 41°C für 1,5 Stunden). Es zeigten sich mässige Toxizitäten: 1 Lungenödem, 1 Dialysepflichtige Niereninsuffizienz, reversibel und hohe Tumornekrosenraten (15/18>50%, 11/18>75%). Während des follow-ups (12 Mon.) wurden keine Lokalrezidive beobachtet. Die maximale Dosis für rTNF-alpha betrug 2,4mg.

Die Autoren empfehlen eine Dosis von 1mg TNF-alpha, da eine Dosis-Wirkungs-Beziehung fehlt.

Beurteilung durch den Unterausschuss: Die Studie entspricht einer Phase-I-Dosisfindungsstudie, mit der kein Wirksamkeitsnachweis möglich ist.

### **Eggermont AM.**

Isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and chemotherapy for advanced extremity soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1997; 24 (5): 547-55

In dieser Studie werden 144 Patienten mit soft tissue sarcoma (STS) der unteren Extremität (117) oder der oberen Extremität (23) im Zeitraum 5/91–1/95 in sieben Zentren beschrieben. Ca. je 50% Primärtumore und Rezidive. Alle Patienten wurden als irresektabel oder nur mit Verstümmelung resektabel eingestuft. 118/140 Tumore waren high-grade. 85 Patienten erhielten TNF und Melphalan, 45 zusätzlich Interferon-Gamma. Die Zuteilung zu den Gruppen war nicht randomisiert. Die Hyperthermie war mild (38–40°C). Die Ergebnisse beider Gruppen waren vergleichbar: Extremitätenerhalt 82% mit und 81% ohne Interferon. Die CR-Rate betrug mit Interferon 36%, ohne 28%. PR 51% bzw. 53%; NC 13% bzw. 17%, PD 0% bzw. 2%. Es wurden insgesamt 10 Lokalrezidive nach OP beobachtet, nicht operierte Patienten erlitten zu 35% einen Lokalprogress. Lokale und systemische Toxizität waren moderat (1

Multiorganversagen nach ILP). Die Autoren schließen, dass die Methode weitere Erforschung verdient, um Wert und Rolle im Management von Extremitätentumoren zu definieren. Beurteilung: Übereinstimmung mit der Schlussfolgerung der Autoren. (Anmerkung: eine bisher nicht publizierte Arbeit von Eggermont mit einer größeren Patientenserie war Grundlage für die Zulassung von TNF in dieser Indikation durch die EMEA)

**Feyerabend T, Steeves R, Wiedemann GJ, Weiss C, Wagner T, Richter E, Robins HI.**

Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies.  
Oncology 1996; 53 (3): 214-20

Unter anderem 7 Patienten mit Sarkomen erhielten lokale Hyperthermie (BSD 500; 30 Minuten nach RT, im Median 4 Sitzungen, 43°C für 60 Minuten im Tumorzentrum), Strahlentherapie (im Median 40Gy) + Chemotherapie (Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> zu Beginn der Hyperthermie).

1 CR, 4 PR, 2 NC. Gute Verträglichkeit. 3 Patienten nach 5, 5 und 4 Monaten verstorben.

Die Autoren sehen die Notwendigkeit weiterer Studien, zunächst der Phase II. Dem ist angesichts der kleinen Zahl nichts hinzuzufügen.

**Goldobenko GV, Tkachev SI, Karapetian RM, Bokhian BI, Ivanov SI.**

Termoradioterapiia bol'nykh mectnorasprostranennymi sarkomami miagkikh tkanei. Thermoradiotherapy in locally extensive soft tissue sarcoma. Vopr Onkol 1996; 42 (3): 67-71

Abhängig von vorangegangener Behandlung (wird nicht erläutert) erfolgte eine Aufteilung in 2 Gruppen von insgesamt 138 Patienten mit Weichteilsarkomen (92 Prüfintervention, 46 Vergleichsintervention). Die Prüfintervention beinhaltete eine Gammabestrahlung (Lokale Dosis 30-32Gy, normale Fraktionen 4-5Gy 2mal wöchentlich, bei einigen Patienten (Anzahl nicht erkenntlich) erfolgte eine Hyperfraktionierung) mit einer lokalen elektromagnetischen Hyperthermiebehandlung, beginnend nach 5-10Gy Start der Hyperthermie (2mal wöchentlich 60 Minuten auf 41-45°C) in 3 Variationen (10-15 Minuten vor Strahlentherapie, Hyperthermie vor der 2. Fraktion Strahlentherapie oder Hyperthermie 3-4 Stunden nach Strahlentherapie). Anschließend erfolgte eine Operation. Keine Operation erfolgte, wenn diese unmöglich oder aber die Resultate der Vorbehandlung sehr gut waren, dann Wiederholung der Strahlentherapie mit Hyperthermie. Die Kontrollgruppe erhielt nur Strahlentherapie. Das 5-JÜ ist besser in der Hyperthermiegruppe (46±5.2% vs. 35±7%), allerdings unterscheidet sich das 5-JÜ in beiden Gruppen der operierten Patienten nicht (59±6.4% in Interventionsgruppe vs. 54±12.1% in Vergleichsgruppe). Die Metastasenhäufigkeit nach 2 Jahren ist in beiden Gruppen gleich (89% Interventionsgruppe vs. 91% Vergleichsgruppe).

Beurteilung: keine echte Kontrollgruppe, intransparente Aufteilung auf 2 Gruppen nach Vorbehandlung, insgesamt Ergebnisse einer retrospektiven Fallserie mit erheblich eingeschränkter Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign.

**Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M, Jo S, Abe M.**

Clinical results of thermoradiotherapy for soft tissue tumours. *Int J Hyperthermia* 1995; 11 (3): 365-77

31 irresektable und/oder rezidivierende STS bei 27 Patienten. Hyperthermie (1-2x/Woche für 40-60min., 2-14 Sitzungen, 8MHz RF oder 430MHz Mikrowelle, Mediane Temperatur 42°C) in Kombination mit Radiotherapie (20,8-70Gy, Mittel 44,4).

Tumore: 13/31 CR, 10/31 PR, 8/31NC bei Beurteilung der histologischen Regression.

Patienten: 5-J-ÜL 32% total, die 18 Patienten ohne Fernmetastasen 48%.

Toxizität: Hautulzera bei 2 Patienten, davon 1 mit Notwendigkeit plastischer Chirurgie.

Die Autoren postulieren klinischen Benefit für Patienten mit lokal fortgeschrittenen bzw. rezidierten Tumoren. Beurteilung: Nicht kontrollierte kleine, vermutlich retrospektive, Serie. Allenfalls zur Hypothesengenerierung für weitere Studien, nicht jedoch als Wirksamkeitsbeleg zu verwerten.

**Issels RD, Mittermuller J, Gerl A, Simon W, Ortmaier A, Denzlinger C, Sauer H, Wilmanns W.**

Improvement of local control by regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy (ifosfamide plus etoposide) in advanced sarcomas: updated report on 65 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117 (Suppl 4): S141-7

65 Patienten mit tiefen Sarkomen (davon 43 STS) erhielten RHT+Chemotherapie (Ifosfamid plus Etoposid). 62% waren bereits mit diesen Substanzen vorbehandelt. Nur 12% wurden primär behandelt.

RHT mit 42°C über 60min., Chemotherapiebeginn nach 30min..

Response (CR + PR + „favourable histological response“) 34%.

CR-Patienten nach 15,6 Monaten noch krankheitsfrei und am Leben.

8/12 PR/FHR-Patienten stabil, 3 Tod an Progress, eine andere Todesursache.

Die Autoren sehen in diesen Daten Unterstützung für das Potential von Ifosfamid + Etoposid. Beurteilung: Hinsichtlich des Outcome nicht gut ausgewertete frühe Studie. Durch weitere bessere Studien derselben Gruppe überholt.

**Issels RD.**

Weichteiltumoren: Indikation und Ergebnisse der Hyperthermie. *Soft tissue tumors: indications and results of hyperthermia. Chirurg* 1993; 64 (6): 461-7

Es wird die RHT-91-Studie berichtet: 33 Patienten, davon 23 vorbehandelt, 15 Lokalrezidive. Alle Patienten vor RHT nicht ohne Verstümmelung bzw. Funktionsverlust resektabel. 12 verschiedene Histologien, überwiegend (19/33) Grad III. Präoperative Regionale Hyperthermie + Chemotherapie (Ifosfamid,

Etoposid+Doxorubicin). Hyperthermie 60min >42°C, Beginn der simultanen Chemotherapie bei 41°C, Zeit zählt erst ab 42°C. Kontrolle mit Temperatursonden, deren Lage CT-kontrolliert wurde. 80% erreichten das Temperaturziel.

302 RHT bei 33 Patienten = 1,75 pro Zyklus, Range 2-6 Zyklen, Durchschnitt 4. Ansprechen bei 15/33 Patienten (2CR + 13 PR), 12 NC, 6 PD. 27 Resektionen, davon 24 nicht verstümmelnd (10 R0, 8 R1, 6 R2). 3 Amputationen. 11 Lokalrezidive im Verlauf, davon 3 mit simultanen Lungenmetastasen. 2 Isolierte Lungenmetastasen.

Die Autoren führen daher die Studie als multizentrische Phase-II-Studie (RHT-93) fort.

Beurteilung: Gut angelegte Phase I/II-Studie, die Anlass für die multizentrische Prüfung des Konzeptes in Phase II gab.

**Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C, Falk MH, Kurze V, Sauer H, Aydemir U, Hiddemann W.**

Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37 (13): 1599-608

Dies sind die kompletten Langzeitdaten des RHT-91-Protokolls (Issels 1993b). Therapie siehe dort. Es werden jetzt 59 Patienten berichtet. 28 hatten Extremitätentumore, 31 proximale Tumore. Vorbehandlungen: OP 23, OP + RT 15, keine 21.

Primärbehandlung 31, Rezidiv 28, median 4 präoperative RHT-EIA-Zyklen, 39 Patienten erhielten zusätzlich postoperative RHT-EI, median 4 Zyklen.

28 Grad-IV-Toxizitäten, davon 22 Leukopenie, 2 Infektion, 2 Nephrotoxizität, 2 Neurotoxizität. 52 Patienten für radiologischen Response evaluierbar.

CR+PR 17%, MR 25%. SD 33%, PD 25%.

49/59 operiert, 9 Amputationen, 37 R0/R1-Resektionen, 12 R2-Resektionen, 10 keine OP.

Nach R0/R1-Resektion 19/36 Lokalrezidive, Lokal-Failure-Free-Survival 5 Jahre 40%, Distant-Metastasis-Free-Survival 5 Jahre 50%, Event-Free-Survival 5 Jahre 29%, Overall Survival 5 Jahre 49%, Medianes Gesamtüberleben 52 Monate. Responder leben signifikant länger (54% vs. 20%). Extremitäten 5-J-OS 53%, proximal 45%.

Beurteilung: Wichtiger Langzeitbericht der RHT91-Studie. Bestätigt die dauerhafte Lokalkontrolle, aber auch die verbesserungsfähigen EFS-Daten des Konzeptes. Folgestudien laufen.

**Kettelhack C, Kraus T, Hupp T, Manner M, Schlag P.**

Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16 (4): 370-5

Studie von 1982–1989 102 Patienten mit isolierter Extremitätenperfusion, davon 93 wegen Melanom und 9 wegen STS. 5 der neun Patienten erhielten Melphalan+Doxorubicin, der Rest nur Melphalan. Das Kollektiv ist ein Teil des unter Schlag 1993 berichteten Kollektivs, deswegen keine separate Beschreibung.

**Leopold KA, Dewhirst M.**

Relationships among tumor temperature, treatment time, and histopathological outcome using preoperative hyperthermia with radiation in soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (5): 989-98

Thermometriestudie. 44 Patienten von 9/84 bis 9/90 mit Stadium IIA-IIB-STS wurden randomisiert behandelt (1 oder 2 Hyperthermien/Woche über 5 Wochen). Oberflächliche Tumore erhielten Mikrowellen, tiefe Tumore Mikrowellen-Array oder Ultraschall. Die Behandlung dauerte 60 Minuten ab 42°C. Die Autoren analysieren den Zusammenhang zwischen differenziert gemessener Temperatur-Zeit-Verteilung und Ansprechen und geben Empfehlungen für zukünftige Thermometrie. Insbesondere sollen T<sub>min</sub> und T<sub>max</sub> durch T<sub>10</sub>, T<sub>50</sub> und T<sub>90</sub> ergänzt bzw. ersetzt werden und Deskriptoren auf der Basis sowohl der Frequenzverteilung intratumoraler Hyperthermie als auch der Behandlungszeit entwickelt und klinisch evaluiert werden. Beurteilung: Gute methodische Arbeit. Kein unmittelbarer Beitrag zur Beurteilung der Wirksamkeit der Hyperthermie.

**Lev-Chelouche D.**

Multifocal soft tissue sarcoma: Limb salvage following hyperthermic isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor and melphalan. *J Surg Oncol* 1999; 70 (3): 185-9

Prospektive monozentrische Studie 12/92 – 6/97 an 53 Patienten, von denen hier 13 als multifokale STS gesondert berichtet werden. Alle Patienten histologisch high-grade-STS. 12 Rezidive, eine Primärbehandlung. Hypertherme isolierte Extremitätenperfusion (39-40°C) über 90min. mit Melphalan und TNF-alpha. Ansprechen 12/13 Patienten, 38% CR, 54% PR. 1 SD wurde amputiert. 38% Lokalrezidive, aber keine weiteren Amputationen.

Die Autoren schließen, dass trotz der für eine definitive Auswertung zu kleinen Zahl an Patienten die Extremitätenperfusion für Patienten mit multifokalen Rezidiven von STS Extremitätenerhalt und Palliation verspricht. Beurteilung: Effektiv kleine prospektive Phase I/II-Serie. Erlaubt die Rechtfertigung weiterer Studien, nicht jedoch definitive Aussagen über den Stellenwert des Verfahrens.

**Makihata E, Kuroda M, Kawai A, Ozaki T, Sugihara S, Inoue H, Joja I, Asaumi J, Kawasaki S, Hiraki Y.**

Preoperative multidisciplinary treatment with hyperthermia for soft tissue sarcoma. *Acta Med Okayama* 1997; 51 (2): 93-9

Prospektive monozentrische Studie mit 14 Patienten 11/90 bis 4/95. STS der Extremitäten (13/14), 1 Patient des Stamms. 6 verschiedene Histologien, davon 5 MFH und 3 Synovialzellsarkome. 11 Patienten im Stadium III erhielten Thermo-Chemo-Radiotherapie mit Adriamycin, Ifosfamid und Dacarbazin,



Hyperthermie 2x wöchentlich 60 min. (4–14 Sitzungen, im Mittel 8,4; BSD-1000 bzw. HEH-500C) +30–40Gy. Bestrahlung über 4 Wochen. 3 Patienten im Stadium < III erhielten Thermo-Radio- bzw. Thermo-Chemotherapie. Alle Patienten wurden anschließend reseziert, Extremitätenerhalt gelang bei 12/13 Patienten. 10 von 14 Tumoren waren um mind. 50% reduziert bzw. erschienen radiologisch weniger dicht (im CT). Die histologische Nekroserate war 78%. Lange Zeit >42°C schien signifikant mit höherer Nekroserate verknüpft. Kumulative 3-Jahres-Überlebensrate 64%, 3 Todesfälle, 4 Fernmetastasen. Keine Lokalrezidive.

Die Autoren schließen, dass es gerechtfertigt erscheint, dieses Konzept in einer multizentrischen Phase-III-Studie zu prüfen. Beurteilung: Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

Insgesamt einarmige nicht kontrollierte Pilotstudie, die die Machbarkeit des Konzeptes belegt. Die Wirksamkeit rechtfertigt es, Phase-III-Studien zu initiieren.

**Nagata Y, Mitsumori M, Okajima K, Mizowaki T, Fujiwara K, Sasai K, Nishimura Y, Hiraoka M, Abe M, Shimizu K, Kotoura Y.**

Transcatheter arterial embolization for malignant osseous and soft tissue sarcomas. II. Clinical results. Cardiovasc Intervent Radiol 1998; 21 (3): 208-13

10 Patienten mit Katheterembolisation von Osteo- und Weichteilsarkomen.

Zytostatikum: Doxorubicin für Primärtumore und Cisplatin für Rezidive.

56% „decrease in tumor size“ ohne Definition des Begriffes, unserer Beurteilung nach nicht mit PR zu verwechseln. Eine Glutealmuskelnekrose, eine transiente Sensibilitätsstörung. Schmerz unmittelbar nach Therapie gesteigert, aber bei 30/38 Patienten Schmerzkontrolle erreicht. 1-J-ÜL 38%, medianes Überleben 18 Monate. Die Autoren schließen, dass das Verfahren möglicherweise eine effektive Schmerztherapie und Lokalthherapie bei bösartigen Knochen- und Weichgewebstumoren sein kann. Beurteilung: Massive Überinterpretation präliminärer Daten. Es handelt sich um Phase-I-Daten.

**Nakano H.**

The efficacy of hyperthermia combined with radiation therapy for high-grade soft tissue sarcoma. Anticancer Research 1998; 18 (2B): 1319-23

13 Patienten mit STS der Extremitäten erhielten lokale Hyperthermie für 1 Stunde (8-10 Kurse) + Radiotherapie (40-60Gy). 5 erhielten zusätzlich Chemotherapie präoperativ, 7 erhielten postoperative Chemotherapie. 12/13 konnten extremitätenerhaltend behandelt werden. Keine Lokalrezidive. 5-Jahres-Überleben 40%, Krankheitsfreies 5-J-ÜL 30%

Die Autoren erachten die Ergebnisse als suggestiv für den Wert des Verfahrens bei der Extremitätenerhaltung. Beurteilung: Kleine Phase-I/II-Serie. Randomisierte Studie nötig.

**Olieman AF, Pras E, Van Ginkel RJ, Molenaar WM, Schraffordt Koops H.**

Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (4): 807-14

Neun Patienten, davon 3 mit lokalen und 6 mit Fernmetastasen, erhielten im Zeitraum 1991 bis 1997 eine palliative isolierte Extremitätenperfusion mit TNF-alpha und Melphalan. Es wurde 90min. bei milder Hyperthermie (39–40°C) perfundiert. 8/9 Patienten konnten extremitätenerhaltend behandelt werden. 6 Tumore wurden reseziert, 2 entwickelten postoperativ Lokalrezidive. 7/9 Patienten starben im Beobachtungszeitraum, davon 6 an Metastasen.

Die Autoren machen keine Angaben zur Einordnung ihrer Ergebnisse bezüglich eines Therapiestandards.

Beurteilung: Kleine nicht kontrollierte aber prospektive Studie mit sehr langsamer Rekrutierung. Ergebnisse lassen nicht einmal einen Schluss über die Machbarkeit einer Phase-III-Studie zu, die von den Autoren denn auch nicht gefordert wird.

**Olieman AF, Pras E, Van Ginkel RJ, Molenaar WM, Schraffordt Koops H.**

Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (4): 807-14

Studien von 1991–1995, 34 Patienten mit lokal fortgeschrittenem STS, überwiegend Grad III, 30 Primärtumore, 4 Rezidive, 5 Lungenmetastasen. Alle HILP(39-40°C für 90 min.) mit TNF-alpha und Melphalan, 15 mit viablem Tumor nach Resektion wurden nachbestrahlt, 19 mit nekrotischem Tumor nicht.

Extremitätenerhalt 85%/34 Monate. Keine Lokalrezidive in der Nachbestrahlungsgruppe (HILP + EBRT), 5 in der HILP-Gruppe. Fernmetastasen aber jeweils 4 Patienten, kein Überlebensunterschied. Die Autoren schließen, dass adjuvante EBRT nach HILP die Lokalkontrolle verbessert und dass die Therapie gut verträglich ist.

Beurteilung: Kleine prospektive nicht kontrollierte Serie überwiegend primär behandelter STS. Gute Lokalkontrolle, aber kein Überlebensvorteil nach zusätzlicher Bestrahlung. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestatten weder Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation.

**Otsuka T.**

Results of surgery and radio-hyperthermo-chemotherapy for patients with soft-tissue sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2001; 6 (5): 253-8

Monozentrische Serie von 44 Patienten mit verschiedenen high-grade-STS der Extremitäten im Zeitraum 1990–1999. Radiotherapie bis 32Gy in 2Gy-Fraktionen, Hyperthermie einmal wöchentlich, insgesamt 5 Sitzungen (8MHz-RF, 42,5°C für 60min.). Intraarterielle Chemotherapie mit Cisplatin und

Pinorubin (Doxorubicin-Derivat) bei der ersten, dritten und fünften Hyperthermie. Nachfolgend systemische Chemotherapie, Operation in Woche 8. Tumorverkleinerung bei 43/44 Patienten. 43/44 Patienten Extremitätenerhalt. Nur ein Lokalrezidiv. Gesamtüberleben und Lokalkontrolle nach 10 Jahren >90%.

Die Autoren schließen optimistisch: „RHC ist gegenwärtig die potenteste klinisch verfügbare und gleichzeitig eine relativ sichere Behandlungsmethode für high-grade STS“. Beurteilung: Dennoch bleibt der Stellenwert randomisiert zu prüfen.

**Plaat BE, Molenaar WM, Mastik MF, Koudstaal J, van den Berg E, Koops HS, Hoekstra HJ.**

Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan in patients with locally advanced soft tissue sarcomas: treatment response and clinical outcome related to changes in proliferation and apoptosis. Clin Cancer Res 1999; 5 (7): 1650-7

Dies ist eine präklinische Arbeit, die Mitoseraten und Proliferationsfraktionen (als MIB1-positive Zellen) auswertet und feststellt, dass bestimmte Relationen zwischen diesen Parametern und der Therapie einerseits sowie der Prognose andererseits bestehen.

Beurteilung: Kein klinischer Stellenwert.

**Prosnitz LR.**

The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45 (4): 941-9

Update von Scully 1994. Therapie siehe dort. Jetzt 97 Patienten mit Grad II/III-STs, primär behandelt. 48/97 am Leben und krankheitsfrei, 44/97 rezidiert, davon 34 verstorben und 10 mit Krankheit am Leben. 3/97 an Therapiefolgen verstorben, 2/97 aus anderer Ursache verstorben.

10-Jahres-Raten für OS, cause-specific survival, RFS 40, 47 und 47%

10-Jahres-Raten Lokalkontrolle: Extremitäten 94%, Stamm 63%.

63/78 Extremitätentumore unter Kontrolle mit Organerhalt

Die Autoren schließen, dass trotz exzellenter Lokalkontrolle für Extremitätentumore und immer noch sehr guter Kontrolle für Tumoren des Körperstammes die Metastasenraten und das Überleben nicht günstig beeinflusst werden. Eine effektivere adjuvante systemische Therapie ist erforderlich.

Beurteilung: Die Schlussfolgerung der Autoren wird geteilt.

**Rossi CR.**

Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antiproliferative perfusion. Cancer 1999; 86 (9): 1742-9

Bericht über 3 konsekutive prospektive Studien (1989-1996) zur extremitätenerhaltenden Therapie.

Studie A war eine Dosisfindungsstudie für Doxorubicin zur Extremitätenperfusion, Studie B eine Phase-II-Studie über die Hypertherme Antiblastische Perfusion („HAP“), Studie C eine Dosisfindungsstudie bezüglich Doxorubicin + TNF.

Die Patienten hatten sowohl lokale Primärtumore als auch Lokalrezidive, mit oder ohne Metastasen. Die Histologien waren verschieden, überwiegend Leiomyosarkome, MFH und periphere Nervenscheidentumore. Hyperthermie war Bestandteil aller 3 Protokolle. In Studie A (18 Patienten) wurde 60min. bei 40,5 bis 41,7°C perfundiert, dito in Studie B (29 Patienten, 40,5 bis 42,0°C) und Studie C (20 Patienten, 40,5 bis 41,8°C).

Die Daten werden teils kumulativ, teils vergleichend zwischen den Studien berichtet. Dabei konnte ein Extremitätenerhalt bei 60/65 Patienten erzielt werden, wobei alle 20 Patienten der Gruppe C präoperativ als Amputationskandidaten eingestuft wurden. Die Rate der Lokalrezidive sank von Studie A (50%) über Studie B (41%) auf 9% in Studie C. Die Lokaltoxizität betrug Grad I-II bei 37, III bei 16 und IV bei 8 Patienten, eine systemische Grad-IV-Toxizität (Dialysepflichtiges Nierenversagen). Die Überlebensraten zeigen einen Trend hin zu besseren Überlebensraten bei den späteren Studien.

Die Autoren empfehlen die Durchführung randomisierter Studien zur Überprüfung der Hypothese, dass HAP + Doxorubicin + TNF-alpha die überlegene neoadjuvante Therapie bei STS der Extremitäten darstellt.

Beurteilung: Serie von nur locker zusammenhängenden nicht kontrollierten Phase I/II-Studien. Die letzte Studie mit den besten Ergebnissen rechtfertigt die Überprüfung in einer randomisierten Studie.

#### **Schlag PM.**

Weichteilsarkome: Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion. Technik und Indikationen. Soft tissue sarcoma: isolated hyperthermic extremity perfusion. Technique and indications. Chirurg 1993; 64 (6): 455-60

Es handelt sich um einen Reviewartikel mit Darstellung von 18 eigenen Patienten, die Melphalan, Cisplatin und teils Doxorubicin erhielten. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 94% angegeben, die Lokalrezidivrate betrug 7/18, wobei 4 der 7 Rezidive bei Amputationsverweigerern auftraten, die nur aufgrund dessen eine Extremitätenperfusion erhielten. Geringe Komplikationsrate, keine systemischen Toxizitäten.

Die Autoren urteilen: „Um den Stellenwert der hyperthermen Perfusion in der Behandlung der Weichteilsarkome deutlicher zu definieren, sind unbedingt weitere sorgfältige Untersuchungen erforderlich.“ Beurteilung: der Auffassung der Autoren kann sich vollinhaltlich angeschlossen werden

#### **Schwarzbach M.**

Ergebnisse der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion bei Weichteilsarkomen im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes [Results of isolated hyperthermic extremity perfusion in soft tissue sarcomas within the scope of a multimodality treatment concept]. Chirurg 1996; 67 (12): 1237-43

Retrospektive Fallserie mit 22 Patienten, kein erkennbares prospektives Design. Langer Rekrutierungszeitraum (1/1982–12/1995). Isolierte Extremitätenperfusion mit Cisplatin, Melphalan und Adriamycin. Zusätzlich viermal intraoperative und fünfmal perkutane Radiatio. Auswertung teils nach Tumoren (25 bei 22 Patienten). 5-Jahres-Überleben 81%, krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben 34%.

Die Autoren beurteilen besonders aufgrund der enttäuschenden hohen Lokalrezidivrate das Verfahren kritisch und sehen eine Option nur bei Fällen einer sicher erzielbaren R0-Resektion. Beurteilung: Retrospektive Fallserie mit niedriger Rekrutierungsfrequenz. Schlechte Lokalkontrollraten lassen auch die Autoren das Verfahren kritisch bewerten.

**Scully SP, Oleson JR, Leopold KA, Samulski TV, Dodge R, Harrelson JM.**

Clinical outcome after neoadjuvant thermoradiotherapy in high grade soft tissue sarcomas.  
J Surg Oncol 1994; 57 (3): 143-51

1984 bis 1990 wurden 74 Patienten mit tiefen High-Grade-STS des Stammes und der Extremitäten monozentrisch behandelt. 44 davon konnten in das präoperative Protokoll eingeschlossen werden, alle im Stadium II. MFH 41%, Liposarkom 33%.

Radiotherapie 50,4Gy in Fraktionen von 1,8 bis 2Gy, Hyperthermie 30–60 Minuten nach Bestrahlung (Mikrowelle, Ultraschall und RF) für 60min. nach Erreichen von 42°C; 1 bis 10 Kurse. OP nach 4–6 Wochen.

R0-Resektionen bei 40/44 Patienten, R1 2/44, 2 nicht resektabel. Nur ein Lokalrezidiv.

3-Jahres-ÜL 72%, krankheitsfreies 3-J-ÜL 58%.

Die Autoren urteilen, dass trotz exzellenter Lokalrezidivraten das Gesamtüberleben nicht besser als nach adjuvanter Bestrahlung ist und fordern Bemühungen hinsichtlich der Erkennung und Behandlung okkult systemischer Erkrankung. Beurteilung: Exzellente Studie aufgrund des prospektiven Designs, des homogenen Kollektivs und der guten Ergebnisse. Gleichzeitig werden die Ergebnisse korrekt als lokal sehr gut, aber systemisch nicht überlegen bewertet. Eine Einstufung als überlegen wirksam fordern auch die Autoren nicht.

**Suk KS, Shin KH, Hahn SB.**

Limb salvage using original low heat-treated tumor-bearing bone. Clin Orthop 2002; (397):  
385-93

Die retrospektive Fallserie beschäftigt sich mit dem Konzept der Reimplantation hitzesterilisierten autologen Knochens bei Tumorbefall.

6 Patienten mit Tumoren des proximalen Humerus und 6 Patienten mit Tumoren des proximalen Femur wurden untersucht. Es wurde nach präoperativer Chemotherapie der tumortragende Teil des Knochens reseziert und für 30 Minuten auf 65 Grad erwärmt, anschließend reimplantiert. 11/12 Knochen wuchsen wieder mit dem verbliebenen Knochen zusammen, die

langfristigen funktionellen Ergebnisse waren 77% (Femur) bzw. 57% (Humerus) zufrieden stellend. Die Autoren schließen, dass der so behandelte Knochen die Notwendigkeit allogenen Knochens reduzieren kann.

Beurteilung: Die Studie ist primär chirurgisch-technisch und nicht onkologisch ausgerichtet. Keine Eignung zum Wirksamkeitsnachweis des Konzeptes.

**Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Krych, Baumert J, Lindner LH, Baur A, Hiddemann W, Issels RD.**

Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002; 20 (14): 3156-64

58 Patienten mit viszeralen/retroperitonealen Hochrisiko-STS, 1991–1997. Prospektive Studie mit neoadjuvanter Chemotherapie (Etoposid, Ifosfamid, Doxorubicin) + regionaler Hyperthermie (BSD2000). Objektive Response-Rate 13%+20% minor response. Pathologische Response-Rate 42%. 5-Jahres-Raten für Lokalkontrolle, Metastasenfreiheit, event-free-survival und Gesamtüberleben: 25%, 51%, 20% und 32%.

Zwischen Responder und Nonresponder signifikante Unterschiede in der erreichten Temperatur zuungunsten der Nonresponder. Ansprechen auf Therapie war hochsignifikant mit Überlebensvorteil verbunden: Local-Failure-Free-Survival der Responder 59%, Nonresponder 0%, Gesamtüberleben 60% vs. 10%.

Die Autoren schließen (zu Recht), dass der Überlebensvorteil der Ansprecher stark für einen Stellenwert des Verfahrens spricht, den sie aber (ebenfalls zu Recht) in einer randomisierten Phase-III-Studie geprüft sehen wollen.

### **Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche**

#### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

#### **Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurden drei aktuelle Studien einer Kurzauswertung zugeführt.

**Di Filippo F, Garinei R, Anza M, Cavaliere F, Giannarelli D, Cagol PP, Rossi CR, Santinami M, Deraco M, Botti C, Perri P, Di Filippo S, Piarulli L, Bruno P.**

Doxorubicin in Isolation Limb Perfusion in the Treatment of Advanced Limb Soft Tissue Sarcoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (4Suppl): 81-7.

Di Filippo et al (2003) berichten über prospektive Phase-I- und II-Studien, in die 106 Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen der Extremitäten eingeschlossen wurden. 71 hatten einen Primärtumor, 25 einen Lokalrezidiv, 7 Metastasen sowie 3 Lokalrezidive und gleichzeitig Metastasen. 90 Patienten hatten Weichteilsarkome der unteren und 16 der oberen Extremitäten. Als Hyperthermieverfahren wurde die „Hyperthermic Antiblasic Perfusion“ (HAP) als isolierte Extremitätenperfusion (39-42°C) durchgeführt, es schloss sich eine Intensivüberwachung von mind. 24 Stunden an. Die Patienten wurden in 3

voneinander unabhängigen Studien behandelt. Studie A war eine Dosisfindungsstudie zur Evaluierung der maximal tolerablen Dosis von Doxorubicin bei HAP. Studie B wurde zur Wirksamkeitsüberprüfung der in Studie A ermittelten maximal tolerablen Dosierung von Doxorubicin durchgeführt. Studie C war ebenfalls eine Dosisfindungsstudie und sollte die maximal tolerable TNF- $\alpha$ -Dosis zusätzlich zur Applikation von Doxorubicin und HAP untersuchen. Primäre Zielparameter der Studie waren die Toxizität und die Wirksamkeit. Die Mortalität lag bei 0%, die lokale Toxizität (erhoben nach den Kriterien von Wieberdink et al) zeigte folgendes Bild: Grad 1 bis 2 bei 55% der Patienten, Grad 3 bei 23% sowie Grad 4 bei 10,3% der Patienten. Die lokale Toxizität war abhängig von der eingesetzten TNF- $\alpha$ -Dosis und der Hyperthermietemperatur. Systemische hämatologische Nebenwirkungen fanden sich bei 11% der Patienten. Bei 5 Patienten der Studie C fand sich eine komplette Remission, die als histologisch gesicherte Nekrose >75% der Tumormasse definiert war. Extremitätenerhaltende Operationen waren in der Gruppe C bei 77% der Patienten möglich. Die 5-Jahresüberlebenszeiten sind in der Studie C nicht angegeben. Das 5-Jahresüberleben in Studie B lag bei 50%, in Studie A bei 40%. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Verwendung einer optimalen Doxorubicin-Dosis besser ist als die einer suboptimalen. Behandlung mit HAP, Doxorubicin und TNF- $\alpha$  ist sehr effektiv, insbesondere als adjuvante Behandlung zur Operation bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen.

Studienbewertung: Ohne Durchführung einer Randomisierung sind die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien nicht vergleichbar. Zudem fehlen Angaben zu den Gruppengrößen. Die Wertigkeit der HAP ist unklar, da sie in allen Gruppen verwendet wurde bei gleichzeitiger Variation der zusätzlich eingesetzten Therapieverfahren. Das Studiendesign kann eine Wirksamkeit der Hyperthermie nicht nachweisen.

**Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, Pape H, Willers R, Engert J, Harms D, Gobel U.**

An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. *Klin Padiatr* 2003; 215 (6): 303-9.

Wessalowski et al. (2003) berichten über eine prospektive Phase-II-Studie über 9,5 Jahre, in die 39 Patienten mit nicht-testikulären Keimzelltumoren, Weichteil- und Chondrosarkomen eingeschlossen wurden. 12 Patienten hatten Weichteilsarkome. Als Therapieverfahren wurde eine Thermochemotherapie (TCH) durchgeführt, die aus der Applikation von Ifosfamid, Etoposid, Cisplatin mit regionaler Tiefenhyperthermie (42-44°C) bestand. Nach TCH erfolgte eine operative Sanierung, bei Patienten, bei denen eine komplette Resektion nicht möglich war, eine zusätzliche Bestrahlungsbehandlung, sofern sie noch nicht vorbestrahlt waren. Bei 11 von 15 Patienten mit Sarkomen (73,3%) zeigte sich ein Ansprechen (5 Patienten komplette Remission, 6 Patienten partielle Remission). Bei 9 von 15 Patienten war eine nachfolgende Operation möglich. Die Toxizität der Behandlung bestand im wesentlichen in der durch die Chemotherapie bedingten Myelosuppression. 6 von 15 (40%) Patienten waren in einem Follow-Up-Zeitraum von 9 bis 60 Monaten (median 33 Monate)

tumorfrei, 2 von 15 erlitten ein Rezidiv. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die TCH eine effektive Therapiemodalität bei nicht-resektablen soliden Tumoren darstellt. Eine validere Auswertung bezüglich des therapeutischen Stellenwertes der TCH ist aber nur im Rahmen einer Paar-Analyse möglich, die einen Vergleich mit Patienten ohne zusätzliche Hyperthermiebehandlung ermöglichen sollte.

Studienbewertung: Der Stellenwert der Thermochemotherapie ohne Vergleichsgruppe ist nicht beurteilbar. Das Studiendesign kann die Wirksamkeit der Hyperthermie nicht nachweisen.

**Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E, Jager D, Katschinski DM, Knuth A, Vorde S, V, Van Dijk JD, Finet J, Neumann A, Longo W, Bakhshandeh A, Tiggelaar CL, Gillis W, Bailey H, Peters SO, Robins HI.**

A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group trial. Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma. *Oncology* 2003; 64 (4): 312-21.

Westermann et al. (2003) berichten über eine prospektive über 5 ½ Jahre durchgeführte Phase-II-Studie, in die 108 Patienten mit metastasierten Sarkomen eingeschlossen wurden. Zur Bewertung der Toxizität konnten alle Patienten ausgewertet werden, zur Wirksamkeit nur 95 Patienten. Es wurde eine Chemotherapie mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid im Zusammenhang mit einer Ganzkörperhyperthermie (41,8°C) durchgeführt. Die Ansprechraten zeigten folgende Ergebnisse: komplette Remission bei 4 von 95 (4%) der Patienten, partielle Remission bei 23 von 95 (24%) sowie „stable Disease“ bei 31 von 95 (33%) der Patienten. Es fanden sich hauptsächlich systemische Nebenwirkungen bedingt durch die Chemotherapie: Neutropenie bei 79,7% der Patienten und Thrombozytopenie bei 60,6% der Patienten. Die Rate der behandlungsbedingten Todesfälle lag bei 2%. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 393 Tagen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse bisherige Erfahrungen bestätigen und die Möglichkeit, eine große Multicenterstudie zu Hyperthermie durchführen zu können, demonstrieren. Die Ergebnisse dienen als gute Datengrundlage für die Durchführung randomisierter klinischer Studien.

Studienbewertung: Ohne Vergleichsgruppe ist eine Aussage über die Wertigkeit der zusätzlichen Hyperthermie nicht möglich. Das Studiendesign kann die Wirksamkeit nicht nachweisen.

### **Zusammende Bewertung**

Es existiert eine inhomogene Studienlandschaft mit zwei Schwerpunkten:

Extremitätenerhalt insbesondere bei sonstiger Amputationsnotwendigkeit (Isolierte Extremitätenperfusion, lokoregionale Hyperthermie).

Survival bei High-Risk-Patienten mit Tumoren des Stamms, bei denen Operabilität (sonst) nicht besteht oder ein hohes Rückfallrisiko gegeben ist.



Beide Ansätze sind bezüglich der Bewertung der Wirksamkeit und des Nutzens problematisch:

Zu den proximalen Hochrisiko-Weichteilsarkomen laufen aktuelle Studien, derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, aber starke Hinweise auf klinisch relevanten Benefit.

Der Extremitätenerhalt geht nicht mit einer Reduktion der Metastasierung und damit nicht mit einer Verlängerung des Überlebens einher. Studien, die Amputation als randomisierte Kontrollgruppe vergleichend zu solchen Strategien prüfen, sind problematisch.

Die Methodik ist nur an wenigen Zentren verbreitet und nur schlecht standardisiert.

Es handelt sich bei den Perfusionsverfahren wie auch bei der qualitativ hochwertigen Hyperthermiebehandlung um High-Tech-Medizin, die – wie die gesamte Diagnostik und Therapie – an ein Zentrum gebunden sein soll.

Eine ambulante Durchführung erscheint faktisch nicht sinnvoll möglich.

### **Medikamente zur isolierten Extremitätenperfusion**

Für die Indikation „Weichteilsarkom“ ist eine medikamentöse Behandlung zur Weichteilperfusion entwickelt und zugelassen. Die Zulassungsbedingungen des (gentechnisch) hergestellten Medikaments fordern stationäre Bedingungen. Die zur Zulassung führende Studie ist bislang nicht im Volltext veröffentlicht und kann daher methodisch nicht überprüft werden.

Eine gezielte Auswertung zum Effekt der Hyperthermie bei der isolierten Extremitätenperfusion ist nicht möglich, da die Anwendung immer unter hyperthermen Bedingungen durchgeführt wird.

Europäisch ist seit 1998 BEROMUN für nichtresezierbare Weichteilsarkome der Extremitäten in Kombination mit Melphalan über eine isolierte Extremitätenperfusion unter milder Hyperthermie zugelassen:

-zur Vorbereitung auf eine operative Entfernung des Tumors, um eine Amputation zu vermeiden bzw. zu verzögern

-zur palliativen Behandlung

„4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Die isolierte Extremitäten-Perfusion sollte in Spezialkliniken von chirurgischen Teams durchgeführt werden, die Erfahrung in der Behandlung von Extremitätensarkomen haben und mit der ILP-Technik vertraut sind, wobei die Ausstattung zur kontinuierlichen Überwachung der Arzneimittel-Leckage in den Körperkreislauf und eine Intensivstation vorhanden sein müssen. [...]“

Zulassungsstudie: Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al. (1999) Limb salvage by isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced extremity soft tissue sarcomas: results of 270 perfusions in 246 patients. Proc Am Soc Clin Oncol; 11: 497 (Abstr). [nach

unserer Kenntnis und nach den Angaben des Lancet Oncology-Reviews 2003 von Eggermont bisher nicht voll publiziert. Näheres zum EMEA-Beurteilungsverfahren kann den Unterlagen der EMEA entnommen werden. Es erfolgte ein on-site-audit, bei dem 196 der Patienten von externen Gutachtern als sichere Amputationskandidaten bestätigt wurde, auch bei diesen Patienten war der Extremitätenerhalt in der angegebenen Größenordnung. Dies führte zur Zulassung durch die EMEA aufgrund als sicher angenommenen Organerhalts.]

## **HTA-Berichte**

### **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).**

Hyperthermia in conjunction with cancer chemotherapy. Rockville: AHCPR. 1991

Im HTA-Bericht "Hyperthermia in Conjunction with Cancer Chemotherapy" des Office of Health Technology Assessment der Agency for Health Care Policy and Research (Dr. Green, USA 1991) wird die Indikation "Weichteilsarkom" erwähnt. Hier wird keine Empfehlung für die Hyperthermie-Behandlung ausgesprochen, da die klinische Effektivität nicht bewiesen sei.

## **Leitlinien**

In verschiedenen deutschen und einer US-amerikanischen Leitlinie zu Behandlungsverfahren beim Weichteilsarkom aus den Jahren 1996 bzw. 2003 werden Hyperthermie-Behandlungsverfahren z.T. als experimentelle Behandlungsoption erwähnt:

### **Deutschland:**

AWMF-Leitlinien

#### **Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Berufsverband der Ärzte für Orthopädie (BVO) .**

Weichteilsarkome. 2. Auflage 2002, AWMF-Leitlinienregister Nr. 033/035.

#### **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.**

Weichteilsarkome im Kindesalter. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002.

#### **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.**

Strahlentherapie von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. Stand 1999.

Leitlinie Chirurgie/Orthopädie erwähnt die Hyperthermie und die Extremitätenperfusion als „Wertigkeit beider Verfahren bei den verschiedenen Tumorentitäten noch nicht abschließend beurteilbar“.

Die Leitlinie der AG Internistische Onkologie erwähnt Ganzkörper-Hyperthermie als experimentellen Ansatz im metastasierten Stadium

Leitlinie Pädiatrische Onkologie erwähnt die Hyperthermie nicht als Behandlungsoption

Die Leitlinie Radioonkologie erwähnt die Hyperthermie als experimentelle Behandlungsoption bei Rezidiven und im Rahmen von Studien.

**International:****National Cancer Institute.**

Adult Soft Tissue Sarcoma (PDQ®): Treatment. Stand 22.09.2003.

PDQ des NCI zur Therapie des Weichteilsarkoms erwähnt die Hyperthermie nicht (Stand November 2003)

**Stellungnahmen**

Unter den eingegangenen fünf Stellungnahmen wird die Indikation Weichteilsarkom in allen Stellungnahmen erwähnt.

Durch die Stellungnahme der Arbeitsgruppe der LMU München wurden drei Publikationen eingebracht, die die regionale Hyperthermie mit Chemotherapie bei Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen untersuchen (Issels et al., 2001; Wendtner et al., 2001; Wendtner et al. 2002), die in die Beratungen einbezogen wurden.

In der Stellungnahme der IAH aus dem Universitätsklinikum Humboldt-Universität zu Berlin wird die Indikation Weichteilsarkom in beiden beigefügten Übersichtsarbeiten erwähnt.

Die Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Frankfurt bzw. der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) nennt die Indikation Weichteilsarkom bei verschiedenen Behandlungsverfahren (lokoregionale Hyperthermie, lokoregionale Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie – Modellvorhaben § 26 Bundespflegesatzverordnung und Ganzkörperhyperthermie) unter expliziter Nennung von Literatur (u.a. Issels et al., 2001; Prosnitz et al., 1999; Wendtner et al., 2001)

Die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. weist ebenfalls auf die Arbeitsgruppe um Prof. Issels hin.

Die Stellungnahme der Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V. erwähnt die Indikation bei der systemischen Ganzkörper-Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie ohne Angabe von Publikationen.

### **8.19.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Weichteilsarkome**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren bei Weichteilsarkomen**

Der Stellenwert der Hyperthermie bei Weichteilsarkomen ist derzeit im Vergleich zu Standardtherapieverfahren wie Operation, Strahlen- und/oder Chemotherapie, unklar.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender Hyperthermie-Anwendung bei Weichteilsarkomen. Abgesehen von der isolierten Extremitätenperfusion ist die Hyperthermie bisher nicht ausreichend standardisiert. Auch zur Verträglichkeit bzw. Sicherheit der untersuchten Hyperthermieverfahren können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der alleinigen oder begleitenden Hyperthermiebehandlung sind bei Weichteilsarkomen nicht belegt.

Weichteilsarkome der Extremitäten können mit isolierter Perfusion mit Melphalan, TNF-alpha und milder Hyperthermie behandelt werden. Welcher therapeutische Effekt hierbei der Hyperthermie zugeschrieben werden kann, ist nicht geklärt. Das Verfahren ermöglicht bei gleicher Überlebenszeit in etwa 70% einen Erhalt der Extremität im Vergleich zur sonst erforderlichen Amputation. Aufgrund der von der EMEA formulierten arzneimittelrechtlichen Zulassungsbedingungen des TNF-alpha kommt das therapeutische Konzept der Extremitätenperfusion jedoch nicht für eine ambulante Therapie in Betracht, sondern darf nur stationär durch ein erfahrenes Chirurgenteam, u.a. unter Vorhaltung einer Intensivtherapieeinheit, durchgeführt werden.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 8.20 Indikation Zervixkarzinom des Uterus

### 8.20.1 Hintergrund

#### Epidemiologie

##### *Häufigkeit und Inzidenz*

Die Inzidenz für die Bundesrepublik wird auf 21/100.000 geschätzt. Zur Zeit ist von ca. 8 000 Neuerkrankungen und 2 000 Todesfällen jährlich auszugehen (5-6/100000). Das Lifetime Risk beträgt in Mitteleuropa 1,3%. Etwa 40% der invasiven Zervixkarzinome werden im Stadium I diagnostiziert.

Jährlich werden schätzungsweise 40.000 bis 50.000 zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN III) neu diagnostiziert (ca. 80-100/ 100.000 Frauen). Das Verhältnis CIN: Invasivem Karzinom liegt bei mindestens 5:1 - mit steigender Tendenz. 25% der erkrankten Frauen sind jünger als 25 Jahre.

Für invasive Zervixkarzinome liegt das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung bei etwa 50 Jahren, während es für in-situ-Karzinome bei etwa 35 Jahren liegt. Es ist denkbar, dass der Zeitraum von ca. 10-15 Jahren die Latenzzeit von einem präinvasiven zu einem invasiven Karzinom beschreibt. Der Nachweis genitaler HPV-Infektionen (human papilloma virus) hat seinen Gipfel zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr.

In Mitteleuropa und in den USA werden ca. 6% aller jährlichen Karzinomneuerkrankungen bei Frauen und ca. 3% aller malignombedingten Todesfälle durch invasive Zervixkarzinome verursacht. In diesen Ländern steht das Zervixkarzinom an sechster Stelle der Malignome der Frau (nach dem Karzinom der Mamma, des Kolorektum, des Endometrium, der Bronchien und des Ovar). Weltweit nimmt das Zervixkarzinom bei den Neuerkrankungen mit 5-6% aller Karzinome (471.000 Erkrankungen/ Jahr) den zweiten Rang nach dem Mamma-Karzinom ein.

##### *Ätiologie*

Die pathogenetische Rolle der Papillomaviren bei der Entstehung des Zervixkarzinoms gilt heute als gesichert. Das Erkrankungsmuster eines Zervixkarzinoms entspricht dem einer sexuell übertragbaren Erkrankung.

##### *Weitere Risikofaktoren*

Zigarettenrauchen, Vaginalinfektionen, z.B. mit Herpes simplex-Viren oder Chlamydien, oder eine HIV-Infektion sind potenzielle Kofaktoren bei der Tumorentstehung bzw. Promotion. Weitere Risikofaktoren sind frühe Kohabitarche (<15 Jahre), Anzahl der Sexualpartner, Multiparität, mangelnde Sexualhygiene des Mannes, niedriger sozioökonomischer Status und allgemeine Immunsuppression (Status nach Transplantation).

Überzeugende Hinweise für eine familiäre Häufung von Zervixkarzinomen gibt es bis heute nicht.

## Histopathologie

### *Prä-maligne Veränderungen*

Prä-neoplastische Läsionen der Zervix entstehen am endozervikalen Übergang, wo das Plattenepithel der Vagina und der Portio vaginalis auf das Zylinderepithel der Endozervix trifft (Transformationszone). Präkanzeröse Läsionen werden heute als "zervikale intraepitheliale Neoplasien" (CIN) klassifiziert. Je nach Grad der Aufhebung der Schichten, dem Vorkommen atypischer Zellen und der Anzahl der Mitosen unterscheidet man Gruppe I bis III.

### *Invasive Karzinome*

Etwa 80% der invasiven Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome. Bei diesen unterscheidet man verhornende und nicht verhornende (häufiger) sowie groß- und kleinzellige Formen. Der Anteil der Adenokarzinome (11%) und adenosquamösen Karzinome (ca. 3%) ist in den letzten Jahren angestiegen. Sie werden wie die Plattenepithelkarzinome behandelt. Sehr selten finden sich Sarkome und maligne Lymphome der Zervix, entweder als Primärtumoren oder Metastasen.

Der Differenzierungsgrad spielt als Prognoseparameter sowohl des Plattenepithel- als auch des Adenokarzinoms keine besondere Rolle. Keines der verschiedenen Gradingssysteme hat sich in multivariaten Analysen als ein unabhängiger Prognosefaktor erwiesen.

## Stadieneinteilung

Die Klassifikation der FIGO ist allgemein akzeptiert. Daneben wird die TNM-Klassifikation benutzt

Tabelle 58 Kurzfassung der Tumorklassifikation nach TNM und FIGO (1)

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Definition</b>
Tis	0	Carcinoma in situ, keine Stromainvasion
T1	I	Begrenzt auf Uterus
T1a	IA	Diagnose nur durch Mikroskopie
T1a1	IA1	
T1a2	IA2	Tiefe $\leq$ 3mm, horizontale Ausbreitung 7mm
T1b	IB	Tiefe > 3-5mm, horizontale Ausbreitung 7mm
T1b1	IB1	Klinisch sichtbar/ nur mikroskopisch diagnostiziert/ größer als T1a2
T1b2	IB2	

		≤ 4cm
		> 4cm
T2	II	Ausdehnung jenseits des Uterus, aber nicht zur Beckenwand und nicht zum unteren Vaginaldrittel
T2a	IIA	Parametrium frei
T2b	IIB	Parametrium befallen
T3	III	Ausdehnung zu unterem Vaginaldrittel/ Beckenwand/ Hydronephrose
T3a		
T3b	IIIA	Unteres Vaginaldrittel
	IIIB	Beckenwand/ Hydronephrose

Zervixkarzinome sind durch eine lange präklinische Phase gekennzeichnet. 15-30% der Neoplasien im Stadium CIN III gehen innerhalb von 10-15 Jahren in ein invasives Karzinom über. Nur etwa 20% aller Patientinnen mit invasiven Karzinom sind symptomfrei.

Der Befall pelviner Lymphknoten beträgt im Stadium I 15%, im Stadium II 30% und in den Stadien III und IV 45-50%. Der Befall paraaortaler Lymphknoten beträgt in diesen Stadien 7 bzw. 16 bzw. 35-40%.

#### *Oberflächenkarzinom (Mikrokarzinom):*

Typischerweise entwickelt sich ein invasives Karzinom aus einer CIN. Der invasive Prozess beginnt mit dem Durchbrechen der Basalmembran und dem Einwachsen der Tumorzellen in das zervikale Stroma. Als Oberflächenkarzinome werden kleinste Tumoren definiert, bei denen eine Oberflächenausdehnung von maximal 7mm und eine Invasionstiefe von 5mm nicht überschritten werden.

#### *Invasives Karzinom:*

Es kann sich als oberflächliches Ulkus der Ektozervix, als exophytischer Tumor und als überwiegend endozervikal wachsender Tumor manifestieren. Die weitere Ausbreitung erfolgt entweder in das obere Vaginalgewölbe und/oder in das angrenzende Parakolpium/Parametrium. Im weiteren Verlauf ist ein infiltrierendes Wachstum in die Blase, das Rektum oder beides nicht ungewöhnlich. In Abhängigkeit vom Tumorstadium werden regionäre Lymphknoten befallen. Bei hämatogener Ausbreitung sind die häufigsten Metastasenlokalisationen Lunge, Mediastinum, supraclavikuläre Lymphknoten, Knochen und Leber.

## Klinische Symptomatik

*Erstsymptome:* Anhaltender, sero-sanguinolenter (übelriechender) vaginaler Ausfluss; abnorme vaginale Blutung (Metrorrhagie), postkoitale Spottings.

*Bei fortgeschrittener Erkrankung:* lumbosakrale Schmerzen, Schmerzen in der Glutealregion, Flankenschmerz (Hydronephrose).

*seltener:* Miktions- oder Defäkationsbeschwerden (Hämaturie, Tenesmen, rektale Blutung); Beinschwellung. Eine tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose oder ein Lymphödem sind Erstsymptome einer weitfortgeschrittenen Tumorausdehnung.

## Diagnostik

*Früherkennung:*

Die präinvasiven Erkrankungsphasen (CIN) sind asymptomatisch, können aber leicht und sicher durch einen zytologischen Abstrich erkannt werden.

*Diagnostik bei symptomatischen Patientinnen:*

Nach Anamneseerhebung und allgemeiner klinischer Untersuchung sind die gynäkologische Inspektion und Palpation der wichtigste Schritt zur Diagnosesicherung und Stadienklassifizierung. Bei erschwerten Bedingungen sollte die Untersuchung in Narkose erfolgen, mit Inspektion, Kolposkopie, Gewebegewinnung durch Biopsie oder Kürettage und rektovaginaler Palpation zur Festlegung der Tumorausdehnung im Becken. Bei zytologisch suspektem Befund, aber fehlendem Hinweis auf einen makroskopisch erkennbaren Tumor ist eine Konisation mit Aufarbeitung des Konus in Stufenschnitten zur weiteren Abklärung indiziert.

*Apparative Diagnostik:*

Obligat: Thorax-Röntgen, i.v. Pyelogramm, Zysto-/Rektoskopie (Stadium IIb-IVa), Kolonkontrasteinlauf (Stadium IIb-IV). Fakultativ: Sonographie zur Beurteilung des Nierenabflusses, für die Beurteilung der pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten stehen zur Verfügung: bipedale Lymphographie, Ultraschall, CT, MRI.

*Invasive diagnostische Eingriffe:*

Knippsbiopsie, Probeexzision, Zervixkürettage, Konisation, Bröckelentnahme bei makroskopisch bereits erkennbarem Karzinom; bei V.a. positive Lymphknoten paraaortal eventuell gesteuerte Feinnadelpunktion.

## Therapieoptionen

*Operative Therapie*

Die Therapie erfolgt adaptiert an die FIGO-Stadien:

FIGO-Stadium I A: Einfache Hysterektomie (vaginal/abdominal oder Konisation) (z.B. dringender Kinderwunsch, niedriges Rezidivrisiko).



FIGO-Stadien I B-II B: Radikale Hysterektomie mit pelviner, ggf. paraaortaler Lymphonodektomie.

Bei dieser Vorgehensweise liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei 80-90% (I B 1 und 2) bzw. 70-80% (II a).

In den FIGO-Stadien III A/B ist ein individuelles Vorgehen erforderlich. Zur Stadieneinteilung kann eine explorative Laparotomie erforderlich sein.

FIGO-Stadien IV A und B: Vordere und/oder hintere Exenteration, Lymphonodektomie, unter Umständen palliative chirurgische Maßnahmen.

Die *radikale Hysterektomie* umfaßt die Entfernung von Uterus, oberem Scheidenanteil (ausreichenden Sicherheitsabstand im Gesunden) mit parakolpalem Gewebe und Parametrien. Unabhängig vom histologischen Befund bedarf die Adnexektomie in der Prämenopause einer speziellen Indikation. Im den Stadien I B 1 und I B 2 sowie II A werden 5- Jahres-Heilungsraten von 60-70% erreicht. Paraaortale Lymphknoten sind im Stadium II A in 8-17%, im Stadium II B in 14-29% befallen.

Die OP-Mortalität beträgt 0,7-1,4%, die postoperative Morbidität bis zu 80%. Für urogynäkologische Komplikationen nach erweiterter abdominaler Hysterektomie sind mechanische Faktoren verantwortlich (Blasenverletzung, Hämatombildung, Ödem, Narbenbildungen). An Komplikationen sind insbesondere gestörte Blaseninnervation durch Verletzung des Plexus und Harnfistelbildung in 1,4 - 4,4% zu erwähnen.

#### *Strahlentherapie*

Das Zervixkarzinom spricht in der Regel gut auf eine Strahlentherapie an. Die Behandlungsergebnisse sind vergleichbar mit denen einer Operation.

#### Primäre Strahlentherapie:

Kontraindikationen für eine chirurgische Primärtherapie in den Stadien IB–IIA oder für inoperable Patientinnen der Stadien IIB–IVA. Meist werden intrakavitäre Kontaktbestrahlung (Brachytherapie) und externe Bestrahlung kombiniert.

#### *Nachteile einer primären Strahlentherapie:*

- geringere Möglichkeiten zur Individualisierung der Therapiestrategie;
- keine exakten Informationen über die Ausdehnung des Tumors, inklusive des Nodalstatus;
- weitere Risikofaktoren (Lymphhämangiosis) unbekannt;
- unsicherer klinischer Untersuchungsbefund;
- chirurgisch-histologisches Staging auch durch moderne Bildgebung nicht zu ersetzen;

- bei erneuter Radiatio wegen inoperablem Rezidiv Gefahr radiogener Komplikationen.

#### Postoperative Strahlentherapie (adjuvant)

Eine postoperative Beckenbestrahlung nach radikaler Operation wird bei klinisch und/oder pathohistologisch ungünstigen Prognosekriterien diskutiert. Ob dadurch die Heilungsraten verbessert werden können, ist jedoch nicht durch prospektiv randomisierte Studien gesichert. Zwar werden durch eine Bestrahlung des Beckens lokoregionäre Rezidive vermindert, der Anteil an späteren Fernmetastasen ist gegenüber nicht bestrahlten Patientinnen jedoch eher höher. Die 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen in den Stadien I B/II A mit positivem LK-Befund nach Primäroperation schwanken mit und ohne postoperative Nachbestrahlung zwischen 40-60%.

Mögliche Indikationen einer postoperativen Nachbestrahlung sind u.a.:

- großer Primärtumor (>4cm),
- pelvine und/oder paraaortale Lymphknotenmetastasen,
- positive Abtragungsränder des Operationspräparates,
- tiefe Stromainvasion des Tumors im Bereich der Zervix und
- nachgewiesene Lymphangiosis carcinomatosa.

#### Präoperative Strahlentherapie

Die Vorbestrahlung vor einer radikalen (Wertheim-)Operation hat nicht zu der erhofften Verbesserung der Therapieergebnisse geführt. Vielmehr müssen erhöhte therapiebedingte Komplikationsraten bei Kombination beider Behandlungsmodalitäten in Kauf genommen werden.

Verfahren der Strahlentherapie:

#### Afterloading-Kontakttherapie

In Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung mit 40-50Gy mit individueller Ausblendung von Blase und Rektum. *Instrumentarium*: Gebogener intrazervikaler Stift oder flexible Sonde (Armierung über Vaginalzylinder oder Plastikhülse) und Ringapplikatoren (Radiatio intrazervikal und äußerer Muttermund).

*Bestrahlungsbereich*:

Tumor auf die Zervix begrenzt: Kontakttherapie auch des kranialen Scheidenabschnittes;

Scheidengrenze erreicht: Ausdehnung der Kontakttherapie auf die gesamte Scheidenslänge;

*Tumorizides Zielvolumen*: Uteruswand bis zur Serosa oder bis Punkt A (je 2 cm lateral und kranial des Zentrums des äußeren Muttermundes).

*Durchführung*: Wöchentlich 6-7,5Gy auf Punkt A; Hyperfraktionierung: 2x pro Woche je 3,0Gy.

### *Dosierung:*

A: Mono-Brachytherapie: Bei kleinen Tumoren je nach Applikationstechnik 6-12 Applikationen von insgesamt ca. 30Gy;

B: Kombination mit Perkutantherapie: 60-80Gy im Punkt A oder auf der Serosa.

Cave: Überdosierung in Beckenmitte, daher zentrale Ausblockierung.

### Perkutane Bestrahlung

Sie tritt u.U. bei großen Tumoren (T3/T4) gegenüber der intrakavitären in Vordergrund. Durch spezielle Technik können besonders hohe Strahlendosen appliziert werden. Folgende *Techniken* kommen zum Einsatz: 4-Feldertechnik, operierende Stehfelder, biaxiale, bisegmentale Pendelbestrahlung, ggf. Kombinationen der verschiedenen Techniken.

### Stellung der Strahlentherapie:

Die Chirurgie hat Vorrang bei operablen Fällen, weil die Lebensqualität oft besser ist, die Ausdehnung des Tumors nur durch Operation feststellbar ist und postoperativ individuell risikoadaptierte adjuvante Maßnahmen eingeleitet werden können.

Eine primäre Radiatio ist eine Alternative zur Operation bei schweren internistischen Erkrankungen, Inoperabilität aufgrund der Tumorausbreitung und Ablehnung einer Operation.

### Kombinierte Strahlentherapie:

Kombination von intrakavitärer Kontaktbestrahlung (Brachytherapie) und externer Bestrahlung bei kleinvolumigen Tumoren und erhaltenen anatomischen Strukturen, sowie bei großvolumigen (>4cm Durchmesser) oder überwiegend exophytisch wachsenden Tumoren: externe Bestrahlung über ein Unterbauchfeld vorschalten, um günstigere Bedingungen für eine Kontakttherapie zu schaffen.

*Vorteile der Brachytherapie:* sehr hohe Dosen am Tumor, weitgehende Schonung der Nachbarorgane.

Eine perkutane Therapie ist notwendig, da mit der Brachytherapie keine tumorizide Dosis an der Beckenwand erreicht wird.

Ausschließlich Kontakttherapie ist nur in Ausnahmefällen bei kleinen Tumoren anwendbar.

### Ergebnisse der Strahlentherapie beim Zervixkarzinom

- Stadium I B / II A: 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) nach primärer Radiatio im Stadium I B bei Tumorgröße < 4 cm = 95%, >4cm=64%.
- Rezidive im Becken nach kombinierter Radiatio im Stadium I B 5-8%, im Stadium II A 15-20%.
- Stadium II B: 5-JÜR 60-65%, lokoregionäre Rezidivrate 18-39%.

- Stadium III B / IV A: 5-JÜR 25-48% (III B) bzw. 18% (IV A). Pelvine Rezidivrate 40-50%.
- Stadium IV B: Ziel einer Strahlentherapie kann nur die lokale Tumorkontrolle sein.

#### Komplikation einer Strahlentherapie:

Komplikationsrate im wesentlichen dosisabhängig;

Inzidenz therapiebedingter Grad II- und Grad III-Komplikationen nach kombinierter Strahlentherapie: Im Stadium I / II A=3-5%, in den Stadien II B=10-15%.

Komplikationen: Störungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes und der harnableitenden Organe; Thrombosen, Lymphödeme, dauerhafte Beeinträchtigung der Sexualität.

#### *Chemotherapie:*

#### Kurativ orientierte Chemotherapie als Teil der Primärbehandlung:

Primäre (neoadjuvante) Chemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie.

Argumente dafür:

- Optimale Blutversorgung ohne vorangehende Operation oder Bestrahlung = höhere Chemosensitivität;
- initial bessere Chemotherapietoleranz der Patienten;
- bessere therapeutische Effektivität von Strahlen- und chirurgischer Therapie nach chemotherapeutischer Vorbehandlung (Chemodebulking);
- gleichzeitige Vernichtung eventueller Mikrometastasen.

#### Chemotherapie vor Strahlentherapie:

Die Ergebnisse der Kombination sind schlechter als nach der Sequenz Chemotherapie vor Operation.

#### Simultane Chemo/Strahlentherapie:

*Indikation:* Lokal fortgeschrittene oder inoperable Erkrankung in den Stadien III B – IV A.

Erreicht werden gute lokale Tumorkontrollen und eine Verbesserung der Ansprechraten gegenüber alleiniger Radiatio. Eingesetzt werden 5-FU, Cisplatin oder Kombination von beiden.

In den letzten Jahren hat sich die Radiochemotherapie aufgrund neuer Studienergebnisse zum Standard entwickelt.

#### Postoperative adjuvante Chemotherapie:

*Indikation:* Patientinnen nach radikaler Operation mit klinisch/pathohistologisch nachgewiesenem erhöhten Risiko für lokales Rezidiv und/oder Fernmetastasierung.

Bei allen untersuchten Endpunkten, Rezidivraten, Lokalisation des Rezidivs wurden bisher keine Vorteile für eine Kombination von Chemo- und Strahlentherapie gefunden. Daher wird eine adjuvante Chemotherapie derzeit nur in klinischen Studien empfohlen.

### Palliative Chemotherapie

Indikationen: Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung (IV B) oder nachgewiesener extrapelviner Metastasierung (Lunge, LK-Metastasen mediastinal oder subclavikulär) nach Strahlentherapie;

Metastasen innerhalb vorbestrahlter Regionen sprechen sehr schlecht auf Chemotherapie an, daher Chemotherapie nur in Ausnahmefällen.

### Therapieschemata:

Monotherapie mit Carboplatin (erste Wahl) oder Cisplatin, je nach Therapieerfolg 4-6 Zyklen. Andere Substanzen mit noch unklarem Wirkungsprofil sind Taxane (Paclitaxel) und Topoisomerasehemmer (Irinotecan).

### *Therapie des primär fortgeschrittenen Zervixkarzinoms:*

Es handelt sich um die Stadien III und IV und kleinere Stadien mit Tumoren >4cm Durchmesser bzw. >50ml Volumen (bulky disease).

In den *Stadien III und IV* ist ein operativer Therapieansatz selten gegeben. Empfohlen wird kombinierte Strahlentherapie, ggf. mit simultaner Monotherapie.

*Stadium IV A:* Strahlentherapie, primäre Exenteration? Präoperative Chemotherapie?

*Stadium IV B:* Palliative Maßnahmen, hochdosierte Gestagentherapie.

In den *Stadien III A – IV A* wird Operabilität oft nach primärer systemischer Chemotherapie ohne erhöhte Komplikationsraten erreicht, in der Folge seltener Fernmetastasen und höhere Überlebensraten.

Bei fehlendem Ansprechen auf Chemotherapie wird kombinierte Strahlentherapie empfohlen.

## **Überlebensraten und Prognose**

Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind das Tumorstadium, Tumorgroße/-volumen (Invasionstiefe!), Lymphknotenstatus. Von den histologischen Subtypen haben die kleinzelligen Plattenepithelkarzinome eine besonders ungünstige Prognose wegen der häufig frühzeitigen und extensiven Metastasierung. Ein bedeutsamer prognostischer Faktor ist der Tumorzellnachweis in Lymphgefäßen.

### Zervixkarzinomrezidiv:

*Prognose:* Rezidivrate insgesamt etwa 35%; zur Zeit des Rezidivs liegen in 20% Fernmetastasen vor. Die Prognose ist extrem schlecht mit 5-Jahres-Überlebensraten bei 8,8%.

### *Lokalisation der Rezidive:*

Zentrales Rezidiv (30-40%), Beckenwand, parametranes Gewebe (50%), paraaortale Lymphknoten; an verschiedenen Stellen gleichzeitig (37,5%).

Es gibt *keine standardisierten Therapieempfehlungen* aufgrund fehlender Studien. Die Therapiewahl ist abhängig von Lokalisation und Ausdehnung des Rezidivs und der Art der Vorbehandlung:

#### Beckenwandrezidiv:

Prognostisch besonders ungünstig; in der Regel tumorfreies Operieren nicht möglich.

*Nach Bestrahlung:* Meist kein kurativer Therapieansatz; Tumorreduktion durch Operation, intraoperative Brachytherapie. CORT ("combined operative radiotherapy"): Chemotherapie, Staging, Debulking, Brachytherapie + Afterloading.

*Nach Operation:* Grundsätzlich kurativer Therapieansatz: Staging, Tumorentfernung, Strahlentherapie, Radiochemotherapie, ggf. intraoperative Brachytherapie.

#### Zentrales Rezidiv:

Tumor am Scheidengrund im Spatium rectovaginale, teils Einbruch in Blase und/oder Scheide.

*Nach Bestrahlung:* Operation einzig sinnvolle Therapie. Vorgehen und Prognose abhängig von Größe und Lage des Rezidivs. Häufig Entfernung im Gesunden nur durch Exenteration zu erreichen. Voraussetzungen für einen exenterativen Eingriff sind Option auf eine Entfernung im Gesunden und kein Hinweis auf Fernmetastasen. Die operationsbedingte Mortalität beträgt bis zu 5%. 5 Jahres Überlebensraten liegen zwischen 30 und 50%.

*Nach Operation:* Strahlentherapie mit kurativen Ansatz, d.h. externe Bestrahlung, ggf. intravaginales Afterloading. Bei Exenteration Heilungsergebnisse ca. 25%.

#### Paraaortales Lymphknotenrezidiv:

Nach primärer Lymphadenektomie kommt nur Radiatio in Betracht, ohne primäre Operation Debulking + Radiatio.

### **Nachsorge**

Ziele der Nachsorgeuntersuchung sind Früherkennung eines lokoregionären Rezidivs, Diagnose und Therapie postoperativer und radiogener Nebenwirkungen, Hormonsubstitutionstherapie sowie psychosoziale Betreuung und Beratung einschließlich der Sexual- und Partnerbetreuung. Der Nutzen einer strukturierten Nachsorge ist bisher nicht erwiesen. Ein mögliches Schema sieht Nachsorgeuntersuchung während der ersten 3 Jahre vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und nachher jährlich vor.

## Zur Hintergrunddarstellung verwendete Literaturquellen

**Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, Amunni G, Raspagliesi F, Zola P, Mangioni C, Landoni F.**

Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (1): 179-88

**Cannistra SA, Niloff JM.**

Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med* 1996; 334 (16): 1030-8

**Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK.**

Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8): 1740-7

**Deutsche Krebsgesellschaft.**

Zervixkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002. Zuckschwerdt-Verlag  
Fassung Dez. 1999

**Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell D.**

Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1154-61

**Kreienberg R.**

Fortgeschrittene Stadien des invasiven Zervixkarzinoms. Operative Therapie. *Gynäkologe* 1999; 32 (4): 280-90

**Meerpohl HG.**

Zervixkarzinom. In: **Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Eds):** Kompendium  
Internistische Onkologie. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1999. S. 1575-  
1620.

**Möbus V, Kreienberg R.**

Systemische Therapie des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 1999; 32 (4): 322-8

**Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG.**

Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1137-43

**Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D.**

Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4): 966-72

**Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S.**

Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1144-53

**Schneider A, Dürst M, Jochmus I, Gissmann L.**

Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 1999; 32 (4): 247-60

**Schneider A, Possover N, Krause N.**

Laparoskopische Verfahren zum Staging und zur Behandlung des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 1999; 32 (4): 273-9

**Schnürch HG, Bender HG.**

Möglichkeiten der Rezidivbehandlung des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 1999; 32 (4): 312-21

**Schünemann H, Possinger K, Scheidel P, Willich N.**

Zervixkarzinom. In: **Schünemann H (Eds)**: Gynäkologische Malignome. Tumorthherapie und Nachsorge bei Mamma- und Genitalmalignomen. München: Zuckschwerdt. 1999. S. 183-7

**Thomas GM.**

Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999; 340 (15): 1198-200

**Tumorzentrum München.**

Zervixkarzinom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 1. Auflage, 1998

**Wulf J, Flentje M.**

Strahlentherapie des Zervixkarzinoms. Gynäkologe 1999; 32 (4): 291-305

## **8.20.2 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, HTA-Berichte, Leitlinien, Stellungnahmen bei der Indikation Zervixkarzinom des Uterus**

### **Literaturrecherche und -auswertung**

Die in der primären Literaturrecherche identifizierten 147 Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 5.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening). Hiervon wurden fünf Studien einer ausführlichen Auswertung und vier Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die in der Update-Literaturrecherche identifizierten 44 zusätzlichen Fundstellen wurden nach denselben Kriterien überprüft. Hiervon wurden drei Studien einer Kurzbewertung unterzogen.

Die Ergebnisse der primären und der Update-Recherche wurden in der indikationsbezogenen Literaturliste im Anhang zusammengefasst (Kapitel 10.27.1).

### **Ergebnisse der Auswertung der Primärrecherche**

In der Literaturrecherche wurden keine Therapie-Evaluationsstudien identifiziert, in denen eine alleinige Hyperthermie-Behandlung mit anderen etablierten Behandlungsverfahren beim Zervixkarzinom verglichen wurden; eine genuine Wirkung von Hyperthermie-Verfahren wurde also bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht untersucht. Hyperthermie-Behandlungsverfahren wurden beim Zervixkarzinom lediglich additiv als Zusatztherapie zu anderen Behandlungsmaßnahmen evaluiert, zum einen in Verbindung mit Strahlentherapie (konventionelle Strahlentherapie und/oder interstitielle Brachytherapie) meist bei primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Tumoren und zum anderen additiv zu Chemotherapie.

### **Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien mit vorrangiger Evidenzstufe**

Ausführliche Einzelauswertungen wurden zu Studien vorrangiger Evidenzstufe (fünf kontrollierte Therapiestudien) mit einem Hyperthermie-Behandlungsverfahren als additiver Therapiebedingung angefertigt (siehe auch Auswertebogen im Anhang).



**Gupta AK, Vicini FA, Frazier AJ, Barth-Jones DC, Edmundson GK, Mele E, Gustafson GS, Martinez AA.**

Iridium-192 transperineal interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecological malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43 (5): 1055-60

In der Studie von Gupta et al., 1999 wurde in eine Therapiestudie zur Brachytherapie mit nicht-randomisierten Vergleichsgruppen eine Phase-I-Studie mit Hyperthermie integriert. Eingeschlossen wurden zwischen 7/85 und 6/94 insgesamt 69 Pat. mit lokal fortgeschrittenen oder rezidivierten Tumoren, davon 39 mit Zervixkarzinomen. Die Zielsetzung waren Ergebnisse bei Anwendung des MUPIT (spezieller Applikator) zur interstitiellen Brachytherapie in Kombination mit externer Strahlentherapie und/oder interstitieller Hyperthermie (Einfluß des Operateurs und Komplikationsraten), sowie die Frage der Zuverlässigkeit und Sicherheit des Radiofrequenzgenerators zur Hyperthermieanwendung (Wärmetoleranz und zusätzliche Toxizität durch diese Behandlung). Zwischen den Pat. mit (24) und ohne Hyperthermiebehandlung (45) fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich LC (p=0,17). Die LC-3-Jahresraten betragen 45% mit und 66% ohne Hyperthermie. In eine größere Studie an Pat. mit lokal fortgeschrittenem primären oder rezidiviertem Zervix-Karzinom wurde eine Phase-I-Studie an 24 Pat. eingefügt. Diese erhielten additiv zu Brachytherapie oder kombinierter Strahlentherapie (externe Radiatio plus interstitielle Brachytherapie) interstitielle Hyperthermie nach 2 unterschiedlichen Schemata. In der Phase-I-Studie zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Prüfintervention. In dieser Gruppe ist von einem Selektionsbias auszugehen. Aufgrund schwerwiegender Mängel kann diese Studie nicht als Beleg für die Wirksamkeit der interstitiellen Hyperthermie herangezogen werden.

**Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S.**

A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. Int J Hyperthermia 2001; 17 (2): 97-105

In der prospektiv randomisierten Studie von Harima et al., 2001 wurden insgesamt 40 Patienten mit Zervixkarzinom (FIGO-Stadium IIIB) einer externen Beckenbestrahlung und Hochdosis-Brachytherapie unterzogen. In der Studiengruppe wurde zudem eine externe Hyperthermie, üblicherweise binnen 30 min nach der externen Radiatio über insgesamt 60min, angewandt, unabhängig vom Muster der Temperaturerhöhung – insgesamt 3 Sitzungen in wöchentlichem Abstand, erstmals nach der 3. oder 5. Fraktion der externen Radiatio. Während Thermoradiotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium FIGO IIIB die Ansprechraten und die lokal rezidivfreie 3-Jahresüberlebensrate gegenüber Radiotherapie allein verbesserte, wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren gefunden. In der Studiengruppe wurden bei 25% der Patienten (5/20) akute und/oder Spättoxizität festgestellt. In der Kontrollgruppe gab es keine akuten oder späten Nebenwirkungen (0/20).

Fazit des Unterausschusses: Hyperthermie hatte einen signifikanten, additiven Effekt zur Strahlentherapie des Zervixkarzinoms FIGO III B hinsichtlich lokaler

Tumorkontrolle und lokalrezidivfreien Überlebens. Kein Nutzen ergab sich hinsichtlich der vom Ausschuss als relevante angesehenen klinischen Zielparameter (verlängerte Überlebenszeiten, höhere Überlebensraten)

**Sharma S, Sandhu AP, Patel FD, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS.**

Side-effects of local hyperthermia: results of a prospectively randomized clinical study. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (2): 279-85

**Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS.**

Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991; 17 (1): 5-12

Die Studien von Sharma et al., 1990 und 1991 werden gemeinsam besprochen, da es sich um das identische Studienkollektiv handelt. Eingeschlossen in diese prospektiv randomisierte Studie wurden insgesamt 50 Patienten mit einem Zervixkarzinom der Stadien II und III. Die Prüflintervention bestand aus einer radikalen Strahlentherapie (externe Radiatio und intrakavitäre Brachytherapie) mit intraluminaler Hyperthermie (jeden 2. Tag [3x wöchentlich] 4 Wochen lang während der externen Radiatio; Radiatio jeweils ½ h danach). Fragestellung war die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus radikaler Strahlentherapie und lokaler Hyperthermie im Vergleich zu Strahlentherapie allein hinsichtlich Tumorremission. Nach Thermoradiotherapie (TRT) war die Rate kompletter lokaler Remissionen höher als nach Strahlentherapie (RT) allein: 14/20 auswertbarer Fälle vs. 11/22. Eine beunruhigende Feststellung war die erhöhte Rate an Fernmetastasen nach TRT gegenüber RT mit 4/23 vs. 1/23. Durch zusätzliche lokale, intrakavitäre Hyperthermie wurde der Effekt einer radikalen, kombinierten Strahlentherapie auf die lokale Tumorkontrolle signifikant verstärkt. Andererseits traten in der Interventionsgruppe mehr Fernmetastasen auf und mehr Patienten starben. Die Akut- oder Spättoxizität in beiden Gruppen war vergleichbar. Die Aussagekraft der Studie ist durch die kleinen Fallzahlen und die kurze Follow-up-Zeit erheblich eingeschränkt. Weitere randomisierte, prospektive Studien an größeren Kollektiven und mit längerer Beobachtungszeit sind erforderlich. Hinsichtlich der vom Ausschuss als relevant angesehenen klinischen Zielparameter (Gesamt- und krankheitsfreies Überleben) ergab sich in dieser Studie kein Nutzen für die Patienten.

**van der Zee J, González GD.**

The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 1-12

van der Zee J und Gonzalez GD. (2002) berichten über eine prospektive randomisierte Multizenterstudie an elf Zentren. In die zusammenfassende Auswertung gehen die Daten aus zwei randomisierten prospektiven Studien (AMC: Academic Medical Centre, Amsterdam; UHR: University Hospital Rotterdam) ein. Insgesamt 114 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom der FIGO-Stadien II B, III B Und IV wurden randomisiert, mit der Fragestellung bzw. Zielsetzung, die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus

regionaler Tiefenhyperthermie und Strahlentherapie vs. Strahlentherapie allein zu eruieren.

Als Einschlusskriterien galten ein histologisch gesichertes Zervixkarzinom (FIGO II B, III B und IV), die Akzeptanz der Standardstrahlentherapie, eine voraussichtliche Lebenserwartung mindestens 6 Monate, ein WHO Performance-Score <2. Ausschlusskriterien waren eine Schrittmacherimplantation bzw. Metallimplantate im Beckenbereich >10cm (i.e. Hüftendoprothese).

Prüfintervention=Strahlentherapie (RT) entsprechend örtlichen Standardschemata plus Hyperthermie.

*externe Radiatio* in 23–28 täglichen Fraktionen von 1,8–2Gy bis zu einer Gesamtdosis von 46–50,4Gy auf den Tumor und die Beckenlymphknoten. (im UHR routinemäßig die paraaortalen LK eingeschlossen). Patientinnen mit Resttumor in den Parametrien erhielten zusätzlich eine laterale Strahlendosis.

*Brachytherapie* (wenn durchführbar) bis zu einer Gesamtdosis von 17Gy nach Hochdosisschema (38 Pat.) oder bis 20–30Gy nach *Niedrigdosisschema* (53 Pat.) auf Punkt A. Keine Brachytherapie möglich = > zusätzlich externe Aufsättigung.

*Hyperthermie* (HT): während der externen Bestrahlungsserie 5x in wöchentl. Abstand. Beginn der Hyperthermie: AMC-Studie 1h, UHR-Studie 3-4h nach Radiatio. Erwärmung bis auf 42°C über 60min, Gesamtdauer max. 90min.

Die mediane Gesamttherapiezeit betrug 50 Tage in der RT-Gruppe, 48 in der RT+HT-Gruppe. Für die Hyperthermie randomisierte Patientinnen, die diese an ihrer eigenen Therapieeinrichtung nicht erhalten konnten, erhielten sie in Rotterdam.

Ergebnisse:

Nicht die komplette geplante RT erhielten 26 Patientinnen, 16 in der RT- und 10 in der RT+HT-Gruppe. Die Gründe hierfür waren (RT+HT-Gruppe vs. RT-Gruppe): ungenügende Tumorregression (3 vs. 8 Pat.), inakzeptabel hohe Darmdosis während der Brachytherapie (2 vs. 1), nicht zugängliches Zervixostium (2 vs. 1), Tod (je 1). Ferner in der RT+HT-Gruppe Zervixstumpftumor (2) und in der RT-Gruppe Metastasierung (3). Bei 3 Pat. Gründe für die unvollständige Therapie nicht bekannt.

Nicht alle 5 geplanten Hyperthermiebehandlungen erhielten 53% der „Hyperthermiepatienten“: 7 Patientinnen keine Hyperthermie (Verweigerung nach initialer Zustimmung [4] bzw. Kontraindikationen [3]), 11 Pat. erhielten 1-3 Hyperthermien, 40 je 4–6 Hyperthermien

*Ergebnisse RT+HT vs. RT:*

1. lokale Tumorkontrolle 83 vs. 57% (p=0,003), höhere CR-Rate bei älteren Patienten und kleineren Tumoren; nach Adjustment für diese Faktoren blieb die HT signifikanter Prognosefaktor für CR (p=0,001). CR nach 3 Jahren 61 vs. 41%.

2. Gesamtüberleben nach 3 Jahren 51 vs. 27%. Nach Adjustment für Alter, Tumorgroße u. Institution (AMC vs. UHR): HT signifik. Prognosefaktor f. OS (p=0,015).

3. Lokalisation bei Therapieversagen: Beckenrezidiv nach CR: 1/48 (23%) vs. 7/32 (22%); Metastasen bei lokaler CR: 2/37 (5%) vs. 6/25 (24%)

4. Subgruppenanalyse vollständige RT ja/nein (RT+HT vs. RT):  
RT wie geplant (88 Pat.): CR: 85 vs. 68%; PR nach 3 Jahren: 65 vs. 51%. 3-J-OS: 54 vs. 31%. RT unvollständig (26 P): CR: 54 vs. 31%; PR nach 3 Jahren: 39 vs. 18%; 3-J- OS: 32 vs. 19%.

Fazit der Autoren: Bei Pat. mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen würden durch Hyperthermie zusätzlich zur Standardstrahlentherapie lokale Tumorkontrolle und Gesamtüberleben verbessert. Da diese Verbesserungen nicht mit einer Erhöhung der Strahlentoxizität einhergingen und die Toxizität der Hyperthermie gering und klinisch kaum relevant sei, führe die Hyperthermie eindeutig zu einem klinischen Nutzen.

(Die Ergebnisse der kompletten multizentrischen Studie an Beckentumoren wurden anderweitig veröffentlicht [Van der Zee J. et al., Lancet 2000])

*Internationale Kritik an der Studie wegen mehrerer Mängel:*

- Raten für lokale Tumorkontrolle und Gesamtüberleben nach 3 Jahren nach alleiniger Radiatio erheblich schlechter als üblich: In der Literatur 5-J-CR-Raten (lokale Kontrolle) zwischen 52 - 76 % nach alleiniger Radiatio.
  - Gegenargumente der Untersucher: Selektion von Pat. mit ungünstigen Prognosefaktoren: jüngeres Alter, größere Tumoren (bei 77% mind. 6 cm Durchmesser), hoher Anteil pos. LK im CT.
- Qualität der Strahlentherapie unterhalb des Standards; durch Hyperthermie lediglich kompensiert worden.
  - Gegenargumente der Untersucher: unterschiedliche technische Ausstattung der Zentren; bei 26 Pat. (23%) geplantes Therapieregime nicht komplett durchgeführt; Pat. mit kompletter Radiatio erheblich höhere PC-Rate (pelvic control) als ohne; OS: Unterschied zwischen beiden Subgruppen geringer (Einfluß von Fernmetastasen).

Weitere Argumente der niederländischen Studiengruppe:

- In beiden Subgruppen durch zusätzliche Hyperthermie höhere PC- und OS-Raten,
- Überlegenheit der kombinierten Behandlung bestätigt, auch f. d. einz. Zentren.
- In der RT-HT-Gruppe bei fortdauernder lokaler Kontrolle weniger Fernmetastasen; Effekte von Heat-Shock-Proteinen?

Fazit des Unterausschusses: Die mit der kombinierten Therapie erzielten Ergebnisse (nach Abschluss der Therapie und nach 3 Jahren Follow up) sind signifikant besser als nach alleiniger Radiatio. Diese prospektive, randomisierte Studie scheint einen Nutzen für Patientinnen mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen durch Hyperthermie-Behandlung zusätzlich zur Radiatio hinsichtlich der klinisch relevanten Zielparameter zu belegen. Allerdings wurden in der internationalen wissenschaftlichen Diskussion Bedenken (Patientenzahl, Rekrutierungszeitraum, unterschiedliche technische Verfahren, fehlende Behandlungsgleichheit) hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse geäußert. Der Unterausschuss teilt diese Bedenken.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Die Ergebnisse der Literaturobwertung sind heterogen. Es finden sich sowohl Studien, die eine Überlegenheit der Prüfbedingung (mit Hyperthermie) bei Zervixkarzinom demonstrieren, als auch Studien, die keine Überlegenheit, bei zunehmender Nebenwirkungsrate und Metastasierungsfrequenz, aufzeigen.

Die in der van der Zee-Studie, 2002 mit der kombinierten Therapie erzielten Ergebnisse (nach Abschluß der Therapie und nach 3 Jahren Follow up) sind signifikant besser als nach alleiniger Radiatio. Diese prospektive, randomisierte Studie scheint einen Nutzen für Patientinnen mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen durch Hyperthermie-Behandlung zusätzlich zur Radiatio hinsichtlich der klinisch relevanten Zielparameter zu belegen.

Allerdings bleiben Bedenken hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse, auch wenn die Autoren detaillierte Argumente gegen die o.g. Kritikpunkte vortragen und Subgruppenanalysen ebenfalls bessere Ergebnisse nach additiver Hyperthermie zeigen.

Die Ergebnisse sollten in einer weiteren Phase-III-Studie mit größeren Patientenzahlen überprüft werden wegen:

- der begrenzten Patientenzahl (114);
- des langen Rekrutierungszeitraumes (1990 - 1996): rasche Entwicklung der Bestrahlungs- und der Hyperthermietechnik;
- des Einsatzes unterschiedlicher technischer Verfahren (unterschiedliche Brachytherapietechniken, 3 verschiedene Hyperthermiegeräte);
- nicht optimaler Temperaturmessung;
- fehlender Behandlungsgleichheit (inkomplette Radiatio und Hyperthermie).

Lt. Autoren wird seit 9/1996 die Hyperthermie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom standardisiert angewandt. Seither hätten 154/200 (77%) der im UHR-Centre behandelten Pat. 5 und 93% mindestens 4 Hyperthermien erhalten. Ob die Behandlung im Rahmen einer Studie erfolgt, wurde nicht angegeben. Diese Ergebnisse an einem größeren Kollektiv sollten abgewartet werden.

### **Kurzbewertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe**

Im Rahmen einer Kurzbewertung wurden Studien nachgeordneter Evidenzstufe (vier offene klinische Studien) ausgewertet. Hierbei handelt es sich um Studien, bei denen eine lokale Hyperthermie oder eine regionale Tiefenhyperthermie additiv zu Chemo- oder strahlentherapeutischen Behandlungsverfahren untersucht wurden. Bei all diesen Studien war jedoch im Prüfplan keinerlei Vergleichsgruppe bzw. keine adäquate Kontrollbedingung vorgesehen und/oder relevante Zielparameter wie die Überlebenszeit waren nicht der Prüfbedingung mit der additiven Hyperthermie-Behandlung zuordenbar, keine dieser Studien konnte Aufgrund dieser methodischen Mängel zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen.

Die Kurzbewertungen dieser Studien zu Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim Zervixkarzinom des Uterus finden sich nachfolgend.

**Dinges S, Harder C, Wurm R, Buchali A, Blohmer J, Gellermann J, Wust P, Randow H, Budach V.**

Combined treatment of inoperable carcinomas of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia. Results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (10): 517-21

In einer offenen klinischen Studie wurden 18 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen der Cervix uteri mit kombinierter Strahlentherapie und Hyperthermie behandelt. Die Patientinnen wurden mit 6- bis 20-MV-Photonen eines Linearbeschleunigers in einer 4-Felder-Box-Technik bis zu einer Gesamtdosis von 50,4Gy in 28 Fraktionen bestrahlt. Während der ersten und vierten Woche erfolgten jeweils zwei regionale Hyperthermiebehandlungen mit dem Sigma-60-Applikator eines BSD-2000-Gerätes. Nach 50,4Gy wurde auf den Primärtumor ein Brachytherapie-Boost mit HDR-Iridium 192 in Afterloadingtechnik (4x5Gy am Punkt A) bis zu einer Dosis von 20Gy gegeben. Die initial befallenen Parametrien erhielten eine perkutane Dosiserhöhung um 9 Gy in fünf Fraktionen über ventrodorsale Gegenfelder. Bei 16/18 Patientinnen wurde mit kombinierter Hyperthermie und Strahlentherapie eine rasche Tumorregression erreicht und dadurch eine intrakavitäre Brachytherapie ermöglicht. Eine komplette Remission wurde in 13, eine partielle in 4 Fällen erreicht; in 1 Fall kein Ansprechen. Die akute Toxizität war gering. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate (17–36). Nach zwei Jahren waren 48% der Tumoren lokal kontrolliert.

Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht eindeutig beurteilbare Zielparameter gestatten keine Schlußfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit der regionalen Hyperthermie-Applikation.

**Fujiwara K, Kohno I, Sekiba K.**

Therapeutic effect of hyperthermia combined with chemotherapy on vulvar and vaginal carcinoma. *Acta Med Okayama* 1987; 41 (2): 55-62

In einer offenen klinischen Studie wurden 69 Patientinnen mit Malignomen der Vagina oder Vulva entweder mit Thermochemotherapie (42 P) oder mit Chemotherapie allein (27 P) behandelt. 4 dieser Patientinnen litten an einem primären, 40 an einem rezidivierenden Zervixkarzinom. Als Chemotherapie wurde eine Kombination von Bleomycin und Mitomycin C verabreicht. Die lokale Hyperthermie wurde mit Mikrowellen der Frequenz 2,45GHz erzeugt. Nach Hyperthermie plus Chemotherapie betrug die Ansprechrate (CR + PR) für alle Tumoren bei den Primärtumoren 84% (16/19) und 45% bei den Rezidivtumoren, verglichen mit 40% (2/5) respektive 17% (3/17) unter alleiniger Chemotherapie. Ohne Randomisation waren die beiden Gruppen der Primärtumore nicht vergleichbar. Bei den Rezidivtumoren erfolgte eine statistische Auswertung, da diese beiden Gruppen in wesentlichen Parametern übereinstimmten. Für die kombinierte Therapie fanden sich Vorteile hinsichtlich der Ansprech- und Überlebensraten. Ohne zusätzliche Therapie (Operation oder Radiatio) zur Thermochemotherapie traten jedoch frühe Rezidive auf, weshalb die Autoren diese für eine Verbesserung der Prognose für erforderlich hielten.

Da die Ergebnisse bei primären und rezidivierenden Zervixkarzinomen nicht extra aufgeführt sind und adäquate Vergleichsbedingungen fehlen, sind Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen und additiven Wirksamkeit oder der Verträglichkeit bzw. der Sicherheit der lokalen Hyperthermie-Applikation nicht möglich.

**Rietbroek RC, Schilthuis MS, Bakker PJ, van Dijk JD, Postma AJ, González González D, Bakker AJ, van der Velden J, Helmerhorst TJ, Veenhof CH.**

Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1997; 79 (5): 935-43

In dieser offenen Studie wurden 23 Patientinnen, die nach Radiatio eines Zervixkarzinoms ein Rezidiv im Becken erlitten hatten, in wöchentlichem Abstand mit lokoregionaler Hyperthermie (70MHz, Phasen-gesteuerter Applikator mit 4 Antennen, Dauer 1 Stunde) in Kombination mit Cisplatin (50mg/m<sup>2</sup> i.v.) mit maximal 12 Zyklen behandelt. Die Ansprechrate betrug 52% (12/23). Eine Salvageoperation wurde bei 3/12 Tumoren möglich, die ursprünglich für nicht resektabel gehalten worden waren. Die mediane Ansprechdauer betrug 9 Monate, die mediane Gesamtüberlebenszeit 8 Monate, die 1-Jahresüberlebensrate 42%. Die Gesamttoxizität war mäßig: subkutane Fettnekrosen in 10% der Zyklen, 2 Patientinnen erlitten Hautverbrennungen.

Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung und der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht eindeutig beurteilbare Zielparameter bzw. die kurze Nachbeobachtungszeit gestatten Schlussfolgerungen weder hinsichtlich der genuinen oder additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der regionalen Hyperthermie-Applikation.

**Seegenschmiedt MH, Sauer R, Miyamoto C, Chalal JA, Brady LW.**

Clinical experience with interstitial thermoradiotherapy for localized implantable pelvic tumors. Am J Clin Oncol 1993; 16 (3): 210-22

26 Patienten mit auf das Becken begrenzten Tumoren (8 primäre, 7 persistierende, 10 rezidivierende und 6 metastatische) wurden mit einer Kombination aus niedrig dosierter interstitieller Strahlentherapie mit Iridium 192, interstitieller Mikrowellenhyperthermie (915MHz) und externer Radiatio behandelt. 8 der Tumore (31%) waren Zervixkarzinome. Die Hyperthermie wurde unmittelbar vor der Applikation des Iridium und nach seiner Entfernung für 45–60 Minuten mit Temperaturen von 41–44°C angewandt. Bei einem Follow-up (FU) von 3 Monaten fanden sich komplette Remissionen (CR) bei 17 (65%), partielle Remissionen (PR) in 7 (27%) und keine Veränderung oder Progression (NC/PD) bei 2 (8%) der Tumore. Nach 12 Monaten FU war bei 16/21 Patienten (76%) lokale Kontrolle erreicht; bei 1 Pat. (5%) fand sich langsame Regression des Tumors. Nach kombinierter interstitieller Radiotherapie und interstitieller Hyperthermie trat ein lokoregionäres Rezidiv oder erneutes Tumorwachstum bei 8/26 Pat. (31%) auf: 5x (19%) außerhalb und 3x (12%) innerhalb des vorbehandelten Tumorumfanges. Rezidive traten innerhalb von 8–30 (im Mittel 18) Monaten auf. Bei Zervixkarzinomen trat kein Rezidiv auf. Faktoren, die das kurzfristige (3 Monate FU) oder langfristige Ansprechen des Tumors beeinflussten, umfassten Tumorart, Volumen, Strahlengesamtdosis und Hyperthermieparameter, wie „gute Qualität der Erwärmung“ (TQ 41°C > 75%) und hohe Mindesttemperatur im Tumor (T<sub>min</sub> >41°C). Die Toxizität war akzeptabel mit akuten Nebenwirkungen bei 8 Pat. (31%) und Spätfolgen innerhalb von Wochen bei 7 Pat. (27%). Hitzeschäden traten auf bei interstitieller Hyperthermie mit durchschnittlichen Maximaltemperaturen von mindestens 44°C und Temperaturmaxima von mindestens 45°C.

Die kleinen Fallzahlen bei inhomogenem Kollektiv, fehlende adäquate Vergleichsbedingungen und der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht eindeutig beurteilbare Zielparameter gestatten keine Schlußfolgerungen hinsichtlich der genuinen und additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit bzw. Sicherheit der lokalen Hyperthermie.

**Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche****Ausführliche Einzelauswertungen zu Studien vorrangiger Evidenzstufe**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

**Kurzbewertung zu Studien nachrangiger Evidenzstufe**

Aus der Update-Recherche wurden drei aktuelle Studien einer Kurzauswertung zugeführt.



**Jones EL, Samulski TV, Dewhirst MW, Alvarez-Secord A, Berchuck A, Clarke-Pearson D, Havrilesky LJ, Soper J, Prosnitz LR.**

A pilot Phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (2): 277-82

Zwischen 8/1998 und 12/2000 erhielten 10 Pat. mit der Erstdiagnose eines lokal fortgeschrittenen (LACC) und 2 Pat. mit einem Lokalrezidiv eines Zervixkarzinoms (LRCC) in einer Phase II-Pilotstudie eine Dreifachtherapie, bestehend aus: wöchentlich Cisplatin (40mg/m<sup>2</sup>); externer Radiatio des gesamten Beckens und der paraaortalen Lymphknoten (bei 4 Pat. klinisch befallen): 1,8Gy/Fraktion, Gesamtdosis 45–50,4Gy; Vier-Felder-Technik; regionaler Tiefenhyperthermie des gesamten Beckens, 1x wöchentlich, etwa 30min nach Radiatio, 5 Behandlungen; Gerät: BSD 2000; invasive Thermometrie.

Ergebnisse (Follow up 10 Monate): 10 Pat. mit ED eines LACC: 10 CR (100%), kein Lokalrezidiv während des Follow up. 2 Pat. erlitten Rezidive außerhalb des Beckens: 1x Lungenmetastasen, 1x isolierter Befall paraaortaler LK (Salvagetherapie, seither erscheinungsfrei). Die beiden Pat. mit LRCC erlitten systemische Progression (1x nach initialer CR); beide verstarben binnen 6 Monaten an der Krankheit. Initiale CR-Rate und lokale Kontroll-Rate der Gesamtgruppe 92 bzw. 83%.

Fazit der Autoren: In diesem kleinen Kollektiv wurde mit der Dreifachtherapie ein exzellentes klinisches Ergebnis erzielt. Die Verträglichkeit war gut. Hyperthermie zusätzlich zur Chemoradiotherapie stellt eine erfolgversprechende neue Strategie dar. Die Autoren arbeiten derzeit mit mehreren europäischen Zentren in einer größeren Phase II-Studie zusammen. Sie halten eine Phase-III-Studie für dringend erforderlich, um die stärkere Wirksamkeit der Thermochemoradiotherapie im Vergleich zur Radiochemotherapie zu belegen. Entsprechende internationale Zusammenarbeit sei bereits begonnen worden.

Fazit des Unterausschusses: Den Autoren ist uneingeschränkt beizupflichten. Die Ergebnisse der angekündigten Studien sind abzuwarten.

**Piotrkowicz N, Zielinski J, Lyczek J, Debicki P.**

500 kHz intracavitary hyperthermia in the treatment of patients with cervical and endometrial cancer - Preliminary results and treatment description. *Nowotwory* 2002; 52 (5): 403-6

9 Pat. mit Zervix- (FIGO IIB und IIIB) und 1 Pat. mit Endometriumkarzinom wurden in dieser Phase-I-Studie behandelt. Ziel war offensichtlich, die Effektivität der intrakavitären Hyperthermie mit einem neu entwickelten 500kHz-Gerät zu testen. Zunächst wurde eine externe Feldbestrahlung (1,8-2Gy/Fraktion, Gesamtdosis 45-46Gy) des Beckens durchgeführt. Später erhielten die Pat. intrakavitäre LDR/HDR-Brachytherapie (45Gy auf Punkt A in 2 Fraktionen). Die Hyperthermie wurde computergesteuert erzeugt: Über einen modifizierten Applikator zur uterinen Brachytherapie wurden 2 vaginale und 1 intrauterine Thermosonde eingeführt. Mindesttemperatur von 42,5°C über mindestens 45min im Zielvolumen (invasive Temperaturmessung); Dauer der

gesamten Prozedur 90min. Die Pat. mit Zervixkarzinom erhielten 1 Hyperthermiesitzung, die Patientin mit Endometriumkarzinom 2.

Ergebnisse: Bei 10 Hyperthermieanwendungen blieb die Temperatur stabil; bei einer Sitzung versagte das Gerät. Es traten keine gravierenden Nebenwirkungen auf. Keine Behandlung musste wegen Unverträglichkeit der hohen Temperatur abgebrochen werden.

Fazit der Autoren: Die Ergebnisse seien Grundlage für weitere Prüfung der biologischen Effekte der intrakavitären Hyperthermie mit 500kHz bei Pat. mit Zervix- und Endometriumkarzinom. Die Hyperthermie werde dann als Monotherapie 2x zwischen 7 und 21 Tagen vor einer Radikaloperation durchgeführt.

Fazit des Unterausschusses: Die Studie prüfte nicht die Wirksamkeit einer intrakavitären Hyperthermie in Kombination mit externer Radiatio und Brachytherapie, sondern die Machbarkeit, d. h. die Funktionstüchtigkeit eines neuen Gerätes, und die Toxizität. Daher können die Ergebnisse nicht als Beleg für die therapeutische Wirksamkeit einer intrakavitären Hyperthermie dienen.

**Tsuda H, Tanaka M, Manabe T, Ikeda H, Negoro S, Ishiko O, Yamamoto K.**

Phase I study of combined radiation, hyperthermia and intra-arterial carboplatin for local recurrence of cervical cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 (2): 298-303

Zwischen 5/1995 und 5/200 wurden 15 konsekutive Pat. mit einem Lokalrezidiv eines Zervixkarzinoms (9x Plattenepithel-, 6x Adeno-Ca), aber ohne Tumormanifestation außerhalb des Beckens in diese Phase-I-Studie eingeschlossen. Sie erhielten täglich Carboplatin als Kurzinfusion (in die den Tumor versorgende Arterie), gesteigert bis zur maximal verträglichen Dosis unmittelbar vor der Radiatio. Eine externe Beckenbestrahlung (1,8Gy/Tag über 28 Tage) wurde entsprechend den örtlichen Standardschemata durchgeführt. Nach einer Dosis von 20Gy wurde Radiofrequenz-Hyperthermie eingesetzt: im Mittel 4 Anwendungen à 60 min, Abstand 1 Woche; mediane intratumorale Temperatur 41,0°C (39-42). Wurde die Zieltemperatur von 41°C nicht erreicht, erhielt die Pat. vor der nächsten Anwendung ein Streptokokkenpräparat (OK 432) intravenös. Primäres Studienziel war es, die maximal tolerable Dosis, die dosislimitierende Toxizität und die empfehlenswerte Dosis von Carboplatin in der Kombination mit Radiatio und Hyperthermie zu bestimmen.

Ergebnisse: Alle 15 Pat. waren auswertbar; 5 (33,3%) erreichten CR, 9 eine PR, 1 Pat. erlitt Progression (Lungenmetastasen, kein Lokalrezidiv beim Tod). Gesamtansprechrate: 93,3 % (95% Konfidenzintervall 59,5-100%), lokales Ansprechen 100%. PR wurde erzielt nach Strahlendosen zwischen 20 und 50,4Gy. Einen Rückfall erlitten 9/14 Respondern: 7x an anderer Stelle im Becken, je 1x in Leber und Lunge. – Progressionsfreies Intervall der Responder median 8,9 Monate (2-55). 8 Pat. verstarben; mediane Überlebenszeit aller Pat. 22,3 Monate (7-70). Von den 5 Pat. mit CR leben 3 ohne weiteren Rückfall (34 bzw. 2x55 Monate). 1 Pat. erlitt nach 8 Monaten ein 2. Beckenrezidiv (Tod nach

13 Monaten); bei einer weiteren traten nach 7 Monaten Lungenmetastasen auf (Tod nach 38 Monaten).

Toxizität: Leichte Leukopenie in 100%, Leukopenie Grad 3/4 in 60%. Diarrhoe Grad 2/3 in 66,7%.

Fazit der Autoren: Es sei unmöglich, die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Berichte zu vergleichen, weil die klinischen Parameter der Patienten verschieden seien. Die empfehlenswerte Dosis für eine (intraarterielle!) Infusion von Carboplatin im Rahmen eines trimodalen Therapiekonzeptes sei 20mg/m<sup>2</sup>. Die kombinierte Therapie mit Radiatio, Hyperthermie und intraarterieller Gabe von Carboplatin sei sicher und gut verträglich beim Lokalrezidiv eines Zervixkarzinoms.

Fazit des Unterausschusses: Die Ergebnisse dieser Phase-I-Studie sind vielversprechend, bedürfen jedoch der Bestätigung, zumal es sich um ein neues Konzept handelt.

### **HTA-Berichte**

#### **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].**

Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998

Im HTA-Bericht "Hyperthermie" des Gezondheidsraad (Prof. Sixma und Dr. Bos, Niederlande 1998) wird für Zervixkarzinome (Stadien IIb lateral, IIIb und IV) eine Empfehlung für eine Hyperthermie-Anwendung ausgesprochen.

### **Leitlinien**

Es konnten weder in Deutschland noch international in den identifizierten Leitlinien zum Zervixkarzinom Empfehlungen zur Hyperthermie gefunden werden. Die niederländische Leitlinie konnte nicht bewertet werden, da der Zugriff nicht zur Verfügung stand.

### **Deutschland:**

#### **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).**

Diagnostische und therapeutische Standards beim Zervixkarzinom (ICD 180). Stand 1998.

#### **Deutsche Krebsgesellschaft.**

Zervixkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 3. Auflage 2002.

#### **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).**

Gynäkologische Tumoren. 2. Auflage 2003.

### **International:**

#### **Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Singapore Ministry of Health.**

Cervical cancer. Rockville: AHRQ. 2003

#### **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).**

Cervixcarcinom - Cervical carcinoma - Regional consensus guideline (IKZ). Utrecht: ACCC. 2002

#### **Ministry of Health Malaysia.**

Management of cervical cancer.

<http://www.moh.gov.my/medical/HTA/Web%20CPG/Management%20of%20cervical%20cancer.pdf>

**National Cancer Institute.**

Cervical Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 3. June 2003.

**Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration.**

Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer (Cochrane Review). 2003. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

**Program in Evidence-based Care CCOPC.**

Primary Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer: Concurrent Platinum-based Chemotherapy and Radiation. Ontario: PEBC. 2003,

**Stellungnahmen**

In der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) aus dem Universitätsklinikum Humboldt-Universität zu Berlin wird die Indikation Zervixkarzinom in den beigefügten Übersichtsarbeiten erwähnt unter Verweis auf die Studien von van der Zee et al., 2000 und Harima et al., 2001.

Die Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Frankfurt bzw. Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) wird die Indikation Zervixkarzinom erwähnt, u.a. unter Verweis auf die Studien von van der Zee et al., 2000 und Harima et al., 2001 und Dinges et al., 1998.

### **8.20.3 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei der Indikation Zervixkarzinom des Uterus**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermie bei der hier behandelten Indikation alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

#### **Fazit - Hyperthermie-Behandlungsverfahren beim Zervixkarzinom des Uterus**

Der Stellenwert der Hyperthermie im Vergleich zu Standardtherapien ist beim Zervixkarzinom noch unklar. Als Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen oder rezidierten Zervixkarzinoms gelten operatives Vorgehen und/oder Strahlentherapie (externe Radiatio und/oder Brachytherapie) sowie Chemotherapie. Die kombinierte Radio-/Chemotherapie wird als neuer Behandlungsstandard diskutiert.

Die Ergebnisse der Literaturlauswertung sind heterogen. Additiv eingesetzte Hyperthermie könnte nach bisher vorliegenden Studien zukünftig ggf. eine zusätzliche Therapieoption darstellen, wenn derzeit laufende Studien klinisch relevante Therapieergebnisse bestätigen. Eine weitere klinische Prüfung verschiedener Hyperthermiemodalitäten additiv zur Strahlen- und/oder Chemotherapie ist auch deshalb erforderlich, um eindeutige Anwendungsstandards festzulegen.

In Abwägung der bisherigen widersprüchlichen Studienergebnisse und unter Berücksichtigung der bislang fehlenden Standardisierung (differente Geräte und Anwendung) der Hyperthermie sind therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden Hyperthermie beim Zervixkarzinom bisher nicht belegt.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 9 Zusammenfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat die Beratungen anlässlich seiner Beschlussfassung am 18.01.2005 wie folgt zusammengefasst:

Die Überprüfung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermieverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag des AOK Bundesverbandes vom 13.09.2001. Das Beratungsthema wurde am 27.09.2001 im Bundesanzeiger veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärztenverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die detaillierte indikationsbezogene Beratung erfolgte von September 2002 bis Dezember 2004.

Die Beratung erfolgte indikationsbezogen unter Einbeziehung aller eingegangenen Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und Auswertung der internationalen, wissenschaftlichen Veröffentlichungen.

### Zur Methode:

Zu den Hyperthermie-Verfahren zählen verschiedene technische Methoden, die eine lokale, regionale oder systemische Erwärmung des Körpers über die normale Körpertemperatur hinaus hervorrufen. Über eine zeitlich befristete Einwirkung, entweder in alleiniger Anwendung der Hyperthermie oder in Kombination mit anderen Verfahren, wie z.B. Strahlentherapie, sollen Heilungsvorgänge eingeleitet oder beschleunigt werden. Von Anwendern wird die Wirksamkeit der Hyperthermie auf molekulare und physiologische Effekte von Wärme auf Zell- und Gewebeebene zurückgeführt. Dabei wird u.a. eine Sensibilisierung von Tumorzellen gegenüber Radiotherapie und/oder Zytostatika postuliert, ebenso eine „physiologische Umstimmung im Tumorgebiet in Abhängigkeit von der speziellen Tumorbilogie und der erzielten Temperatur“ (aus der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie).

### In die Beratung einbezogene Methoden der Hyperthermie

Bei Aufarbeitung der internationalen Literatur wurden über 100 verschiedene Bezeichnungen (zum Teil Synonyme) für verschiedene nicht-ablative Hyperthermieverfahren und ihre technischen Varianten gefunden.

In die indikationsbezogene Auswertung wurden alle Publikationen zu nicht-ablativen Hyperthermieverfahren einbezogen, unabhängig davon, welche technische Variante angewandt wurde.

Thermoablative Verfahren (wie z.B. HIFU, HITT, LITT), die auf eine Abtötung (Koagulation) des Zielgewebes mit Temperaturen von etwa 80-100°C abzielen, wurden in diese Beratung der Hyperthermieverfahren nicht einbezogen. Hierzu liegen separate Beratungsanträge beim Gemeinsamen Bundesausschuss vor.

Wärmeanwendungen der physikalischen und rehabilitativen Therapie benigner muskuloskelettaler Erkrankungen und Beschwerden standen nicht zur Beratung.

Eine spezielle Form der Hyperthermieanwendung, die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) nach von Ardenne, die indikationsübergreifend eingesetzt wird, wurde methodenbezogen separat geprüft und bewertet (siehe Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.09. 2004).

#### In die Beratungen einbezogene Indikationen

Durch den Ausschuss wurden vorrangig und detailliert die in den Stellungnahmen benannten Anwendungsindikationen geprüft. Hierbei handelt es sich ausschließlich um bösartige Tumorerkrankungen:

- Bronchialkarzinom
- Cholangiozelluläres Karzinom
- Keimzelltumoren
- Kolonkarzinom
- Magenkarzinom
- Maligne Beckentumoren
- Maligne Blasentumoren
- Maligne hirneigene Tumoren
- Maligne knocheneigene Tumoren
- Maligne Kopf-Hals-Tumoren
- Maligne Lebertumoren/-metastasen
- Maligne Ovarialtumoren
- Maligne Pankreastumoren
- Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)
- Mammakarzinom
- Pleuramesotheliom
- Prostatakarzinom
- Rektumkarzinom
- Weichteilsarkome
- Zervixkarzinom des Uterus

Die indikationsoffene Literaturrecherche ergab über diese onkologischen Indikationen hinaus zahlreiche Fundstellen, in denen die Erprobung der Hyperthermie bei vielfältigen anderen (rund 200) Indikationen beschrieben wird. Für diese Indikationen gibt es jedoch

- keine Empfehlungen in den eingereichten Stellungnahmen,
- keine Hinweise auf eine breite Resonanz in der Fachdiskussion und
- keine Hinweise auf eine Anwendung durch eine erhebliche Zahl von Ärzten.

Diese nicht-onkologischen Indikationen wurden deshalb nicht aufgearbeitet.

### Ergebnis der Überprüfung zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Für alle überprüften o.g. Anwendungsindikationen hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V erbracht, dass der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der hier beratenen Hyperthermieverfahren - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht valide belegt sind, so dass eine Anerkennung und Einführung für die vertragsärztliche Versorgung nicht empfohlen werden kann.

Die Vielzahl der technischen Varianten der Hyperthermie ist, wie bei anderen medizinischen Entwicklungen, Ausdruck dafür, dass sich die Technologie noch im Stadium der Forschung und Entwicklung befindet. Hierfür spricht auch, dass bisher in den einschlägigen Fachdisziplinen, die an der Behandlung der o.g. Tumorerkrankungen beteiligt sind, noch kein medizinisch-wissenschaftlicher Konsens hinsichtlich der Bewertung der Therapieergebnisse und der notwendigen Standardisierung (z.B. Temperatur, Einwirkdauer, Thermometrie, begleitende Therapieprotokolle) erreicht werden konnte.

Bei solchen experimentellen Therapien, auch in den Indikationen in denen die Forschung schon weiter fortgeschritten ist, sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

### Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zur Hyperthermie fanden am 18. Januar 2005 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss, die Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie) der Anlage B der BUB-Richtlinien („nicht anerkannte Methoden“) zuzuweisen. Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 14.05.2005 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 10.34) und am 17.06.2005 im Deutschen Ärzteblatt (siehe Anhang 10.35) bekannt gemacht.

Der Beschluss ist seit dem 15.05.2005 in Kraft.



## 10 Anhang

### 10.1 Literaturrecherche

#### 10.1.1 Indikationsoffene Recherchen zu den onkologischen Indikationen

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: Oktober 2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	HYPERTHERMIA INDUCED explode all trees (MeSH)	434
#2	hypertherm* OR diatherm*	663
#3	"induced fever"	42
#4.	"heat therap*" OR "heat therapi*" OR "heat therapy" OR "heat treat*" OR heat treatm**	175
#5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1036
#6.	NEOPLASMS BY SITE explode all trees (MeSH)	16298
#7.	cancer OR carcinom* OR oncolog* OR tumor* OR neoplasm*	37545
#8.	#6 OR #7	37594
#9.	#8 AND #5	305

Die 305 identifizierten Dokumente verteilen sich auf die Teildatenbanken der Cochrane Library wie folgt:

- The Cochrane Database of Systematic Reviews (24 out of 2655)
  - Complete reviews (18 out of 1519)
  - Protocols (6 out of 1136)
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (2 out of 3740)
  - Abstracts of quality assessed systematic reviews (2 out of 2940)
  - Other reviews: bibliographic details only (0 out of 800)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (261 out of 345378)
- The Cochrane Database of Methodology Reviews (0 out of 15)
- The Cochrane Methodology Register (CMR) (0 out of 4002)
  - About the Cochrane Collaboration (8 out of 86)
  - The Cochrane Collaboration (0 out of 1)
  - Collaborative review groups - CRGs (7 out of 50)
  - Fields (1 out of 9)
  - Methods Groups (0 out of 10)
  - Networks (0 out of 1)
  - Centres (0 out of 14)
  - Possible Cochrane entities (0 out of 1)
- Health technology assessment database (HTA) (3 out of 2838) NHS Economic evaluation database (NHS EED) (7 out of 10255)
  - Critically appraised economic evaluations (6 out of 3842)

- Other economic studies: bibliographic details (1 out of 6413)

**Datenbank: Medline, Embase, AMED, Springer-Verlagsdatenbank (1997-2002), Springer Preprint, Thieme Verlagsdatenbank (2001-2002) (DIMDI Superbase)**

Recherchezeitraum: 1990-2002

Datum der Recherche: November 2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	((CT DOWN „HYPERTHERMIA, INDUCED“ OR CT DOWN „DIATHERMY“) OR CT DOWN “hyperthermic therapy”)	16.468
2	((((induced fever OR hypertherm*) OR thermotherap*) OR diatherm*))	44.086
3	((((heat therap* OR heat treat*) OR thermal therap*) OR thermal treat*))	16.096
4	(warmth therap* OR warmth treat*)	6
5	S=1 OR S=2 OR S=3 OR S=4	61.845
6	((((CT DOWN “NEOPLASMS” OR CT DOWN (“neoplasm”; “benign tumor”)) OR CT DOWN (“solid tumor”; “carcinoid”; “carcinoma”)) OR CT DOWN “CARCINOMA”))	2.484.371
7	((((carcinom* OR cancer) OR tumor) OR neoplasm* OR oncolog*))	2.354.675
8	S=6 OR S=7	2.824.644
9	S=8 AND S=5	16.031
10	CT DOWN (“human”)	11.953.187
11	S=10 AND S=9	10.284
12	S=11 AND PY=1990 to 2002	6.706
13	CT DOWN “CASE REPORT”	1.828.654
14	S=12 NOT S=13	5.987
15	((((CT DOWN (“META ANALYSIS”; “META-ANALYSIS”) OR CT DOWN (“REVIEW LITERATURE”; “CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCES”; CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCES, NIH”)) OR CT DOWN (“GUIDELINES”; “PRACTICE GUIDELINES”)) OR CT DOWN (“practice guideline”))	138.859
16	((DT=“GUIDELINE” OR DT=“REVIEW, ACADEMIC”) OR CT DOWN (“RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS”)) OR DT=“RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL”)	325.945
17	((((guideline* OR meta analy* OR meta-analy* OR metaanaly*) OR random* controlled trial*) OR compar* stud*))	227.221
18	((((CT DOWN (“FOLLOW UP STUDIES”) OR CT DOWN “comparative study”) OR CT DOWN (“ROC CURVE”; “SENSITIVITY AND SPECIFICITY”)) OR effectiv* OR efficac* OR efficien*))	3.535.839
19	S=15 OR S=16 OR S=17 OR S=18	3.848.002
20	(specificity OR systematic review*)	571.975
21	S=19 OR S=20	4.187.436
22	S=21 AND S=14	2.366

23	check duplicates: unique in S=22	1.831
----	----------------------------------	-------

**Datenbank: CancerLit (DIMDI)**

Recherchezeitraum: 1990 – 2002

Datum der Recherche: November 2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	hyperthermi* OR induced fever OR heat therap* OR heat treat* OR thermotherap* OR diatherm* OR thermal therap*	9.590
2	human	1.283.363
3	S=1 AND S=2	6.043
4	case report OR case-report	230.427
5	S=3 AND S=4	517
6	S=3 NOT S=5	5.526
7	S=6 AND PY=1990 to 2002	3.411
8	cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR oncolog*	1.131.451
9	S=8 AND S=7	2.871
10	meta analy*	2.629
11	(((metaanaly* OR guideline*) OR randomized) OR random allocat*)	60.406
12	(((systematic review* OR follow up) OR compar*) OR effectiv*)	490.680
13	(((efficien* OR efficac*) OR specificity) OR evaluation stud*)	156.339
14	S=10 OR S=11 OR S=12 OR S=13	592.157
15	S=14 AND S=9	1.611

**Datenbank PEDro**

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: Dezember 2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	hypertherm* OR induced fever OR heat therap* OR heat treat* OR thermotherap* OR diatherm* OR thermal therap*) AND cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR oncolog*)	19

**Datenbank: CHID**

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: Dezember 2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	hypertherm* OR induced fever OR heat therap* OR heat treat* OR thermotherap* OR diatherm* OR thermal therap*) AND cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR oncolog*)	15

**Datenbank: HSTAT**

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: Dezember 2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	hyperthermia OR induced fever OR diathermy	29

Alle übrigen Datenbanken wurden mit einfachen Freitextabfragen durchsucht. Insgesamt wurden durch die indikationsoffenen Recherchen 2.321 Dokumente identifiziert.

**10.1.2 Indikationsspezifische Recherchen**

Exemplarisch wird an dieser Stelle die für jede Indikation einzeln durchgeführte indikationsspezifische Recherche anhand der Indikation der malignen Blasen-tumore dargestellt.

**Indikation Maligne Blasen-tumore**

Aus den insgesamt 2.321 Dokumenten der indikationsoffenen Recherche wurden 67 Dokumente mit dem Suchbegriff „bladder“ identifiziert. Zusätzlich, d.h. ergänzend wurde eine indikationsspezifische Recherche in den Datenbanken The Cochrane Library, Trip Database, HSTAT und Medline durchgeführt.

**Datenbank: The Cochrane Library**

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: Dezember 2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	bladder	2.609
#2	BLADDER single term (MeSH)	334
#3	BLADDER NEOPLASMS single term (MeSH)	601

#4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumor* or oncolog*)	39.421
#5	(#1 or #2)	2.609
#6	(#5 and #4)	1.102
#7	(#6 or #3)	1.102
#8	HYPERTHERMIA INDUCED explode tree 1 (MeSH)	434
#9	hypertherm* OR diatherm* OR induced fever OR heat therap*	763
#10	(#8 or #9)	1.036
#11	(#10 and #7)	13

Die insgesamt in der Cochrane Library identifizierten 13 Dokumente verteilen sich auf die Teildatenbanken wie folgt:

- The Cochrane Database of Systematic Reviews (2 out of 2655)
  - Complete reviews (2 out of 1519)
  -
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (0 out of 3740)
  - Abstracts of quality assessed systematic reviews (0 out of 2940)
  - Other reviews: bibliographic details only (0 out of 800)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (9 out of 345378)
- The Cochrane Database of Methodology Reviews (0 out of 15)
- The Cochrane Methodology Register (CMR) (0 out of 4002)
- About the Cochrane Collaboration (2 out of 86)
  - The Cochrane Collaboration (0 out of 1)
  - Collaborative review groups - CRGs (2 out of 50)
  - Fields (0 out of 9)
  - Methods Groups (0 out of 10)
  - Networks (0 out of 1)
  - Centres (0 out of 14)
  - Possible Cochrane entities (0 out of 1)
- Health technology assessment database (HTA) (0 out of 2838) NHS Economic evaluation database (NHS EED) (0 out of 10255)
  - Critically appraised economic evaluations (0 out of 3842)
- Other economic studies: bibliographic details (0 out of 6413)

**Datenbank: Medline (PubMed)**

Recherchezeitraum: 1990 – 2002

Datum der Recherche: Dezember 2002

Such- schritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
------------------	----------	---------------------------------------

#1	bladder Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002	40.053
#2	"Bladder"[MeSH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002	11.005
#3	"Bladder Neoplasms"[MeSH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002	12.636
#4	#1 NOT #2 Limits: Publication Date from 1990 to 2002	29.048
#5	#4 AND bladder [TI] Limits: Publication Date from 1990 to 2002	10.353
#6	#5 OR #2 Limits: Publication Date from 1990 to 2002	21.358
#7	cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR oncolog* OR carcinom* Limits: Publication Date from 1990 to 2002	820.127
#8	"Neoplasms"[MeSH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002	698.323
#9	#7 OR #8 Limits: Publication Date from 1990 to 2002	898.859
#10	#9 AND #6 Limits: Publication Date from 1990 to 2002	10.317
#11	hypertherm* OR diatherm* Limits: Publication Date from 1990 to 2002	11.523
#12	"Hyperthermia, Induced"[MeSH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002	6.489
#13	#11 OR #12 Limits: Publication Date from 1990 to 2002	13.291
#14	#10 AND #13 Limits: Publication Date from 1990 to 2002	61
#15	#14 AND (meta-analy* OR random* OR guideline* OR effectiv* OR efficac* OR efficien* OR systematic review*) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	17

Die Datenbanken TRIP Database und HSTAT wurden mit einzelnen Suchbegriffen durchsucht. In keiner der Datenbanken konnten Dokumente zur Hyperthermiebehandlung bei Malignen Blasentumoren identifiziert werden.

Durch die indikationsspezifischen Recherchen zur Indikation Maligne Blasentumore wurden 11 Dokumente identifiziert, die durch die indikationsoffene Recherche nicht identifiziert wurden.

Somit beläuft sich die Gesamtzahl der identifizierten Dokumente zur Indikation Maligne Blasentumore auf 78.

### Andere Indikationen

Entsprechend der Indikation Maligne Blasentumore wurden die Recherchen für die anderen Indikationen durchgeführt. Die einzelnen Suchbegriffe und die Trefferzahl insgesamt sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Indikation	Suchbegriffe	Treffer
Bronchialkarzinom	"respiratory tract neoplasms"[MESH] (lung OR bronchial OR pulmon*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	78
Cholangiozelluläres	"cholangiocarcinoma"[MESH]	16

Karzinom	(cholangio* OR bile duct) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	
Keimzelltumore	("neoplasms, germ cell and embryonal"[MESH] OR "germinoma"[MESH]) (germ cell OR embryon*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	20
Kolonkarzinom	("colonic neoplasms"[MESH] OR "colorectal neoplasms"[MESH]) (colon* OR colorect*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	205
Magenkarzinom	("stomach neoplasms"[MESH] (stomach OR gastric) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	154
Maligne Beckentumoren	"pelvic neoplasms"[MESH] (pelvis OR pelvic) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	55
Maligne hirneigene Tumoren	("brain neoplasms"[MESH] OR "glioma"[MESH]) (brain OR glioma OR neurocytom*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	195
Maligne knocheneigene Tumoren	("bone neoplasms"[MESH] bone AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	52
Maligne Kopf-Hals-Tumore	"head and neck neoplasms"[MESH] (head OR neck) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	116
Maligne Lebertumore/-metastasen	("liver neoplasms"[MESH] (liver OR hepat*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	335
Maligne Ovarialtumoren	("ovarian neoplasms"[MESH] ovar* AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	78
Maligne Pankreastumoren	("pancreatic neoplasms"[MESH] (pancreas OR pancreat*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	47
Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)	("melanoma"[MESH] melanom* AND malignant	351
Mammakarzinom	("breast neoplasms"[MESH] (breast OR mamma*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	163
Pleuramesotheliom	("mesothelioma"[MESH] mesotheliom* AND pleura*	34
Prostatakarzinom	("prostatic neoplasms"[MESH] prostat* AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	148
Rektumkarzinom	("rectal neoplasms"[MESH] OR "colorectal neoplasms"[MESH]) (rectum OR rectal OR colorectal) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	243
Weichteilsarkome	("sarcoma"[MESH] soft tissue AND sarcom*	90
Zervixkarzinom des	"cervix neoplasms"[MESH]	147

Uterus	(cervix OR cervical) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*)	
--------	--	--



### 10.1.3 Suchstrategie der Update-Recherche

Datenbank: **The Cochrane Library**

Recherchezeitraum: 2002 - 2004

Datum der Recherche: April 2004

#2.	HYPERTHERMIA INDUCED explode tree 1 (MeSH)	504
#3.	(hypertherm* or diatherm* or thermotherap*)	864
#4.	(#2 or #3)	1081
#5.	NEOPLASMS explode tree 1 (MeSH)	24841
#6.	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumor* or oncolog*)	44503
#7.	(#5 or #6)	45526
#8.	(#4 and #7)	361
#9.	(#4 and #7) ( 2002 to current date )	47

Die identifizierten Dokumente verteilen sich auf die Teildatenbanken der Cochrane Library wie folgt:

- The Cochrane Database of Systematic Reviews (18 out of 3440)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (2 out of 4645)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (20 out of 405580)
- The Cochrane Database of Methodology Reviews (0 out of 18)
- The Cochrane Methodology Register (CMR) (0 out of 5414)
- About the Cochrane Collaboration (0 out of 85)
- Health technology assessment database (HTA) (3 out of 3848)
- NHS Economic evaluation database (NHS EED) (4 out of 13828)

Datenbank: **DIMDI HTA-Datenbanken**

Recherchezeitraum: 2002 - 2004

Datum der Recherche: April 2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	CDSR93; CDAR94; DAHTA; INAHTA	10855
#2	CT DOWN ("HYPERTHERMIA, INDUCED"; "DIATHERMY"; "ULTRASONIC THERAPY"; "HYPERTHERMIA, INDUCED")	47
#3	((hypertherm* OR diatherm*) OR thermotherap*)	50
#4	S=3 OR S=2	74
#5	CT DOWN "NEOPLASMS"	605
#6	((neoplasm* OR cancer*) OR carcinom*) OR tumor*	1470
#7	S=6 OR S=5	1511
#8	S=7 AND S=4	8
#9	check duplicates: unique in s=8	8

#10	(S=9) AND (PY>=2002)	4
-----	----------------------	---

Datenbank: **Medline (PubMed)**

Recherchezeitraum: 2002 - 2004

Datum der Recherche: 29. April 2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "hyperthermia, induced"[MeSH Terms]	13125
#2	Search hypertherm* OR diatherm* OR thermother*	24012
#3	Search #1 OR #2	28492
#4	Search "respiratory tract neoplasms"[MeSH Terms]	130476
#5	Search (lung or bronchial or pulmon*) AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma*)	157299
#6	Search #4 OR #5	187958
#7	Search #3 AND #6	608
#8	Search #3 AND #6 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	50
#9	Search "pelvic neoplasms"[MeSH Terms]	4224
#10	Search ( pelvis OR pelvic) AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma*)	25082
#11	Search #9 OR #10	25082
#12	Search #11 AND #3	237
#13	Search #11 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	20
#14	Search "cholangiocarcinoma"[MeSH Terms]	1691
#15	Search (cholangio* OR bile duct) and (cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma*)	15860
#16	Search #14 OR #15	15874
#17	Search #16 AND #3	51
#18	Search #16 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	5
#19	Search "colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR "colorectal neoplasms"[MeSH Terms]	76402
#20	Search (colon* OR colorect*) AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma*)	113213
#21	Search #19 OR #20	126987
#22	Search #21 AND #3	748
#23	Search #21 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	75
#24	Search "rectal neoplasms"[MeSH Terms] OR "colorectal neoplasms"[MeSH Terms]	76402
#25	Search (rectum OR rectal) AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor*	36854

	OR carcinoma*)	
#26	Search #24 OR #25	87666
#27	Search #26 AND #3	613
#28	Search #26 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	69
#29	Search "brain neoplasms"[MeSH Terms] OR "glioma"[MeSH Terms]	84337
#30	Search brain AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma*)	93969
#31	Search glioma OR neurocytom*	36783
#32	Search #29 OR #30 OR #31	120306
#33	Search #32 AND #3	536
#34	Search #32 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	22
#35	Search "bone neoplasms"[MeSH Terms]	66402
#36	Search bone AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma*)	112097
#37	Search chondrosarcom* OR ewing sarcom*	6005
#38	Search #35 OR #36 OR #37	136767
#39	Search #38 AND #3	396
#40	Search #38 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	27
#41	Search "liver neoplasms"[MeSH Terms]	73937
#42	Search (liver OR hepat*) AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma* OR metastat* OR metastas*)	139869
#43	Search #41 OR #41	139874
#44	Search #43 AND #3	836
#45	Search #43 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	92
#46	Search "stomach neoplasms"[MeSH Terms]	42644
#47	Search (stomach OR gastric) AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma*)	68476
#48	Search #46 OR #47	68476
#49	Search #48 AND #3	295
#50	Search #48 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	22
#51	Search "melanoma"[MeSH Terms]	44346
#52	Search melanom* AND malignant	52192
#53	Search #51 OR #52	52215
#54	Search #53 AND #3	862
#55	Search #53 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	65
#56	Search "breast neoplasms"[MeSH Terms]	112970

#57	Search (breast OR mamma) AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma*)	144778
#58	Search #83 OR #84	144831
#59	Search #58 AND #3	430
#60	Search #58 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	43
#61	Search "bladder neoplasms"[MeSH Terms]	27583
#62	Search bladder AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	41510
#63	Search #61 OR #62	41510
#64	Search #63 AND #3	302
#65	Search #63 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	20
#66	Search "cervix neoplasms"[MeSH Terms]	34521
#67	Search (cervix OR cervical) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	61848
#68	Search #66 OR #67	61848
#69	Search #68 AND #3	312
#70	Search #68 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	32
#71	Search "head and neck neoplasms"[MeSH Terms]	144936
#72	Search (head OR neck) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	59804
#73	Search #71 OR #72	168218
#74	Search #73 AND #3	711
#75	Search #73 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	40
#76	Search "germinoma"[MeSH Terms]	7881
#77	Search (germ cell OR embryon*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	24683
#78	Search #76 OR #77	29389
#79	Search #78 AND #3	30
#80	Search #78 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	5
#81	Search "ovarian neoplasms"[MeSH Terms]	36335
#82	Search ovar* AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	58396
#83	Search #81 OR #82	58960
#84	Search #83 AND #3	201
#85	Search #83 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	19
#86	Search "pancreatic neoplasms"[MeSH Terms]	29714
#87	Search (pancreat* OR pancreas*) AND (cancer* OR neoplasm* OR	46934

	carcinom* OR tumor* OR tumour*)	
#88	Search #86 OR #87	47949
#89	Search #86 AND #3	129
#90	Search #86 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	13
#91	Search "mesothelioma"[MeSH Terms]	6821
#92	Search mesotheliom* AND pleura*	4489
#93	Search #91 OR #92	7594
#94	Search #93 AND #3	48
#95	Search #93 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	18
#96	Search "prostatic neoplasms"[MeSH Terms]	41127
#97	Search prostat* AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	7991
#98	Search #96 OR #97 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	7991
#99	Search #98 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	49
#100	Search "sarcoma"[MeSH Terms]	76920
#101	Search sarcom* AND soft tissue	7582
#102	Search #100 OR #101	78442
#103	Search #102 AND #3	847
#104	Search #102 AND #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2004, Human	29

### Suchstrategie Update DIMDI Superbase

Datenbank: Medline, Medline Alert, Embase, Embase Alert, AMED, Cancerlit, Kluwer Verlagsdatenbank, Springer Verlagsdatenbank, Springer Preprint, Thieme Verlagsdatenbank (DIMDI Superbase)

Recherchezeitraum: 2002-2004

Datum der Recherche: 5. Mai 2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline, Medline Alert, Embase, Embase Alert, AMED, Cancerlit, Kluwer Verlagsdatenbank, Springer Verlagsdatenbank, Springer Preprint, Thieme Verlagsdatenbank (DIMDI Superbase)	25336466
#2	((("DIATHERMY";"HYPEROTHERMIA, INDUCED";"HYPEROTHERMIC THERAPY") / (CT;UT;IT;SH))	23210
#3	induced fever OR hypertherm* OR thermotherap* OR diatherm*	57105
#4	heat therap* OR heat treat* OR thermal therap* OR thermal treat*	21562
#5	2 OR 3 OR 4	79836
#6	((("BLADDER NEOPLASMS";"BLADDER TUMOR";"BLADDER CARCINOMA";"BLADDER CANCER") / (CT;UT;IT;SH))	70473

#7	bladder AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	104346
#8	6 OR 7	104399
#9	5 AND 8	855
#10	9 AND PY>=2002 AND (pps=human)	52
#11	check duplicates: unique in s=10	35
#12	S=11 NOT base=ME66	14
#13	(( <b>"LUNG NEOPLASMS";"RESPIRATORY TRACT TUMOR";"BRONCHIAL NEOPLASMS";"CARCINOMA, BRONCHOGENIC";"RESPIRATORY TRACT NEOPLASMS"</b> ) / (CT;UT;IT;SH)) OR (( <b>"LUNG SQUAMOUS CELL CARCINOMA";"LUNG SMALL CELL CANCER";"LUNG CARCINOMA";"LUNG NON SMALL CELL CANCER";"CARCINOMA, BRONCHOGENIC";"LUNG CANCER"</b> ) / (CT;UT;IT;SH))	321910
#14	(lung OR bronchial OR pulmon*) AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinom* OR tumour*)	390731
#15	13 OR 14	463735
#16	5 AND 15	1857
#17	16 AND PY>=2002 AND (pps=human)	143
#18	check duplicates: unique in s=17	98
#19	S=18 NOT base=ME66	47
#20	(( <b>"PELVIS CANCER";"PELVIS CANCER";"PELVIS TUMOR";"PELVIC NEOPLASMS"</b> ) / (CT;UT;IT;SH))	8983
#21	(pelvis OR pelvic) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	63691
#22	20 OR 21	63691
#23	5 AND 22	688
#24	23 AND PY>=2002 AND (pps=human)	52
#25	check duplicates: unique in s=24	30
#26	S=25 NOT base=ME66	10
#27	(( <b>"CERVIX NEOPLASMS";"UTERINE CERVIX TUMOR";"UTERINE CERVIX CARCINOMA IN SITU";"UTERINE CERVIX CANCER";"UTERINE CERVIX CARCINOMA"</b> ) / (CT;UT;IT;SH))	84357
#28	(cervix OR cervical) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	142723
#29	27 OR 28	142723
#30	5 AND 29	940
#31	30 AND PY>=2002 AND (pps=human)	100
#32	check duplicates: unique in s=31	59
#33	S=32 NOT base=ME66	27
#34	(( <b>"BILE DUCT CARCINOMA"</b> ) / (CT;UT;IT;SH))	4317
#35	(cholangio* OR bile duct) AND (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR neoplasm*)	39590
#36	34 OR 35	39590
#37	5 AND 36	139
#38	37 AND PY>=2002 AND (pps=human)	14
#39	check duplicates: unique in s=38	10
#40	S=39 NOT base=ME66	4
#41	(( <b>"OVARY CARCINOMA";"OVARY CANCER";"OVARY TUMOR";"OVARIAN NEOPLASMS"</b> ) / (CT;UT;IT;SH))	95724
#42	ovar* AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	146613
#43	41 OR 42	148001
#44	5 AND 43	753
#45	44 AND PY>=2002 AND (pps=human)	60
#46	check duplicates: unique in s=45	43
#47	S=46 NOT base=ME66	23
#48	(( <b>"STOMACH NEOPLASMS";"STOMACH TUMOR";"STOMACH</b>	103724

	CANCER") / (CT;UT;IT;SH))	
#49	(stomach OR gastric) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	155729
#50	48 OR 49	156575
#51	5 AND 50	934
#52	51 AND PY>=2002 AND (pps=human)	71
#53	check duplicates: unique in s=52	46
#54	S=53 NOT base=ME66	23
#55	(( <b>PANCREATIC</b> NEOPLASMS";"PANCREAS CANCER";"PANCREAS CARCINOMA";"PANCREAS TUMOR") / (CT;UT;IT;SH))	75741
#56	(pancreas OR pancreat*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	94035
#57	55 OR 56	99169
#58	5 AND 57	327
#59	58 AND PY>=2002 AND (pps=human)	19
#60	check duplicates: unique in s=59	13
#61	s=60 NOT base=ME66	4
#62	(CT D "prostatic neoplasms" OR UT="prostatic neoplasms" OR IT="prostatic neoplasms" OR SH="prostatic neoplasms")	112276
#63	(( <b>PROSTATE</b> CANCER";"PROSTATE CARCINOMA";"PROSTATE TUMOR") / (CT;UT;IT;SH))	112800
#64	prostat* AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	144355
#65	62 OR 63 OR 64	144786
#66	5 AND 65	1008
#67	66 AND PY>=2002 AND (pps=human)	129
#68	check duplicates: unique in s=67	85
#69	s=68 NOT base=ME66	30
#70	(( <b>RECTUM</b> TUMOR";"RECTUM CANCER";"RECTUM CARCINOMA";"COLORECTAL CARCINOMA";"COLORECTAL CANCER";"RECTAL NEOPLASMS") / (CT;UT;IT;SH))	175441
#71	(rectum OR rectal) AND (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)	87237
#72	70 OR 71	202401
#73	5 AND 72	1693
#74	73 AND PY>=2002 AND (pps=human)	187
#75	check duplicates: unique in s=74	112
#76	s=75 NOT base=ME66	43
#77	(( <b>BRAIN</b> CANCER";"BRAIN TUMOR";"BRAIN NEOPLASMS") / (CT;UT;IT;SH))	170465
#78	(CT D " <b>GLIOMA</b> " OR UT="GLIOMA" OR IT="GLIOMA" OR SH="GLIOMA")	82286
#79	(brain OR glioma OR neurocytom*) AND (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)	212675
#80	77 OR 78 OR 79	277238
#81	5 AND 80	1702
#82	81 AND PY>=2002 AND (pps=human)	69
#83	check duplicates: unique in s=82	54
#84	s=83 NOT base=ME66	32
#85	(( <b>GERMINOMA</b> ";"GERM CELL TUMOR") / (CT;UT;IT;SH))	25443
#86	(germ cell) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	25474
#87	germinoma	6149
#88	85 OR 86 OR 87	40022
#89	5 AND 88	71
#90	89 AND PY>=2002 AND (pps=human)	9
#91	check duplicates: unique in s=90	5
#92	S=91 NOT base=ME66	3

#93	soft tissue AND sarcom*	22333
#94	((("SARCOMA 180";" <b>SOFT TISSUE</b> SARCOMA";"SARCOMA 37";"SARCOMA") / (CT;UT;IT;SH))	185768
#95	93 OR 94	190380
#96	5 AND 95	2341
#97	96 AND PY>=2002 AND (pps=human)	88
#98	check duplicates: unique in s=97	54
#99	S=98 NOT base=ME66	23
#100	mesotheliom* AND pleura*	11191
#101	(CT D "pleura mesothelioma" OR UT="pleura mesothelioma" OR IT="pleura mesothelioma" OR SH="pleura mesothelioma")	1414
#102	(CT D " <b>MESOTHELIOMA</b> " OR UT="MESOTHELIOMA" OR IT="MESOTHELIOMA" OR SH="MESOTHELIOMA")	15302
#103	100 OR 101 OR 102	18641
#104	5 AND 103	124
#105	104 AND PY>=2002 AND (pps=human)	41
#106	check duplicates: unique in s=105	28
#107	S=106 NOT base=ME66	10
#108	bone AND (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)	268438
#109	(chondrosarcom* OR ewing sarcom*) AND (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)	16251
#110	(((" <b>BONE TUMOR</b> ";"BONE CANCER";"BONE NEOPLASMS") / (CT;UT;IT;SH))	144706
#111	108 OR 109 OR 110	331236
#112	5 AND 111	1296
#113	112 AND PY>=2002 AND (pps=human)	101
#114	check duplicates: unique in s=113	77
#115	s=114 NOT base=ME66	50
#116	(((" <b>COLONIC</b> NEOPLASMS";"COLORECTAL CARCINOMA";"COLORECTAL CANCER";"COLON CARCINOMA";"COLON CANCER") / (CT;UT;IT;SH))	197129
#117	(colon* OR colorect*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	313659
#118	116 OR 117	339934
#119	5 AND 118	1364
#120	119 AND PY>=2002 AND (pps=human)	200
#121	check duplicates: unique in s=120	130
#122	S=121 NOT base=ME66	51
#123	(head OR neck) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	129018
#124	(((" <b>HEAD AND NECK</b> NEOPLASMS";"HEAD AND NECK CANCER") / (CT;UT;IT;SH))	317211
#125	(CT D "HEAD AND NECK TUMOR" OR UT="HEAD AND NECK TUMOR" OR IT="HEAD AND NECK TUMOR" OR SH="HEAD AND NECK TUMOR")	72233
#126	123 OR 124 OR 125	367376
#127	5 AND 126	2069
#128	127 AND PY>=2002 AND (pps=human)	181
#129	check duplicates: unique in s=128	145
#130	S=129 NOT base=ME66	105
#131	melanom* AND (malignant)	53570
#132	(CT D " <b>MELANOMA</b> " OR UT="MELANOMA" OR IT="MELANOMA" OR SH="MELANOMA")	115776
#133	131 OR 132	127020
#134	5 AND 133	2529
#135	134 AND PY>=2002 AND (pps=human)	181
#136	check duplicates: unique in s=135	117



#137	S=136 NOT base=ME66	59
#138	(liver OR hepat*) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	368338
#139	(( <b>LIVER</b> NEOPLASMS";"LIVER CARCINOMA";"LIVER TUMOR";"LIVER CANCER") / (CT;UT;IT;SH))	182671
#140	138 OR 139	369487
#141	5 AND 140	2584
#142	141 AND PY>=2002 AND (pps=human)	228
#143	check duplicates: unique in s=142	158
#144	S=143 NOT base=ME66	66
#145	(breast OR mamma) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	392357
#146	(( <b>BREAST</b> CARCINOMA";"BREAST CANCER";"BREAST TUMOR";"BREAST NEOPLASMS") / (CT;UT;IT;SH))	320602
#147	145 OR 146	399575
#148	5 AND 147	1870
#149	148 AND PY>=2002 AND (pps=human)	126
#150	check duplicates: unique in s=149	84
#151	S=150 NOT base=ME66	36

## 10.2 Gesamtliteraturliste

1. Phase III randomised study of hyperthermia plus radiotherapy vs radiotherapy alone in patients with superficial localised primary and recurrent breast cancer. ECCTR 1997 ([telescan.nki.nl/register.html](http://telescan.nki.nl/register.html))
2. RTOG quality assurance guidelines for interstitial hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (5): 1117-24
3. **Abe M, Hiraoka M.** [Local hyperthermia combined with radiation in the treatment of refractory cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1983; 10 (2 Pt 2): 402-8
4. **Abe M, Hiraoka M, Takahashi M, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y, Morita K, Kakehi M, Sugahara T.** Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy. *Cancer* 1986; 58 (8): 1589-95
5. **Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M, Larto MA.** Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000; 88 (4): 876-83
6. **Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration.** Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer. 2003. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
7. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.** Management of early stage melanoma - consensus conference. Saint-Denis La Plaine: ANAES. 1995
8. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).** Traitement par la chaleur de l'adenome prostatique (hyperthermie prostatique). Avis et recommandations. Paris: ANAES. 1991
9. **Agencia e Evaluacion de Tecnologias Sanitarias de Andalucia.** Efficacy and safety of immunotherapy with activated killer cells using interleukins (LAK) in metastatic melanoma: rapid response. Sevilla: AETSA. 2001
10. **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).** Hyperthermia in conjunction with cancer chemotherapy. Rockville: AHCPR. 1991
11. **Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).** American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *American Society of Clinical Oncology*. 1997 May (revised 2004).

[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=4547&nbr=3361&string=Guideline+AND+2004](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=4547&nbr=3361&string=Guideline+AND+2004) , Zugriff am 03.06.2004

12. **Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Singapore Ministry of Health.** Cervical cancer. Rockville: AHRQ. 2003, [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=3747&nbr=2973&string=Singapore](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3747&nbr=2973&string=Singapore) , Zugriff am 03.06.2004
13. **Aihara H, Maruoka H, Kiyozaki H, Konishi F.** Sclerosing encapsulating peritonitis (SEP) as a delayed complication of continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP): report of a case. *Surg Today* 2003; 33 (3): 232-6
14. **Akimov MA, Gel'fond ML, Gershanovich ML, Barchuk AS.** Khimioterapiia v sochetanii s lazernoi koaguliatsiei ili interstitsial'noi gipertermiei kak metod effektivnogo kombinirovannogo lecheniia disseminirovannoi melanomy kozhi. [Chemotherapy in combination with laser coagulation or interstitial hyperthermia--effective combined therapy for disseminated skin melanoma]. *Vopr Onkol* 2003; 49 (3): 312-5
15. **Akiyama H, Yamaoka H, Tanaka K, Ishikawa T, Ichikawa Y, Wakasugi J, Nagashima Y, Shimada H.** Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45 (24): 2079-86
16. **Akiyama H, Kunisaki C, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, Shimada H.** [Effectiveness of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the peritoneal dissemination of gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29 (12): 2168-73
17. **Akuta K, Abe M, Kondo M, Yoshikawa T, Tanaka Y, Yoshida M, Miura T, Nakao N, Onoyama Y, Yamada T.** Combined effects of hepatic arterial embolization using degradable starch microspheres (DSM) in hyperthermia for liver cancer. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (2): 231-42
18. **Al Sarraf M.** Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review. *Cancer Control* 2002; 9 (5): 387-99
19. **Albert FK, Onkologischer Arbeitskreis des Tumorzentrums Heidelberg/Mannheim.** Hirntumoren: Gliome und Metastasen. Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/tr30.htm> , Zugriff im November 2003
20. **Alberta Heritage Foundation for Medical Research.** Radiosurgery in the treatment of malignant melanoma. Edmonton: AHFMR. 1997
21. **Alexander HR Jr, Libutti SK, Bartlett DL, Pingpank JF, Kranda K, Helsabeck C, Beresnev T.** Hepatic vascular isolation and perfusion for patients with progressive unresectable liver metastases from colorectal

- carcinoma refractory to previous systemic and regional chemotherapy. *Cancer* 2002; 95 (4): 730-6
22. **Alexander HR Jr, Bardett DL, Libutti SK.** Isolated hepatic perfusion: A potentially effective treatment for patients with metastatic or primary cancers confined to the liver. *Cancer J Sci Am* 1998; 4 (1): 2-11
  23. **Alexander HR Jr, Fraker DL, Bartlett DL.** Isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Semin Surg Oncol* 1996; 12 (6): 416-28
  24. **Alexander Jr HR.** Hyperthermia and its modern use in cancer treatment. *Cancer* 2003; 98 (2): 219-21
  25. **Alexander Jr HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, Beresneva T.** Hyperthermic Isolated Hepatic Perfusion Using Melphalan for Patients with Ocular Melanoma Metastatic to Liver. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (17): 6343-9
  26. **Alexander HR, Jr.** Hyperthermia and its modern use in cancer treatment. *Cancer* 2003; 98 (2): 219-21
  27. **Alexander HR, Jr., Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA.** Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1479-89
  28. **Alexander HR, Jr.** Surgical approaches to liver metastases. *Cancer J* 2002; 8 (Suppl 1): S68-81
  29. **Algan O, Fosmire H, Hynynen K, Dalkin B, Cui H, Drach G, Stea B, Cassady JR.** External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89 (2): 399-403
  30. **American Academy of Dermatology (Eds.), Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood AF, Johnson TM, Lowery BJ.** Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (4): 579-86
  31. **American Cancer Society, National Comprehensive Cancer Network.** Melanoma. Treatment guidelines for patients. Version 1 / June 2002. Jenkintown: NCCN. 2002
  32. **American Gastroenterological Association.** American gastroenterological association medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117 (6): 1463-84
  33. **American Society of Clinical Oncology.** Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines (posted 06.27.2002). <http://www.asco.org> , Zugriff am 20.02.2003

34. **American Urological Association.** Report on the management of non-muscle-invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). Baltimore (MD): Urological Association. 1999
35. **Amichetti M, Graiff C, Fellin G, Pani G, Bolner A, Maluta S, Valdagni R.** Cisplatin, hyperthermia, and radiation (trimodal therapy) in patients with locally advanced head and neck tumors: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26 (5): 801-7
36. **Amichetti M, Romano M, Busana L, Bolner A, Fellin G, Pani G, Tomio L, Valdagni R.** Hyperfractionated radiation in combination with local hyperthermia in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I-II study. *Radiother Oncol* 1997; 45 (2): 155-8
37. **Amichetti M, Zurlo A, Cristoforetti L, Valdagni R.** Prognostic significance of cervical lymph nodes density evaluated by contrasted computer tomography in head and neck squamous cell carcinoma treated with hyperthermia and radiotherapy. *Int J Hyperthermia* 2000; 16 (6): 539-47
38. **Andratschke N, Grosu AL, Molls M, Nieder C.** Perspectives in the treatment of malignant gliomas in adults. *Anticancer Res* 2001; 21 (5): 3541-50
39. **Anscher MS, Samulski TV, Dodge R, Prosnitz LR, Dewhirst MW.** Combined external beam irradiation and external regional hyperthermia for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (5): 1059-65
40. **Anscher MS, Samulski TV, Leopold KA, Oleson JR.** Phase I/II study of external radio frequency phased array hyperthermia and external beam radiotherapy in the treatment of prostate cancer: technique and results of intraprostatic temperature measurements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24 (3): 489-95
41. **Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg).** Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken, 2002  
<http://www.rki.de/GBE/KREBS/BROSCHUERE2002/BROSCHUERE2002.HTM> (Zugriff 18.06.04)
42. **Arcangeli G, Cividalli A, Mauro F, Nervi C, Pavin G.** Enhanced effectiveness of adriamycin and bleomycin combined with local hyperthermia in neck node metastases from head and neck cancers. *Tumori* 1979; 65 (4): 481-6
43. **Arcangeli G, Barocas A, Mauro F.** Multiple Daily Fractionation (MDF) radiotherapy in association with hyperthermia and/or misonidazole: Experimental and clinical results. *Cancer* 1980; 45 (11): 2707-11

44. **Arcicasa M, Franchin G, Bassignano G, Sartor G, Drigo A, Bortolus R, Roncadin M, De Paoli A, Trovo MG.** Hyperthermia in clinical practice: preliminary results and current problems in the treatment of 21 patients. *Tumori* 1992; 78 (4): 262-5
45. **Ariza F, Casado E, Macbeth F.** Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma (Protocol for a Cochrane Review). 2002. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
46. **Ariza F, Macbeth F.** Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma (Protocol for a Cochrane Review). 2002. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
47. **Arndt CA, Crist WM.** Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341 (5): 342-52
48. **Atanackovic D, Hegewisch-Becker S, Faltz C, Hossfeld DK.** Whole body hyperthermia induces expression of the activation antigen CD69 on peripheral lymphocytes of cancer patients. *Blood* 2000; 96 (Suppl): 619a
49. **Averbach AM, Chang D, Koslowe P, Sugarbaker PH.** Anastomotic leak after double-stapled low colorectal resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (7): 780-7
50. **Baas P.** Predictive and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15 (2): 127-30
51. **Bailey M, Sarosdy M.** Bladder cancer. Oxford: Health Press. 1999
52. **Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, Robins HI, Eberhardt K, Demedts A, Kaukel E, Koschel G, Gatzemeier U, Kohlmann T, Dalhoff K, Ehlers EM, Gruber Y, Zumschlinge R, Hegewisch-Becker S, Peters SO, Wiedemann GJ.** Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2003; 39 (3): 339-45
53. **Balkanyi A.** Wann Antioxidantien bei der Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie? *Erfahrungsheilkunde (Heidelb)* 1996; 45 (4): 222-7
54. **Balkanyi A.** Wann Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie (SMT), wann Ozontherapie und wann Kombination? *Erfahrungsheilkunde (Heidelb)* 1996; 45 (10): 677-84
55. **Barsukov IA, Vlasov OA, Tkachev SI, Ambartsumova GV.** Otsenka éffektivnosti predoperatsionnoi luchevoi i termoradioterapii v lechenii raka priamoi kishki. [An assessment of the efficacy of preoperative radio- and thermoradiotherapy in treating rectal cancer]. *Vopr Onkol* 1992; 38 (9): 1109-14
56. **Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR.** Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Surgery* 2001; 129 (2): 176-87

57. **Bartlett DL, Ma G, Alexander HR, Libutti SK, Fraker DL.** Isolated limb reperfusion with tumor necrosis factor and melphalan in patients with extremity melanoma after failure of isolated limb perfusion with chemotherapeutics. *Cancer* 1997; 80 (11): 2084-90
58. **Bastert G, Beckmann PD.** Leitlinie Zervixkarzinom. *Frauenarzt* 2000; 41 (10): 1121-6
59. **Basu S, Ravi B, Kant R.** Interstitial laser hyperthermia, a new method in the management of fibroadenoma of the breast: A pilot study. *Lasers Surg Med* 1999; 25 (2): 148-52
60. **BC Cancer Agency.** Cancer management guidelines - head & neck. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/HeadnNeck/start.htm> , Zugriff am 23.05.2003
61. **BC Cancer Agency.** Cancer management guidelines - Gastrointestinal Cancer. <http://www.cancercare.on.ca/> , Zugriff am 25.06.2004 (Stand Einführungsvortrag: 07.07.2003)
62. **Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenue J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN.** Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; 88 (11): 2512-9
63. **Becker N, Wahrendorf J.** Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland, 4. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.2001, url: [http://www.dkfz-heidelberg.de/epi/Home\\_d/Programm/AG/Praevebt/Krebshom/main/deutsch/frame/htm](http://www.dkfz-heidelberg.de/epi/Home_d/Programm/AG/Praevebt/Krebshom/main/deutsch/frame/htm)
64. **Becouarn Y, Blanc-Vincent MP, Ducreux M, Lasser P, DuBois JB, Giovannini M, Rougier P.** Standards, options and recommendations: Cancer of the rectum. [http://www.fnclcc.fr/fr/sor/pdf/rapport\\_abrege\\_anglais/sor\\_cancer\\_rectum.pdf](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/pdf/rapport_abrege_anglais/sor_cancer_rectum.pdf) , Fassung vom 12.05.2004
65. **Begossi G, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Fon LJ, Sugarbaker PH.** Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28 (1): 80-7
66. **Behrens P.** Tumoren. In: **Hufschmidt A, Lücking CH (Eds).** Neurologie compact. Leitlinien für Klinik und Praxis. 3. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme. 2003. S. 159-81.
67. **Ben Yosef R.** Hyperthermia combined with radiation therapy in the treatment of cancer patients. *Harefuah* 2002; 141 (5): 418-21; 500
68. **Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, Amunni G, Raspagliesi F, Zola P, Mangioni C,**

- Landoni F.** Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (1): 179-88
69. **Berdov BA, Menteshashvili GZ.** Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (5): 881-90
70. **Berg H.** Photodynamic tumour therapy and cancer multistep therapy. *J Photochem Photobiol B* 1988; 2 (3): 404-6
71. **Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, Meert AP, Sculier JP.** Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38 (2): 111-21
72. **Bertaccini A, D'Amato G, Iraci F, Zaccagnino B, Bercovich E.** Ipertermia prostatica: Considerazioni dopo 4 anni di esperienza. [Prostatic hyperthermia: Considerations after four years of experience]. *Acta Urol Ital* 1993; 7 (Suppl 2): 325-6
73. **Bichler KH, Wilbert D, Wechsel HW, Strohmaier WL (Eds).** Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Reinbek: Einhorn-Press. 1998
74. **Bichler KH, Strohmaier WL, Flüchter SH, Nelde HJ, Wilbert DM.** Lokale Hyperthermie beim Prostatakarzinom. [Local hyperthermia in prostate cancer]. *Urologe A* 1991; 30 (3): 196-203
75. **Binder J.** Combination chemotherapy in perfusion of the isolated hyperthermic limb for extremity melanoma - A comparison of melphalan plus cisplatin with melphalan plus dactinomycin. *Reg Cancer Treat* 1992; 4 (5-6): 220-2
76. **Bligh J.** Aspects of thermoregulatory physiology pertinent to hyperthermic treatment of cancer. *Cancer Res* 1979; 39 (6 Pt 2): 2307-12
77. **Blue Cross Blue Shields.** Special report: vaccines for the treatment of malignant melanoma. Chicago: BCBS. 2001
78. **Blum RH.** Adjuvant chemotherapy for lung cancer--a new standard of care. *N Engl J Med* 2004; 350 (4): 404-5
79. **Bockhorn M, Broelsch C, Frilling A.** Die Tumorchirurgie der Leber. Aktuelle Aspekte und Stand der chirurgischen Technik. *Essener Unikate* 2001; 15: 38-47
80. **Bonifati DM, Ori C, Rossi CR, Caira S, Fanin M, Angelini C.** Neuromuscular damage after hyperthermic isolated limb perfusion in patients with melanoma or sarcoma treated with chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46 (6): 517-22



81. **Borchart H.** Alte oder neue Krebs-Mehrschritt-Therapie. [Old or new multistep cancer therapy?]. *Z Allgemeinmed* 1974; 50 (6): 299-304
82. **Bornstein BA, Zouranjian PS, Hansen JL, Fraser SM, Gelwan LA, Teicher BA, Svensson GK.** Local hyperthermia, radiation therapy, and chemotherapy in patients with local-regional recurrence of breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (1): 79-85
83. **Bowers GJ, Copeland EM.** Surgical limb perfusion for extremity melanoma. *Surg Oncol* 1994; 3 (2): 91-102
84. **Boyle P, Macfarlane GJ, Blot WJ, Chiesa F, Lefebvre JL, Azul AM, de Vries N, Scully C.** European School of Oncology Advisory report to the European Commission for the Europe Against Cancer Programme: oral carcinogenesis in Europe. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B (2): 75-85
85. **Bozzetti F, Vaglini M, Deraco M.** Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in gastric cancer: rationale for a new approach. *Tumori* 1998; 84 (4): 483-8
86. **Böhle A.** Das Harnblasenkarzinom: Diagnostik, organerhaltende Therapie, Rezidivprophylaxe. *Urologe B* 1997; 37: 400-13
87. **Böhle A, Jocham D.** Die intravesikale Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guerin: Fakten, Vergleiche, Ergebnisse. Stuttgart: Gustav Fischer. 1998
88. **Böhle A, Jocham D, Bock PR.** Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169 (1): 90-5
89. **Brandes AA, Palmisano V, Pasetto LM, Basso U, Monfardini S.** High-dose chemotherapy with bone marrow rescue for high-grade gliomas in adults. *Cancer Invest* 2001; 19 (1): 41-8
90. **Branicki FJ, Chu KM.** Gastric cancer in Asia: progress and controversies in surgical management. *Aust N Z J Surg* 1998; 68 (3): 172-9
91. **Braun W, Barth J, Buchholz W, Kipping D, Nitzschner H, Sohmoranzer H, Standau H, Hartmann H.** Erste Erfahrungen mit der Doppelattacke des "Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes" bei Psoriasis-Patienten. [1st experiences with multiple stage cancer therapy of psoriatic patients]. *Dermatol Monatsschr* 1970; 156 (4): 255-8
92. **Bremer K, Meyer A, Lohmann R.** Pilot study of whole-body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with metastasised pretreated progressive breast, ovarian, and colorectal carcinomas. *Tumor Diagn Ther* 2001; 22 (6): 115-20

93. **Breul J, Zimmermann F, Dettmar P, Raul R.** Manual urogenitale Tumoren. Prostatakarzinom. München: Tumorzentrum München.2003, <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/uro/820-1-Breul.pdf> , Zugriff im Dezember 2003
94. **Brigham and Women's Hospital.** Breast disease. Guide to prevention, diagnosis, and treatment. 2001. [http://www.brighamandwomens.org/medical/handbookarticles/breast\\_frame.asp](http://www.brighamandwomens.org/medical/handbookarticles/breast_frame.asp) , Zugriff am 05.05.2004
95. **British Association of Dermatologists, Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Bishop NJA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N, Melanoma Study Group.** U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. <http://www.skinhealth.co.uk/doctors/guidelines/cm.asp> , Stand vom 06.05.2004, Br J Dermatol 2002; 146 (1): 7-17
96. **British Thoracic Society (BTS), Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, Ireland Working Party.** BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56 (2): 89-108
97. **Brobeil A, Berman C, Cruse CW, De Conti R, Cantor A, Lyman GH, Joseph E, Rapaport D, Wells K, Reintgen DS.** Efficacy of hyperthermic isolated limb perfusion for extremity-confined recurrent melanoma. Ann Surg Oncol 1998; 5 (4): 376-83
98. **Brockmann M, Müller KM.** Pathologische Anatomie der primären und sekundäre Pleuratumoren. In: **Drings P, Vogt-Moykopf I (Eds):** Thoraxtumoren. Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1998. S. 427-44.
99. **Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L.** Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head Neck 2001; 23 (7) : 579-89
100. **Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, Skingley P, Levine MN.** Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. N Engl J Med 1993; 328 (3): 159-63
101. **Bruix J, Llovet JM.** Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 1999; 13 (4): 611-22
102. **Bruns I, Kohlmann T, Wiedemann GJ, Bakhshandeh A.** Bewertung des therapeutischen Gewinns von Patienten mit Pleuramesotheliom unter Therapie mit 41,8 °C Ganzkörperhyperthermie plus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) anhand des Modifizierten Brunner-Score

- (MBS). [Evaluation of the Therapeutic Benefit of 41.8 °C Whole Body Hyperthermia plus Ifosfamide, Carboplatine and Etoposide (ICE) for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Using the Modified Brunner-Score (MBS)]. *Pneumologie* 2004; 58 (4): 210-6
103. **Bryant PJ, Balderson GA, Mead P, Egerton WS.** Hyperthermic isolated limb perfusion for malignant melanoma: response and survival. *World J Surg* 1995; 19 (3): 363-8
104. **Bui BN.** Actualités dans les sarcomes des tissus mous. Update on soft tissue sarcomas. *Bull Cancer* 2002; 89 (1): 100-7
105. **Bull JM, Lees D, Schuette W, Whang-Peng J, Smith R, Bynum G, Atkinson ER, Gottdiener JS, Gralnick HR, Shawker TH, DeVita VT, Jr.** Whole body hyperthermia: a phase-I trial of a potential adjuvant to chemotherapy. *Ann Intern Med* 1979; 90 (3): 317-23
106. **Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P.** Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (24): 2081-6
107. **Calaminus G, Schneider DT, Bokkerink JP, Gadner H, Harms D, Willers R, Gobel U.** Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective evaluation of 71 patients treated in the German cooperative protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 781-6
108. **Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M.** Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284 (8): 1008-15
109. **Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).** Warm-Up Therapy. Ottawa: CCOHTA. 2001
110. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP.** Accelerated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. (2000). online update 2002. [http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5\\_6c.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5_6c.pdf)
111. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP, Head NCDSG.** Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer (Excluding Nasopharynx). 2000. [http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5\\_6a.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5_6a.pdf)
112. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** ES 7-14-1: Chemotherapy for Mesothelioma (in development).

- [http://www.cancercare.on.ca/access\\_1100.htm](http://www.cancercare.on.ca/access_1100.htm) , Fassung vom 17.05.2004
113. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)**. ES 7-14-2: Surgical Management of Malignant Pleural Mesothelioma (in development). [http://www.cancercare.on.ca/access\\_1100.htm](http://www.cancercare.on.ca/access_1100.htm) , Fassung vom 17.05.2004
  114. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)**. ES 7-14-3: The Role of Radiation Therapy in Malignant Mesothelioma of the Pleura (in development). [http://www.cancercare.on.ca/access\\_1100.htm](http://www.cancercare.on.ca/access_1100.htm), Fassung vom 17.05.2004
  115. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)**. Head and Neck Cancer Clinical Practice Guidelines. <http://www.ccopebc.ca/headcpg.html> , Zugriff am 23.05.2003
  116. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP, Head and Neck Cancer Disease Site Group, Mackenzie RG, Hodson DI, Browman GP, Zuraw L**. Hyperfractionated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 2000. online update 2003. [http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5\\_6b.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5_6b.pdf)
  117. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)**. Postoperative adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy for resected stage II or III rectal cancer. Practice Guideline Report #2-3. 2001. <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-3s.pdf> , Fassung vom 12.05.2004
  118. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)**. Surgical Management of Malignant Pleural Mesothelioma. Hamilton: PEBC. 2003, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-14-2f.pdf> , Fassung vom 17.05.2004
  119. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)**. Surveillance Programs for Early Stage Non-Seminomatous Testicular Cancer. PG #3-5: January 2001. Hamilton: PEBC. 2001, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-5f.pdf> , Zugriff am 03.06.2004
  120. **Cancer Care Ontario (CCO)**. Systematic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Hamilton: PEBC. 2002
  121. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP**. The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (Excluding Nasopharynx). 1996. online update 2003. Hamilton: PEBC. 2003, [http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5\\_1.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5_1.pdf)

122. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** The Role of Thoracic Radiotherapy as an Adjunct to Standard Chemotherapy in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. 2003.  
[http://www.cancercare.on.ca/pdf/full7\\_13\\_3.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full7_13_3.pdf) , Zugriff am 03.06.2004
123. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** The Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. Hamilton: PEBC. 2004, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-7f.pdf> , Zugriff am 26.06.04 (Stand Einführungsvortrag Juni 2002)
124. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** The use of preoperative radiotherapy in the management of patients with clinically resectable rectal cancer. Hamilton: PEBC. 2002, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-13f.pdf> , Fassung vom 12.05.2004
125. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Unresected Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. 2003.  
[http://www.cancercare.on.ca/pdf/full7\\_3.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full7_3.pdf) , Zugriff am 03.06.2004
126. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Use of Gemcitabine in the Treatment of Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. Hamilton: PEBC. 2003, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-10f.pdf>
127. **Cannistra SA, Niloff JM.** Cancer of the uterine cervix. N Engl J Med 1996; 334 (16): 1030-8
128. **Cao XF.** Clinical study on intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer. Eur J Cancer 1999; 35 (Suppl 4): 140 Abstr. No. 509
129. **Carney DN.** Lung cancer--time to move on from chemotherapy. N Engl J Med 2002; 346 (2): 126-8
130. **Carroll NM, Alexander HR Jr.** Isolation perfusion of the liver. Cancer J 2002; 8 (2): 181-93
131. **Carter DL, MacFall JR, Clegg ST, Wan X, Prescott DM, Charles HC, Samulski TV.** Magnetic resonance thermometry during hyperthermia for human high-grade sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40 (4): 815-22
132. **Cascinelli N, Santinami M, Maurichi A, Patuzzo R, Pennacchioli E.** World Health Organization experience in the treatment of melanoma. Surg Clin North Am 2003; 83 (2): 405-16
133. **Caspers G.** 9 Jahre verbesserter Energiestatus durch wiederholte Sauerstofftherapie. Erfahrungsheilkunde (Heidelb) 1992; 41 (1): 41-5
134. **Cathomas G, Renner EL.** Lebertransplantation und Tumoren: Risiko und Chance. Schweiz Med Wochenschr 2001; 130: 963-8

135. **Cattel L, Buffa E, De Simone M, Cesana P, Novello S, Dosio F, Ceruti M.** Melphalan monitoring during hyperthermic perfusion of isolated limb for melanoma: pharmacokinetic study and <sup>99m</sup>Tc-albumin microcolloid technique. *Anticancer Res* 2001; 21 (3C): 2243-8
136. **Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, Cosimelli M, Giannarelli D, Aloe L, Arcuri E, Aromatario C, Consolo S, Callopoli A, Laurenzi L, Tedesco M, Di Angelo P, Giunta S, Cavaliere R.** Peritonectomy and hyperthermic antitumoral perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (5): 486-91
137. **Cavaliere F, Di Filippo F, Cosimelli M, Aloe L, Arcuri E, Anza M, Callopoli A, Di Lauro L, Morace E, Botti C, Natoli S, Tedesco M, Giunta S, Cavaliere R.** The integrated treatment of peritoneal carcinomatosis. A preliminary experience. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18 (2): 151-8
138. **Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, Giannarelli D, Botti C, Cosimelli M, Tedesco M, Principi F, Laurenzi L, Cavaliere R.** Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 2000; 74 (1): 41-4
139. **Cavaliere R, Cavaliere F, Deraco M, Di Filippo F, Santinami M, Schiratti M, Anza M, Vaglini M.** Hyperthermic antitumoral perfusion in the treatment of stage IIIA-IIIAB melanoma patients. Comparison of two experiences. *Melanoma Res* 1994; 4 (Suppl 1): 5-11
140. **Cavaliere R, Di Filippo F, Giannarelli D, Carlini S, Anza M, Cavaliere F, Graziano F, Perri P.** Hyperthermic antitumoral perfusion in the treatment of local recurrence or "in-transit" metastases of limb melanoma. *Semin Surg Oncol* 1992; 8 (6): 374-80
141. **Cavaliere R, Di Filippo F, Santori FS, Piarulli L, Carlini S, Calabro A, Pagliarini M, Cavaliere F, Cerulli P, Monticelli G.** Role of hyperthermic perfusion in the treatment of limb osteogenic sarcoma. *Oncology* 1987; 44 (1): 1-5
142. **Cavaliere F, Perri P, Rossi CR, Pilati PL, De Simone M, Vaira M, Deraco M, Aloe S, Di Filippo S, Di Filippo F.** SITO Experience on Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: Clinical Prognostic Features. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (4 Suppl): 29-33
143. **Cavaliere R, Di Filippo F, Varanese A, Carlini S, Calabro A, Aloe L, Piarulli L.** LoniDamine and hyperthermia: clinical experience in melanoma. Preliminary results. *Oncology* 1984; 41 (Suppl 1): 116-20
144. **Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, Pattyn P.** Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* 2000; 87 (8): 1006-15

145. **Ceelen W, Pattyn P.** Hypertherme intraperitoneale chemoperfusie (HIPEC) in de behandeling van lokaal gevorderde intra-abdominale maligniteit. [Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intraabdominal cancer]. *Tijdschr Geneeskd* 2002; 58 (6): 397-401
146. **Centre for Reviews & Dissemination (CRD).** Cancer guidance series: improving outcomes in colorectal cancer (update) - systematic review (Project). York: CRD. 2004, Fassung vom 19.05.2004
147. **Centre for Reviews & Dissemination (CRD).** Improving Outcomes in Lung Cancer. York: CRD. 1998
148. **Centre for Reviews and Dissemination (CRD).** Management of upper gastro-intestinal cancers. *Effective Health Care* 2000; 6 (4): 1-16, <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc64.pdf>
149. **Chang P, Sapozink MD, Grunberg SM, Jozsef G, Rice DM, Formenti SC, Streeter OE Jr.** Unresectable primary and recurrent head and neck tumors: effect of hyperthermia and carboplatin--preliminary experience. *Radiology* 2000; 214 (3): 688-92
150. **Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK.** Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8): 1740-7
151. **Chatzigeorgiou K, Economou S, Zafiriou G, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N.** Continuous Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (CIIPHCP) in the treatment of advanced stage and recurrent granulosa cell tumors. Report of two cases. *Zentralbl Gynakol* 2002; 124 (7): 374-7
152. **Chatzigeorgiou K, Economou S, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N.** The Use of Amifostine during Continuous Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (CIIPHCP) for Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int Ed* 2004; 18 (1): 68-9
153. **Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N.** Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol* 2003; 125 (10): 424-9
154. **Chen H-W, Fan J-J, Luo W.** A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Chin J Clin Oncol* 1997; 24 (4): 249-51

155. **Chen MY, Chiles C, Loggie BW, Choplin RH, Perini MA, Fleming RA.** Thoracic complications in patients undergoing intraperitoneal heated chemotherapy with mitomycin following cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 1997; 66 (1 Suppl): 19-23
156. **Cheng TY, Grubbs E, Abdul-Wahab O, Leu SY, Hung CF, Petros W, Aloia T, Fedrau R, Pruitt S, Colvin M, Friedman H, Tyler D.** Marked variability of melphalan plasma drug levels during regional hyperthermic isolated limb perfusion. *Am J Surg* 2003; 186 (5): 460-7
157. **Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J.** Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (4): 242-8
158. **Chorny VA, Korobko VB, Valetsky VL.** The results of the intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia of gastric cancer (Meeting Abstract). 18th International Symposium on Clinical Hyperthermia 1995
159. **Chung NC, Liu YC, Ye XD, Wang YM, Kuo MC, Liu K.** Fatal arrhythmia following intraoperative continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy. *Acta Anaesthesiol Sin* 2003; 41 (4): 201-4
160. **Churei H, Takeshita T, Hiraki Y, Baba Y, Hokotate H, Nakajo M, Ohkubo K, Miyaji N.** External beam radiation therapy for recurrent sigmoid colorectal cancer: Retrospective analysis by group comparison between the radiation therapy alone and the radiation therapy combined with other therapies. *J JASTRO* 1999; 11 (2): 97-102
161. **Cintron JR, Pearl RK.** Colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis. *Semin Surg Oncol* 1996; 12 (4): 267-78
162. **Coleman DJ, Silverman RH, Ursea R, Rondeau MJ, Lizzi FL.** Ultrasonically induced hyperthermia for adjunctive treatment of intraocular malignant melanoma. *Retina* 1997; 17 (2): 109-17
163. **College voor Zorgverzekeringen / Healthcare Insurance Board (CVZ).** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on the standard treatment in patients with peritoneal carcinosis of colorectal origin - Primary research (Project). Amstelveen: CVZ. 2004, Fassung vom 19.05.2004
164. **College voor Zorgverzekeringen / Healthcare Insurance Board (CVZ).** Hyperthermy as adjunctive therapy to radiation in patients with a non-operable tumor of the pelvis - primary research. Amstelveen: CVZ. 1995
165. **Colombo R, Lev A, Da Pozzo LF, Freschi M, Gallus G, Rigatti P.** A new approach using local combined microwave hyperthermia and



- chemotherapy in superficial transitional bladder carcinoma treatment. *J Urol* 1995; 153 (3 Pt 2): 959-63
166. **Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P.** Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 155 (4): 1227-32
167. **Colombo R, Brausi M, Da Pozzo LF, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P.** Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication: A pilot study on marker lesion. *Eur Urol* 2001; 39 (1): 95-100
168. **Colombo R, Salonia A, Da Pozzo LF, Naspro R, Freschi M, Paroni R, Pavone-Macaluso M, Rigatti P.** Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47 (2): 127-39
169. **Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, Caldarera E, Pavone-Macaluso M.** Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21 (23): 4270-6
170. **Cooperman AM, Kini S, Snady H, Bruckner H, Chamberlain RS.** Current surgical therapy for carcinoma of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31 (2): 107-13
171. **Corry PM, Spanos WJ, Tilchen EJ, Barlogie B, Barkley HT, Armour EP.** Combined ultrasound and radiation therapy treatment of human superficial tumors. *Radiology* 1982; 145 (1): 165-9
172. **Cortesina G, Gabriele P, Airoidi M, De Stefani A, Valente G, Orecchia R, Moretti U, Bussi M.** Le recidive dei tumori epiteliali della testa e del collo: revisione della letteratura ed analisi critica del problema. Recurrences of epithelial tumors of the head and neck: review of the literature and a critical analysis of the problem. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1991; 11 (Suppl 34): 1-66
173. **Crawford ED.** Diagnosis and treatment of superficial bladder cancer: an update. *Semin Urol Oncol* 1996; 14 (1 Suppl 1): 1-9
174. **Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klussmann JH, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H.** Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Dtsch Arztebl* 2003; 100 (13): A-842-52
175. **Croghan MK, Shimm DS, Hynynen KH, Anhalt DP, Valencic SL, Fletcher AM, Kittleson JM, Cetas TC.** A phase I study of the toxicity of

- regional hyperthermia with systemic warming. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (4): 354-8
176. **Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD.** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. 2000 (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software
177. **Croteau D, Mikkelsen T.** Adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2 (6): 507-15
178. **Curley SA.** New trends in the surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. *Tumori* 1998; 84 (3): 281-8
179. **Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE.** Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (9): 704-10
180. **Cuttano MG, Pistolesi D, Mancini P, Simonini G, Sicolo M, Giannotti P.** Carcinoma prostatico in progressione: Terapia con ipertermia combinata (transrettale e transuretrale). [Progressive prostatic carcinoma: Therapy with combined hyperthermia (transrectal and transurethral)]. *Acta Urol Ital* 1993; 7 (Suppl 2): 107-8
181. **Dahl O, Mella O.** Referee: Hyperthermia alone or combined with cisplatin in addition to radiotherapy for advanced uterine cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 25-30
182. **Daryanani D, Komdeur R, Ter Veen J, Nijhuis PH, Piers DA, Hoekstra HJ.** Continuous leakage measurement during hyperthermic isolated limb perfusion. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (7): 566-72
183. **Daryanani D, de Vries EG, Guchelaar HJ, van Weerden TW, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated regional perfusion of the limb with carboplatin. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (8): 792-7
184. **Datsenko VS.** Evoliutsiia metodik preoperatsionnoi luchevoi terapii pri rake molochnoi zhelezy. [Development of the methods of preoperative radiotherapy in breast cancer]. *Vopr Onkol* 1990; 36 (12): 1448-54
185. **Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S.** Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (3): 479-86
186. **Dauterstedt W.** [Manfred von Ardenne and medical research--from the viewpoint of a clinician]. *Z Med Lab Diagn* 1987; 28 (1): 5-13
187. **Davies E, Hopkins A.** Good practice in the management of adults with malignant cerebral glioma: clinical guidelines. Working Group, Royal College of Physicians. *Br J Neurosurg* 1997; 11 (4): 318-30

188. **de Braud F, Maffezzini M, Vitale V, Bruzzi P, Gatta G, Hendry WF, Sternberg CN.** Bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41 (1): 89-106
189. **de Bree E, van Ruth S, Baas P, Rutgers EJ, van Zandwijk N, Witkamp AJ, Zoetmulder FA.** Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002; 121 (2): 480-7
190. **de Bree E, Romanos J, Michalakis J, Relakis K, Georgoulis V, Melissas J, Tsiftsis DD.** Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res* 2003; 23 (3C): 3019-27
191. **de Bree E, Witkamp AJ, Zoetmulder FAN.** Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2002; 79 (1): 46-61
192. **de Bree E, Rosing H, Beijnen JH, Romanos J, Michalakis J, Georgoulis V, Tsiftsis DD.** Pharmacokinetic study of docetaxel in intraoperative hyperthermic i.p. chemotherapy for ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2003; 14 (2): 103-10
193. **de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S.** Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (3): 511-6
194. **De Leeuw AAC, Van Vulpen M, van de Kamer JB, Wárlám-Rodenhuis CC, Lagendijk JJW.** Increasing the systemic temperature during regional hyperthermia: Effect of a cooling strategy on tumour temperatures and side-effects. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (6): 655-63
195. **De Wilt JH, Thompson JF.** Is there a role for isolated limb perfusion with tumor necrosis factor in patients with melanoma? *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (2): 119-21
196. **De Wilt JHW, Van Etten B, Verhoef C, Eggermont AMM.** Isolated hepatic perfusion: Experimental evidence and clinical utility. *Surg Clin North Am* 2004; 84 (2): 627-41
197. **de Wit R, van der Zee J, van der Burg ME, Kruit WH, Logmans A, van Rhoon GC, Verweij J.** A phase I/II study of combined weekly systemic cisplatin and locoregional hyperthermia in patients with previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer* 1999; 80 (9): 1387-91
198. **Decian F, Mondini G, Demarchi R, Muzio G, Sementa A, Bocchio MM, Spirito C, Simoni G, Civalleri D.** Conventional isolated

- hyperthermic antitumor perfusion in the treatment of recurrent limb melanoma. *Anticancer Res* 1996; 16 (4A): 2017-24
199. **DeFord JA, Babbs CF, Patel UH, Bleyer MW, Marchosky JA, Moran CJ.** Effective estimation and computer control of minimum tumour temperature during conductive interstitial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (3): 441-53
  200. **DeFord JA, Babbs CF, Patel UH, Fearnot NE, Marchosky JA, Moran CJ.** Accuracy and precision of computer-simulated tissue temperatures in individual human intracranial tumours treated with interstitial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (4): 755-69
  201. **DeFord JA, Babbs CF, Patel UH, Fearnot NE, Marchosky JA, Moran CJ.** Design and evaluation of closed-loop feedback control of minimum temperatures in human intracranial tumours treated with interstitial hyperthermia. *Med Biol Eng Comput* 1991; 29 (2): 197-206
  202. **Deger S, Boehmer D, Roigas J, Turk I, Budach V, Loening SA.** Interstitial hyperthermia using thermoseeds in combination with conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2002; 36: 171-6
  203. **Deger S, Boehmer D, Turk I, Roigas J, Budach V, Loening SA.** Interstitial hyperthermia using self-regulating thermoseeds combined with conformal radiation therapy. *Eur Urol* 2002; 42 (2): 147-53
  204. **Deger S, Boehmer D, Turk I, Franke M, Roigas J, Budach V, Loening SA.** Thermoradiotherapie mit interstitiellen Thermoseeds bei der Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms. Erste Ergebnisse einer Phase-II-Studie. [Thermoradiotherapy with interstitial thermoseeds in treatment of local prostatic carcinoma. Initial results of a phase II study]. *Urologe A* 2001; 40 (3): 195-8
  205. **Dehmlow R.** Infrarot-A-Therapie mit wassergefilterter Infrarot-Strahlung nach E. Braun und die Sauerstofftherapien - Physiologisch-biochemische Grundlagen und therapeutische Anwendungen - ein Vergleich aus naturheilkundlicher Sicht -. *Erfahrungsheilkunde (Heidelb)* 2000; 49 (11): 721-35
  206. **Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, Guadagni S, Somers DC, Santoro N, Raspagliesi F, Kusamura S, Vaglini M.** Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001; 87 (3): 120-6
  207. **Deraco M, Gronchi A, Mazzaferro V, Inglese MG, Pennacchioli E, Kusamura S, Rizzi M, Anselmi RA, Jr., Vaglini M.** Feasibility of peritonectomy associated with intraperitoneal hyperthermic perfusion in patients with Pseudomyxoma peritonei. *Tumori* 2002; 88 (5): 370-5

208. **Deraco M, Raspagliesi F, Kusamura S.** Management of peritoneal surface component of ovarian cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 561-83
209. **Deraco M, Casali P, Inglese MG, Baratti D, Pennacchioli E, Bertulli R, Kusamura S.** Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol* 2003; 83 (3): 147-53
210. **Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS.** Lung cancer. Special treatment issues. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl) : 244S-58S
211. **Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie.** 5.6 Leitlinie maligne Knochentumoren. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/mkg-049.htm> )
212. **Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM).** Arbeit unter Einwirkung fibrogener, chemisch-irritativ, sensibilisierend oder kanzerogen wirkender Aerosole. Arbeit unter Einwirkung von Asbeststaub. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/asbest.htm> ), Fassung vom 03.11.2004
213. **Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie.** Keimzelltumor. Stand 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/ki-ch073.htm> ), Zugriff am 03.06.2004
214. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft.** Maligne Gliome. Diagnostik und Therapie supratentorieller Gliome des Erwachsenenalters. 2. Auflage 2003. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/neur-099.htm> )
215. **Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom. Stand 1998. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/chtho003.htm> ), Zugriff am 03.06.2004
216. **Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde KuH-C, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches. Kapitel 6: Maligne Tumoren der Haut des Kopf-Hals-Bereiches. Stand 1999. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/hno-1676.htm> )
217. **Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Berufsverband der Ärzte für Orthopädie (BVO) .** Osteosarkom. Stand 2003. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/orth-038.htm> )

218. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.** Prostatakarzinom. Stand 1996, AWMF- nicht online abrufbar.
219. **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Radiotherapie des Harnblasenkarzinoms. Stand 1998. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/rado-r13.htm> ), Zugriff am 17.05.2004
220. **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Radiotherapie des Prostatakarzinoms. 1998. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/rado-r14.htm> ) , Zugriff am 06.07.2004,
221. **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Radiotherapie von primären Tumoren des Zentralnervensystems und ZNS-Metastasen im Erwachsenenalter. Stand 1999. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/rado-r16.htm> )
222. **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Strahlentherapie von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. Stand 1999. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/rado-r05.htm> )
223. **Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Berufsverband der Ärzte für Orthopädie (BVO) .** Weichteilsarkome. 2. Auflage 2002, AWMF-Leitlinienregister Nr. 033/035. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/orth-36.htm> ), (Zugriff am 01.09.2004)
224. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Ampullenkarzinom (Papillenkarzinom). 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-ampk.htm> )
225. **Deutsche Krebsgesellschaft.** Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Eine nationale S 3-Leitlinie. Vorläufige Version Februar 2003, Zugriff April 2003
226. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Exokrines Pankreaskarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-pank.htm> )
227. **Deutsche Krebsgesellschaft.** Expertenstellungnahme zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) nach Manfred von Ardenne. Gutachten vom 10.01.1996
228. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Extrahepatisches Gallengangskarzinom einschließlich Klatsin-Tumoren. 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-ehgk.htm> )

229. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Urologie.** Harnblasenkarzinom. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien, Stand 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/onko-038.htm> ), Zugriff am 17.05.2004
230. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.** Keimzelltumoren. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/ponk-207.htm>), Zugriff am 03.06.2004
231. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten .** Kolonkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 4. Auflage 2004. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-kolk.htm> ), Fassung vom 03.06.2004
232. **Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Kurzgefasste Leitlinie für Allgemeinärzte: Lungenkarzinom. Stand 1998. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/all-luka.htm> ), Zugriff am 03.06.2004
233. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Lebermetastasen. Onkologe 1998; 4 (12): 1181-6
234. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Lebermetastasen. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-lebm.htm> ), Fassung vom 12.05.2004
235. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Magenkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002, Update 2003. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-009.htm> ) Stand: Okt.2003
236. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Informationszentrum für Standards in der Onkologie - ISTO.** Maligne Ovarialtumoren. Dt. Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2004, 4. Auflage. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/onko-035.htm> , Zugriff am 03.06.2004
237. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Eds.).** Malignes Melanom der Haut. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie 2002, 3. Aufl. AWMF-Leitlinien Nr. 032/024. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/derm-005.htm> )

238. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.** Osteosarkom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitliniein. 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/derm-005.htm> )
239. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Primäre Leberkarzinome. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-prlk.htm> )
240. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Urologie.** Prostatakarzinom. Stand 1999. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/urol-022.htm> , nicht abrufbar
241. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten .** Rektumkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 4. Auflage 2004. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-rekt.htm> ), Fassung vom 12.05.2004
242. **Deutsche Krebsgesellschaft.** Stellungnahme zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) für das Sozialgericht Cottbus vom 14.07.1999. Gutachten vom 14.07.1999
243. **Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Stand 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/chtho001.htm> )
244. **Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Stand 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/chtho002.htm> ), fassung vom 12.05.2004
245. **Deutsche Krebsgesellschaft.** Weichteilsarkome der Extremitäten, der Brust- und Bauchwand und des Retroperitoneums bei Erwachsenen. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/onko-044.htm> )
246. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.** Weichteilsarkome im Kindesalter. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/ponk-204.htm> )



247. **Deutsche Krebsgesellschaft.** Zervixkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002. Zuckschwerdt-Verlag Fassung Dez. 1999. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/onko-033.htm> ), Zugriff am 07.07.04, Fassung von März 2003
248. **Dewhirst MW, Phillips TL, Samulski TV, Stauffer P, Shrivastava P, Paliwal B, Pajak T, Gillim M, Sapozink M, Myerson R.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (5): 1249-59
249. **Dewhirst MW.** Hyperthermic treatment of malignant diseases: current status and a view toward the future. *Semin Oncol* 1997; 24 (6): 616-25
250. **Di Filippo F, Anza M, Rossi CR, Cavaliere F, Botti C, Lise M, Garinei R, Giannarelli D, Vasselli S, Zupi G, Cavaliere R.** The application of hyperthermia in regional chemotherapy. *Semin Surg Oncol* 1998; 14 (3): 215-23
251. **Di Filippo F, Garinei R, Anza M, Cavaliere F, Giannarelli D, Cagol PP, Rossi CR, Santinami M, Deraco M, Botti C, Perri P, Di Filippo S, Piarulli L, Bruno P.** Doxorubicin in Isolation Limb Perfusion in the Treatment of Advanced Limb Soft Tissue Sarcoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (4 Suppl): 81-7
252. **Di Filippo F.** Hyperthermic antitumor perfusion with alpha tumor necrosis factor and doxorubicin for the treatment of soft tissue limb sarcoma in candidates for amputation: results of a phase I study. *J Immunother* 1999; 22 (5): 407-14
253. **Di Filippo F.** Hyperthermic antitumor perfusion for the treatment of soft tissue limb sarcoma. *Ann Oncol* 1992; 3 (Suppl 2): S71-4
254. **Di Filippo F, Garinei R, Anza M, Cavaliere F, Botti C, Perri P, Di Filippo S.** La perfusione ipertermico-antitumorale nel trattamento del melanoma degli arti nella fase di diffusione loco-regionale. [Anti-tumor hyperthermic perfusion in the treatment of melanoma of the extremities in the loco-regional diffusion phase]. *Tumori* 2003; 89 (4 Suppl): 241-3
255. **Dinges S, Harder C, Wurm R, Buchali A, Blohmer J, Gellermann J, Wust P, Randow H, Budach V.** Combined treatment of inoperable carcinomas of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia. Results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (10): 517-21
256. **Douwes F, Bogovic J, Douwes O, Migeod F, Grote C.** Whole-body hyperthermia in combination with platinum-containing drugs in patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2004; 9 (2): 85-91

257. **Drings P, Hasse J, Hermanek P, Wagner G.** Klassifikation maligner Thoraxtumoren. Lunge, Pleura, Mediastinum. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 2003. S. 123-63
258. **Droller MJ (Eds).** Bladder Cancer: Current Diagnosis and Treatment. Totowa, NJ: Humana Press. 2001
259. **Drory VE, Lev D, Groozman GB, Gutmann M, Klausner JM.** Neurotoxicity of isolated limb perfusion with tumor necrosis factor. J Neurol Sci 1998; 158 (1): 1-4
260. **Dubé P, Lasser P, Elias D.** Traitement de la carcinose péritonéale d'origine colorectale. Treatment of peritoneal carcinosis of colorectal origin. J Chir (Paris) 1997; 134 (5-6): 233-6
261. **DuBois JB.** L'hyperthermie dans le traitement des recidives parietales thoraciques du cancer du sein. [Hyperthermia treatment in thoracic parietal recurrence after breast cancer]. Sein 1994; 4 (4): 307-12
262. **DuBois JB, Hay M, Bordure G.** Superficial microwave-induced hyperthermia in the treatment of chest wall recurrences in breast cancer. Cancer 1990; 66 (5): 848-52
263. **Dummer R, Bösch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G, Fachkommission "Hautkrebs".** Guideline zur Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms. Nationales Krebsbekämpfungsprogramm der Schweizer Krebsliga (SKL) und des Bundesamtes für Gesundheit (BAG). Schweiz Ärztezg 2001; 82 (21): 1080-6
264. **Dunlop PR, Hand JW, Dickinson RJ, Field SB.** An assessment of local hyperthermia in clinical practice. Int J Hyperthermia 1986; 2 (1): 39-50
265. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Anuscarcinoom - Anorectal Carcinoma - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2003, [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=123](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=123) , Fassung vom 12.05.2004
266. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Cervixcarcinoom - Cervical carcinoma - Regional consensus guideline (IKZ). Utrecht: ACCC. 2002, [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=50](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=50) , Zugriff am 03.06.2004 (nicht beschaffbar)
267. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Coloncarcinoom - Colon Cancer - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2000, [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=8](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=8) , Fassung vom 03.06.2004

268. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Galgangcarcinoom - Cholangiocarcinoma - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2003
269. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Germinoom/Kiemceltumoren/Teratomen - Germinoma/Teratoma. Utrecht: Accc. 2002, [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=69](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=69) , Zugriff am 03.06.2004
270. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Kleincellig bronchuscarcinoom - Small Cell Bronchial Carcinoma - Regional Consensus Guideline (IKO). S. i-7, Beilage (5S.). [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=125](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=125) , Zugriff am 03.06.2004
271. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Maagcarcinoom - Gastric Cancer - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2001, [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=14](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=14)
272. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Maligne pleura exsudaat - Pleural Carcinomatosis - Regional Consensus Guideline (IKL). Utrecht: ACCC.2001, [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=54](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=54) , Fassung vom 17.05.2004
273. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Nite kleincellig bronchuscarcinoom - Non Small Cell Bronchial Carcinoma - Regional Consensus Guideline (IKL). S. i-7, Beilage 15 S. [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=55](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=55) , Zugriff am 03.06.2004
274. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Rectumcarcinoom - Rectum Cancer - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2001, [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=16](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=16) , Fassung vom 12.05.2004
275. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC) .** Richtlijn Behandeling van het Mammacarcinoom. [Mammacarcinoom - Breast Cancer - Evidence based National Guideline]. 2002. <http://www.ikc.nl/vvik/pdf/mammacarcinoom2002.pdf> , Zugriff am 05.05.2004
276. **Dutch Institute for Healthcare Improvement (CBO).** Diagnostics for soft tissue tumors and treatment of soft tissue sarcomas. Utrecht: CBO. 2003, <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/wekeden2004.pdf>

277. **Earle CC, Agboola O, Maroun J, Zuraw L.** The treatment of locally advanced pancreatic cancer: a practice guideline. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (3): 161-7
278. **Egawa S, Tsukiyama I, Watanabe N, Ohno Y, Morita K, et al.** A randomised trial of hyperthermia and radiation versus radiation alone for superficially located cancers. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 1989; 1: 135-40
279. **Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM.** Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4 (7): 429-37
280. **Eggermont AM.** Isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and chemotherapy for advanced extremity soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1997; 24 (5): 547-55
281. **Eggermont AM, Koops HS, Klausner JM, Schlag PM, Lienard D, Kroon BB, Gustafson P, Steinmann G, Clarke J, Lejeune FJ.** Limb Salvage By Isolated Limb Perfusion (ILP) with TNF and Melphalan in Patients with Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas: Outcome of 270 ILPs in 246 Patients (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A2067
282. **Eggermont AM, van Geel AN, De Wilt JH, ten Hagen TL.** The role of isolated limb perfusion for melanoma confined to the extremities. *Surg Clin North Am* 2003; 83 (2): 371-84
283. **Eggermont AMM.** Treatment of melanoma in-transit metastases confined to the limb. *Cancer Surv* 1996; 26: 335-49
284. **Eichfeld U, Glaser A, Schneider G, Kraus J, Pauer HJ, Schwarz I.** Die regionale zytostatische Extremitätenperfusion bei Patienten mit malignem Melanom und Weichteilsarkom--therapeutische Anwendungen und Ergebnisse. Regional cytostatic perfusion of the extremities in patients with malignant melanoma and soft tissue sarcoma--therapeutic applications and results. *Zentralbl Chir* 1993; 118 (2): 63-8
285. **Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C.** Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4 (12): 748-59
286. **Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser A, Boige V, Rougier P, Ducreux M.** Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92 (1): 71-6
287. **Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M.** Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal

- carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002; 13 (2): 267-72
288. **Elias D, Lasser P, Reynard B, Ducreux M, Pocard M.** Traitement des carcinoses peritoneales par resection suivie de chimiotherapie intraperitoneale, aspects pratiques. [Resectional treatment of peritoneal carcinomatosis followed by intraperitoneal chemotherapy, practical aspects]. *J Chir (Paris)* 2003; 140 (5): 270-6
289. **Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H, Fu K, Moros E.** Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (5): 1097-104
290. **Engelhardt R, Kleeberg UR, Von Ardenne M.** Krebs-Mehrschritt-Therapie. *Dtsch Arztebl* 1982; 79 (3): 66-70
291. **Engelhardt R, Muller U, Weth-Simon R, Neumann HA, Lohr GW.** Treatment of disseminated malignant melanoma with cisplatin in combination with whole-body hyperthermia and doxorubicin. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (3): 511-5
292. **Engelhardt R.** Hyperthermia and drugs. *Recent Results Cancer Res* 1987; 104: 136-203
293. **Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Komarnicky L, Mansfield CM, Leeper DB.** 'Patchwork' fields in thermoradiotherapy for extensive chest wall recurrences of breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 27 (3): 263-70
294. **Engin K.** Biological rationale and clinical experience with hyperthermia. *Control Clin Trials* 1996; 17 (4): 316-42
295. **Engin K.** Hyperthermia in cancer treatment (I). *Neoplasma* 1994; 41 (5): 269-76
296. **Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Komarnicky L, Mansfield CM, Hussain N, Hoh LL, McFarlane JD, Leeper DB.** Multiple field hyperthermia combined with radiotherapy in advanced carcinoma of the breast. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (5): 587-603
297. **Engin K, Leeper DB, Tupchong L, Waterman FM, Mansfield CM.** Thermoradiation therapy for superficial malignant tumors. *Cancer* 1993; 72 (1): 287-96
298. **Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Cater JR, Koppel A, Dietz D, Hoh L, McFarlane JD, Leeper DB.** Thermoradiotherapy for superficial

- tumour deposits in the head and neck. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (2): 153-64
299. **Engin K, Leeper DB, Tupchong L, Waterman FM.** Thermoradiotherapy in the management of superficial malignant tumors. *Clin Cancer Res* 1995; 1 (2): 139-45
300. **Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Nerlinger RT, Hoh LL, McFarlane JD, Leeper DB.** Thermoradiotherapy with combined interstitial and external hyperthermia in advanced tumours in the head and neck with depth  $\geq$  3 cm. *Int J Hyperthermia* 1993; 9 (5): 645-54
301. **Escudero Barrilero A.** Valor de la radioterapia en el tratamiento del cáncer vesical infiltrante. Usefulness of radiotherapy in the treatment of infiltrating bladder cancer. *Arch Esp Urol* 1990; 43 (Suppl 2): 165-84
302. **Eton O, East M, Legha SS, Bedikian A, Buzaid AC, Papadopoulos N, Hodges C, Gianan M, Carrasco CH, Benjamin RS.** Pilot study of intra-arterial cisplatin and intravenous vinblastine and dacarbazine in patients with melanoma in-transit metastases. *Melanoma Res* 1999; 9 (5): 483-9
303. **European Association of Urology.** Guidelines on prostate cancer. [http://www.uroweb.org/files/uploaded\\_files/prostatecancer.pdf](http://www.uroweb.org/files/uploaded_files/prostatecancer.pdf) , Zugriff im Dezember 2003
304. **Falk MH, Issels RD.** Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (1): 1-18
305. **Fan Q, Ma B, Guo A, Li Y, Ye J, Zhou Y, Qiu X.** Surgical treatment of bone tumors in conjunction with microwave-induced hyperthermia and adjuvant immunotherapy. A preliminary report. *Chin Med J (Engl)* 1996; 109 (6): 425-31
306. **Fan Q, Ma B, Guo A.** Treatment of malignant or aggressive bone tumors with microwave induced hyperthermia. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi (Chin J Surg)* 1997; 35 (8): 484-7
307. **Fan QY, Ma BA, Zhou Y, Zhang MH, Hao XB.** Bone tumors of the extremities or pelvis treated by microwave-induced hyperthermia. *Clin Orthop* 2003; (406): 165-75
308. **Fan QY, Ma BA, Qiu XC, Li YL, Ye J, Zhou Y.** Preliminary report on treatment of bone tumors with microwave-induced hyperthermia. *Bioelectromagnetics* 1996; 17 (3): 218-22
309. **Farquhar C.** An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41 (2): 125-40
310. **Feldman AL, Alexander HR Jr, Bartlett DL, Fraker DL, Libutti SK.** Management of extremity recurrences after complete responses to isolated limb perfusion in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (6):562-7

311. **Feldmann HJ, Molls M, Krümpelmann S, Stuschke M, Sack H.** Deep regional hyperthermia: comparison between the annular phased array and the sigma-60 applicator in the same patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26 (1): 111-6
312. **Feldmann HJ, Seegenschmiedt MH, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part III: Clinical rationale and results in deep seated tumors. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (5): 251-64
313. **Fenn NJ, Horgan K, Johnson RC, Hughes LE, Mansel RE.** A randomized controlled trial of prophylactic isolated cytotoxic perfusion for poor-prognosis primary melanoma of the lower limb. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23 (1): 6-9
314. **Fernandez-Trigo V, Stuart OA, Stephens AD, Hoover LD, Sugarbaker PH.** Surgically directed chemotherapy: heated intraperitoneal lavage with mitomycin C. *Cancer Treat Res* 1996; 81: 51-61
315. **Feyerabend T, Wiedemann GJ, Richter E, Hegewisch-Becker S.** Hyperthermia as an adjunct to the standard treatment of neoplastic diseases: Few cures but some advances. *Onkologie* 1999; 22: 122-7
316. **Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jager B, Vesely H, Mahlmann B, Richter E.** Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (5): 1317-25
317. **Feyerabend T, Steeves R, Wiedemann GJ, Weiss C, Wagner T, Richter E, Robins HI.** Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies. *Oncology* 1996; 53 (3): 214-20
318. **Fierlbeck G, Breuninger H, Friese S, Garbe C, Kortmann RD, Laniado M, Partsch M, Rohrbach M, Sobotta B, Stroebel W.** Malignes Melanom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Interdisziplinäres Tumorzentrum Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen. 1997. S. 1-29.
319. **Figueredo A, Germond C, Taylor B, Maroun J, Agboola O, Wong R, Zwaal C, Micucci S, The Gastro-intestinal Cancer Disease Site Group.** Post-operative adjuvant radiotherapy or chemotherapy for resected stage II or III rectal cancer. *Current Oncology* 2002; 7 (1): 37-51
320. **Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP.** Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71 (8): 2585-97
321. **Finnish Medical Society.** Skin Cancer. Finland: Duodemic Medical Publications. 2001; 1-9

322. **Fisher RA, Maroney TP, Fulcher AS, Maluf D, Clay JA, Wolfe LG, Dawson S, III, Cotterell A, Stravitz RT, Luketic VA, Shiffman M, Sterling RK, Posner MP.** Hepatocellular carcinoma: strategy for optimizing surgical resection, transplantation and palliation. *Clin Transplant* 2002; 16 (Suppl 7): 52-8
323. **Fleig WE.** Hepatozelluläres Karzinom: Lokoregionäre Therapie. [Hepatocellular carcinoma: Local-regional treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 (Suppl): S102-3
324. **Fleig WE, Dralle H.** Rationale Diagnostik und Therapie des HCC. [Rational Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma]. *Chir Gastroenterol Interdiszip Gespr* 2003; 19 (3): 261-5
325. **Fletcher WS, Pommier R, Small K.** Results of cisplatin hyperthermic isolation perfusion for stage IIIA and IIIAB extremity melanoma. *Melanoma Res* 1994; 4 (Suppl 1): 17-9
326. **Fradkin SZ, Zhavrid EA, Ismail-zade RS, Furmanchuk AV.** Kompleksnoe lechenie mestno-rasprostranennykh sarkom miagkikh tkanei konechnostei. Complex treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs. *Vopr Onkol* 1991; 37 (4): 475-9
327. **Fraker DL.** Hyperthermic regional perfusion for melanoma and sarcoma of the limbs. *Curr Probl Surg* 1999; 36 (11): 841-907
328. **Fraker DL, Alexander HR, Andrich M, Rosenberg SA.** Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor, and interferon gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study. *J Clin Oncol* 1996; 14 (2): 479-89
329. **Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S, Chatel M, Figarella-Branger D, Guegan Y, Guyotat J, Hoang-Xuan K, Jouanneau E, Keime-Guibert F, Laforet C, Linassier C, Loiseau H, Maire JP, Menei P, Rousmans S, Sanson M, Sunyach MP.** Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 Suppl 1: S73-83
330. **Freid RM, Davis NS, Weiss GH.** Prostate cancer screening and management. *Med Clin North Am* 1997; 81 (3): 801-22
331. **Freitag P, Schumacher T.** Gliale Hirntumoren im Erwachsenenalter. Bildgebende Diagnostik und Therapiekontrolle. *Schweiz Med Forum* 2002; 31: 724-9
332. **Friedrich MG, Conrad S, Huland H.** Topische Therapie beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Urologe B* 1999; 39: 307-9



333. **Frommhold H.** Radiotherapeutische Aspekte zur Behandlung maligner Gliome. [Radiotherapeutic aspects of the treatment of malignant gliomas]. *Wien Klin Wochenschr* 1987; 99 (11): 378-80
334. **Fu QG, Meng FD, Shen XD, Guo RX.** Efficacy of intraperitoneal thermochemotherapy and immunotherapy in intraperitoneal recurrence after gastrointestinal cancer resection. *World J Gastroenterol* 2002; 8 (6): 1019-22
335. **Fujimoto S, Takahashi M, Endoh F, Shrestha RD, Kokubun M, Takai M, Okui K.** A clinical pilot study combining surgery with intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy to prevent the local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg* 1991; 213 (1): 43-7
336. **Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Mutou T, Masaoka H, Ohkubo K.** Clinical outcome of treatment for recurrence of rectal cancer. With special reference to antitumor efficacy of pelvic hyperthermochemotherapy. *Reg Cancer Treat* 1994; 7 (1): 22-6
337. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Shimanskaya RB, Ohkubo H.** Clinical usefulness of cimetidine treatment for prevention of scald injury on the peritoneo-serosal membrane in intraperitoneal hyperthermic perfusion for patients with advanced gastric cancer. *Reg Cancer Treat* 1993; 6 (1): 1-6
338. **Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Nagano K, Kure M, Mutoh T, Ohkubo H.** Cytohistologic assessment of antitumor effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for patients with gastric cancer with peritoneal metastasis. *Cancer* 1992; 70 (12): 2754-60
339. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Shimanskaya RB, Ohkubo H.** Heated intraperitoneal chemoperfusion for adjuvant treatment of human gastric cancer. *Reg Cancer Treat* 1995; 8 (1): 8-12
340. **Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Kokubun M, Shrestha RD, Kiuchi S, Konno C.** Metabolic changes in cimetidine treatment for scald injury on the peritoneo-serosal surface in far-advanced gastric cancer patients treated by intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Surg Today* 1993; 23 (5): 396-401
341. **Fujimoto S, Takahashi M, Kiuchi S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Konno C.** Relationship between histopathological findings and recurrent pattern or prognosis after combined treatment with surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for patients with an advanced gastric cancer. *Reg Cancer Treat* 1992; 4 (4): 175-9
342. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Kondoh K, Ohkubo H.** Survival time and prevention of side effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C combined with surgery for patients with advanced gastric cancer. *Cancer Treat Res* 1996; 81: 169-76

343. **Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Mutou T, Toyosawa T, Izawa E, Numai T, Kondoh F, Ohkubo H.** Histologic evaluation of preventive measures for scald injury on the peritoneo-serosal surface due to intraoperative hyperthermic chemoperfusion for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Int J Hyperthermia* 1998; 14 (1): 75-83
344. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E, Sumida M, Ohkubo H.** Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79 (5): 884-91
345. **Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Ohta M, Takahashi M, Kobayashi K, Kiuchi S, Okui K, Miyoshi T, Arimizu N.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988; 208 (1): 36-41
346. **Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Ohta M, Takahashi M, Kitsukawa Y, Mizutani M.** Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1990; 212 (5): 592-6
347. **Fujimoto S, Kokubun M, Shrestha RD, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Takahashi M, Okui K.** Prevention of scald injury on the peritoneo-serosal surface in advanced gastric cancer patients treated with intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (4): 543-50
348. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T.** Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (3): 529-34
349. **Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N, Sato T, Fushida S, Nishimura G, Miwa K, Miyazaki I, Murakami K, Katayama K, Yamaguchi A.** Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84 (1): 60-6
350. **Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H, Ninomiya I, Matsumoto H, Tsugawa K, Nishimura GI, Sugiyama K, Miwa K, Miyazaki Steele Jr IG.** Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: Randomized controlled study. *World J Surg* 1994; 18 (1): 150-5
351. **Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Takegawa S, Kamata T, Sugiyama K, Hasegawa H, Katayama K, Miwa K, Miyazaki I.** Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer* 1990; 65 (1): 65-71

352. **Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Kamata T, Takegawa S, Sugiyama K, Nishimura G-I, Miwa K, Miyazaki I, Nakajima K, Hisazumi H, Saito Y, Takashima T.** Radiofrequency capacitive hyperthermia for superficial malignant tumors. *Int J Oncol* 1993; 2 (6): 1017-22
353. **Fujiwara K, Kohno I, Sekiba K.** Therapeutic effect of hyperthermia combined with chemotherapy on vulvar and vaginal carcinoma. *Acta Med Okayama* 1987; 41 (2): 55-62
354. **Fuller KJ, Issels RD, Slosman DO, Guillet JG, Soussi T, Polla BS.** Cancer and the heat shock response. *Eur J Cancer* 1994; 30A (12): 1884-91
355. **Furuta K, Konishi F, Kanazawa K, Saito K, Sugawara T.** Synergistic effects of hyperthermia in preoperative radiochemotherapy for rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (11): 1303-12
356. **Füller J, Feldmann HJ, Molls M, Sack H.** Untersuchungen zum Sauerstoffpartialdruck im Tumorgewebe unter Radio- und Thermoradiotherapie. Studies on oxygen partial pressure in tumor tissue under radiotherapy and thermoradiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1994; 170 (8): 453-60
357. **Gademann G.** Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. [Radiotherapy of prostatic cancer]. *Radiologe* 1994; 34 (3): 134-43
358. **Galandi D, Antes G.** Radiofrequency thermal ablation versus other interventions for hepatocellular carcinoma (Cochrane Review). 2002. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software
359. **Gannett DE, Stea B, Shimm DS, Sneed PK, Fu KK, Steeves R, Vora NL.** Interstitial thermoradiotherapy for locally advanced and recurrent neoplasms of the head and neck. *Endocuriether Hyperthermia Oncol* 1995; 11 (3): 143-53
360. **Gannon W.** Phase II randomized neoadjuvant study of Cytoreductive Doxorubicin and Cyclophosphamide with or without focused microwave thermotherapy in women with locally advanced breast cancer in an intact breast. PDQ Clinical Trials: CELSION-10200201, OU-09533, Fassung vom 26.03.2004
361. **Garbe C, Eigentler TK.** Therapie des malignen Melanoms im Stadium der Fernmetastasierung. [Therapy of malignant melanoma at the stage of distant metastasis]. *Hautarzt* 2004; 55 (2): 195-213
362. **Garcia DM, Marchosky JA, Nussbaum GH, Mackey MA, Drzymala RE, Moran CJ.** A phase I/II evaluation of long-duration moderate interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas. *Endocuriether Hyperthermia Oncol* 1995; 11 (3): 167-77

363. **Gardner RA, Vargas HI, Block JB, Vogel CL, Fenn AJ, Kuehl GV, Doval M.** Focused microwave phased array thermotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4): 326-32
364. **Gautherie M (Eds).** Whole body hyperthermia: biological and clinical aspects. Berlin: Springer. 1992.
365. **Geiger M, Strnad V, Lotter M, Sauer R.** Pulsed-dose rate brachytherapy with concomitant chemotherapy and interstitial hyperthermia in patients with recurrent head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 2002; 1 (3): 149-53
366. **Gellermann J, Wust P, Stalling D, Seebass M, Nadobny J, Beck R, Hege H, Deufilhard P, Felix R.** Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (4): 1145-56
367. **Genitourinary Cancer Disease Site Group, Segal R, Winkvist E, Lukka H, Chin J, Brundage M, Markman B.** Use of adjuvant chemotherapy following cystectomy in patients with deep muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Practice guideline report #3-2-1. Toronto: CCO. 2003
368. **Gerard JP, Romestaing P, Chapet O.** Radiotherapy alone in the curative treatment of rectal carcinoma. *Lancet Oncol* 2003; 4 (3): 158-66
369. **Gerbes L, Helmberger T, Schauer R, Wagnershauser T, Stangl M, Jüngst D, Bilzer M, Rau HG, Schalhorn A, Tumorzentrum München.** Primäre und sekundäre Lebermalignome. Manual gastrointestinale Tumoren. München: Tumorzentrum München. 2001, <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/gastro/760-16-Gerbes.pdf> , Zugriff im Februar 2004
370. **Germain D.** MR monitoring of tumour thermal therapy. *Magma* 2001; 13 (1): 47-59
371. **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].** Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998
372. **Ghussen F, Nagel K, Groth W, Muller JM, Stutzer H.** A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1984; 200 (6): 764-8
373. **Ghussen F, Kruger I, Groth W, Stutzer H.** Randomisierte Melanomstudie zur Extremitätenperfusion. Behandlungsergebnisse 2 1/2 Jahre nach vorzeitigem Abbruch. [Randomized melanoma study of perfusion of the extremities. Results of treatment 2 1/2 years after premature discontinuation]. *Chirurg* 1986; 57 (10): 619-23

374. **Ghussen F, Kruger I, Groth W, Stutzer H.** The role of regional hyperthermic cytostatic perfusion in the treatment of extremity melanoma. *Cancer* 1988; 61 (4): 654-9
375. **Ghussen F, Kruger I, Smalley RV, Groth W.** Hyperthermic perfusion with chemotherapy for melanoma of the extremities. *World J Surg* 1989; 13 (5): 598-602
376. **Ghussen F.** Regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma: Results of a prospective study. *Tumor Diagn Ther* 1985; 6 (2): 74-8
377. **Gildenberg PL, Woo SY.** Multimodality program involving stereotactic surgery in brain tumor management. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 75 (2-3): 147-52
378. **Gilly FN, Sayag AC, Carry PY, Braillon G, Roche M, James I, Voloch A, Panteix G.** Chimio-hyperthermie intra-peritoneale (CHIP) dans le traitement des carcinoses peritoneales d'origine digestive. Rapport d'une observation et donnees physiopathologiques. [Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinosis of digestive origin. A case report and physiopathology]. *J Chir (Paris)* 1990; 127 (2): 95-8
379. **Glanz K, Saraiya M, Wechsler H.** Guidelines for school programs to prevent skin cancer. *MMWR Recomm Rep* 2002 Apr 26;51(RR-4):1-18.
380. **Glehen O, Peyrat P, Beaujard A, Caillot JL, Francois Y, Gueugniaud PY, Garbit F, Bienvenu J, Vignal J, Gilly FN.** Abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis treated by peritonectomy procedure and intraperitoneal chemohyperthermia. *Exp Oncol* 2000; 22 (1-2): 59-63
381. **Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, Francois Y, Vignal J, Gilly FN.** Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139 (1): 20-6
382. **Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN.** Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 799-806
383. **Gleich LL, Collins CM, Gartside PS, Gluckman JL, Barrett WL, Wilson KM, Biddinger PW, Redmond KP.** Therapeutic decision making in stages III and IV head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129 (1): 26-35
384. **Goebel U.** Management of germ cell tumors in children: Approaches to cure. *Onkologie* 2002; 25 (1): 14-22

385. **Goffinet DR, Prionas SD, Kapp DS, Samulski TV, Fessenden P, Hahn GM, Lohrbach AW, Mariscal JM, Bagshaw MA.** Interstitial sup(192)Ir flexible catheter radiofrequency hyperthermia treatments of head and neck and recurrent pelvic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (1): 199-210
386. **Goldobenko GV, Tkachev SI, Karapetian RM, Bokhian BI, Ivanov SI.** Termoradioterapiia bol'nykh mechnorasprostranennymi sarkomami miagkikh tkanei. Thermoradiotherapy in locally extensive soft tissue sarcoma. *Vopr Onkol* 1996; 42 (3): 67-71
387. **Gomez Portilla A, Deraco M, Sugarbaker PH.** Clinical pathway for peritoneal carcinomatosis from colon and rectal cancer: guidelines for current practice. *Tumori* 1997; 83 (4): 725-8
388. **Gonzalez Gonzalez D., Van Dijk JDP, Blank LECM.** Chestwall recurrences of breast cancer: results of combined treatment with radiation and hyperthermia. *Radiother Oncol* 1988; 12 (2): 95-103
389. **Gores GJ.** Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology* 2003; 37 (5): 961-9
390. **Gosselin TK.** Thermal wounds following heating pad use. *Clin J Oncol Nurs* 2003; 7 (1): 87-8
391. **Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D.** Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 2000; 11 (3): 263-71
392. **Grabenbauer GG, Roedel C, Brunner T, Schulze-Mosgau S, Strnad V.** Interstitial brachytherapy with Ir-192 low-dose-rate in the treatment of primary and recurrent cancer of the oral cavity and oropharynx. Review of 318 patients treated between 1985 and 1997. *Strahlenther Onkol* 2001; 177 (7): 338-44
393. **Granov AM, Karelin MI, Tarazov PG, Shkol'nik MI, Shumskii IA, Polikarpov AA, Suvorova IuV, Shmonina LS.** Rentgenoéndovaskuliarnaia khirurgiia v onkourologii. [X-ray intravascular surgery in oncologic urology]. *Vestn Rentgenol Radiol* 1996; (1): 35-7
394. **Granov AM, Vinogradov VM, Metelev VV, Kozlov AA, Shkol'nik MI, Lisitsyn Iu, Karelin MI.** Sovremennye metodiki luchevoi terapii bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy: subtotal'noe obluchenie tela, lokal'naia gipertermiia. [Current methods of radiation therapy in patients with prostatic cancer: subtotal body radiation, local hyperthermia]. *Vestn Rentgenol Radiol* 1998; (5): 30-3
395. **Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M.** Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Cochrane Review) (2001). In: *The Cochrane Library* 2003; Issue 1. Oxford: Update Software

396. **Grell L.** Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach Manfred von Ardenne. *Internist Prax* 1998; 38: 885-93
397. **Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, Gebhardt MC, Dickman PS, Perlman EJ, Meyers PA, Donaldson SS, Moore S, Rausen AR, Vietti TJ, Miser JS.** Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348 (8): 694-701
398. **Griffiths TRL, Neal DE.** Transitional cell carcinoma of the bladder. In: **Mundy AR, Fitzpatrick JM, Neal DE, George NJR (Eds):** *Scientific Basis of Urology.* Oxford: Isis Medical Media, 1999. S. 343-53.
399. **Gross AR APGCPP.** Physical medicine modalities for mechanical neck disorders (Cochrane Review) (1998). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2002.* Oxford: Update Software.
400. **Grönemeyer DHW.** Mikroinvasive CT-gesteuerte Tumortherapie von Weichteil- und Skelettmetastasen. [Micro-invasive CT-guided cancer therapy of soft tissue and bone metastases]. *Wien Med Wochenschr* 1993; 143 (12): 312-21
401. **Guadagni S, Santinami M, Patuzzo R, Pilati PL, Miotto D, Deraco M, Rossi CR, Fiorentini G, Di Filippo F, Valenti M, Amicucci G.** Hypoxic pelvic and limb perfusion with melphalan and mitomycin C for recurrent limb melanoma: a pilot study. *Melanoma Res* 2003; 13 (1): 51-8
402. **Gupta AK, Vicini FA, Frazier AJ, Barth-Jones DC, Edmundson GK, Mele E, Gustafson GS, Martinez AA.** Iridium-192 transperineal interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (5): 1055-60
403. **Hafström L, Naredi P.** Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia TNF alpha and melphalan: Swedish experience. *Recent Results Cancer Res* 1998; 147: 120-6
404. **Hafström L, Rudenstam CM, Blomquist E, Ingvar C, Jonsson PE, Lagerlof B, Lindholm C, Ringborg U, Westman G, Ostrup L.** Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 1991; 9 (12): 2091-4
405. **Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Gallenbeck D, Stephan M, Popa C.** Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Research* 1999; 19 (4C): 3403-8
406. **Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Mühe N, Strama H.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (Suppl 1): 57-63

407. **Hager ED, Kleef R, Popa C, Dziambor H, Schrittwieser G, Strama H, Susse B.** Komplementärtherapie des nicht kurativ resektablen Pankreaskarzinoms. Eine retrospektive Beobachtungsstudie. [Complementary therapy of the pancreatic carcinoma that cannot be cured by resection. A retrospective observation]. *Dtsch Z Onkol* 1995; 27 (5): 115-23
408. **Hahn GM.** Hyperthermia and cancer. New York: Plenum Press. 1982
409. **Hajarizadeh H, Mueller CR, Woltering EA, Small K, Fletcher WS.** Phase I-II trial of hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in the treatment of high risk malignant melanoma of the extremities. *Melanoma Res* 1991; 1 (1): 55-61
410. **Hamazoe R, Maeta M, Murakami A, Yamashiro H, Kaibara N.** Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity. *J Surg Oncol* 1991; 48 (3): 176-9
411. **Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N.** Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 1994; 73 (8): 2048-52
412. **Hand JW, Machin D, Vernon CC, Whaley JB.** Analysis of thermal parameters obtained during phase III trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. *Int J Hyperthermia* 1997; 13 (4): 343-64
413. **Hand JW, Lagendijk JJ, Bach AJ, Bolomey JC.** Quality assurance guidelines for ESHO protocols. *Int J Hyperthermia* 1989; 5 (4): 421-8
414. **Harari PM, Hynynen KH, Roemer RB, Anhalt DP, Shimm DS, Stea B, Cassady JR.** Development of scanned focussed ultrasound hyperthermia: clinical response evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (3): 831-40
415. **Hargreaves GM.** Results after nonsurgical local treatment of primary liver malignancies. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385 (3): 185-93
416. **Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S.** A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (2): 97-105
417. **Harima Y, Nagata K, Harima K, Oka A, Ostapenko VV, Shikata N, Ohnishi T, Tanaka Y.** Bax and Bcl-2 protein expression following radiation therapy versus radiation plus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Cancer* 2000; 88 (1): 132-8
418. **Hartmann KA, Waap I, Audretsch W, Muskalla K, Rezai M, von der Haar J, Schmitt G.** Induction chemotherapy and radiotherapy to avoid



- mastectomy in stage IIA-IIIa breast cancer. *Oncol Reps* 1998; 5 (2): 503-6
419. **Hartmann KA, Audretsch W, Carl UM, Gripp S, Kolotas C, Muskalla K, Rezai M, Schnabel T, Waap I, Zamboglou N, Schmitt G.** Präoperative Bestrahlung mit interstitiellem Radio-hyperthermie-Boost bei Mammatumoren > or = 3 cm. Düsseldorfer Ergebnisse. [Preoperative irradiation and interstitial radiotherapy-hyperthermia boost in breast tumors > or = 3 cm. The Düsseldorf experience]. *Strahlenther Onkol* 1997; 173 (10): 519-23
420. **Harvey I.** Prevention of skin cancer: a review of available strategies. Bristol: Department of Social Medicine, Health Care Evaluation Unit. 1995
421. **Hatzidakis A, Adam A.** The interventional radiological management of cholangiocarcinoma. *Clin Radiol* 2003; 58 (2): 91-6
422. **Hauser SP.** Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne und Varianten. Universell einsetzbar in der Onkologie? *Munch Med Wochenschr* 1992; 134 (17): 287-90
423. **Hayashi K, Iida T, Iwata M, Yonamine K, Amemiya A, Ooya K, Maeda C, Komoriyama H.** Multidisciplinary treatment with and without hyperthermia for ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol* 1999; 4 (6): 378-83
424. **Hayashida S, Eriguchi N, Naito H, Aoyagi S.** Evaluation of clinical effects of immuno-thermo-chemotherapy on colorectal carcinoma. *Biotherapy* 2002; 16 (1): 73-8
425. **Head Neck Cancer Disease Site Group.** The role of amifostine as a radioprotectant in the management of patients with squamous cell head and neck cancer (Provisional record). NHS Centre for Reviews and Dissemination. 2004. <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc5-8f.pdf>
426. **Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Additiver Einsatz der Hyperthermie. Wärme macht Krebstherapie wirksamer. [Addition of hyperthermia. Heat potentiates cancer therapy]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143 (25): 28-32
427. **Hegewisch-Becker S, Jäger E, Knuth A, Riess H, Wiedemann GJ, Hossfeld DK.** Ganzkörper-Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie. *Dtsch Arztebl* 2000; 97 (44): A 2941-6
428. **Hegewisch-Becker S.** Hyperthermie - eine sinnvolle Ergänzung konventioneller Therapiemodalitäten. *Kassenarzt* 2001; 39: 33-35
429. **Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A, Hossfeld DK.** Whole-body hyperthermia (41.8(degrees)C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated

- metastatic colorectal cancer: A phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1197-1204
430. **Hegewisch-Becker S, Braun K, Otte M, Corovic A, Atanackovic D, Nierhaus A, Hossfeld DK, Pantel K.** Effects of whole body hyperthermia (41.8°C) on the frequency of tumor cells in the peripheral blood of patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (6): 2079-84
431. **Hehr T.** Stellenwert der primären Strahlentherapie plus regionaler Tiefenhyperthermie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom im Stadium FIGO IIb-IV. Role of primary radiotherapy plus deep regional hyperthermia in advanced stage FIGO IIb-IV cervical carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (10): 485-6
432. **Hehr T, Lamprecht U, Glocker S, Classen J, Paulsen F, Budach W, Bamberg M.** Thermoradiotherapy for locally recurrent breast cancer with skin involvement. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (4): 291-301
433. **Hehr T, Wust P, Bamberg M, Budach W.** Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours. *Onkologie* 2003; 26 (3): 295-302
434. **Heidemann E (Eds.), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.** Malignes Pleuramesotheliom (ICD 163). Stand 1996. [http://www.krebsinfo.de/ki/awmf/haem\\_onk/20\\_ahaem026.html](http://www.krebsinfo.de/ki/awmf/haem_onk/20_ahaem026.html) , Zugriff am 17.05.2004
435. **Heinemann V, Allescher HD, Busch M, Heiss MM, Helmberger T, Krämling HJ, Lersch C, Roder JD, Schalhorn A, Schoenberg MH, Waldner H, Wiebecke B, Zimmermann F.** Karzinome des exokrinen Pankreas. In: **Tumorzentrum München (Eds).** Manual gastrointestinale Tumoren. München: Tumorzentrum München. 2001, S. 181-196. (<http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/gastro/760-18-Heinemann.pdf> )
436. **Henderson KH, Shaw EG.** Randomized trials of radiation therapy in adult low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11 (2): 145-51
437. **Herbst M.** Palliative Radiotherapie mit und ohne Hyperthermie in der Gynäkologie. [Palliative radiotherapy with and without hyperthermia in gynaecology]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1983; 43 (8): 520-4
438. **Herbst M, Sauer R.** Zur Strahlentherapie in lokaler Hyperthermie--ein volaufiger klinischer Erfahrungsbericht. [Radiation therapy combined with local hyperthermia: a preliminary report of clinical experiences (author's transl)]. *Strahlentherapie* 1980; 156 (5): 331-5
439. **Herfarth KK, Gutwein S, Debus J.** Postoperative radiotherapy of astrocytomas. *Semin Surg Oncol* 2001; 20 (1): 13-23
440. **Herman TS, Jochelson MS, Teicher BA, Scott PJ, Hansen J, Clark JR, Pfeffer MR, Gelwan LE, Molnar Griffin BJ, Fraser SM.** A phase I-II

- trial of cisplatin, hyperthermia and radiation in patients with locally advanced malignancies. [see comments.] [retraction in Herman TS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (3): 897-8.]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (6): 1273-9
441. **Herman TS, Teicher BA.** Summary of studies adding systemic chemotherapy to local hyperthermia and radiation. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (3): 443-9
442. **Herrmann R.** Chemotherapie von Haut- und Weichteiltumoren. [Chemotherapy of skin and soft tissue tumors]. *Langenbecks Arch Chir* 1990; (Suppl II): 919-21
443. **Heß G, Bracht A, Heck H, Hollmann W.** Untersuchungen zur Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach Manfred von Ardenne  
Investigations of oxygen-multistep-therapy according to Manfred von Ardenne. *Dtsch Z Sportmed* 1986; (9): 268-78
444. **Hildebrandt B, Wust P, Kerner T, Löffel J, Deja M, Ahlers S, Dieing A, Weinknecht S, Bechstein WO, Siegert W, Felix R, Riess H.** Ganzkörper-Hyperthermie bei Keimzelltumoren. *Onkologe* 2001; 7 (3): 324-30
445. **Hildebrandt B, Wust P, Löffel J, Deja M, Kerner T, Ahlers S, Rick O, Gerlach H, Müller F, Bechstein WO, Von Ardenne A, Siegert W, Felix R, Riess H.** Treatment of patients with refractory germ cell tumors (GCT) with whole-body hyperthermia (WBH) and chemotherapy. (Abstract eingereicht). Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). 1999
446. **Hildebrandt B, Draeger J, Wust P, Deja M, Kerner T, Loeffel J, Felix R, Riess H.** Whole body hyperthermia (WBH) applied as "systemic cancer multistep therapy" (sCMT) and cytostatic therapy (CTX) as first line treatment in patients with advanced colorectal cancer (CRC) (Abstract). *Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl 4): 61 266PD
447. **Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, Felix R, Riess H.** The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43 (1): 33-56
448. **Hildebrandt B, Dräger J, Kerner T, Deja M, Löffel J, Stroszczyński C, Ahlers O, Felix R, Riess H, Wust P.** Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne's systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: A phase I/II study. *Int J Hyperthermia* 2004; 20 (3): 317-33
449. **Hildesheim A, Levine PH.** Etiology of nasopharyngeal carcinoma: a review. *Epidemiol Rev* 1993; 15 (2): 466-85
450. **Hill S, Thomas JM.** Low-dose tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. Results from a

- pilot study performed in the United Kingdom. *Melanoma Res* 1994; 4 (Suppl 1): 31-4
451. **Hirai M.** [Basic and clinical studies of local hyperthermia for prostatic cancer]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi [Jpn J Urol]* 1992; 83 (5): 597-604
452. **Hirai M.** [Thermochemotherapy of prostatic cancer]. *Hinyokika Kiyo [Acta Urol Jpn]* 1991; 37 (8): 833-6
453. **Hiraoka M, Masunaga S, Nishimura Y, Nagata Y, Li YP, Koishi M, Mitsumori M, Abe M, Takahashi M, Akuta K.** Clinical assessment of thermoradiotherapy of breast cancer and cancer of the urinary bladder. *Gan No Rinsho [Japan Journal of Cancer Clinics]* 1990; 36 (13): 2267-71
454. **Hiraoka M, Nishimura Y, Masunaga S, Koishi M, Mitsumori M, Li YP, Nagata Y, Akuta K, Takahashi M, Abe M.** Clinical evaluation of 430 MHz microwave hyperthermia system with lens applicator for cancer therapy. *Med Biol Eng Comput* 1995; 33 (1): 44-7
455. **Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M, Jo S, Abe M.** Clinical results of thermoradiotherapy for soft tissue tumours. *Int J Hyperthermia* 1995; 11 (3): 365-77
456. **Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Abe M, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M.** Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (3): 403-10
457. **Hiraoka M, Abe M.** [Current status of hyperthermia for deep-seated tumors]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16 (3 Pt 1): 289-96
458. **Hiraoka M, Masunaga S, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Akuta K, Li YP, Takahashi M, Abe M.** Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (5): 1009-14
459. **Hirose K, Katayama K, Iida A, Yamaguchi A, Nakagawara G, Umeda S, Kusaka Y.** Efficacy of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: evaluation by multivariate regression analysis. *Oncology* 1999; 57 (2): 106-14
460. **Ho L, Sugarbaker DJ, Skarin AT.** Malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Res* 2001; 105: 327-73
461. **Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, de Vries LG, van Weerden TW, Oldhoff J.** Toxicity of hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin for recurrent melanoma of the lower extremity after previous perfusion treatment. *Cancer* 1993; 72 (4): 1224-9

462. **Hoekstra HJ, van Ginkel RJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion in the management of extremity sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15 (4): 300-3
463. **Hofer S, Merlo A.** Therapeutische Optionen für maligne Gliome WHO-Grad III und IV. *Schweiz Med Forum* 2002; 32/33: 748-54
464. **Hofer S, Roelcke U, Herrmann R.** Neue Aspekte der interdisziplinären Therapie maligner Gliome des Erwachsenenalters. [New aspects of interdisciplinary therapy for malignant gliomas in adults]. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129 (37): 1332-41
465. **Hohenberger P, Haier J, Kettelhack C, Schulze G, Schlag PM.** Erfassung regionaler und systemischer Toxizität der isolierten, hyperthermen Extremitätenperfusion mit Tumor-Nekrose-Faktor alpha und Melphalan. [Assessment of regional and systemic toxicity of isolated hyperthermic extremity perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan]. *Chirurg* 1997; 68 (9): 914-20
466. **Hohenberger P, Hohenberger W.** Extremitätenperfusion beim Weichgewebssarkom und malignen Melanom. In: **Kompodium Internistische Onkologie**, Kapitel 34.102. S. 1-11
467. **Hohenberger P, Haier J, Schlag PM.** Rhabdomyolysis and renal function impairment after isolated limb perfusion - Comparison between the effects of perfusion with rhTNF(diameter) and a 'triple-drug' regimen. *Eur J Cancer* 1997; 33 (4): 596-601
468. **Hohenberger W, Kastl S.** Neoadjuvante und adjuvante Therapie des duktaalen Pankreaskarzinoms. [Neoadjuvant and adjuvant therapy of ductal pancreatic carcinoma]. *Zentralbl Chir* 2000; 125 (4): 348-55
469. **Hohenberger P, Tunn PU.** Isolated limb perfusion with rhTNF-alpha and melphalan for locally recurrent childhood synovial sarcoma of the limb. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (11): 905-9
470. **Hohenberger P, Latz E, Kettelhack C, Rezaei AH, Schumann R, Schlag PM.** Pentoxifyllin attenuates the systemic inflammatory response induced during isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (5): 562-8
471. **Holzhüter R.** Die Betreuung der Malignomkranken in der allgemeinmedizinischen Hausarztpraxis durch Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie und ergänzende Verfahren. *Erfahrungsheilkunde (Heidelb)* 1992; 41 (8): 502-6
472. **Holzhüter R.** Die Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie. Ein natürliches Heilverfahren mit universaler Einsatzmöglichkeit. *Naturarzt* 1993; 9: 446-9

473. **Holzhüter R.** Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach Manfred von Ardenne - Katalysator der herkömmlichen Medizin. *Erfahrungsheilkunde* (Heidelb) 1989; 38 (3a): 186-190
474. **Holzhüter R.** Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach Prof. Dr. med. h. c. mult. Manfred von Ardenne. Quelle nicht benannt, vermutlich Lehrbuch-Kapitel
475. **Horie H, Kashiwagi H, Konishi F, Furuta K, Ozawa A, Kanazawa K.** Improved outcome following preoperative radiochemotherapy: 40.5 Gy accelerated hyperfractionation and 5-fluorouracil suppositories for patients with carcinoma of the lower rectum. *Surg Today* 1999; 29 (10): 992-8
476. **Hornback NB, Shupe RE, Shidnia H, Marshall CU, Lauer T.** Advanced stage IIIb cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol Oncol* 1986; 23 (2): 160-7
477. **Hoshina H, Takagi R, Tsurumaki H, Nagashima K, Miyaura Y, Fujita H, Miyamoto T, Sohma Y, Iida A, Nagata M, Kaji M.** Clinical result of thermochemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho, Cancer & Chemotherapy* 2001; 28 (3): 331-6
478. **HTA Unit Ministry of Health Malaysia (HTA-DoH MY).** Management of Breast Cancer. 2002.  
<http://www.moh.gov.my/medical/HTA/Web%20CPG/Management%20of%20Breast%20Cancer.pdf> , Zugriff am 05.05.2004
479. **Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Tian J, Chen JP, Wang L, Wang CH, Chen HY, Li YP.** Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002; 8 (6): 1023-8
480. **Huang Y, Hagiwara A, Wang W, Su G, Qi X, Ma D, Fan Y.** Local injection of M-CH combined with i.p. hyperthermic hypo-osmolar infusion is an effective therapy in advanced gastric cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13 (4): 431-5
481. **Huber R, Kruger I, Kuper K, Huber PM, Pichlmaier H.** Isolated hyperthermic perfusion with mitoxantrone or melphalan in malignant melanoma of the limb. *Am J Surg* 1995; 170 (4): 345-52
482. **Huland H.** Harnblasenkarzinom. In: **Hautmann RE, Huland H (Eds):** *Urologie*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 2001. S. 204-17
483. **Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B.** Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Research* 2001; 21 (1B): 765-9

484. **Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D.** Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000; 53 (7): 676-80
485. **Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF.** Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998; 18 (6B): 4693-7
486. **Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF.** Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998; 18 (3B): 1931-4
487. **Huncharek M, Muscat J.** Treatment of recurrent high grade astrocytoma; results of a systematic review of 1,415 patients. *Anticancer Res* 1998; 18 (2B): 1303-11
488. **Hurwitz MD, Kaplan ID, Hansen JL, Prokopios-Davos S, Topulos GP, Wishnow K, Manola J, Bornstein BA, Hynynen K.** Association of rectal toxicity with thermal dose parameters in treatment of locally advanced prostate cancer with radiation and hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4): 913-8
489. **Hurwitz MD, Kaplan ID, Svensson GK, Hynynen K, Hansen MS .** Feasibility and patient tolerance of a novel transrectal ultrasound hyperthermia system for treatment of prostate cancer. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (1): 31-7
490. **Hwang JM, Fu KK, Phillips TL.** Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1099-111
491. **Hynynen K, Lulu BA.** Hyperthermia in cancer treatment. *Invest Radiol* 1990; 25 (7): 824-34
492. **Iacono RP.** Template-guided stereotactic implantation of malignant brain tumors for interstitial thermoradiotherapy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 59 (1-4): 199-204
493. **Iaremchuk Ala, Kravchenko AV, Kapustnik VI.** Primenenie modifikatorov v lechenii otechno-infil'trativno[Latin small letter i with breve] formy raka molochno[Latin small letter i with breve] zhelezy. [Use of modifiers in the treatment of the edematous-infiltrative form of breast cancer]. [Russian]. *Klin Khir* 1994; (7): 65
494. **Ichikawa D, Yamaguchi T, Yoshioka Y, Sawai K, Takahashi T.** Prognostic evaluation of preoperative combined treatment for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository. *Am J Surg* 1996; 171 (3): 346-50

495. **Iemwananonthachai N, Pattaranutaporn P, Chansilpa Y, Sukkasem M.** Hyperthermia in combination with radiation therapy for treatment of advanced inoperable breast cancer. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (8): 715-21
496. **Ikeguchi M, Kaibara N.** Chemo-hyperthermic peritoneal perfusion for therapy of advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. *Nippon Rinsho [Jpn J Clin Med]* 2001; 59 (Suppl 4): 469-72
497. **Ikeguchi M, Kondou A, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N.** Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg* 1995; 161 (8): 581-6
498. **Ikeguchi M, Saito H, Katano K, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N.** Relationship between the long-term effects of intraperitoneal chemotherapy and the expression of p53 and p21 in patients with gastric carcinoma at stage IIIa and stage IIIb. *Int Surg* 1997; 82 (2): 170-4
499. **Ikinge U.** Blasentumor. In: **Ikinge U, Weber C, Krämer KL (Eds):** Leitfaden Urologie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag. 2002. S. 103-12
500. **Imada R, Pacheco AM Jr, Akiba T.** Endoscopic interventions for unresectable cholangiocarcinoma (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
501. **Informationszentrum für Standards in der Onkologie - ISTO, Deutsche Krebsgesellschaft.** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Eine Nationale S3-Leitlinie. Version Juni 2004. <http://www.leitlinien.net/> , Zugriff am 18.06.2004
502. **Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ (Eds).** Breast cancer treatment. 1996. Update 2003 (45 p.). <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=29&itemID=154> , Zugriff am 05.05.2004
503. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Ganzkörper-Hyperthermie (>41° C) bei Erwachsenen. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001
504. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001
505. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Bronchialkarzinom. 2. Auflage 1999, bestätigt 2001. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html> , Zugriff am 03.06.2004



506. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Gynäkologische Tumoren. 2. Auflage 2003. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html> , Zugriff am 03.06.2004
507. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Harnblasenkarzinom. 1. Auflage 2000. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>
508. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Kolon-, Rektum- und Analkarzinom. 2. Auflage 2003. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html> , Fassung vom 03.06.2004
509. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Magenkarzinom. 2. Auflage 2001. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>
510. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Malignes Melanom. Juli 1997, 2. Auflage in Arbeit. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>
511. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Mammakarzinom. 3. Auflage 2003. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html> , Zugriff am 05.05.2004
512. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. 4. Auflage 2003. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>
513. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Tumoren des hepatobiliären Systems. 1. Auflage 1997. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>
514. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Weichgewebs- und Knochensarkome bei Erwachsenen. 1. Auflage 1998. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>
515. **International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) Collaborative Group, Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J.** Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (4): 351-60
516. **International Collaboration of Trialists.** Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *International collaboration of trialists. Lancet* 1999; 354 (9178): 533-40
517. **Issakov J.** Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan in advanced soft-tissue sarcomas: histopathological considerations. *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (2): 155-9

518. **Issels RD.** Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie. In: **Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Eds).** Kompendium Internistische Onkologie. Berlin: Springer. 1999, S. 2488-2506
519. **Issels RD.** Hyperthermia combined with chemotherapy - Biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie* 1999; 22: 374-81
520. **Issels RD, Prenninger SW, Nagele A, Boehm E, Sauer H, Jauch KW, Denecke H, Berger H, Peter K, Wilmanns W.** Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990; 8 (11): 1818-29
521. **Issels RD, Mittermuller J, Gerl A, Simon W, Ortmaier A, Denzlinger C, Sauer H, Wilmanns W.** Improvement of local control by regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy (ifosfamide plus etoposide) in advanced sarcomas: updated report on 65 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117 (Suppl 4): S141-7
522. **Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C, Falk MH, Kurze V, Sauer H, Aydemir U, Hiddemann W.** Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37 (13): 1599-608
523. **Issels RD, Bosse D, Abdel-Rahman S, Starck M, Panzer M, Jauch KW, Stiegler H, Berger H, Sauer H, Peter K.** Preoperative systemic etoposide/ifosfamide/doxorubicin chemotherapy combined with regional hyperthermia in high-risk sarcoma: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 31 (Suppl 2): S233-7
524. **Issels RD.** Current trials and new aspects in soft tissue sarcoma of adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49 (Suppl 1): S4-8
525. **Issels RD, Schlemmer M.** Current trials and new aspects in soft tissue sarcoma of adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49 (7 Suppl): S4-8
526. **Issels RD.** Weichteiltumoren: Indikation und Ergebnisse der Hyperthermie. Soft tissue tumors: indications and results of hyperthermia. *Chirurg* 1993; 64 (6): 461-7
527. **Iwahashi M.** Clinical evaluation of hepatic arterial infusion of low dose-CDDP and 5-FU with hyperthermotherapy: a preliminary study for liver metastases from esophageal and gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 (28): 2504-10
528. **Iwamoto Y.** Diagnosis and treatment of soft tissue tumors. *J Orthop Sci* 1999; 4 (1): 54-65

529. **Jacquet N.** Philosophie nouvelle dans le traitement des carcinoses peritoneales d'origine digestive. [New philosophy in the treatment of peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal origin]. Bull Mem Acad R Med Belg 1998; 153 (10-11): 414-25; discussion 425-6
530. **Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, Steves MA, Sugarbaker PH.** Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. Cancer 1996; 77 (12): 2622-9
531. **Jänicke F.** Das fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Dtsch Ärztebl 1999; 96: A-281-8
532. **Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R.** Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Rev 2004; 30 (2): 153-64
533. **Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT.** Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl) : 221S-5S
534. **Jin-Gang S, Jin Z, Yun Y.** Complications of regional hyperthermic perfusion in the treatment of malignant tumor of the extremities: A report of 52 cases. Chin J Clin Oncol 1996; 23 (7): 471-2
535. **Jones EL, Samulski TV, Dewhirst MW, Alvarez-Secord A, Berchuck A, Clarke-Pearson D, Havrilesky LJ, Soper J, Prosnitz LR.** A pilot Phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. Cancer 2003; 98 (2): 277-82
536. **Jones RH, Vasey PA.** Part I: testicular cancer--management of early disease. Lancet Oncol 2003; 4 (12): 730-7
537. **Jones RH, Vasey PA.** Part II: testicular cancer--management of advanced disease. Lancet Oncol 2003; 4 (12): 738-47
538. **Juffermans JH, Hanssens PE, van Putten WL, van Rhoon GC, van der ZJ.** Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect. Cancer 2003; 98 (8):1759-66
539. **Jung K.** Möglichkeiten und Auswirkungen der Sauerstoff-Therapie. Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 1991; 32 (11): 933-43
540. **Jung K.** Oxicur-Sauerstoff-Mehrschritt-Varianten. Erfahrungsheilkunde (Heidelb) 1991; 40 (2): 111-4
541. **Jung K.** Oxicur-Sauerstoff-Mehrschritt-Varianten nach Prof. Dr. h. c. mult. Manfred von Ardenne. Gutachten. Mainz: Fachbereich Sport, Abteilung Sportmedizin der Universität Mainz. oJ

542. **Junginger T, Budach V, Harms D, Hossfeld DK.** Weichteilsarkome der Extremitäten, der Brust- und Bauchwand und des Retroperitoneums: Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen. *Dtsch Arztebl* 2001; 98 (50): A-3380-5
543. **Kager L, Zoubek A, Potschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jurgens H, Gardner H, Bielack SS.** Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21 (10): 2011-8
544. **Kaibara N.** Hyperthermic peritoneal perfusion combined with anticancer chemotherapy as prophylactic treatment of peritoneal recurrence of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1989; 36 (2): 75-8
545. **Kaibara N.** Prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis from gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1996; 97 (4): 308-11
546. **Takehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S.** Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (4): 719-40
547. **Takehi Y, Nishio Y, Yoshida O.** Multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer. *Urol Int* 1991; 47 (Suppl 1): 120-2
548. **Kampinga HH, van Rhoon GC, van der ZJ.** Mild hyperthermia disturbs normal brains cells rather than that it helps killing tumours. *Int J Hyperthermia* 1997; 13 (1): 133-9
549. **Kang M, Zhou L, Lin P.** Treatment of pleural effusion caused by lung carcinoma with circular intrapleural hyperthermic perfusion and its mechanism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001; 81 (19): 1176-9
550. **Kapp DS.** Efficacy of adjuvant hyperthermia in the treatment of superficial recurrent breast cancer: confirmation and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (5): 1117-21
551. **Kapp DS, Cox RS.** Thermal treatment parameters are most predictive of outcome in patients with single tumor nodules per treatment field in recurrent adenocarcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33 (4): 887-99
552. **Kapp DS, Cox RS, Barnett TA, Ben-Yosef R.** Thermoradiotherapy for residual microscopic cancer: elective or post-excisional hyperthermia and radiation therapy in the management of local-regional recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24 (2): 261-77
553. **Kapp DS, Petersen IA, Cox RS, Hahn GM, Fessenden P, Prionas SD, Lee EL, Meyer JL, Samulski TV, Bagshaw MA.** Two or six

- hyperthermia treatments as an adjunct to radiation therapy yield similar tumor responses: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (6): 1481-95
554. **Kapteijn BA, Klaase JM, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB.** Results of regional isolated perfusion for locally inoperable melanoma of the limbs. *Melanoma Res* 1994; 4 (2): 135-8
555. **Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL.** Tourniquet infusion chemotherapy for extremity in-transit lesions in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4 (6): 506-10
556. **Karasawa K.** Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30 (5): 1171-7
557. **Karstens JH, Bremer M, Bruns F, Warszawski A.** Harnblasenkarzinom. In: **Karstens JH, Bremer M, Bruns F, Warszawski A (Eds):** Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. 3. Aufl. Berlin: Lehmanns Media. 2002. S. 116-9
558. **Kast A, Hauser SP.** Krebs-Mehrschritt-Therapie nach M. von Ardenne und Varianten--universell einsetzbar in der Onkologie? Dokumentation Nr. 23. [M. von Ardenne's multi-step cancer therapy and variations--universally applicable in oncology? Documentation No.23]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992; 81 (4): 74-7
559. **Kato T, Hirai T, Yasui K.** [Recent management of metastatic colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho, Cancer & Chemotherapy* 1998; 25 (12): 1865-72
560. **Katschinski DM, Wiedemann GJ, Mentzel M, Mulkerin DL, Touhidi R, Robins HI.** Optimization of chemotherapy administration for clinical 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett* 1997; 115 (2): 195-9
561. **Katschinski DM, Wiedemann GJ, Longo W, d'Oleire FR, Spriggs D, Robins HI.** Whole body hyperthermia cytokine induction: a review, and unifying hypothesis for myeloprotection in the setting of cytotoxic therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999; 10 (2): 93-7
562. **Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C.** Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie: Malignes Melanom. 1998. S. 1-19. [http://www.ado-homepage.de/Leitlinie\\_ADO\\_Melanom\\_1998.pdf](http://www.ado-homepage.de/Leitlinie_ADO_Melanom_1998.pdf) , Zugriff im Mai 2004
563. **Kälble T.** Oberflächliches Urothelkarzinom der Harnblase: Aktueller Stand der Therapie. *Urologe B* 1998; 38: 333-6
564. **Keilholz L.** Prospective randomized study to compare once versus twice weekly hyperthermia applications and conventional radiotherapy for

- chestwall recurrences of breast cancer: 10 year results (Abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 265 Abstract 2050
565. **Kerner T, Deja M, Ahlers O, Loffel J, Hildebrandt B, Wust P, Gerlach H, Riess H.** Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies? *Intensive Care Med* 1999; 25 (9): 959-65
566. **Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, Buckels J, Mayer D, Cain D, Stephens RJ.** Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361 (9355): 368-73
567. **Kettelhack C, Hohenberger P, Schlag PM.** Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion beim malignen Melanom mit Melphalan und Tumornekrosefaktor. [Isolated hyperthermic limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor in malignant melanoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122 (7): 177-81
568. **Kettelhack C, Kraus T, Hupp T, Manner M, Schlag P.** Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16 (4): 370-5
569. **Kettelhack C, Schlag PM.** Die isolierte Extremitätenperfusion beim malignen Melanom. Leitlinie Tumorzentrum Berlin, S. 1-18
570. **Kettelhack C.** Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Critical Care Medicine* 2000; 28 (4): 1040-6
571. **Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell D.** Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1154-61
572. **Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H.** Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 (Suppl 6): V11-9
573. **Khatri VP, McGahan J.** Non-resection approaches for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am* 2004; 84 (2): 587-606
574. **Kiechle M, Jackisch C, Bauknecht T.** Genetik und Prävention des Ovarialkarzinoms. *Gynakologe* 2001; 34 (11): 1013-9
575. **Kim JY, Bae HS.** A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric Cancer* 2001; 4 (1): 27-33

576. **Kim BS, Yoo HS, Park YJ, Loh JJ.** Current status and future aspects on treatment of liver cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23 (Suppl): S118-20
577. **Kim BS, Chung HC, Seong JS, Suh CO, Kim GE.** Phase II trial for combined external radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 (Suppl): S119-27
578. **Kim JH, Hahn EW, Ahmed SA.** Combination hyperthermia and radiation therapy for malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50 (3): 478-82
579. **Kim TE, Murren JR.** Therapy for stage IIIB and stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23 (1): 209-24
580. **Kirita T, Ohchi T, Ihara H, Nishiyama T, Kon M, Imai S, Hamano K.** Clinical evaluation of intra-arterial infusion hyperthermochemotherapy for gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1991; 18 (11): 2007-11
581. **Klaase JM, Kroon BB, Eggermont AM, van Geel AN, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Lienard D, Lejeune FJ, Berkel R, Franklin HR.** A retrospective comparative study evaluating the results of mild hyperthermic versus controlled normothermic perfusion for recurrent melanoma of the extremities. *Eur J Cancer* 1995; 31A (1):58-63
582. **Klaase JM, Kroon BBR, van Geel AN, Eggermont AMM, Franklin HR, Hart AAM.** Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional isolated perfusion with melphalan. *Surgery* 1994; 115 (1): 39-45
583. **Klautke G, Seegenschmiedt MH.** Recurrent breast cancer: Thermo-radiotherapy once versus twice weekly hyperthermia - A prospective randomized study (Abstract). *Proc Eur Cancer Conf (ECCO) 1997*; Abstract No. 659
584. **Kleef R.** Moderate hyperthermic therapy in oncology. *Biol Med* 2002; 31 (3): 124-31
585. **Klop WM, Vrouwenraets BC, van Geel BN, Eggermont AM, Klaase JM, Nieweg OE, Kroon BB.** Repeat isolated limb perfusion with melphalan for recurrent melanoma of the limbs. *J Am Coll Surg* 1996; 182 (6): 467-72
586. **Knisely JP, Rockwell S.** Importance of hypoxia in the biology and treatment of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12 (4): 525-36
587. **Knorr C, Reingruber B, Meyer T, Hohenberger W, Stremmel C.** Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incidence, prognosis, and treatment modalities. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19 (3): 181-7
588. **Knysh VI, Kim FP, Goldobenko GV, Tsariuk VF, Barsukov IuA.** Opredelenie, klassifikatsiia i kompleksnoe lechenie

- mestnorasprostranennogo raka priamoi kishki. [Definition, classification and combined treatment of locally invasive rectal neoplasms]. *Khirurgiia* 1994; (10): 20-3
589. **Kobayashi T.** Interstitial hyperthermia of malignant brain tumors by an implant heating system using stereotactic techniques. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 59 (1-4): 123-7
590. **Kobayashi T.** Interstitial hyperthermia of brain tumors by stereotactically implanted heating system. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54-55: 514-8
591. **Kober F, Heiss A, Roka R.** Diffuse and gross peritoneal carcinomatosis treated by intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 211-9
592. **Kober F, Heiss A, Roka R.** Grundlagen und Technik der intraperitonealen hyperthermen Chemoperfusion (IHCP) - Erste Erfahrungen bei diffuser Carcinosis peritonei. [Rationale and technique of intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): First experiences in diffuse peritoneal carcinomatosis]. *Acta Chir Austriaca* 1995; 27 (2): 87-9
593. **Koester R, Scherer E.** Gegenwaertiger Stand und Moeglichkeiten der Strahlentherapie bei der interdisziplinaeren Behandlung der Malignome des Magens, des Pankreas und der Gallenwege. I. Magenkarzinom. [Current state and possibilities of radiotherapy in the inter-disciplinary treatment of malignancies of the stomach, pancreas and bile ducts. I. Stomach cancer]. *Strahlentherapie* 1984; 160 (4): 224-35
594. **Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T.** Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988; 61 (2): 232-7
595. **Kokubun M, Fujimoto S, Shrestha RD, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Takahashi M, Ohta M, Okui K.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion treatment for patients with gastric cancer and peritoneal implantation. *Reg Cancer Treat* 1991; 3 (6): 316-9
596. **Kokudo N, Makuuchi M.** Extent of resection and outcome after curative resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11 (4): 969-83
597. **Konishi F, Furuta K, Kanazawa K.** [The effect of the pre-operative radiation in the control of local recurrence in rectal carcinoma, and the additional effect of hyperthermia]. *J Jpn Soc Colo-Proctol* 1994; 47 (10): 1138-46
598. **Koops HS, Eggermont AMM, Lienard D, Kroon BB, Hoekstra HJ, van Geel AN, Nieweg OE, Lejeune FJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion



- with tumour necrosis factor and melphalan as treatment of locally advanced or recurrent soft tissue sarcomas of the extremities. *Radiother Oncol* 1998; 48 (1): 1-4
599. **Koops HS, Eggermont AMM, Lienard D, Kroon BB, Hoekstra HJ, van Geel AN, Nieweg OE, Lejeune FJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion for the treatment of soft tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol* 1998; 14 (3): 210-4
600. **Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, Eggermont AM, Di Filippo F, Kremenz ET, Ruiters D, Lejeune FJ.** Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998; 16 (9): 2906-12
601. **Korenaga D, Matsushima T, Adachi Y, Mori M, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K.** Preoperative hyperthermia combined with chemotherapy and radiotherapy for patients with rectal carcinoma may prevent early local pelvic recurrence. *Int J Colorectal Dis* 1992; 7 (4): 206-9
602. **Kortmann RD, Jeremic B, Weller M, Plasswilm L, Bamberg M .** Radiochemotherapy of malignant glioma in adults. Clinical experiences. *Strahlenther Onkol* 2003; 179 (4): 219-32
603. **Kortmann RD, Hehr T, Bamberg M.** Standards in der Melanomtherapie - Strahlentherapie. [Standards in melanoma treatment - Radiotherapy]. *Onkologe* 2004; 10 (Suppl): S55-7
604. **Kortmann RD.** Strahlentherapie bei malignen Gliomen. [Radiation therapy in malignant gliomas]. *Onkologe* 1998; 4 (7): 608-17
605. **Kouloulis VE, Nikita KS, Kouvaris JR, Uzunoglu NK, Golematis VC, Papavasiliou CG, Vlahos LJ.** Cytoreductive surgery combined with intraoperative chemo-hyperthermia and postoperative radiotherapy in the management of advanced pancreatic adenocarcinoma: feasibility aspects and efficacy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8 (6): 564-70
606. **Kouloulis VE, Kouvaris JR, Nikita KS, Golematis BC, Uzunoglu NK, Mystakidou K, Papavasiliou C, Vlahos L.** Intraoperative hyperthermia in conjunction with multi-schedule chemotherapy (pre-, intra- and post-operative), by-pass surgery, and post-operative radiotherapy for the management of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (3): 233-52
607. **Kouloulis VE, Dardoufas CE, Kouvaris JR, Gennatas CS, Polyzos AK, Gogas HJ, Sandilos PH, Uzunoglu NK, Malas EG, Vlahos LJ.**

- Liposomal doxorubicin in conjunction with reirradiation and local hyperthermia treatment in recurrent breast cancer: a phase I/II trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8 (2): 374-82
608. **Kouloulis VE, Nikita KS, Kouvaris JR, Golematis BC, Uzunoglu NK, Mystakidou K, Vlahos LJ.** Intraoperative hyperthermia and chemoradiotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002; 11 (2): 100-7
609. **Kraussold E, Spies H.** Eröffnet die Krebs-Mehrschritt-Therapie nach v. Ardenne neue Wege in der elektiven Therapie des Genital-Karzinoms. [Does v. Ardenne's multi-stage cancer therapy open new pathways in elective therapy of genital carcinoma?]. *Dtsch Gesundheitsw* 1972; 27 (22): 1031-5
610. **Kraybill WG, Olenki T, Evans SS, Ostberg JR, O'Leary KA, Gibbs JF, Repasky EA.** A phase I study of fever-range whole body hyperthermia (FR-WBH) in patients with advanced solid tumours: correlation with mouse models. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (3): 253-66
611. **Kreienberg R.** Fortgeschrittene Stadien des invasiven Zervixkarzinoms. Operative Therapie. *Gynakologe* 1999; 32 (4): 280-90
612. **Krementz ET, Carter RD, Sutherland CM, Muchmore JH, Ryan RF, Creech Jr O, Fletcher WS, Polk Jr HC, Wanebo HJ, Aust JB.** Regional chemotherapy for melanoma: A 35-year experience. *Ann Surg* 1994; 220 (4): 520-35
613. **Krementz ET.** Effective therapy: repeat limb perfusion for recurrent melanoma. *J Am Coll Surg* 1996;182 (6): 547-8
614. **Krementz ET, Sutherland CM, Muchmore JH.** Isolated hyperthermia chemotherapy perfusion for limb melanoma. *Surg Clin N Am* 1996; 76 (6): 1313-30
615. **Kretzschmar HJ, Petzold D.** Messungen des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes unter O<sub>2</sub>-Applikation im offenen System und Schlußfolgerungen für die Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne. *Z Physiother* 1982; 34: 213-20
616. **Krige JE, King HS, Strover RM.** Prophylactic hyperthermic limb perfusion in stage I melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14 (4): 321-6
617. **Kroeze H, van de Kamer JB, de Leeuw AA, Kikuchi M, Lagendijk JJ.** Treatment planning for capacitive regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (1): 58-73
618. **Kroon BB, Bergman W, Coebergh JW, Ruiter DJ.** Consensus on the management of malignant melanoma of the skin in The Netherlands. Dutch Melanoma Working Party. *Melanoma Res* 1999; 9 (3): 207-12

619. **Ku Y, Tominaga M, Iwasaki T, Fukumoto T, Kuroda Y.** Isolated hepatic perfusion chemotherapy for unresectable malignant hepatic tumors. *Int J Clin Oncol* 2002; 7 (2): 82-90
620. **Kuhn W, du Bois A, Pfisterer J.** Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Gynakologe* 2001; 34 (11): 1050-7
621. **Kulke MH, Mayer RJ.** Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340 (11): 858-68
622. **Kummer F.** Unkonventionelle Indikation und Missbrauch der Sauerstofftherapie. *Atemw Lungenkrkh* 1996; 22 (1Suppl.): S78-80
623. **Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Akiyama H, Takahashi M, Matsuda G.** Lack of efficacy of prophylactic continuous hyperthermic peritoneal perfusion on subsequent peritoneal recurrence and survival in patients with advanced gastric cancer. *Surgery* 2002; 131 (5): 521-8
624. **Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Costanzo P, Favaro M, Manzi R, Gavazzi C.** Cytoreductive Surgery Followed by Intra Peritoneal Hyperthermic Perfusion in the Treatment of Peritoneal Surface Malignancies: Morbidity and Mortality with Closed Abdomen Technique. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (4 Suppl): 207-12
625. **Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.** Conceptrichtlijn melanoom van de huid. Versie 25 maart 2004. Utrecht: CBO. 2004
626. **Kwon SJ.** Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A review. *Asian J Surg* 1997; 20 (2): 119-24
627. **Legendijk JJW, van Rhoon GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, van Dijk JD, van der Zee J, Van Heek-Romanowski R, Rahman SA, Gromoll C.** ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1998; 14 (2): 125-33
628. **Lampel A, Thuroff JW.** Blasenkarzinom Teil 1: Radikale Zystektomie, neoadjuvante und adjuvante Therapiemodalitaeten. [Bladder carcinoma 1: Radical cystectomy, neoadjuvant and adjuvant therapy modalities]. *Urologe A* 1998; 37 (1): 93-101
629. **Lampel A, Thuroff JW.** Blasenkarzinom. Teil 2: Harnableitung. [Bladder carcinoma. 2: Urinary diversion]. *Urologe A* 1998; 37 (2): W207-20
630. **Lange J, Zanker KS, Siewert JR, Blumel G, Eisler K, Kolb E.** The effect of whole body hyperthermia on 5-fluorouracil pharmacokinetics in vivo and clonogenicity of mammalian colon cancer cells. *Anticancer Res* 1984; 4 (1-2): 27-31
631. **Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G.** Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64 (3): 259-73

632. **Laperriere N, Perry J, Zuraw L, Cancer Care Ontario (CCO).** Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults. Practice guideline report #9-3. Toronto: CCO.2003 (2004), <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc9-3f.pdf>
633. **Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, Pintilie M, Bernstein M.** Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1005-11
634. **Larson DA, Gutin PH, Leibel SA, Phillips TL, Sneed PK, Wara WM.** Stereotaxic irradiation of brain tumors. *Cancer* 1990; 65 (3 Suppl): 792-9
635. **Lee CK, Song CW, Rhee JG, Foy JA, Levitt SH.** Clinical experience using 8 MHz radiofrequency capacitive hyperthermia in combination with radiotherapy: results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (3): 733-45
636. **Lee DJ, Mayer R, Hallinan L.** Outpatient interstitial thermoradiotherapy. *Cancer* 1996; 77 (11): 2363-70
637. **Lee HK, Antell AG, Perez CA, Straube WL, Ramachandran G, Myerson RJ, Emami B, Molmenti EP, Buckner A, Lockett MA.** Superficial hyperthermia and irradiation for recurrent breast carcinoma of the chest wall: prognostic factors in 196 tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (2): 365-75
638. **Lee RJ, Suh H.** Design and characterization of an intracavitary ultrasound hyperthermia applicator for recurrent or residual lesions in the vaginal cuff. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (5): 563-74
639. **Lehnert T, Herfarth C.** Multimodale Therapie des Rectumcarcinoms. [Multimodal therapy of rectal carcinoma]. *Chirurg* 1998; 69 (4): 384-92
640. **Lejeune F, Lienard D, Eggermont A, Schraffordt Koops H, Rosenkaimer F, Gerain J, Klaase J, Kroon B, Vanderveken J, Schmitz P.** Administration of high-dose tumor necrosis factor alpha by isolation perfusion of the limbs. Rationale and results. *J Infus Chemother* 1995; 5 (2): 73-81
641. **Lens MB, Dawes M.** Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2003; 4 (6): 359-64
642. **Lent V.** Harnblasenkarzinom. In: **Lent V (Eds): Urologie im Überblick. Entscheidungsprozesse in Flußdiagrammen.** Heidelberg, Leipzig: Johann Ambrosius Barth. 1998. S. 265-8.
643. **Leopold KA, Oleson JR, Clarke-Pearson D, Soper J, Berchuk A, Samulski TV, Page RL, Blivin J, Tomberlin JK, Dewhirst M.**

- Intraperitoneal cisplatin and regional hyperthermia for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27 (5): 1245-51
644. **Leopold KA, Dewhirst M.** Relationships among tumor temperature, treatment time, and histopathological outcome using preoperative hyperthermia with radiation in soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (5): 989-98
645. **Leopold KA, Harrelson J.** Preoperative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: advantage of two vs one hyperthermia treatments per week. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (1): 107-15
646. **Leopold KA, Dewhirst MW, Samulski TV, Dodge RK, George SL, Blivin JL, Prosnitz LR, Oleson JR.** Cumulative minutes with T90 greater than Tempindex is predictive of response of superficial malignancies to hyperthermia and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (5): 841-7
647. **Leopold K.** Pre-operative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: continued advantage of two vs one hyperthermia treatments per week. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (Suppl 1): 205 Abs.171
648. **Leopold K.** Preoperative hyperthermia and radiation therapy for soft tissue sarcoma: advantage of two vs. one hyperthermia treatments per week. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13 (Suppl 1): 163 Abs.143
649. **Lev-Chelouche D.** Multifocal soft tissue sarcoma: Limb salvage following hyperthermic isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor and melphalan. *J Surg Oncol* 1999; 70 (3): 185-9
650. **Li C, Xu D, Xu D, Li X, Zhang W, Liu Y.** [Hyperthermal lipiodol embolization and thermocoagulation for the treatment of primary hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2002; 10 (3): 174-6
651. **Liang X-H, Wang S-Z, Mao Z-Y.** Effects of Thermochemotherapy on Immunologic Function of Patients with Lip Cancer. *J Sichuan Univ (Med Sci Ed)* 2004; 35 (2): 220-2
652. **Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ .** High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10 (1): 52-60
653. **Lienard D, Lejeune FJ, Ewalenko P.** In transit metastases of malignant melanoma treated by high dose rTNF alpha in combination with interferon-gamma and melphalan in isolation perfusion. *World J Surg* 1992; 16 (2): 234-40
654. **Lienard D, Eggermont AM, Koops HS, Kroon B, Towse G, Hiemstra S, Schmitz P, Clarke J, Steinmann G, Rosenkaimer F, Lejeune FJ.**

- Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res* 1999; 9 (5): 491-502
655. **Lindholm CE, Kjellen E, Nilsson P, Weber L, Hill S.** Prognostic factors for tumour response and skin damage to combined radiotherapy and hyperthermia in superficial recurrent breast carcinomas. *Int J Hyperthermia* 1995; 11: 337-55
656. **Lindnér P.** Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia, tumour necrosis factor alpha and melphalan. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25 (2): 179-85
657. **Lingam MK, Byrne DS, Aitchison T, MacKie RM, McKay AJ.** A single centre's 10 year experience with isolated limb perfusion in the treatment of Recurrent malignant melanoma of the limb. *Eur J Cancer* 1996; 32 (10): 1668-73
658. **Lingam MK, McKay AJ, MacKie RM, Aitchison T.** Single-centre prospective study of isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of subungual malignant melanoma. *Br J Surg* 1995; 82 (10): 1343-5
659. **Lippmann HG, Von Ardenne M, Wiemuth HH.** [Preliminary results of a pilot study on the optimisation and clinical examination of the "oxygen-multistep-therapy (O2Mt)" (author's transl)]. *Z Alternsforsch* 1980; 35 (6): 411-32
660. **Lippmann HG, Schmidt W, Schilling W, Loffler I, Graichen D, Preissler J, Schwarzbach C.** Klinische Pruefung des Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes '74 nach M. v. Ardenne. II. Mitteilung. Therapieeffizienz beim inoperablen Bronchialkarzinom. [Clinical evaluation of the M. v. Ardenne cancer-multistep-therapy concept '74. Part II. Therapy efficiency in inoperable bronchial cancer]. *Radiobiol Radiother (Berl)* 1981; 22 (5): 568-80
661. **Lippmann HG, Graichen D, Sarembe B, Schmidt D, Loffler I, Schilling W, Preissler J.** Klinische Prufung des Krebs-Mehrschritt-Therapie-(KMT)-Konzeptes '74 nach M. v. Ardenne. I. Mitteilung. Therapiestandard, Therapieuberwachungsparameter und Therapieverlauf. [Clinical examination of the conception '86 of "Cancer Multistep-Therapie" (CMT) by M. v. Ardenne. First communication: the standard, the control-parameters, and the course of therapy (author's transl)]. *Arch Geschwulstforsch* 1976; 46 (7): 568-609
662. **Liu FF, Bezjak A, Levin W, Cooper B, Pintilie M, Sherar MD.** Assessment of palliation in women with recurrent breast cancer. *Int J Hyperthermia* 1996; 12 (6): 825-6

663. **Livraghi T.** Guidelines for treatment of liver cancer. *Eur J Ultrasound* 2001; 13 (2): 167-76
664. **Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.** Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362 (9399): 1907-17
665. **Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR.** Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000; 66 (6): 561-8
666. **Loggie BW, Perini M, Fleming RA, Russell GB, Geisinger K .** Treatment and prevention of malignant ascites associated with disseminated intraperitoneal malignancies by aggressive combined-modality therapy. *Am Surg* 1997; 63 (2): 137-43
667. **Lotti T, Altieri V, Mirone V, Ottaviano N, Russo A.** Local hyperthermia for treatment of advanced prostatic carcinoma: preliminary results. *Adv Exp Med Biol* 1990; 267: 525-9
668. **Lu S, Wang J, Hu Y.** Limb salvage in primary malignant bone tumors by intraoperative microwave heat treatment. *Chin Med J* 1996; 109 (6): 432-6
669. **Lu S, Wang J, Hu Y.** Microwave heating and neoadjuvant chemotherapy for malignant bone tumor. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi (Chin J Surg)* 1997; 35 (4): 196-9
670. **Luk KH, Francis ME, Perez CA, Johnson RJ.** Radiation therapy and hyperthermia in the treatment of superficial lesions: preliminary analysis: treatment efficacy, and reaction of skin, tissues subcutaneous. *Am J Clin Oncol* 1983; 6 (4): 399-406
671. **Lutz J.** [Oxygen treatment methods--a critical analysis of established and controversial procedures (I)]. *Versicherungsmedizin* 1998; 50 (4): 141-4
672. **Lutz J.** [Oxygen treatment methods--a critical analysis of established and controversial procedures (II)]. *Versicherungsmedizin* 1998; 50 (5): 190-4
673. **Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J, Merletti F, Boyle P.** Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B (3): 181-7
674. **Macha HN.** Bronchialkarzinom. *Epidemiologie, Diagnostik und Therapie.* [Bronchial carcinoma. Epidemiology, diagnosis and therapy]. *Internist (Berl)* 2003; 44 (Suppl 1): S28-34
675. **Maciejewski B, Petrovich Z, Lange D, Borówka A.** Radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Dogmas and dilemmas. *Rep Pract Oncol Radiother* 2003; 8 (3): 97-110

676. **Maeta M, Kaibara N, Nakashima K, Kobayashi M, Yoshikawa T, Okamoto A, Sugiyama A.** A case-matched control study of intrahepatoarterial chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic hepatic tumours. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1): 51-8
677. **Maguire PD, Samulski TV, Prosnitz LR, Jones EL, Rosner GL, Powers B, Layfield LW, Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, Dewhirst MW.** A phase II trial testing the thermal dose parameter CEM43(degrees)T(sub(90)) as a predictor of response in soft tissue sarcomas treated with pre-operative thermoradiotherapy. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (4): 283-90
678. **Makihata E, Kuroda M, Kawai A, Ozaki T, Sugihara S, Inoue H, Joja I, Asaumi J, Kawasaki S, Hiraki Y.** Preoperative multidisciplinary treatment with hyperthermia for soft tissue sarcoma. *Acta Med Okayama* 1997; 51 (2): 93-9
679. **Malke G, Betten T, Eckel HE.** Palliative Chemotherapie der Kopf-Hals-Tumoren. [Palliative chemotherapy in head and neck cancer]. *Atemw Lungenkrkh* 2003; 29 (6): 270-87
680. **Manegold C, Schraube P, Bischoff H.** Nichtoperative Behandlung primärer und sekundärer Pleuratumoren. In: **Drings P, Vogt-Moykopf I (Eds):** Thoraxtumoren. Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1998. S. 460-9.
681. **Manning MR, Cetas TC, Miller RC, Oleson JR, Connor WG, Gerner EW.** Clinical hyperthermia: results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. *Cancer* 1982; 49 (2): 205-16
682. **Manning MR, Cetas TC, Gerner EW.** Interstitial thermoradiotherapy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 61: 357-60
683. **Mardynskii IuS, Vtiurin BM, Konopliannikov AG, Zubov OG, Lopatin VF, Medvedev VS, Livshits LI.** Klinicheskaja otsenka razlichnykh metodik radiomodifikatsii pri luchevoi terapii rasprostranennogo raka orofaringeal'noi oblasti. Clinical assessment of various methods of radio-modification in radiotherapy of advanced oropharyngeal cancer. *Med Radiol (Mosk)* 1991; 36 (9): 25-8
684. **Marino G, Pugno E, Griffa D, Cocimano V, Marten Perolino R.** Il trattamento delle patologie prostatiche con l'ipertermia locale. Analisi dei risultati da uno studio su 60 pazienti. [Treatment of prostatic pathology with local hyperthermia. Analysis of the results of a study on 60 patients]. *Minerva Urol Nefrol* 1992; 44 (3): 201-4
685. **Masters A, Bown SG.** Interstitial laser hyperthermia in tumour therapy. *Ann Chir Gynaecol* 1990; 79 (4): 244-51



686. **Masunaga S, Hiraoka M, Takahashi M, Jo S, Akuta K, Nishimura Y, Nagata Y, Abe M.** Clinical results of thermoradiotherapy for locally advanced and/or recurrent breast cancer--comparison of results with radiotherapy alone. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (3): 487-97
687. **Masunaga SI, Hiraoka M, Akuta K, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Takahashi M, Abe M, Terachi T, Oishi K.** Phase I/II trial of preoperative thermoradiotherapy in the treatment of urinary bladder cancer. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1): 31-40
688. **Matsui K, Takebayashi S, Watai K, Kakehi M, Kubota Y, Yao M, Shuin T.** Combination radiotherapy of urinary bladder carcinoma with chemohyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (1): 19-26
689. **McGuirt WF.** Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope* 1982; 92 (5): 569-76
690. **McNamara DA, Parc R.** Methods and results of sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Cancer Control* 2003; 10 (3): 212-8
691. **McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD.** Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27 (1): 65-73
692. **McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P, Levine EA.** Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (2): 155-62
693. **Medical Services Advisory Committee.** M-VAX(TM) - a treatment for patients with advanced stage III melanoma. Canberra: MSAC.2002
694. **Medizinischer Dienst der Krankenversicherung.** Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie sKMT. Paderborn: MDK Westfalen-Lippe. 1997
695. **Meerpohl HG, du Bois A.** Epitheliale Ovarialkarzinome. In: **Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Eds):** Kompendium Internistische Onkologie. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1999.
696. **Meerpohl HG.** Zervixkarzinom. In: **Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Eds):** Kompendium Internistische Onkologie. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1999. S. 1575-1620.
697. **Meier W, Kimmig R, Lichtenegger W.** Die operative Therapie des Rezidivs. *Gynakologe* 2001; 34 (11): 1024-8
698. **Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ.** Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 2000; 18 (11): 2219-25

699. **Messing EM, Catalona W.** Urethelial tumors of the urinary tract, bladder cancer. In: **Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds):** Campbell's Urology. 7th Ed., Vol. 3. WB Saunders, Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders. 1998. S. 2329-83.
700. **Meyer T, Gohl J, Haas C, Hohenberger W.** Hyperthermic isolated limb perfusion - 23 years' experience and improvement of results by modification of technique. *Onkologie* 1998; 21 (3): 198-202
701. **Michel MS, Trojan L, Knoll T, Bross S, Alken P.** Bewährte und neue urologische Therapien des Prostatakarzinoms. [Established and new urological therapeutic options in the management of prostate carcinoma]. *Radiologe* 2003; 43 (6): 441-7
702. **Mikhalkin IA, Iashvili ZG, Bykov VL.** Thermoradiotherapy combined with a proteolysis inhibitor ( contrical) in the treatment of head and neck cancer. *Oncology* 1993; 50 (5): 344-7
703. **Miller K, Weissbach L, Rübber H, Thüroff JW.** Leitlinien zum Harnblasenkarzinom Diagnostik. [Guidelines for diagnosis of bladder cancer. German Society of Urology]. *Urologe A* 1998; 37 (4): 441-57
704. **Ministry of Health Malaysia.** Management of cervical cancer. <http://www.moh.gov.my/medical/HTA/Web%20CPG/Management%20of%20cervical%20cancer.pdf>, Zugriff am 03.06.2004
705. **Mittal BB, Zimmer MA, Sathiaseelan V, Benson III AB, Mittal RR, Dutta S, Rosen ST, Spies SM, Mettler JM, Groch MW.** Phase I/II trial of combined sup(131)I anti-CEA monoclonal antibody and hyperthermia in patients with advanced colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 78 (9): 1861-70
706. **Miura T.** [Intra-arterial infusion chemotherapy of cancer of the liver, biliary tract and pancreas with or without hyperthermia]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 85 (9): 1147-50
707. **Miura Y, Endo I, Togo S, Sekido H, Misuta K, Fujii Y, Kubota T, Tanaka K, Nagahori K, Shimada H.** Adjuvant therapies using biliary stenting for malignant biliary obstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8 (2): 113-7
708. **Moffat FL, Gilas T, Calhoun K, Falk M, Dalfen R, Rotstein LE, Makowka L, Howard V, Laing D, Venturi D, Langer JC, Falk JA, Falk RE.** Further experience with regional radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. *Cancer* 1985; 55 (6): 1291-5
709. **Moffat FL, Falk RE, Calhoun K, Langer JC, Dreznik Z, Makowka L, Rotstein LE, Ambus U, Howard V, Campbell A.** Effect of radiofrequency hyperthermia and chemotherapy on primary and

- secondary hepatic malignancies when used with metronidazole. *Surgery* 1983; 94 (4): 536-42
710. **Monaghan J.** Time to add chemotherapy to radiotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1999; 353 (9161): 1288-9
711. **Monakhov AG, Sumina TV, Davydova LV, Rumiantsev AB, Piatova ED.** Morfometricheskii analiz regressii raka molochnoi zhelezy posle luchevoi i termoluchevoi terapii. [Morphometric analysis of regression of breast cancer after radiotherapy and thermoradiotherapy]. *Med Radiol (Mosk)* 1991; 36 (2): 20-2
712. **Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, Gilly FN, Mulsant P, Carry PY, Benoit M, Glehen O.** Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. *Br J Cancer* 2003; 88 (12): 1839-43
713. **Monson JR, Donohue JH.** Long-term results of a randomized trial of hyperthermic limb perfusion (HLP) with chemotherapy for extremity melanoma. *World J Surg* 1990; 14 (6): 845-6
714. **Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, Galli L, Colombo R, Consonni P, Barbieri L, Rigatti P.** Ipertermia prostatica transrettale e cancro prostatico avanzato: risultati clinici ad 1 anno di follow-up. [Transrectal prostatic hyperthermia and advanced prostatic cancer: Clinical results of one year follow-up]. *Acta Urol Ital* 1992; 6 (Suppl 6): 471-4
715. **Montorsi F, Guazzoni G, Colombo R, Galli L, Bergamaschi F, Rigatti P.** Transrectal microwave hyperthermia for advanced prostate cancer: long-term clinical results. *J Urol* 1992; 148 (2 Pt 1): 342-5
716. **Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG.** Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1137-43
717. **Möbus V, Kreienberg R.** Systemische Therapie des Zervixkarzinoms. *Gynakologe* 1999; 32 (4): 322-8
718. **Multhoff G, Botzler C, Jennen L, Schmidt J, Ellwart J, Issels R.** Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells. *J Immunol* 1997; 158 (9): 4341-50
719. **Murata T, Fujii I, Yoshino M, Nagata K, Imamura M, Uda M, Yamamoto K, Tanaka Y.** Radiation therapy with or without chemotherapy and hyperthermia for recurrent rectal cancer - Efficacy and disadvantage of combined therapy. *J JASTRO* 1997; 9 (1): 63-71
720. **Murata T.** Studies on hyperthermia combined with arterial therapeutic blockade for treatment of tumors: (Part III) effectiveness of hyperthermia

- combined with arterial chemoembolization using degradable starch microspheres on advanced liver cancer. *Oncol Rep* 1998; 5 (3): 709-12
721. **Muravskaia GV, Pantiushenko TA, Fradkin SZ, Zhabrid EA, Moiseenko VV.** [Comparison of the effectiveness of preoperative radiation and thermoradiation therapy in treating breast cancer]. *Med Radiol (Mosk)* 1984; 29 (4): 50-5
722. **Müller AB, Sack H.** Therapie des Urothelkarzinoms – Stellenwert der Radioonkologie. *Urologe B* 1999; 39: 313-6
723. **Münch F, Reuther T, Weyand M, Göhl J, Meyer T.** Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion: Indikation, Technik, Ablauf und Ergebnisse. [Hyperthermic isolated limb perfusion: Indication, techniques, course and results]. *Kardiotechnik* 2003; 12 (1): 18-21
724. **Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y, Masunaga S, Akuta K, Li YP, Koishi M, Mitsumori M, Okuno Y, Takahashi M, Abe M.** Clinical experiences in the thermoradiotherapy for advanced gastric cancer. *Int J Hyperthermia* 1995; 11 (4): 501-10
725. **Nagata Y, Hiraoka M, Akuta K, Abe M, Takahashi M, Jo S, Nishimura Y, Masunaga S, Fukuda M, Imura H.** Radiofrequency thermotherapy for malignant liver tumors. *Cancer* 1990; 65 (8): 1730-6
726. **Nagata Y, Mitsumori M, Okajima K, Mizowaki T, Fujiwara K, Sasai K, Nishimura Y, Hiraoka M, Abe M, Shimizu K, Kotoura Y.** Transcatheter arterial embolization for malignant osseous and soft tissue sarcomas. II. Clinical results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21 (3): 208-13
727. **Nakagawa A, Kamiyama Y, Matsui Y, Okuno M, Imamura A, Tu W, Nakagawa M, Kanemaki T, Takai S, Uetsuji S, Noro C, Kubo N, Nakase Y.** Selective thermocoagulation of unresectable malignant tumors using radiofrequency. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23 (12): 1651-3
728. **Nakajima Y, Horikawa M, Kin T, Ohyama T, Kanehiro H, Hisanaga M, Nishio K, Nagao M, Sho M, Yamada T, Ohashi K, Ko S, Nakano H.** Hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases: a possible adjuvant approach. *Recent Results Cancer Res* 1998; 147: 28-41
729. **Nakano H.** The efficacy of hyperthermia combined with radiation therapy for high-grade soft tissue sarcoma. *Anticancer Research* 1998; 18 (2B): 1319-23
730. **Nakashima K.** Efficacy of anticancer agent-lipiodol emulsion for hepatic arterial infusion and regional hyperthermia in patients with nonresectable hepatoma. *Jpn J Cancer Chemother* 1991; 18 (11): 1764-8

731. **Nakayama J, Takeuchi M, Mayumi H, Nagae S, Matsuda K, Yasui H, Takahashi S, Hori Y.** Hyperthermic isolated limb perfusion with intra-arterial administration of carboplatin and/or interferon-beta for the treatment of malignant melanoma of the leg. *J Dermatol* 1994; 21 (11): 915-22
732. **Nanri K.** Our experience with hyperthermia treatment for prostatic diseases. *Nishinohon J Urol* 1995; 57 (2): 162-7
733. **Naoi Y, Suzuki F.** Biliary intervention for malignant obstructive jaundice. Treatment through PTCD fistula. *Nippon Acta Radiologica* 1990; 50 (10): 1224-36
734. **National Cancer Institute.** Adult Brain Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 20. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional/>
735. **National Cancer Institute.** Adult Soft Tissue Sarcoma (PDQ®): Treatment. Stand 22.09.2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adult-soft-tissue-sarcoma/healthprofessional/>, Last modified 15.04.2004.
736. **National Cancer Institute.** Bladder Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 3. June 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/bladder/healthprofessional/>
737. **National Cancer Institute.** Breast Cancer (PDQ®): Treatment. 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/healthprofessional/>, Zugriff am 05.05.2004
738. **National Cancer Institute (Hrsg).** Cancer.gov - Pancreatic Cancer: Treatment (PDQ®). 2004. url: <http://www.nci.nih.gov>, Zugriff am 30.05.04
739. **National Cancer Institute.** Cervical Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 3. June 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/healthprofessional/>, Zugriff am 03.06.2004
740. **National Cancer Institute.** Childhood Extracranial Germ Cell Tumors (PDQ®): Treatment.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/extracranial-germ-cell/healthprofessional/>, Zugriff im Dezember 2003
741. **National Cancer Institute.** Colon Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 21. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/healthprofessional/>, Fassung vom 03.06.2004

742. **National Cancer Institute.** Ewing's Family of Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 21. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ewings/healthprofessional/>
743. **National Cancer Institute.** Extragenital Germ Cell Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 26. September 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/extragenital-germ-cell/healthprofessional/>, Zugriff am 03.06.2004
744. **National Cancer Institute.** Extrahepatic Bile Duct Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 17. February 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/bileduct/healthprofessional/>
745. **National Cancer Institute.** Gastric Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 12. February 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/gastric/healthprofessional/>
746. **National Cancer Institute.** Liver Cancer (PDQ®): Treatment.  
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/types/liver/>, Zugriff im Oktober 2003
747. **National Cancer Institute.** Malignant Mesothelioma (PDQ®): Treatment. Last modified 4. March 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/malignantmesothelioma/HealthProfessional/>, Fassung vom 17.05.2004
748. **National Cancer Institute.** Melanoma (PDQ®): Treatment. Last modified 9. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/melanoma/healthprofessional/>
749. **National Cancer Institute.** Nasopharyngeal Cancer, metastatic squamous neck cancer with occult primary, oropharyngeal cancer, paranasal and nasal cavity cancer, salivary gland cancer, hypopharyngeal cancer, laryngeal cancer, lip and oral cavity cancer: Treatment (PDQ®). <http://www.nci.nih.gov/>, Zugriff am 15.05.2003
750. **National Cancer Institute.** Non-Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 15. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/>, Zugriff am 03.06.2004
751. **National Cancer Institute.** Osteosarcoma/Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone (PDQ®): Treatment. Last modified 20. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/osteosarcoma/healthprofessional/>
752. **National Cancer Institute.** Ovarian Epithelial Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 17. February 2004.

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional/>, Zugriff am 03.06.2004

753. **National Cancer Institute.** Ovarian Germ Cell Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 29. September 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ovarian-germ-cell/healthprofessional/>, Zugriff am 03.06.2004
754. **National Cancer Institute.** Phase I/II/III Hyperthermia with radiotherapy in the Treatment of Metastatic of Recurrent Malignancy Involving Skin, Mucosa, Subcutaneous Tissues, or Superficial Lymph Nodes (Summary Last Modified 12/87).  
<http://www.nci.nih.gov/s/psrv.aspx?cid=23105&protocolsearchid=882699>, Zugriff im November 2004
755. **National Cancer Institute.** Prostate Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 21. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/prostate/healthprofessional/>
756. **National Cancer Institute.** Rectal Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 29. September 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/rectal/healthprofessional/>, Zugriff am 12.05.2004
757. **National Cancer Institute.** Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 29. September 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional/>, Zugriff am 03.06.2004
758. **National Cancer Institute.** Testicular Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 22. October 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/testicular/healthprofessional/>, Zugriff am 03.06.2003
759. **National Comprehensive Cancer Network.** Bladder cancer. Practice guidelines in oncology - v.1. 2002.  
[http://www.nccn.org/physician\\_gls/f\\_guidelines.html](http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html), Zugriff am 12.05.2004
760. **National Comprehensive Cancer Network.** Central nervous system cancers. Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.1. 2002.  
[http://www.nccn.org/physician\\_gls/f\\_guidelines.html](http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html), Zugriff im November 2003
761. **National Comprehensive Cancer Network.** Prostate Cancer (Version 2002).  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf), Zugriff am 01.09.2004

762. **National Comprehensive Cancer Network.** Small cell lung cancer. Clinical practice guidelines in oncology - v.1. 2002. [http://www.nccn.org/physician\\_gls/f\\_guidelines.html](http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html), Zugriff im Februar 2004
763. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).** Adénocarcinome de l'estomac. [Gastric cancer]. Paris: FNCLCC. 2004, [http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail\\_fiche.php?id\\_fiche\\_synthese=70](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail_fiche.php?id_fiche_synthese=70)
764. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).** Carcinoma of the colon. Paris: FNCLCC. 2003, [http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail\\_fiche.php?id\\_fiche\\_synthese=5](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail_fiche.php?id_fiche_synthese=5), Zugriff am 03.06.2004
765. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).** Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules. [Non Small Lung Cancer]. [http://www.fnclcc.fr/fr/sor/professionnel/detail\\_fiche.php?id\\_fiche\\_synthese=10](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/professionnel/detail_fiche.php?id_fiche_synthese=10), Zugriff am 03.06.2004
766. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).** Standards, Options et Recommandations : cancers du sein non infiltrants non métastatiques. [Non Metastatic Breast Cancer]. 2001. [http://www.fnclcc.com/fr/sor/pdf/rapport\\_integral/sein\\_integrale\\_0101.pdf](http://www.fnclcc.com/fr/sor/pdf/rapport_integral/sein_integrale_0101.pdf), Zugriff am 05.05.2004
767. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).** Standards, Options et Recommandations : Tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. [Ovarian cancer]. 1999. [http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail\\_fiche.php?id\\_fiche\\_synthese=12](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail_fiche.php?id_fiche_synthese=12), Zugriff am 04.06.2004
768. **National Health and Medical Research Council.** Clinical practice guidelines. The management of cutaneous melanoma. Canberra: NHMRC. 1999
769. **National Health and Medical Research Council (NHMRC).** Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. 2003. Update 2004. <http://nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp101.pdf>, Zugriff am 05.05.2004
770. **National Health and Medical Research Council (NHMRC).** Clinical Practice Guidelines For The Management Of Early Breast Cancer. 2001. <http://nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp74.pdf>, Zugriff am 05.05.2004
771. **National Health and Medical Research Council (NHMRC).** Guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Canberra: NHMRC. 1999,



- <http://nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp62syn.htm>, Fassung vom 03.06.2004
772. **National Horizon Scanning Centre.** Oblimersen for advanced malignant melanoma and refractory chronic lymphocytic leukemia - horizon scanning review. January 2003. Birmingham: NHSC. 2003
773. **National Horizon Scanning Centre.** Oncophage for renal cell carcinoma and malignant melanoma - horizon scanning review. January 2003. Birmingham: NHSC. 2003
774. **National Institute for Clinical Excellence.** Colorectal Cancer (in development). London: NICE.2004, <http://www.nice.org.uk/cat.asp?c=20069>, Fassung vom 03.06.2004
775. **National Institute for Clinical Excellence.** Guidance on cancer services: Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma (Final scope). London: NICE. 2004
776. **National Institute for Clinical Excellence.** Guidance on cancer services. Improving outcomes in urological cancers. The manual. London: NICE. 2002
777. **National Institute for Clinical Excellence.** Tumours of the brain and central nervous system (in development). London: NICE. 2005, <http://www.nice.org.uk/page.aspx?c=33903>
778. **National Institutes of Health.** Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Followup. Consensus Development Conference Statement, April 5-7, 1994. Bethesda: NIH. 1994 (<http://hstat2.nlm.nih.gov/download/390743421112.html>, Zugriff am 25.09.2003)
779. **Nativ O, Mor Y, Leibovitch I, Halachmi S, Goldwasser B.** Transurethral hyperthermia for relieving obstructive voiding symptoms in patients with hormone refractory prostate cancer. *Isr J Med Sci* 1997; 33 (3): 182-5
780. **Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration.** Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer (Cochrane Review). 2003. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
781. **Neumeister W, Gillissen A, Rasche K, Muller KM, Schultze-Werninghaus G.** Pleuramesotheliom. Teil I: Geschichte, Epidemiologie, Klinik (Erscheinungsbild, Diagnostik). [Pleural mesothelioma. I: History, epidemiology, clinical aspects (symptoms, diagnosis)]. *Med Klin* 2001; 96 (12): 722-9
782. **Neumeister W, Gillissen A, Rasche K, Theile A, Muller KM, Schultze-Werninghaus G.** Prognose, Staging und Therapie des malignen

- Pleuramesothelioms. [Prognosis, staging and therapy of malignant pleural mesothelioma]. *Med Klin* 2002; 97 (8): 459-71
783. **New Zealand Guidelines Group**. New Zealand guidelines on the general management of malignant melanoma (2004). Discussion document for those caring for patients with melanoma. Wellington: NZGG. 2004
784. **Nicoletto MO, Padrini R, Galeotti F, Ferrazzi E, Cartei G, Riddi F, Palumbo M, De Paolo M, Corsini A**. Pharmacokinetics of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitoxantrone in ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45 (6): 457-62
785. **Nieder C, Grosu AL, Molls M**. A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 2000; 26 (6): 397-409
786. **Nieder C, Nestle U**. A review of current and future treatment strategies for malignant astrocytomas in adults. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (6): 251-8
787. **NIH Consens Statement Online**. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consens Statement Online 2000.  
[http://consensus.nih.gov/cons/114/114\\_statement.pdf](http://consensus.nih.gov/cons/114/114_statement.pdf), Zugriff am 05.05.2004
788. **Nikfarjam M, Christophi C**. Interstitial laser thermotherapy for liver tumours. *Br J Surg* 2003; 90 (9): 1033-47
789. **Nilsson S, Ragnhammar P, Glimelius B, Nygren P**. A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. *Acta Oncol* 2001; 40 (2-3): 371-90
790. **Nishimura G, Fushida S, Fujimura T, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I**. Intraperitoneal treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancer. *Reg Cancer Treat* 1996; 9 (2): 60-2
791. **Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, Jo S, Nagata Y, Masunaga SI, Takahashi M, Abe M**. Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 759-68
792. **Nishimura Y, Hiraoka M, Jo S, Akuta K, Nagata Y, Masunaga S, Takahashi M, Abe M**. Radiofrequency (RF) capacitive hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of abdominal and pelvic deep-seated tumors. *Radiother Oncol* 1989; 16 (2): 139-49
793. **Noguchi R, Miyanaga N, Ishikawa H, Kanoh S, Koiso K**. Intra-arterial chemotherapy for bladder cancer by insertion of catheter from inferior gluteal artery. *Urol Int* 1991; 47 (Suppl 1): 113-5
794. **Noguchi S, Kubota Y, Miura T, Shuin T, Hosaka M**. Use of methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin in combination with

- radiation and hyperthermia as neo-adjuvant therapy for bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30 (Suppl): S63-5
795. **Nolte D.** [Efficiency of so-called oxygen multi-step therapy]. *Prax Klin Pneumol* 1983; 37 (Suppl 1): 944-6
796. **Noorda EM, Takkenberg B, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AM, Hart GA, Kroon BB.** Isolated limb perfusion prolongs the limb recurrence-free interval after several episodes of excisional surgery for locoregional recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (5): 491-9
797. **Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, Klaase JM, van der ZJ, Kroon BB.** Long-term results of a double perfusion schedule using high dose hyperthermia and melphalan sequentially in extensive melanoma of the lower limb. *Melanoma Res* 2003; 13 (4): 395-9
798. **Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB.** Prognostic factors for survival after isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29 (10): 916-21
799. **Nordlinger B, Rougier P.** Liver metastases from colorectal cancer: The turning point. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1442-5
800. **Ohizumi Y, Tama Y, Imamiya S, Akiba T.** Hyperthermia combined with re-irradiation for neck node metastasis from head and neck cancer. *Tokai J Exp Clin Med* 2000; 25 (2): 61-7
801. **Ohno S, Sumiyoshi Y, Mori M, Sugimachi K.** Hyperthermia for rectal cancer. *Surgery* 2002; 131 (1 Suppl): S121-7
802. **Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S, Kitamura K, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K.** Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (4): 401-6
803. **Ohno T, Wakabayashi T, Takemura A, Yoshida J, Ito A, Shinkai M, Honda H, Kobayashi T.** Effective Solitary Hyperthermia Treatment of Malignant Glioma Using Stick Type CMC-magnetite. In vivo Study. *J Neurooncol* 2002; 56 (3): 233-9
804. **Okamoto A, Tsuruta K, Ishiwata J, Isawa T, Kamisawa T, Tanaka Y.** Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladder. *Int Surg* 1996; 81 (2): 130-5
805. **Okamoto K.** Adenovirus-mediated transfer of p53 augments hyperthermia-induced apoptosis in U251 glioma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 525-31
806. **Okamura T, Ueda K, Hashimoto Y, Tozawa K, Kohri K.** Immunohistochemical evaluation of p53 and retinoblastoma proteins in

- relation to hyperthermia treatment: results in human urothelial carcinomas. *Int J Hyperthermia* 1996; 12 (6): 813-24
807. **Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M.** Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (10): 1049-55
808. **Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M.** Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 2: molecular pathology and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (10): 1056-63
809. **Oldhafer KJ, Frerker MK, Lang H, Fauler J, Flemming P, Schmoll E, Nadalin S, Moreno L, Pichlmayr R.** High-dose mitomycin C in isolated hyperthermic liver perfusion for unresectable liver metastases. *J Invest Surg* 1998; 11 (6): 393-400
810. **Oleson JR, Samulski TV, Leopold KA, Clegg ST, Dewhirst MW, Dodge RK, George SL.** Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: implications for thermal goals of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (2): 289-97
811. **Oleson JR, Dewhirst MW, Harrelson JM, Leopold KA, Samulski TV, Tso CY.** Tumor temperature distributions predict hyperthermia effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (3): 559-70
812. **Olieman AF, Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Molenaar WM, Koops HS.** Angiographic response of locally advanced soft-tissue sarcoma following hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor. *Ann Surg Oncol* 1997; 4 (1): 64-9
813. **Olieman AF, Pras E, Van Ginkel RJ, Molenaar WM, Schraffordt Koops H.** Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (4): 807-14
814. **Olieman AF, Schraffordt Koops H, Geertzen JH, Kingma H, Hoekstra HJ, Oldhoff J.** Functional morbidity of hyperthermic isolated regional perfusion of the extremities. *Ann Surg Oncol* 1994; 1 (5): 382-8
815. **Olieman AF, Lienard D, Eggermont AM, Kroon BB, Lejeune FJ, Hoekstra HJ, Koops HS.** Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. *Arch Surg* 1999; 134 (3): 303-7
816. **Olieman AF, Van Ginkel RJ, Molenaar WM, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan as palliative limb-saving treatment in patients with locally advanced soft-tissue sarcomas of the extremities with

- regional or distant metastases. Is it worthwhile? Arch Orthop Trauma Surg 1998; 118 (1-2): 70-4
817. **Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C.** Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002; 41 (2): 105-12
818. **Otsuka T.** Results of surgery and radio-hyperthermo-chemotherapy for patients with soft-tissue sarcoma. Int J Clin Oncol 2001; 6 (5): 253-8
819. **Ott R.** Lebermetastasen--primäre oder multimodale Therapie? Liver metastases--primary or multimodal therapy? Chirurg 2001; 72 (8): 887-97
820. **Otto T, Krege S.** Aktuelle Aspekte in der operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe B 1999; 39: 310-2
821. **Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM.** Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. Int J Hyperthermia 1996; 12 (1): 3-20
822. **Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM.** Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet 1995; 345 (8949): 540-3
823. **Overgaard J.** The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12 (6): 867-72
824. **Ozaki T, Flege S, Kevric M, Lindner N, Maas R, Delling G, Schwarz R, von Hochstetter AR, Salzer-Kuntschik M, Berdel WE, Jurgens H, Exner GU, Reichardt P, Mayer-Steinacker R, Ewerbeck V, Kotz R, Winkelmann W, Bielack SS.** Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. J Clin Oncol 2003; 21 (2): 334-41
825. **Pace M, Galli A, Bellacci A.** Local and systemic toxicity in 'borderline true' hyperthermic isolated perfusion for lower limb melanoma. Melanoma Res 1995; 5 (5): 371-6
826. **Pace M.** Optimization of the vascular isolation in isolated regional perfusion of the limbs. Reg Cancer Treat 1990; 3 (2): 90-7
827. **Pagano F, Fair WR (Eds).** Superficial Bladder Cancer. Oxford: Isis Medical Media. 1997
828. **Panse J, Nierhaus A, Meissner-Kuck C, Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Whole body hyperthermia (WBH, 41.8°C) in combination

- with chemotherapy in gastrointestinal (GI) cancer (Abstract). ECCO 1999; 10: S145
829. **Papa MZ, Klein E, Karni T, Koller M, Davidson B, Azizi E, Ben-Ari G.** Regional hyperthermic perfusion with cisplatin following surgery for malignant melanoma of the extremities. *Am J Surg* 1996; 171 (4): 416-20
830. **Paroni R, Salonia A, Lev A, Da Pozzo LF, Cighetti G, Montorsi F, Rigatti P, Colombo R.** Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (3): 273-8
831. **Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A.** Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002; 10 (6): 311-22
832. **Pass HI.** Malignant pleural mesothelioma: Surgical roles and novel therapies. *Clin Lung Cancer* 2001; 3 (2): 102-17
833. **Pattaranutaporn P, Chansilpa Y, Suntornpong N, Damrongkitudom N.** Hyperthermia conjunction with radiation therapy in breast cancer with chest wall recurrence: a preliminary report. *J Med Assoc Thai = Chotmaihet Thangphaet* 1996; 79 (5): 288-93
834. **Patton SE, Hall MC, Ozen H.** Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2002; 14 (3): 265-72
835. **Patz H et al.** zitiert nach:  
<http://www.asbestopfer.ch/0189fc92090cef34e/0189fc92090cf605c/0189fc922b1194f5f/index.html>, Zugriff am 22.08.2003
836. **Paulsen KD, Geimer S, Tang J, Boyse WE.** Optimization of pelvic heating rate distributions with electromagnetic phased arrays. *Int J Hyperthermia* 1999; 15 (3): 157-86
837. **Paulsen KD, Strohbahn JW, Lynch DR.** Theoretical temperature distributions produced by an annular phased array-type system in CT-based patient models. *Radiat Res* 1984; 100 (3): 536-52
838. **Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D.** Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4): 966-72
839. **Peller M, Loffler R, Baur A, Turner P, Abdel-Rahman S, Futschik G, Santl M, Hiddemann W, Reiser M, Issels R.** MRT-gesteuerte regionale Tiefenhyperthermie [MRI-controlled regional hyperthermia]. *Radiologe* 1999; 39 (9): 756-63

840. **Perez CA, Kopecky W, Rao DV, Baglan R, Mann J.** Local microwave hyperthermia and irradiation in cancer therapy: preliminary observations and directions for future clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7 (6): 765-72
841. **Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P.** Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (3): 551-8
842. **Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P.** Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1991; 14 (2): 133-41
843. **Perez CA, Kuske RR, Emami B, Fineberg B.** Irradiation alone or combined with hyperthermia in the treatment of recurrent carcinoma of the breast in the chest wall: a nonrandomized comparison. *Int J Hyperthermia* 1986; 2 (2): 179-87
844. **Peschel RE, Colberg JW.** Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4 (4): 233-41
845. **Petrovich Z, Baert L, Brady LW (Eds).** Carcinoma of the Bladder: Innovations in Management. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1998
846. **Petrovich Z, Ameye F, Baert L, Bichler KH, Boyd SD, Brady LW, Bruskewitz RC, Dixon C, Perrin P, Watson GM.** New trends in the treatment of benign prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (3): 187-200
847. **Petrovich Z, Jozsef G, Brady LW.** Radiotherapy for carcinoma of the bladder: a review. *Am J Clin Oncol* 2001; 24 (1): 1-9
848. **Pettigrew RT, Galt JM, Ludgate CM, Smith AN.** Clinical effects of whole-body hyperthermia in advanced malignancy. *BMJ* 1974; 4 (5946): 679-82
849. **Phomratanapongse P, Seegenschmiedt MH, Karlsson UL, Brady LW, Sauer R, Herbst M, Fietkau R.** Initial results of phase I/II interstitial thermoradiotherapy for primary advanced and local recurrent tumors. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (3): 259-68
850. **Piarowski R, Herold J, Siggelkow G.** Erwiderung auf den Beitrag Ardenne, M. von: "Das energetische Schicksal des Menschen und seine günstige Beeinflussung durch Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie" [Response to the contribution by M. von Ardenne: "The energetic fate of the human and its favorable modification by multiphase oxygen therapy"]. *Z Alternsforsch* 1989; 44 (6): 371-6

851. **Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L.** Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355 (9208): 949-55
852. **Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, Foletto M, Campana L, Nitti D, Lise M.** Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (5): 508-13
853. **Pildner von Steinburg S, Schmalfeldt B, Kiechle M.** Operativ-medikamentöses Behandlungskonzept beim Ovarialkarzinom. *Frauenarzt* 2003; 44 (3): 258-66
854. **Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S, Oberlin O, Fervers B, Philip T.** Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37 (11): 1338-44
855. **Pinsker MO, Goetz C, Walther EU, Dudel C, Grosu AL, Reich P, Schalhorn A, Elbel GK, Tumorzentrum München.** Höhergradige Gliome und Glioblastosis cerebri. *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks des Tumorzentrums München*, S. 64-75. München: Tumorzentrum München. 2001
856. **Piotrkowicz N, Zielinski J, Lyczek J, Debicki P.** 500 kHz intracavitary hyperthermia in the treatment of patients with cervical and endometrial cancer - Preliminary results and treatment description. *Nowotwory* 2002; 52 (5): 403-6
857. **Plaat BE, Molenaar WM, Mastik MF, Koudstaal J, van den Berg E, Koops HS, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan in patients with locally advanced soft tissue sarcomas: treatment response and clinical outcome related to changes in proliferation and apoptosis. *Clin Cancer Res* 1999; 5 (7): 1650-7
858. **Pontiggia P, Rizzo S, Cuppone-Curto F, Sabato A, Rotella G, Silvotti MG, Martano F.** Higher survival of refractory metastatizing breast cancer after thermotherapy and autologous specific antitumoral immunotherapy. *Anticancer Research* 1996; 16 (5B): 3071-4
859. **Pontiggia P, Curto FC, Sabato A, Rotella GB, Alonso K.** Is metastatic breast cancer, refractory to usual therapy, curable? *Biomed Pharmacother* 1995; 49 (2): 79-82
860. **Prionas SD, Kapp DS, Goffinet DR, Ben Yosef R, Fessenden P, Bagshaw MA.** Thermometry of interstitial hyperthermia given as an adjuvant to brachytherapy for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 151-62



861. **Program in Evidence-based Care CCOPC.** Primary Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer: Concurrent Platinum-based Chemotherapy and Radiation. Ontario: PEBC. 2003, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc4-5f.pdf>, Zugriff am 03.06.2004
862. **Prosnitz L, Jones E.** Counterpoint: Test the value of hyperthermia in patients with carcinoma of the cervix being treated with concurrent chemotherapy and radiation. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 13-8
863. **Prosnitz L.** A new phase III trial for treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 31-2
864. **Prosnitz LR.** The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (4): 941-9
865. **Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, Chen YJ, Londrc A, Nixon V.** Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (2): 354-62
866. **Rafla S, Parikh K, Tchelebi M, Youssef E, Selim H, Bishay S.** Recurrent tumors of the head and neck, pelvis, and chest wall: treatment with hyperthermia and brachytherapy. *Radiology* 1989; 172 (3): 845-50
867. **Rau B, Wust P, Gellermann J, Tilly W, Hünerbein M, Löffel J, Stahl H, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag P.** Phase-II-Studie zur präoperativen Radio-Chemo-Thermo-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektum-Karzinom. [Phase II study on preoperative radio-chemo-thermotherapy in locally advanced rectal carcinoma]. *Strahlenther Onkol* 1998(a); 174 (11): 556-65
868. **Rau B, Wust P, Hohenberger P, Löffel J, Hünerbein M, Below C, Gellermann J, Speidel A, Vogl T, Riess H, Felix R, Schlag PM.** Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. *Ann Surg* 1998(b); 227 (3): 380-9
869. **Rau B, Wust P, Tilly W, Gellermann J, Harder C, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag PM.** Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (2): 381-91
870. **Rau B, Gaestel M, Wust P, Stahl J, Mansmann U, Schlag PM, Benndorf R.** Preoperative treatment of rectal cancer with radiation, chemotherapy and hyperthermia: analysis of treatment efficacy and heat-shock response. *Radiat Res* 1999; 151 (4): 479-88
871. **Rau B, Wust P, Riess H, Schlag PM.** Radiochemotherapie plus Hyperthermie beim Rektumkarzinom. [Radiochemotherapy plus

- hyperthermia in rectal carcinoma]. Schweiz Rundsch Med Prax 2001; 90 (14): 587-92
872. **Rau B, Benhidjeb T, Wust P, Schlag PM.** Stellenwert der Hyperthermie für die chirurgische Onkologie. [Hyperthermia in surgical oncology]. Viszeralchirurgie 2002; 37 (6): 379-84
873. **Rau B, Hohenberger P, Gellermann J, Hunerbein M, Hildebrandt B, Schneider U, Riess H, Wust P, Schlag PM.** T4-Rektumkarzinom. Operative und multimodale Therapie. [T4 rectal carcinoma. Surgical and multimodal therapy]. Chirurg 2002; 73 (2): 147-53
874. **Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW, Jr., Whelan TJ, Pfister DG.** Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19 (5): 1539-69
875. **Reddy SP, Mohideen N, Marra S, Marks JE.** Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. Radiother Oncol 1998; 47 (2): 161-6
876. **Reintgen DS, Cruse CW, Wells KE, Saba HI, Slingluff CL, Jr.** Isolated limb perfusion for recurrent melanoma of the extremity. Ann Plast Surg 1992; 28 (1): 50-4
877. **Retz M, Lehmann J, Stöckle M.** Lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom der Harnblase. Urologe B 1998; 38: 337-9
878. **Retz M, Lehmann J, Stöckle M.** Systemische Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe B 1999; 39: 317-20
879. **Richtig E, Hoff M, Rehak P, Kapp K, Hofman-Wellenhof R, Zalaudek I, Poschauko J, Uggowitz M, Kohek P, Smolle J.** Efficacy of superficial and deep regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy and radiotherapy in metastatic melanoma. JDDG - J Germ Soc Dermatol 2003; 1 (8): 635-42
880. **Ridgway PF, Darzi AW.** The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. Cancer Control 2003; 10 (3): 205-11
881. **Riess H, Löffel J, Wust P, Rau B, Gremmler M, Speidel A, Schlag P.** A pilot study of a new therapeutic approach in the treatment of locally advanced stages of rectal cancer: neoadjuvant radiation, chemotherapy and regional hyperthermia. Eur J Cancer 1995; 31A (7-8): 1356-60
882. **Rietbroek RC, Schilthuis MS, van der Zee J, González González D.** Hyperthermie in combinatie met chemotherapie bij gynaecologische tumoren. Hyperthermia in combination with chemotherapy in gynecological cancers. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143 (2): 85-8

883. **Rietbroek RC, Schilthuis MS, Bakker PJ, van Dijk JD, Postma AJ, González González D, Bakker AJ, van der Velden J, Helmerhorst TJ, Veenhof CH.** Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1997; 79 (5): 935-43
884. **Rizzo S.** Survival of chemo-radiotherapy-treated and thermotherapy-treated patients with unresectable lung cancer. *Oncol Rep* 1998; 5 (3): 667-71
885. **Robins HI, Rushing D, Kutz M, Tutsch KD, Tiggelaar CL, Paul D, Spriggs D, Kraemer C, Gillis W, Feierabend C, Arzooonian RZ, Longo W, Alberti D, D'Oleire F, Qu RP, Wilding G, Stewart JA.** Phase I clinical trial of melphalan and 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 158-64
886. **Robins HI, Cohen JD, Schmitt CL, Tutsch KD, Feierabend C, Arzooonian RZ, Alberti D, D'Oleire F, Longo W, Heiss C.** Phase I clinical trial of carboplatin and 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11 (9): 1787-94
887. **Robins HI, Dennis WH, Neville AJ, Shecterle LM, Martin PA, Grossman J, Davis TE, Neville SR, Gillis WK, Rusy BF.** A nontoxic system for 41.8 degrees C whole-body hyperthermia: results of a Phase I study using a radiant heat device. *Cancer Res* 1985; 45 (8): 3937-44
888. **Robins HI, Peterson CG, Mehta MP.** Combined modality treatment for central nervous system malignancies. *Semin Oncol* 2003; 30 (4 Suppl 9): 11-22
889. **Robins HI, Kutz M, Wiedemann GJ, Katschinski DM, Paul D, Grosen E, Tiggelaar CL, Spriggs D, Gillis W, d'Oleire F.** Cytokine induction by 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett* 1995; 97 (2): 195-201
890. **Romanova D, Netroiova J, Bozek P, Ovesna Z, Kroupa K, Valovicova E, Vachalkova A.** Rapid HPLC analysis of melphalan applied to hyperthermic isolation limb perfusion. *Neoplasma* 2003; 50 (2): 120-4
891. **Romanowski R, Schott C, Issels R, Klingebiel T, Treuner J, Jurgens H, Gobel U, Goldschmitt-Wuttge B, Feldmann H, Haas R.** [Regional hyperthermia with systemic chemotherapy in children and adolescents: feasibility and clinical follow-up of 34 intensively pretreated patients with prognostically unfavorable tumor diseases]. *Klin Padiatr* 1993; 205 (4): 249-56
892. **Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S.** Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1144-53

893. **Rossi CR, Pilati P, Mocellin S, Foletto M, Ori C, Innocente F, Nitti D, Lise M.** Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. *Tumori* 2003; 2 (5 Suppl): S54-7
894. **Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Lise M.** Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (2): 173-7
895. **Rossi CR.** Limb-sparing treatment for soft tissue sarcomas: influence of prognostic factors. *J Surg Oncol* 1996; 63 (1): 3-8
896. **Rossi CR, Lejeune FJ, Pontes L, Foletto M, De Salvo GL, Pilati PL, Mocellin S, Ribeiro M, Lopes M, Lise M.** Phase I-II study on isolation antitumoral fotemustine perfusion after dacarbazine chemosensitization for advanced melanoma of the extremities. *Melanoma Res* 2003; 13 (3): 293-7
897. **Rossi CR.** Phase II study on neoadjuvant hyperthermic-antitumoral perfusion with doxorubicin in patients with intermediate or high grade limb sarcomas. *Cancer* 1994; 73 (8): 2140-6
898. **Rossi CR.** Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antitumoral perfusion. *Cancer* 1999; 86 (9): 1742-9
899. **Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, Nitti D, Lise M.** TNFalpha-based isolated perfusion for limb-threatening soft tissue sarcomas: state of the art and future trends. *J Immunother* 2003; 26 (4): 291-300
900. **Roth S, Ubrig B, Semjonow A, Rathert P.** Urothelkarzinom der Harnblase. In: **Roth S, Ubrig B, Semjonow A, Rathert P (Eds):** *Klinische Urologie. 2. Aufl.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 2001. S. 348-69.
901. **Roth AD.** Curative treatment of gastric cancer: Towards a multidisciplinary approach? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46 (1): 59-100
902. **Rotman M, Aziz H.** Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. *Cancer* 1990; 65 (3 Suppl): 823-35
903. **Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI).** Breast Cancer Management Clinical Guidelines. 2000.  
[http://www.rcsi.ie/postgraduate\\_surgery/surgical\\_guidelines\\_protocols/Breast\\_Cancer\\_Guidelines\\_/bc.pdf](http://www.rcsi.ie/postgraduate_surgery/surgical_guidelines_protocols/Breast_Cancer_Guidelines_/bc.pdf), Zugriff am 05.05.2004
904. **Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI).** Colorectal Cancer Management. Dublin: RCSI. 2002,  
[http://www.rcsi.ie/postgraduate\\_surgery/surgical\\_guidelines\\_protocols/Colorectal\\_Cancer\\_Management\\_Guidelines/index.asp?id=1041&pid=1041&jid=55&jpid=1041](http://www.rcsi.ie/postgraduate_surgery/surgical_guidelines_protocols/Colorectal_Cancer_Management_Guidelines/index.asp?id=1041&pid=1041&jid=55&jpid=1041), Zugriff am 03.06.2004

905. **Rübben H, Otto T.** Harnblasenkarzinom. In: **Rübben H (Eds):** Uroonkologie. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 2001. S. 85-168.
906. **Ryan TP, Trembly BS, Roberts DW, Strohbehn JW, Coughlin CT, Hoopes PJ.** Brain hyperthermia: I. Interstitial microwave antenna array techniques--the Dartmouth experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (5): 1065-78
907. **Saeki H, Ohga T, Ito S, Futatsugi M, Kimura Y, Kakeji Y, Maehara Y, Nakamura K, Shioyama Y.** [Evaluation of multi-modality treatment for the patients with advanced esophageal cancer]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2002; 93 (12): 259-65
908. **Saeki H, Sugimasa Y, Yamada R, Akaike M, Takemiya S, Masaki T, Miyagawa K, Okawa S.** [Intraoperative radiotherapy (IORT) for unresectable stage IVb pancreatic cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29 (12): 2221-3
909. **Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M, Kaneko T, Strebel FR, Danhauser LL, Jenkins GN, Bull JM.** Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats. *Cancer Res* 1995; 55 (22): 5459-64
910. **Sakao S, Takiguchi Y, Nemoto K, Tatsumi K, Tanabe N, Kurosaki H, Ooiwa T, Shirasawa H, Kuriyama T.** Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2002; 7 (6): 343-8
911. **Sakayama K, Kidani T, Fujibuchi T, Yamamoto H, Shibata T, Fujii T, Ochi T, Kawamura M.** Definitive intraoperative radiotherapy for musculoskeletal sarcomas and malignant lymphoma in combination with surgical excision. *Int J Clin Oncol* 2003; 8 (3): 174-9
912. **Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Nakayama Y, Kurosaki H, Nasu S, Ishikawa H, Saitoh JI, Akimoto T, Niibe H.** Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (5): 472-83
913. **Sakurai H.** Clinical application of low dose-rate brachytherapy combined with simultaneous mild temperature hyperthermia. *Anticancer Research* 2001; 21 (1B): 679-84
914. **Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Nakayama Y, Kurosaki H, Nasu S, Ishikawa H, Saitoh JI, Akimoto T, Niibe H.** Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (5): 472-83

915. **Salcman M, Kaplan RS, Samaras GM, Ducker TB, Broadwell RD.** Aggressive multimodality therapy based on a multicompartamental model of glioblastoma. *Surgery* 1982; 92 (2): 250-9
916. **Salcman M, Samaras GM.** Interstitial microwave hyperthermia for brain tumors. Results of a phase-1 clinical trial. *J Neurooncol* 1983; 1 (3): 225-36
917. **Samel S, Singal A, Becker H, Post S.** Problems with intraoperative hyperthermic peritoneal chemotherapy for advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (3): 222-6
918. **Samulski TV, Kapp DS, Fessenden P, Lohrbach A.** Heating deep seated eccentrically located tumors with an annular phased array system: a comparative clinical study using two annular array operating configurations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13 (1): 83-94
919. **Sano T.** Is peritoneal carcinomatosis an incurable disease or controllable locoregional condition? - Challenge of surgeons with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31 (12): 571-2
920. **Santinami M.** Isolated perfusion for stage IIIa-IIIab melanoma: TNF +L-PAM and L-PAM + hyperthermia. *Eur J Cancer* 1995; 31 (Suppl.5): 47 Abs.216
921. **Santinami M.** Treatment of recurrent sarcoma of the extremities by isolated limb perfusion using tumor necrosis factor alpha and melphalan. *Tumori* 1996; 82 (6): 579-84
922. **Sapozink MD, Jozsef G, Astrahan MA, Gibbs FA Jr, Petrovich Z, Stewart JR.** Adjuvant pelvic hyperthermia in advanced cervical carcinoma. I. Feasibility, thermometry and device comparison. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (6): 985-96
923. **Sapozink MD, Corry PM, Kapp DS, Myerson RJ, Dewhirst MW, Emami B, Herman T, Prionas S, Ryan T, Samulski T.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deep-seated malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (5): 1109-15
924. **Saraiya M, Glanz K, Briss P, Nichols P, White C, Das D.** Preventing skin cancer: findings of the Task Force on Community Preventive Services On reducing Exposure to Ultraviolet Light. *MMWR Recomm Rep* 2003 Oct 17;52(RR-15):1-12.
925. **Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, Lowy AM.** Technology of intraperitoneal chemotherapy administration: A survey of techniques with a review of morbidity and mortality. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 849-63

926. **Satou T.** Importance of systemic administration of pyrimidine after thermochemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho, Cancer & Chemotherapy* 1993; 20 (11): 1610-3
927. **Sauer H.** Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen? [Adjuvant chemotherapy in soft-tissue sarcomas?]. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (4): 185-94
928. **Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Glehen O, Sadeghi-Looyeh B, Bienvenu J, Panteix G, Garbit F, Grandclement E, Vignal J, Gilly FN.** Intraperitoneal chemo-hyperthermia with mitomycin C for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Res* 1999; 19 (2B): 1375-82
929. **Sayag AC, Gilly FN, Carry PY, Perdrix JP, Panteix G, Brachet A, Banssillon V, Brailon G.** Intraoperative chemohyperthermia in the management of digestive cancers. A general review of literature. *Oncology* 1993; 50 (5): 333-7
930. **Schaadt J, Crowley R, Miller D, Kavanah M.** Isolated limb perfusion: a literature review. *J Extra Corpor Technol* 2002; 34 (2): 130-43
931. **Schaffer M, Krych M, Pachmann S, Abdel-Rahman S, Schaffer PM, Ertl-Wagner B, Dühmke D, Issels RD.** Feasibility and morbidity of combined hyperthermia and radiochemotherapy in recurrent rectal cancer--preliminary results. *Onkologie* 2003; 26 (2): 120-4
932. **Schalhorn A, Huber R (Eds), Tumorzentrum München.** Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/bc/homepage.html>, Zugriff im Februar 2004
933. **Scherr D, Swindle PW, Scardino PT, National Comprehensive Cancer Network.** National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. *Urology* 2003; 61 (2 Suppl 1): 14-24
934. **Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH.** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92-8
935. **Schlag PM.** Weichteilsarkome: Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion. Technik und Indikationen. Soft tissue sarcoma: isolated hyperthermic extremity perfusion. Technique and indications. *Chirurg* 1993; 64 (6): 455-60
936. **Schleenbecker HG, Schmidt KL.** Zur Wirkung einer iterativen milden Ganzkörperhyperthermie auf den Fibromyalgieschmerz. Pilotstudie. *Phys Rehab Kur Med* 1998; 8: 113-7

937. **Schlegel J, Peraud A, Bise K.** WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks des Tumorzentrums München, S 15-36. München: Tumorzentrum München. 2001
938. **Schlemmer M, Wendtner CM, Issels RD.** Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas. *Oncology* 2003; 65 (Suppl 2): 76-9
939. **Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD.** Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkoerperhyperthermie. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. *Radiologe* 2004; 44 (4): 301-9
940. **Schlote HW, Wolter I, Schlote A, Lindner H, Beyer H.** Über die Beeinflussung visueller Funktionen durch Sauerstoff-Mehrschritt-Applikation. *Erfahrungsheilkunde (Heidelb)* 1992; 41 (8): 493-6
941. **Schmidt M, Hölzel D.** Klinisch-epidemiologische Daten zum malignen Melanom aus dem Bereich des Tumorzentrums München. München: Manual Maligne Melanome. 2000, S.2-182
942. **Schmidt O, Meyer T, Göhl J, Hohenberger W.** Metastasen Chirurgie beim malignen Melanom der Haut. [Metastasis surgery in malignant melanoma of the skin]. *Chir Prax* 2003; 61 (1): 47-54
943. **Schmiegel W, Adler G, Fruhmorgen P, Folsch U, Graeven U, Layer P, Petrasch S, Porschen R, Pox C, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M.** Kolorektales Karzinom: Praevention und Frueherkennung in der asymptomatischen Bevoelkerung--Vorsorge bei Risikopatienten--Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. [Colorectal carcinoma: prevention and early detection in an asymptomatic population--prevention in patients at risk--endoscopic diagnosis, therapy and after-care of polyps and carcinomas. German Society of Digestive and Metabolic Diseases/Study Group for Gastrointestinal Oncology]. *Z Gastroenterol* 2000; 38 (1): 49-75
944. **Schmoll H-J.** Konservative Therapie maligner Lebertumoren. [Consevative therapy of malignant liver tumors]. *Chir Gastroenterol Interdiszip Gespr* 1998; 14 (3): 196-204
945. **Schneebaum S, Lange MK, Arnold MW, Ralston J, Dumond DA, Martin EW Jr.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion for recurrent colorectal cancer - Feasibility study. *Reg Cancer Treat* 1992; 4 (5-6): 277-81
946. **Schneebaum S, Arnold MW, Staubus AE, Young DC, Dumond D, Martin EW Jr.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996; 3 (1): 44-50



947. **Schneebaum S, Arnold MW, Staubus AE, Martin EW Jr.** Peritoneal carcinomatosis and radioimmunoguided surgery. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 193-209
948. **Schneider A, Dürst M, Jochmus I, Gissmann L.** Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Gynakologe* 1999; 32 (4): 247-60
949. **Schneider A, Possover N, Krause N.** Laparoskopische Verfahren zum Staging und zur Behandlung des Zervixkarzinoms. *Gynakologe* 1999; 32 (4): 273-9
950. **Schneider CJ, van Dijk JD, De Leeuw AA, Wust P, Baumhoer W.** Quality assurance in various radiative hyperthermia systems applying a phantom with LED matrix. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (5): 733-47
951. **Schneider P, Trainer C, Trainer S, Bülzebruck H, Branscheid D, Vogt-Moykopf I.** Chirurgische Therapie der primären und sekundären Pleuratumoren. In: **Drings P, Vogt-Moykopf I (Eds):** Thoraxtumoren. Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1998. S. 445-59.
952. **Schneider DT.** Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2001; 19 (7): 1951-60
953. **Schnizer W, Kleinschmidt J, Dirnagl K, Kröling P, Drexel H, Kleinschmidt T, Paulsen HF.** Die Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach v. Ardenne. Eine vergleichende Studie an Kurpatienten. *Z Phys Med* 1981; 10 (5): 322
954. **Schnizer W.** Gutachten zum Stand des Nachweises der Wirksamkeit der Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie bei den beanspruchten Indikationen. In: **Bühning M Kemper FH.** Naturheilverfahren und unkonventionelle medizinische Richtungen. Berlin: Springer Loseblatt-Systeme. 2000.
955. **Schnizer W.** Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie (SMT) nach M. v. Ardenne. Definition. Hypothesen und Wirkweise. Erfolgskriterien der SMT. Durchführung. Indikationen (mit Tabelle). Kontraindikationen. Diskussion. Literatur. In: **Bühning M Kemper FH.** Naturheilverfahren und unkonventionelle medizinische Richtungen. Berlin: Springer Loseblatt-Systeme. 2000.
956. **Schnizer W, Siebert B, Kleinschmidt J, Erdl R.** Untersuchungen zur Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne. *Dtsch Arztebl* 1985; 82 (27): 2026-30
957. **Schnürch HG, Bender HG.** Möglichkeiten der Rezidivbehandlung des Zervixkarzinoms. *Gynakologe* 1999; 32 (4): 312-21

958. **Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Ziegler H, Stegmaier C, Eisinger B, Stabenow R.** Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. Verlag Robert-Koch-Institut. 1999, <http://www.rki.de/GBE/KREBS/SURVIVALPUB/SURVIVALPUB.HTM>
959. **Schön D, Bertz J, Goersch B, Haberland J, Ziegler H, Stegmaier C, Eisinger B, Stabenow R.** Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. Robert-Koch-Institut. 1999. <http://www.rki.de/GBE/KREBS/SURVIVALPUB/SURVIVALPUB.HTM>
960. **Schreckling HJ, Mayer WK, Rodig A.** Untersuchungen zur Effizienz der Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie in Kombination mit der Methode der physiologischen Kreislaufaktivierung nach F. Schiele. *Erfahrungsheilkunde (Heidelb)* 1991; 40 (12): 904-9
961. **Schreiber DP, Overett TK.** Interstitial hyperthermia and iridium-192 treatment alone vs. interstitial iridium-192 treatment/hyperthermia and low dose cisplatin infusion in the treatment of locally advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33 (2): 429-36
962. **Schröder T, Castren-Persons M, Lehtinen A, Taavitsainen M.** Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. *Ann Chir Gynaecol* 1994; 83 (4): 286-90
963. **Schulze K-J, Polak K.** Erfahrungsbericht über die Behandlung von Osteosarkomen. [Experience with the treatment of osteosarcoma]. *Beitr Orthop Traumatol* 1988; 35 (5): 193-9
964. **Schumacher K, Stoll G.** Das integrative Konzept Onkologie: Ein Vorschlag zur Therapieoptimierung. [The integrative concept oncology: A proposal for therapy optimization]. *Dtsch Z Onkol* 2003; 35 (1): 37-51
965. **Schuster JM.** Strategies for overcoming biological heterogeneity in the treatment of central nervous system malignancies. *Diss Abstr Int [B]* 1994; 54 (8): 4091
966. **Schünemann H, Possinger K, Scheidel P, Willich N.** Zervixkarzinom. In: **Schünemann H (Eds):** Gynäkologische Malignome. Tumorthherapie und Nachsorge bei Mamma- und Genitalmalignomen. München: Zuckschwerdt. 1999. S. 183-7.
967. **Schütte J, Gosheger G, Kolotas C.** Sarkome. [Sarcoma]. *Onkologe* 2002; 8 (Suppl): S41-3
968. **Schwarzbach M.** Ergebnisse der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion bei Weichteilsarkomen im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes [Results of isolated hyperthermic extremity perfusion in soft tissue sarcomas within the scope of a multimodality treatment concept]. *Chirurg* 1996; 67 (12): 1237-43

969. **Scott R, Gillespie B, Perez CA, Hornback NB, Johnson R, Emami B, Bauer M, Pakuris E.** Hyperthermia in combination with definitive radiation therapy: Results of a Phase I/II RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (3): 711-16
970. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Breast Cancer in Women 1998. Stand 2000. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign29.pdf>, Zugriff am 05.05.2004
971. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. 2003
972. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Epithelial ovarian cancer (SIGN CPG 75). Edinburgh: SIGN. 2003, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign75.pdf>, Zugriff am 03.06.2004
973. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of adult testicular germ cell tumours. Edinburgh: SIGN. 1998, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign28.pdf>, Zugriff am 03.06.2004
974. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Edingburgh: SIGN. 2003, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf>, Zugriff am 03.06.2004
975. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of Lung Cancer. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign23.pdf>, Zugriff am 03.06.2004
976. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Ovarian cancer. 2003. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/development/index.html>, Zugriff am 03.06.2004
977. **Scully SP, Oleson JR, Leopold KA, Samulski TV, Dodge R, Harrelson JM.** Clinical outcome after neoadjuvant thermoradiotherapy in high grade soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 1994; 57 (3): 143-51
978. **Seegenschmiedt MH, Sauer R, Miyamoto C, Chalal JA, Brady LW.** Clinical experience with interstitial thermoradiotherapy for localized implantable pelvic tumors. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (3): 210-22
979. **Seegenschmiedt MH, Martus P, Grabenbauer GG, Fietkau R, Erb J, Iro H, Wigand ME, Sauer R.** Clinical experience with interstitial thermo-radiotherapy for localized head and neck tumors. *Tumor Diagn Ther* 1994; 15 (2): 63-72
980. **Seegenschmiedt MH, Feldmann HJ, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part II: Clinical fundamentals and results in superficial tumors. *Strahlenther Onkol* 1993; 169 (11): 635-54
981. **Seegenschmiedt MH, Feldmann HJ, Wust P, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part IV: Thermo-radiotherapy for malignant brain tumors. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (10): 560-72

982. **Seegenschmiedt MH, Martus P, Fietkau R, Iro H, Brady LW, Sauer R.** Multivariate analysis of prognostic parameters using interstitial thermoradiotherapy (IHT-IRT): tumor and treatment variables predict outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (5): 1049-63
983. **Seegenschmiedt MH, Sauer R, Fietkau R, Karlsson UL, Brady LW.** Primary advanced and local recurrent head and neck tumors: effective management with interstitial thermal radiation therapy. *Radiology* 1990; 176 (1): 267-74
984. **Seegenschmiedt MH, Sauer R.** The current role of interstitial thermoradiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1992; 168 (3): 119-40
985. **Seegenschmiedt MH, Klautke G, Walther E, Feldmann HJ, Katalinic A, Stuschke M, von Lieven H, Vaupel P.** Wassergefilterte Infrarot-A-Hyperthermie, kombiniert mit Radiotherapie bei fortgeschrittenen und rezidivierten Tumoren. Erste Ergebnisse einer multizentrischen Phase-I-II-Studie. Water-filtered infrared-A-hyperthermia combined with radiotherapy in advanced and recurrent tumors. Initial results of a multicenter phase I-II study. *Strahlenther Onkol* 1996; 172 (9): 475-84
986. **Seegenschmiedt MH.** Randomisierte multizentrische ESHO-Studie: Hyperthermie verbessert Ergebnis beim rezidivierten und metastasierten malignen Melanom. [Randomized multicenter ESHO-study: Hyperthermia improves results in recurrent and metastatic malignant melanoma]. *Strahlenther Onkol* 1996; 172 (5): 276-8
987. **Seegenschmiedt MH.** Thermoradiotherapy for malignant brain tumors: Review of biological and clinical studies. *Endocuriether Hyperthermia Oncol* 1995; 11 (4): 201-21
988. **Seegenschmiedt MH, Karlsson UL, Black P, Brady LW.** Thermoradiotherapy for brain tumors. Three cases of recurrent malignant astrocytoma and review of clinical experience. *Am J Clin Oncol* 1995; 18 (6): 510-8
989. **Selker RG, Eddy MS, Deutsch M, Arena VC, Burger P.** On the development of an interstitial radiation protocol for a multicenter consortium. Experience with permanent low-dose rate and temporary high-dose rate <sup>125</sup>I implants in 'failed' and 'newly diagnosed' glioblastoma patients: quality assurance methodology and a possible future adjuvant for therapeutic enhancement. *J Neurooncol* 1995; 26 (2): 141-55
990. **Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, Malkin MG, Mealey JJ, Jr., Neal JH, Olson J, Robertson JT, Barnett GH, Bloomfield S, Albright R, Hochberg FH, Hiesiger E, Green S.** The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external

- radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* 2002; 51 (2): 343-55; discussion 355-7
991. **Serin M, Erkal HS, Cakmak A.** Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with carcinomas of the head and neck with N2 or N3 metastatic cervical lymph nodes. *Radiother Oncol* 1999; 50 (1): 103-6
992. **Serin M, Erkal HS, Cakmak A.** Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with recurrent carcinomas of the head and neck with metastatic cervical lymph nodes. *Int J Hyperthermia* 1999; 15 (5): 371-81
993. **Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA.** Tumors of the larynx and hypopharynx. In: **DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds):** *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2001, S. 861-85.
994. **Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS.** Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991; 17 (1): 5-12
995. **Sharma S, Sandhu AP, Patel FD, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS.** Side-effects of local hyperthermia: results of a prospectively randomized clinical study. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (2): 279-85
996. **Sharma HS, Hoopes PJ.** Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system. *International Journal of Hyperthermia* 2003; 19 (3): 325-54
997. **Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ.** Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3 (1): 37-44
998. **Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M.** Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 Bladder Cancer (Cochrane review). 2003. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
999. **Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD.** Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer (Cochrane review). 2003. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
1000. **Shepherd J, Milne R.** The use of interferon alfa in the treatment of metastatic cutaneous melanoma. Southampton: WIHRD. 1999
1001. **Sherar M, Liu FF, Pintilie M, Levin W, Hunt J, Hill R, Hand J, Vernon C, van Rhoon G, van der Zee J, Gonzalez DG, van Dijk J, Whaley J, Machin D.** Relationship between thermal dose and outcome in

- thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (2): 371-80
1002. **Sherar MD, Gertner MR, Yue CK, O'Malley ME, Toi A, Gladman AS, Davidson SR, Trachtenberg J.** Interstitial microwave thermal therapy for prostate cancer: method of treatment and results of a phase I/II trial. *J Urol* 2001; 166 (5): 1707-14
1003. **Shibamoto Y, Nishimura U, Abe M.** Intraoperative radiotherapy and hyperthermia for unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1996; 43 (8): 326-32
1004. **Shibata K, Matzuzaki Y, Maeda M.** Intrapleural Perfusion Hyperthermo-Chemotherapy for malignant pleurisy under video-assisted thoracic surgery (VATS). *Jpn J Chest Dis* 1996; 55 (11): 883-90
1005. **Shido A, Ohmura S, Yamamoto K, Kobayashi T, Fujimura T, Yonemura Y.** Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion? *World J Surg* 2000; 24 (5): 507-11
1006. **Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ.** Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120 (12): 1653-8
1007. **Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, Friedman DL, Naduvilath TJ.** Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: Factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 2002; 133 (5): 657-64
1008. **Shigemura N, Akashi A, Ohta M, Matsuda H.** Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleuropneumonectomy for lung cancer with advanced pleural spread: A pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2 (4): 671-5
1009. **Shimm DS, Cetas TC, Oleson JR, Cassady JR, Sim DA.** Clinical evaluation of hyperthermia equipment: the University of Arizona Institutional Report for the NCI Hyperthermia Equipment Evaluation Contract. *Int J Hyperthermia* 1988; 4 (1): 39-51
1010. **Shimm DS, Hynynen KH, Anhalt DP, Roemer RB, Cassady JR.** Scanned focussed ultrasound hyperthermia: initial clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (5): 1203-8
1011. **Shimm DS, Cetas TC, Hynynen KH, Buechler DN, Anhalt DP, Sykes HF, Cassady JR.** The CDRH helix. A phase I clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1989; 12 (2): 110-3

1012. **Shiple WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, Kuban DA, Hancock SL, Smith CD.** Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999; 281 (17): 1598-604
1013. **Siebeck M, Aust D, Gross M, Lau-Werner U, Lersch C, Ruppert R, Sackmann M, Schalhorn A, Schmidbauer S, Wilkowski R, Zimmermann F.** Rektumkarzinome. Manual gastrointestinale Tumoren. S. 244-65. München: Tumorzentrum München. 2001
1014. **Silberman AW, Rand RW, Storm FK, Drury B, Benz ML, Morton DL.** Phase I trial of thermochemotherapy for brain malignancy. *Cancer* 1985; 56 (1): 48-56
1015. **Simonetti RG, Gluud C, Pagliaro L.** Interferon for hepatocellular carcinoma (Protocol for a Cochrane Review). 2002. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
1016. **Singer S, Demetri GD, Baldini EH, Fletcher CD.** Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol* 2000; 1: 75-85
1017. **Singhal S, Kaiser LR.** Malignant mesothelioma: options for management. *Surg Clin N Am* 2002; 82 (4): 797-831
1018. **Skene AI, Bulman AS, Williams TR, Thomas JM, Westbury G.** Hyperthermic isolated perfusion with melphalan in the treatment of advanced malignant melanoma of the lower limb. *Br J Surg* 1990; 77 (7): 765-7
1019. **Sleijfer S, van Ginkel RJ, van der Mark TW, Hoekstra HJ, Zwaveling JH, Schraffordt KH, Mulder NH.** Effects of hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan on pulmonary function assessments. *J Immunother* 1997; 20 (3): 202-7
1020. **Sminia P.** Effect of hyperthermia on the central nervous system: a review. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1): 1-30
1021. **Smucler R, Mazánek J.** Effect of the Combination of Laser Excision and Interstitial Hyperthermia in Palliative Therapy of Head and Neck Tumours in the Advanced Stage of the Disease. *Lasers Surg Med* 2004; 34 (1): 12-7
1022. **Smythe WR.** Current therapy for malignant mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2002; 4 (4): 305-13
1023. **Smythe WR, Mansfield PF.** Hyperthermia: has its time come? *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (3): 210-2
1024. **Sneed PK, Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, Weaver KA, Wara WM, Larson DA.** Brachytherapy of brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 59 (1-4): 157-65

1025. **Sneed PK, Stauffer PR, Gutin PH, Phillips TL, Suen S, Weaver KA, Lamb SA, Ham B, Prados MD, Larson DA.** Interstitial irradiation and hyperthermia for the treatment of recurrent malignant brain tumors. *Neurosurgery* 1991; 28 (2): 206-15
1026. **Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD, Chang S, Weaver KA, Spry L, Malec MK, Lamb SA, Voss B, Davis RL, Wara WM, Larson DA, Phillips TL, Gutin PH.** Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 287-95
1027. **Sneed PK, Gutin PH, Stauffer PR, Phillips TL, Prados MD, Weaver KA, Suen S, Lamb SA, Ham B, Ahn DK.** Thermoradiotherapy of recurrent malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 853-61
1028. **Sohrab S, Konietzko N.** Diagnostik und Stadieneinteilung des malignen Pleuramesothelioms. [Diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma]. *Pneumologie* 2002; 56 (6): 382-7
1029. **Sommer HL, Bergauer F, Janni W, Rjosk D, Buchfelder A, Strobl B, Rack B, Klanner E, Hegenwisch-Becker S, Wiedemann GJ.** Ganzkörperhyperthermie in der gynäkologischen Onkologie. [Whole body hyperthermia in gynaecological oncology]. *Gynakologische Praxis* 2002; 26 (4): 717-24
1030. **Sökeland J, Schulze H, Rübber H.** Harnblasenkarzinom. In: **Sökeland J, Schulze H, Rübber H (Eds):** *Urologie*. 12. Aufl. Stuttgart: Thieme. 2002. S. 266-73.
1031. **Spanknebel K, Temple L, Hiotis S, Yeh A, Coit DG.** Randomized clinical trials in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11 (1): 23-52
1032. **Spies H, Kraussold E, Holle G.** Das "Greifswalder Therapiemodell" für das Karzinom der Zervix uteri zur klinischen Prüfung der Krebs-Mehrschritt-Therapie nach M. von Ardenne. [The "Greifswald-therapy-model" for carcinoma of the cervix uteri for clinical testing of the cancer-multistep-therapy after M. von Ardenne (author's transl)]. *Arch Geschwulstforsch* 1975; 45 (6): 581-93
1033. **Spies H.** Erste klinische Erfahrungen über die Anwendung der Glukoseinfusion zur optimierten Tumorübersäuerung im Rahmen der Krebs-Mehrschritt-Therapie. [First clinical experience with the use of glucose infusion for optimal tumor hyperacidity within the scope of multiple cancer therapy]. *Dtsch Gesundheitsw* 1971; 26 (49): 2325-8
1034. **Spira A, Ettinger DS.** Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (4): 379-92



1035. **Spitz MR.** Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21 (3): 81-8
1036. **Stahl H, Wust P, Graf R, Loffel J, Bier J, Riess H, Jahnke V, Felix R.** Phase-I/II-Studie zur lokalen Hyperthermie zervikaler N2/N3-Lymphknotenmetastasen. [Local hyperthermia of cervical N2/N3 lymph node metastases - A phase-I/II study]. *Strahlenther Onkol* 1997; 173 (4): 219-29
1037. **Stahl H.** Einsatz einer früh postoperativen interstitiellen Hyperthermiekombinationstherapie bei malignen Gliomen. The use of an early postoperative interstitial-hyperthermia combination therapy in malignant gliomas. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (9): 510-24
1038. **Stawarz B, Zielinski H, Szmigielski S, Rappaport E, Debicki P, Petrovich Z.** Transrectal hyperthermia as palliative treatment for advanced adenocarcinoma of prostate and studies of cell-mediated immunity. *Urology* 1993; 41 (6): 548-53
1039. **Stea B, Kittelson J, Cassady JR, Hamilton A, Guthkelch N, Lulu B, Obbens E, Rossman K, Shapiro W, Shetter A.** Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24 (4): 657-67
1040. **Stea B.** A comparison of survival between radiosurgery and stereotactic implants for malignant astrocytomas. *Acta Neurochir Suppl* 1994; 62: 47-54
1041. **Steinhausen D, Mayer WK, Von Ardenne M.** Evaluation of systemic tolerance of 42.0 degree C infrared-A whole-body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia. A phase-I study. *Strahlenther Onkol* 1994; 170 (6): 322-34
1042. **Steinhausen D, Kaltofen S, Von Ardenne M.** Serological remission behavior as a criterion for the selection of suitable chemotherapy concepts in combination with the systemic cancer multistep therapy (sCMT) for cancer patients in an advanced stage of conventionally uncontrollable progression. *Exp Oncol* 1995; 17 (4): 310-7
1043. **Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH.** Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (8): 790-6
1044. **Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH.** Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (8): 790-6

1045. **Sternberg CN.** Current treatment strategies in transitional cell carcinoma of the bladder. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47 (2): 81-2
1046. **Stewart LA.** Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359 (9311): 1011-8
1047. **Storm FK, Morton DL, Kaiser LR, Harrison WH, Elliott RS, Weisenburger TH, Parker RG, Haskell CM.** Clinical radiofrequency hyperthermia: a review. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 61: 343-50
1048. **Storm FK, Silberman AW, Ramming KR, Kaiser LR, Harrison WH, Elliott RS, Haskell CM, Sarna G, Morton DL.** Clinical thermochemotherapy. A controlled trial in advanced cancer patients. *Cancer* 1984; 53 (4): 863-8
1049. **Storm FK, Morton DL.** Value of therapeutic hyperthermic limb perfusion in advanced recurrent melanoma of the lower extremity. *Am J Surg* 1985; 150 (1): 32-5
1050. **Strigl R, Flögel W, Gutschow K, Lindner H, Keller E, Lukas P, Rauthe G, Thomsson C.** Die Behandlung des primär fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. München: Tumorzentrum München. 1998
1051. **Strnad V, Geiger M, Lotter M, Sauer R.** The role of pulsed-dose-rate brachytherapy in previously irradiated head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 2003; 2 (3): 158-63
1052. **Strobl B, Janni W, Rjosk D, Bergauer F, Komya L, Sommer H.** Efficacy and toxicity of chemotherapy (Carboplatin/Ifosfamide) combined with whole body hyperthermia (WBH) in patients with recurrent ovarian cancer - a phase II study (dolphin-1-study). *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl.6): 320 Abs.1185
1053. **Strotsky AV, Fradkin SZ, Zharvid EA, Karpovich UA.** Combined therapy of bladder cancer with the use of hyperthermia. *Strahlenther Onkol* 1991; 167: 346
1054. **Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH.** Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (2): 186-91
1055. **Stuschke M, Thames HD.** Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (2): 259-67
1056. **Sugarbaker PH, Yonemura Y.** Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 2000; 58 (2): 96-107
1057. **Sugarbaker PH.** Management of peritoneal surface malignancy: Preface. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): xxi-xxiv

1058. **Sugarbaker PH, Yonemura Y.** Palliation with a glimmer of hope: management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (41): 1238-47
1059. **Sugarbaker PH, Sugarbaker C, Stephens AD, Chang D.** Radiofrequency hyperthermia in the palliative treatment of mucinous carcinomatosis of appendiceal origin: optimizing and monitoring heat delivery in western patients. *Int J Hyperthermia* 2000; 16 (5): 429-41
1060. **Sugiura H, Yamamura S, Sato K, Katagiri H, Nishida Y, Nakashima H, Yamada Y.** Remodelling and healing process of moderately heat-treated bone grafts after wide resection of bone and soft-tissue tumors. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003; 123 (10): 514-20
1061. **Sugiyama A, Katayama M, Matsuda T, Kawai H, Tonooka M, Terasaki M, Okamoto Y, Asano E, Okamoto A.** Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with hyperthermia for metastatic liver tumors of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): S6-135-8
1062. **Suh JH.** Brachytherapy for brain tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13 (3): 635-50
1063. **Suk KS, Shin KH, Hahn SB.** Limb salvage using original low heat-treated tumor-bearing bone. *Clin Orthop* 2002; (397): 385-93
1064. **Sullivan DM, Ben Yosef R, Kapp DS.** Stanford 3D hyperthermia treatment planning system. Technical review and clinical summary. *Int J Hyperthermia* 1993; 9 (5): 627-43
1065. **Sutherland LM, Gotley DG, Williams JAR, Stokes B, Padbury RTA, Maddern GJ.** A systematic review of radiofrequency ablation for the treatment of liver tumours. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S) Report No.28. Adelaide, South Australia: ASERNIP-S, October 2002
1066. **Sutherland CM, Krementz ET, Carter RD, Muchmore JH.** Randomized trials of heated perfusion of extremity melanoma. *Cancer Treat Res* 1988; 43: 173-6
1067. **Suzuki S, Arai K, Kamiji I, Yokokawa K, Kusiro H, Fukushima M, Murakami M, Ishii H, Kawamura M.** [A study on multidisciplinary therapy for cases of unresectable hepatic metastasis from colorectal cancer]. *J Jpn Soc Colo-Proctol* 1994; 47 (1): 92-9
1068. **Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.** Fotodynamisk behandling vid hudcancer. [Photodynamic treatment of skin cancer]. Stockholm: SBU. 2001
1069. **Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.** Tumor vaccination. Findings by SBU Alert. Stockholm: SBU. 2003

1070. **Syed AM, Puthawala AA, Damore SJ, Cherlow JM, Austin PA, Sposto R, Ramsinghani NS.** Brachytherapy for primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma: 20 years' experience at Long Beach Memorial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (5): 1311-21
1071. **Syrigos KN, Skinner DG (Eds).** Bladder Cancer: Biology, Diagnosis and Management. Oxford, New York: Oxford University Press. 1999
1072. **Taber SW, Polk HC Jr.** Mortality, major amputation rates, and leukopenia after isolated limb perfusion with phenylalanine mustard for the treatment of melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 1997; 4 (5): 440-5
1073. **Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K.** Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery* 2002; 131 (1 Suppl): S78-84
1074. **Takahashi M, Fujimoto S, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Ohkubo H.** Clinical outcome of intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy for patients with Dukes' C rectal cancer. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (6): 749-54
1075. **Takahashi M, Fujimoto S, Kobayashi K, Mutou T, Kure M, Masaoka H, Shimanskaya RB, Takai M, Endoh F, Ohkubo H.** Clinical pilot study of pelvic hyperthermochemotherapy combined with operation for anastomotic recurrence following low anterior resection for rectal cancer. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1996; 31 (11): 1124-30
1076. **Takechi T, Kawamura M, Nakagawa H, Inatsuki S, Akiyama K, Yano M, Sumiyoshi Y, Mandai K, Moriwaki S, Kataoka M.** Combined treatment in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder using intravesical pirarubicin, irradiation and hyperthermia. *Nippon Gan Chiryō Gakkai shi* 1990; 25 (11): 2724-7
1077. **Takemoto M, Kuroda M, Urano M, Nishimura Y, Kawasaki S, Kato H, Okumura Y, Akaki S, Kanazawa S, Asaumi J, Joja I, Hiraki Y.** The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (2): 193-203
1078. **Takeshita N, Tanaka Y, Matsuda T.** Evaluation of CT images, tumour response and prognosis after thermoradiotherapy for deep-seated tumours. *Int J Hyperthermia* 1993; 9 (1): 1-17
1079. **Takeyama S, Tateishi A, Miki H, Yamanashi M, Hayashi I, Higaki S, Kozima T, Iizima T.** [Isolation perfusion chemotherapy using cisplatin in malignant tumors of the extremities]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16 (4 Pt 2-3): 1764-70
1080. **Tanaka Y, Yamamoto K, Murata T, Nagata K.** Effects of multimodal treatment and hyperthermia on hepatic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 (Suppl): S111-4

1081. **Tarutinov VI, Skliar Slu, Krivorotov AA, Kravchenko AV.** Lechenie otechno-infil'trativnykh form raka molochnoi zhelezy s ispol'zovaniem termokhimio- i termoradioterapii. [The treatment of edematous-infiltrative forms of breast cancer by using thermochemo- and thermoradiotherapy]. *Vopr Onkol* 1992; 38 (1): 50-4
1082. **Tatter SB.** Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3 (6): 509-24
1083. **Taylor ME.** Breast cancer: chest wall recurrences. *Current Treat Options Oncol* 2002; 3 (2): 175-7
1084. **Thom AK, Alexander HR, Andrich MP, Barker WC, Rosenberg SA, Fraker DL.** Cytokine levels and systemic toxicity in patients undergoing isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor, interferon gamma, and melphalan. *J Clin Oncol* 1995; 13 (1): 264-73
1085. **Thomas GM.** Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1198-200
1086. **Thomas PR.** Radiotherapy for carcinoma of the pancreas. *Semin Oncol* 1996; 23 (2): 213-9
1087. **Thompson JF, Good PD, Kam PCA.** Hyperthermic isolated limb perfusion in the treatment of melanoma: Technical aspects. *Reg Cancer Treat* 1994; 7 (3-4): 147-54
1088. **Thompson JF, Gianoutsos MP.** Isolated limb perfusion for melanoma: effectiveness and toxicity of cisplatin compared with that of melphalan and other drugs. *World J Surg* 1992; 16 (2): 227-33
1089. **Thompson JF, Eksborg S, Kam PC, Ingvar C, Yau DF, Lai DT, Ramzan I.** Determinants of acute regional toxicity following isolated limb perfusion for melanoma. *Melanoma Res* 1996; 6 (3): 267-71
1090. **Thompson JF, Lai DT, Ingvar C, Kam PC.** Maximizing efficacy and minimizing toxicity in isolated limb perfusion for melanoma. *Melanoma Res* 1994; 4 (Suppl 1): 45-50
1091. **Tilly W, Wust P, Rau B, Harder C, Gellermann J, Schlag P, Budach V, Felix R.** Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumours: predictive factors and correlations. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (2): 172-88
1092. **Tohnai I, Hayashi Y, Mitsudo K, Shigetomi T, Ueda M, Ishigaki T.** Prognostic evaluation of preoperative thermochemoradiotherapy for N(sub)3 cervical lymph node metastases of oral cancer. *Oncology* 2002; 62 (3): 234-240
1093. **Tolnay M.** Neuropathologie glialer Hirntumoren. *Schweiz Med Forum* 2002; 29/30: 698-703

1094. **Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, Cassidy B.** Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australas Radiol* 1996; 40 (3): 298-305
1095. **Tsiftsis D, de Bree E, Romanos J, Petrou A, Sanidas E, Askoxylakis J, Zervos K, Michaloudis D.** Peritoneal expansion by artificially produced ascites during perfusion chemotherapy. *Arch Surg* 1999; 134 (5): 545-9; discussion 550
1096. **Tsuda H, Tanaka M, Manabe T, Ikeda H, Negoro S, Ishiko O, Yamamoto K.** Phase I study of combined radiation, hyperthermia and intra-arterial carboplatin for local recurrence of cervical cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 (2): 298-303
1097. **Tsukiyama I, Kajiura Y, Ogino T, Akine Y, Egawa S.** Local effect of hyperthermia for superficial and shallow-seated tumors. *Radiat Med* 1990; 8 (1): 22-8
1098. **Tumorzentrum Berlin.** Interdisziplinäre Leitlinie Pankreaskarzinom - Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Leitlinien aus der Schriftenreihe des Tumorzentrum Berlin. 2002.  
<http://www.tzb.de/leitlinien/>
1099. **Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim.** Das Prostatakarzinom. 2. überarbeitete Auflage, 1998. <http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/tr21.htm>, Zugriff im Dezember 2003
1100. **Tumorzentrum München.** Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Knochentumoren, Weichteilsarkome. 3. Auflage 1999. <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/knochen/homepage.html>, Zugriff im Oktober 2003
1101. **Tumorzentrum München, Engel J, Hölzel D, Kalies HE .** Epidemiologie gastrointestinaler Malignome, 6. Aufl. 2001. <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/gastro>, Zugriff am 09.07.04
1102. **Tumorzentrum München.** Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 5., überarbeitete Auflage 2000. <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/ovar/homepage.html>, Zugriff im Mai 2004
1103. **Tumorzentrum München.** Maligne Ovarialtumoren. Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 6. Auflage 2001. <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/ovar/homepage.html>, Zugriff am 25.09.2003
1104. **Tumorzentrum München.** Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 9. überarbeitete Auflage. München: Zuckschwerdt. 2003. <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/mamma/homepage.html>, Zugriff April 2003

1105. **Tumorzentrum München, Gerbes L, Helmberger T, Schauer R, Wagnershauser T, Stangl M, Jüngst D, Bilzer M, Rau H-G, Schalhorn A.** Primäre und sekundäre Lebermalignome, 6. Aufl. 2001.  
<http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/gastro>, Zugriff am 09.07.04
1106. **Tumorzentrum München.** Zervixkarzinom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 1. Auflage, 1998.  
<http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/zervix/homepage.html>, Zugriff am 27.05.2003
1107. **U.S.Preventive Services Task Force.** Counseling to prevent skin cancer: recommendations and rationale of the U.S. Preventive Services Task Force. *MMWR Recomm Rep* 2003 Oct 17;52(RR-15):13-7.
1108. **Uchibayashi T, Yamamoto H, Kunimi K, Koshida K, Ohkawa M, Nakajima K.** Radiofrequency capacitive hyperthermia combined with irradiation or chemotherapy for patients with invasive bladder cancer. *Oncol Rep* 1995; 2 (5): 773-5
1109. **Uchibayashi T, Lee SW, Hisazumi H, Naito K, Endo Y, Noguchi M, Tanaka M, Sasaki T.** Studies of combined treatment of radiofrequency hyperthermia with anticancer agents or irradiation for invasive bladder cancer. *Hinyokika Kiyo [Acta Urol Jpn]* 1993; 39 (12): 1209-13
1110. **Uchida T, Ohori M, Egawa S.** [Minimally invasive therapy for bladder and prostate cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; 28 (8): 1094-8
1111. **Ueda K, Sakagami H, Masui Y, Okamura T.** Single instillation of hydroxypropylcellulose-doxorubicin as treatment for superficial bladder carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 35 (Suppl): S81-3
1112. **Ueo H, Sugimachi K.** Preoperative hyperthermochemoradiotherapy for patients with esophageal carcinoma or rectal carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1990; 6 (1): 8-13
1113. **Ugolini D, Mela GS.** Oncological research overview in the European Union. A 5-year survey. *Eur J Cancer* 2003; 39 (13): 1888-94
1114. **UKCCCR National Register of Clinical Trials.** A Collaborative Study to Evaluate the Effect of Adjuvant Hyperthermic Perfusion with Melphalan in Clinical Stage I Melanoma as Assessed by Loco-Regional Recurrence and Survival. *Trial Report* 1987. S 1-2.
1115. **Urakami S, Gonda N, Kikuno N, Shigeno K, Shiina H, Igawa M, Uchida N, Kawaguchi A, Moriyama M, Kitagaki H.** [Combined transperineal radiofrequency (RF) interstitial hyperthermia and brachytherapy for localized prostate cancer (PC)]. *Nishinohon J Urol* 2001; 63 (5): 314-23
1116. **Urano M.** For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia* 1999; 15 (2): 79-107

1117. **Urata K.** Radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors: the clinical results of seven patients. *Hepatogastroenterology* 1995; 42 (5): 492-6
1118. **Uzuka T, Tanaka R, Takahashi H, Kakinuma K, Matsuda J, Kato K.** Planning of hyperthermic treatment for malignant glioma using computer simulation. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (2): 114-22
1119. **Vaglini M, Belli F, Ammatuna M, Inglese MG, Manzi R, Prada A, Persiani L, Santinami M, Santoro N, Cascinelli N.** Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high-dose alpha-tumor necrosis factor, gamma-interferon, and melphalan. *Cancer* 1994; 73 (2): 483-92
1120. **Vaglini M, Belli F, Marolda R, Prada A, Santinami M, Cascinelli N.** Hyperthermic antitumor perfusion with DTIC in stage IIIA-IIIAB melanoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13 (2): 127-9
1121. **Vaira M, Scuderi S, Costamagna D, Barone R, Aghemo B, Mioli PR, De Simone M.** Chirurgia citoreducente e chemioipertermia intraperitoneale (CIIP) nel trattamento delle carcinomi peritoneali. [Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic-antitumor therapy (HAPP) in peritoneal carcinomatosis]. *Minerva Chir* 2002; 57 (5): 597-605
1122. **Vaira M, Scuderi S, Costamagna D, Barone R, Aghemo B, Mioli PR, De Simone M.** Chirurgia citoreducente e chemioipertermia intraperitoneale (CIIP) nel trattamento delle carcinomi peritoneali. [Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic-antitumor therapy (HAPP) in peritoneal carcinomatosis]. *Minerva Chir* 2002; 57 (5): 597-605
1123. **Valdagni R, Amichetti M, Pani G.** Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (1): 13-24
1124. **Valdagni R, Amichetti M.** Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 163-9
1125. **Valdagni R.** Two versus six hyperthermia treatments in combination with radical irradiation for fixed metastatic neck nodes: progress report. *Recent Results Cancer Res* 1988; 107: 123-8
1126. **van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FAN, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC.** Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998; 34 (1): 148-54



1127. **van der Vange N, van Goethem A, Zoetmulder F, Kaag M, van de Vaart P, ten Bokkel Huinink W, Beijnen J.** Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (7): 663-8
1128. **van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA.** Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355 (9210): 1119-25
1129. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1173-84
1130. **van der Zee J, Koper PC, Lutgens LC, Burger CW.** Point-counterpoint: what is the optimal trial design to test hyperthermia for carcinoma of the cervix? Point: addition of hyperthermia or cisplatin to radiotherapy for patients with cervical cancer; two promising combinations--no definite conclusions. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 19-24
1131. **van der Zee J, Kroon BB, Nieweg OE, van de Merwe SA, Kampinga HH.** Rationale for different approaches to combined melphalan and hyperthermia in regional isolated perfusion. *Eur J Cancer* 1997; 33 (10): 1546-50
1132. **van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, van Rhoon GC.** Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer* 1999; 79 (3-4): 483-90
1133. **van der Zee J, van Rhoon GC, Wijnmaalen AJ, Koper PC, van Putten WL.** Reïrradiatie met hyperthermie bij patiënten met een recidiefmammacarcinoom. [Re-irradiation with hyperthermia in patients with recurrent breast cancer]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (2): 80-4
1134. **van der Zee J, González GD.** The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 1-12
1135. **van der Zee J., Treurniet-Donker AD, The SK, Helle PA, Seldenrath JJ, Meerwaldt JH, Wijnmaalen AJ, van den Berg AP, van Rhoon GC, Broekmeyer-Reurink MP.** Low dose reirradiation in combination with hyperthermia: a palliative treatment for patients with breast cancer recurring in previously irradiated areas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (6): 1407-13
1136. **van der Zee J.** Whole-body hyperthermia in cancer therapy: a report of a phase I-II study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19 (9): 1189-200

1137. **van der Zee J, Rietveld PJM, Broekmeyer-Reurink MP, Wielheesen DHM, van Rhoon GC.** Hyperthermia in recurrent breast cancer: From experimental oncology to standard practice. *Exp Oncol* 2002; 24 (1): 45-50
1138. **Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Pruim J, Nieweg OE, Molenaar WM, Paans AM, Willemsen AT, Vaalburg W, Koops HS.** FDG-PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996; 37 (6): 984-90
1139. **Van Ginkel RJ, Koops HS, De Vries EGE, Molenaar WM, Uges DRA, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in four patients with sarcomas of soft tissue and bone. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22 (5): 528-31
1140. **Van Ginkel RJ, Kole AC, Nieweg OE, Molenaar WM, Pruim J, Koops HS, Vaalburg W, Hoekstra HJ.** L-[1-11C]-tyrosine PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma and skin cancer. *J Nucl Med* 1999; 40 (2): 262-7
1141. **Van Ginkel RJ, Limburg PC, Piers DA, Koops HS, Hoekstra HJ.** Value of continuous leakage monitoring with radioactive iodine-131-labeled human serum albumin during hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4): 355-63
1142. **van Ginkel RJ, Limburg PC, Piers DA, Koops HS, Hoekstra HJ.** Value of continuous leakage monitoring with radioactive iodine-131-labeled human serum albumin during hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4): 355-63
1143. **Van Heek-Romanowski R, D'Oleire F, Havers W.** Thermoradiotherapy and thermochemotherapy for pediatric tumors. In: **Seegenschmiedt MH, Fessenden P and Vernon CC.** Thermoradiotherapy and thermochemotherapy. - Volume 2. Clinical applications. Berlin: Springer. 1996, S. 187-205.
1144. **van Ruth S, Baas P, Haas RL, Rutgers EJ, Verwaal VJ, Zoetmulder FA.** Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (2): 176-82
1145. **van Ruth S, Verwaal VJ, Hart AA, van Slooten GW, Zoetmulder FA.** Heat penetration in locally applied hyperthermia in the abdomen during intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anticancer Res* 2003; 23 (2B): 1501-8
1146. **Van Vulpen M, De Leeuw JR, Van Gellekom MP, Van Der HJ, De Graeff A, Van Moorselaar RJ, Van DT, I, Hofman P, Lagendijk JJ, Battermann JJ .** A prospective quality of life study in patients with locally

- advanced prostate cancer, treated with radiotherapy with or without regional or interstitial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (4): 402-13
1147. **Van Vulpen M, de Leeuw AA, Raaymakers BW, Van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ, Battermann JJ.** Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results. *BJU Int* 2004; 93 (1): 36-41
1148. **VanderMeer TJ, Callery MP, Meyers WC.** The approach to the patient with single and multiple liver metastases, pulmonary metastases, and intra-abdominal metastases from colorectal carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11 (4): 759-77
1149. **Vermorken JB, Eisenhauer EA.** Current developments in the treatment of cervical cancer. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6 (1): 52-60
1150. **Vernon C.** Hyperthermia in cancer growth regulation. *Biotherapy* 1992; 4 (4): 307-15
1151. **Vernon CC, van der Zee J, Liu FF.** Collaborative phase III hyperthermia trial in breast cancer (MRC/ESHO/DDHK/PMH) (Abstract). *Eur J Cancer* 1994; 30 (Suppl.2): S27 Abs.5
1152. **Vernon CC, Harrison M.** Hyperthermia with low-dose radiotherapy for recurrent breast carcinoma. *Lancet* 1991; 337 (8732): 59
1153. **Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, Gonzalez Gonzalez D, Liu FF, Goodman P, Sherar M.** Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. [see comments.]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (4): 731-44
1154. **Vertrees RA, Leeth A, Girouard M, Roach JD, Zwischenberger JB.** Whole-body hyperthermia: a review of theory, design and application. *Perfusion* 2002; 17 (4): 279-90
1155. **Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA.** Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3737-43
1156. **Verwaal VJ, Zoetmulder FAN.** Follow-up of patients treated by cytoreduction and chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 (3): 280-5

1157. **Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA.** Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 85 (2): 61-7
1158. **Veth R, van Hoesel R, Pruszczynski M, Hoogenhout J, Schreuder B, Wobbes T.** Limb salvage in musculoskeletal oncology. *Lancet Oncol* 2003; 4 (6): 343-50
1159. **Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P.** Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21 (14): 2636-44
1160. **Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH.** Auswertungen von 260 Behandlungen mit systemischer Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) von konventionell vorbehandelten und trotzdem in unbeherrschbarer Progredienz verbliebenen Krebs-Patienten mit Metastasen. Informationsmaterial im Eigenverlag, Version 05/94
1161. **Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH.** Indikationen und Kontraindikationen der sKMT. Informationsmaterial im Eigenverlag, Version 11/94
1162. **Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH.** Kurzfassung des Konzeptes der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie. Informationsmaterial im Eigenverlag, Version 11/93
1163. **Von Ardenne M.** Die Kombination der Schritte Hyperthermie, Hyperglykämie und Hyperoxie in den verschiedenen Varianten der Krebs-Mehrschritt-Therapie. Dresdener Vorstellungen zur Effizienzerhöhung bei der Bekämpfung des Krebses in seinen verschiedenen Entwicklungsstadien (Vortrag). 2.Dresdener Hyperthermie-Symposium 22.bis 24.Januar 1987
1164. **Von Ardenne M.** Die Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie als unverzichtbare Rahmenbehandlung zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) sowie der gegenwärtige Stand der sKMT. *Erfahrungsheilkunde (Heidelb)* 1994; 43 (8): 433-41
1165. **Von Ardenne M.** Syncarcinokolyse in Gestalt der Mehrschritt-Therapie (Vortrag). Internationales Symposium über Cancerologie 25.09.1965, Heidelberger Krebsforschungszentrum
1166. **Von Ardenne M.** Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie. Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis. Stuttgart: Hippokrates. 1997
1167. **Von Ardenne M, Rohner HU, Braun W, Buchholz W, Barth J, Schmoranzner H, Hartmann H, Kipping D, Ludwig R, Nitzschner H,**

- Standau H.** Beobachtungen und Messergebnisse bei der Durchführung der Doppelattacke des Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes an gesunden Menschen [Observations and results of a double-target experiment on the concept of multi-stage cancer therapy using healthy subjects]. Dtsch Gesundheitsw 1970; 25 (8): 333-46
1168. **Von Ardenne M.** Die Mehrfachnutzung der drei Hauptschritte der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie. [Multiple use of three main steps in systemic cancer multistep therapy]. Z Onkol 1997; 29 (2): 44-9
1169. **Von Ardenne M, Reitnauer PG.** Erythembildung als Folge der Zellschädigungs-Kettenreaktion mit Aufgiftung lysosomaler Enzyme beim niedrigen Haut-pH Erythemvermeidung bei Krebs-Mehrschritt-Therapie durch Hyperthermie mit Zweikammerwanne. [Erythema formation as a cause of cell damage chain reaction with poisoning of lysosomal enzymes in low skin pH-Erythema prevention by multiphased therapy by hyperthermy with a two chamber tub]. Z Naturforsch [B] 1970; 25 (8): 872-84
1170. **Von Ardenne M.** Principles and concept 1993 of the Systemic Cancer Multistep Therapy (sCMT). Extreme whole-body hyperthermia using the infrared-A technique IRATHERM 2000--selective thermosensitisation by hyperglycemia--circulatory back-up by adapted hyperoxemia. Strahlenther Onkol 1994; 170 (10): 581-9
1171. **Von Ardenne M.** Prinzipien und Konzept 1977 der Krebs-Mehrschritt-Therapie. Physiologische Grundlagen des neuen Timing. Selectotherm-Lokalhyperthermie. Selektive Verschiebung der Krebsgewebe-Blutgefäße [Principles and 1977 concept of cancer multistep therapy. Physiological fundamentals of the new timing. Selectotherm local hyperthermy (author's transl)]. Arch Geschwulstforsch 1978; 48 (6): 504-20
1172. **Von Ardenne M, Lippmann HG.** Über Maßnahmen zur Verträglichkeitserhöhung der Doppelattacke des Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes [Measures for improving tolerance of multi stage cancer therapy; the duplication of O2 partial pressure in inspiratory air effects a significant increase of heart-blood circulation-reserves in hyperthermia of fever with high temperature-time-dosage]. Dtsch Gesundheitsw 1970; 25 (36): 1685-92
1173. **Von Ardenne M, Kirsch R.** Zur Methodik der Hyperthermie, insbesondere bei der Krebs-Mehrschritt-Therapie [On the methodology of extreme hyperthermia, with special reference to multi-step cancer chemotherapy]. Dtsch Gesundheitsw 1965; 20 (43): 1935-40 und 1980-8
1174. **von der MH, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez RP, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF.** Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder

- cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (17): 3068-77
1175. **von Minckwitz G, Brunnert K, Costa SD, Dall P, Diel I, Fersis N, Friedrich M, Friedrichs K, Gerber B, Göhring UJ, Harbeck N, Hanf V, Nitz U, Schaller G, Scharl A, Schmutzler R, Simon WE, Thomssen C, Untch M.** Behandlung von lokoregionär rezidivierten und fermetastasierten Mammakarzinomen. *Frauenarzt* 2002; 43 (9): 1036-45
1176. **von Minckwitz G, Kaufmann M.** Das Mammakarzinom. Verlauf, Rezidiv und Rezidivtherapie. *Gynakologe* 2001; 34 (11): 1065-78
1177. **von Minckwitz G, Brunnert K, Costa SD, Friedrichs K, Jackisch C, Gerber B, Harbeck N, Junkermann H, Möbus V, Nitz U, Schaller G, Scharl A, Thomssen C, Untch M.** Primärbehandlung von Mammakarzinomen. Wissenschaftliche Grundlagen für die Leitlinie Mammakarzinom. *Frauenarzt* 2002; 43 (8): 920-31
1178. **Von Minckwitz G, Brunnert K, Costal SD, Dall P, Diel I, Fersis N, Friedrich M, Friedrich K, Gerber B, Göring UJ, Harbeck N, Hanf V, Nitz U, Schaller G, Scharl A, Schmutzler R, Simon WE, Thomssen C, Untch M.** Evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von lokoregionär rezidivierten und distant metastasierten Mammakarzinomen - Der Konsens der AGO-Organcommission 2002. [Evidence-based recommendations for treatment of locally relapsing and metastasized breast cancer - Consensus of the AGO-Organcommission 2002]. *Pravent Rehabil* 2002; 14 (2): 60-71
1179. **Vrouenraets BC, Klaase JM, van Geel AN, Eggermont AMM, van der Zee J.** Regional isolated limb perfusion in patients with malignant melanoma. *Onkologie* 1993; 16 (3): 163-9
1180. **Vrouenraets BC, Eggermont AMM, Hart AAM, Klaase JM, van Geel AN, Nieweg OE, Kroon BBR.** Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor-(alpha) versus toxicity after melphalan alone. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27 (4): 390-5
1181. **Vrouenraets BC, Hart GA, Eggermont AM, Klaase JM, van Geel BN, Nieweg OE, Kroon BB.** Relation between limb toxicity and treatment outcomes after isolated limb perfusion for recurrent melanoma. *J Am Coll Surg* 1999; 188 (5): 522-30
1182. **Vrouenraets BC, in't Veld GJ, Nieweg OE, van Slooten GW, van Dongen JA, Kroon BB.** Long-term functional morbidity after mild hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25 (5): 503-8
1183. **Wagner U, Blohmer JU, Lück HJ.** Medikamentöse Rezidivtherapie. *Gynakologe* 2001; 34 (11): 1020-3

1184. **Waldner M, Ubrig B, Roth S.** Screening und Nachsorge des Urothelkarzinoms: Welchen Stellenwert haben Tumormarker? *Urologe B* 1999; 39: 321-4
1185. **Walz MK, Peitgen K, Meyer-Schwickerath M, Hoederath A, Eigler FW.** Ergebnisse der operativen Behandlung von lokalen und lokoregionären Rektumkarzinomrezidiven--Eine Analyse von 54 Patienten. [Results of surgical treatment of local and locoregional recurrence of rectal carcinoma--an analysis of 54 patients]. *Zentralbl Chir* 1995; 120 (3): 236-42; discussion 243-4
1186. **Wang XY, Kazim L, Repasky EA, Subjectk JR.** Characterization of heat shock protein 110 and glucose-regulated protein 170 as cancer vaccines and the effect of fever-range hyperthermia on vaccine activity. *J Immunol* 2001; 166 (1): 490-7
1187. **Wasson JH, Cushman CC, Bruskewitz RC, Littenberg B, Mulley AG Jr, Wennberg JE.** A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. Prostate Disease Patient Outcome Research Team. *Arch Fam Med* 1993; 2 (5): 487-93
1188. **Waterman FM, Tupchong L, Nerlinger RE, Matthews J.** Blood flow in human tumors during local hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (6): 1255-62
1189. **Watson G.** Heat and the prostate. *Eur Urol* 1993; 23 (Suppl 1): 60-2
1190. **Weber A, Alken P, Otto HF, Wenz F, Wiesel M.** Die bösartigen Tumore der ableitenden Harnwege. Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Aufl. Tumorzentrum Heidelberg / Mannheim. 2000. [www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr16.htm](http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr16.htm), Zugriff am 20.02.2003
1191. **Wehner H, von Ardenne A, Kaltofen S.** Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (1): 19-30
1192. **Weigand-Köhler K, Kaiser G, Gallmeier WM.** Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie. *Munch Med Wochenschr* 1997; 139: 232-6
1193. **Weinreich DM, Alexander HR.** Transarterial perfusion of liver metastases. *Semin Oncol* 2002; 29 (2): 136-44
1194. **Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF.** Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003; 21 (14): 2719-25
1195. **Weller M, Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. 4. Aufl. Tübingen 2003. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>, Zugriff im November 2003

1196. **Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Krych, Baumert J, Lindner LH, Baur A, Hiddemann W, Issels RD.** Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002; 20 (14): 3156-64
1197. **Wendtner C.** Treatment of primary, recurrent or inadequately resected high-risk soft-tissue sarcomas (STS) of adults: results of a phase II pilot study (RHT-95) of neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia. *Eur J Cancer* 2001; 37 (13): 1609-16
1198. **Wessalowski R, Heek-Romanowski R, Issels RD, Jurgens HT, Gobel U.** Estimated number of children with cancer eligible for hyperthermia based on population- and treatment-related criteria. *Int J Hyperthermia* 1999; 15 (6): 455-66
1199. **Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, Pape H, Willers R, Engert J, Harms D, Gobel U.** An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. *Klin Padiatr* 2003; 215 (6): 303-9
1200. **Wessalowski R, Kruck H, Pape H, Kahn T, Willers R, Gobel U.** Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors: a phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors. *Cancer* 1998; 82 (4): 793-800
1201. **Wessalowski R.** Treatment results in children and adolescents with loco-regional recurrences of abdominal germ cell tumors (GCTs): a pilot-study with PEI chemotherapy and regional deep hyperthermia (RHT) in comparison to a matched cohort. *Klin Padiatr* 1997; 209 (4): 250-6
1202. **Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E, Jager D, Katschinski DM, Knuth A, Vorde S, V, Van Dijk JD, Finet J, Neumann A, Longo W, Bakhshandeh A, Tiggelaar CL, Gillis W, Bailey H, Peters SO, Robins HI.** A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group trial. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma. *Oncology* 2003; 64 (4): 312-21
1203. **Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML, NHS Centre for Reviews and Dissemination.** Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. **(Provisional record)**. *J Clin Oncol* 2000; 18 (6): 1220-9
1204. **White SK, Stephens AD, Sugarbaker PH.** Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy safety considerations. *AORN J* 1996; 63 (4): 716-24



1205. **Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E.** A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003; 42 (5-6): 567-81
1206. **Wiedemann GJ.** Stellungnahme zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) für das Sozialgericht Cottbus vom 06.09.1999.
1207. **Willnow U, Lindner H, Brock D, Wild L, Diestelhorst C, Greiner C, Eichstadt H.** Behandlung konventionell inkurabler Tumorerkrankungen im Kindesalter mit Ganzkörperhyperthermie und Chemotherapie. [Treatment of otherwise incurable tumor diseases in childhood using whole-body hyperthermia and chemotherapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114 (6): 208-13
1208. **Winn DM, Blot WJ, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Schoenberg JB, Fraumeni JF, Jr.** Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1991; 51 (11): 3044-7
1209. **Winter-Roach B, Hooper L, Kitchener H.** Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (4): 395-404
1210. **Witjes JA, Mungan NA, Debruyne FMJ.** Management of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy: An update. *Urology* 2000; 56 (1): 19-21
1211. **Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA.** Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001; 37 (8): 979-84
1212. **Witkamp AJ, de Bree E, van Goethem AR, Zoetmulder FAN.** Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27 (6): 365-74
1213. **Wulf J, Flentje M.** Strahlentherapie des Zervixkarzinoms. *Gynakologe* 1999; 32 (4): 291-305
1214. **Wurl P, Eichfeld U, Pauer HD, Glaser A, Rose U, Dralle H.** Technique and results of regional hyperthermic cytostatic arm perfusion for malignant melanoma. *Surg Today* 1997; 27 (8): 719-25
1215. **Wust P, Stahl H, Löffel J, Seebass M, Riess H, Felix R.** Clinical, physiological and anatomical determinants for radiofrequency hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1995; 11 (2): 151-67
1216. **Wust P, Gellermann J, Beier J, Wegner S, Tilly W, Troger J, Stalling D, Oswald H, Hege HC, Deuflhard P, Felix R.** Evaluation of

- segmentation algorithms for generation of patient models in radiofrequency hyperthermia. *Phys Med Biol* 1998; 43 (11): 3295-307
1217. **Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM.** Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3 (8): 487-97
1218. **Wust P, Gellermann J, Rau B, Löffel J, Speidel A, Stahl H, Riess H, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM.** Hyperthermia in the multimodal therapy of advanced rectal carcinomas. *Recent Results Cancer Res* 1996; 142: 281-309
1219. **Wust P, Molls M.** Hyperthermie in Kombination mit Radiotherapie und/oder Chemotherapie. In: **Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K.** Kompendium Internistische Onkologie. Berlin: Springer. 1999, S. 536-540.
1220. **Wust P, Stahl H, Dieckmann K, Scheller S, Löffel J, Riess H, Bier J, Jahnke V, Felix R.** Local hyperthermia of N2/N3 cervical lymph node metastases: correlation of technical/thermal parameters and response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (3): 635-46
1221. **Wust P, Rau B, Gellermann J, Pegios W, Löffel J, Riess H, Felix R, Schlag PM.** Radiochemotherapy and hyperthermia in the treatment of rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 1998; 146: 175-91
1222. **Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S, Schlag P, Budach V, Felix R.** Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1129-37
1223. **Wust P, Nadobny J, Felix R, Deuflhard P, Louis A, John W .** Strategies for optimized application of annular-phased-array systems in clinical hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (1): 157-73
1224. **Wust P.** Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRATHERM-2000. *Int J Hyperthermia* 2000; 16 (4): 325-39
1225. **Wust P, Hegewisch-Becker S, Issels R.** Hyperthermie - Aktueller Stand und therapeutische Ergebnisse. [Hyperthermia: Current status and therapeutic results]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 (39): 2023-9
1226. **Yamada S, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Kakuto Y, Hoshi A, Sakamoto K, Kimura Y, Kobari M.** Intraoperative radiation therapy combined with hyperthermia against pancreatic carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 1992; 166 (3): 395-401
1227. **Yamada S, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Sakamoto K.** Low-dose-rate teletherapy combined with hyperthermia as a boost therapy. *Nippon*

- Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi [Nippon Acta Radiologica] 1990; 50 (12): 1566-71
1228. **Yamaguchi A, Tsukioka Y, Fushida S, Kurosaka Y, Kanno M, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I.** Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (10): 964-8
1229. **Yang HD.** Study of relationship between local and systemic temperature during radiofrequency hyperthermia for cancer of cervix. *Chin J Clin Oncol* 1994; 21 (2): 98-100
1230. **Yellin A, Simansky D, Paley M, Friedman H, Teperberg M, Refaely Y.** Surgery and hyperthermic pleural perfusion--a new approach for malignancies with pleural involvement. *Harefuah* 2002; 141 (4): 335-9, 411
1231. **Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, Wilentz RE, Sohn TA, Kern SE, Iacobuzio-Donahue CA, Maitra A, Goggins M, Canto MI, Abrams RA, Laheru D, Jaffee EM, Hidalgo M, Yeo CJ.** Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2002; 26 (4): 176-275
1232. **Yerushalmi A, Shani A, Fishelovitz Y, Arielly J, Singer D, Levy E, Katsnelson R, Rakowsky E, Stein JA.** Local microwave hyperthermia in the treatment of carcinoma of the prostate. *Oncology* 1986; 43 (5): 299-305
1233. **Yokote H.** Stereotactic hyperthermia for brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54-55: 506-13
1234. **Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Fujita H, Bando E, Nishimura G, Miwa K, Endou Y, Tanaka M, Sasaki T.** A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 (25): 601-9
1235. **Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, Falla R, Sawa T, Katayama K, Tsugawa K, Fushida S, Miyazaki I, Tanaka M, Endou Y, Sasaki T.** Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996; 119 (4): 437-44
1236. **Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Takegawa S, Kamata T, Katayama K, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki I.** Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 1991; 15 (4): 530-5; discussion 535-6
1237. **Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, Sugiyama K, Kawamura T, Kinoshita K, Endou Y, Sasaki T.** Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: Final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (42): 1776-82

1238. **Yonemura Y, Fujimura T, Takekawa S, Ohoyama S, Kimura H, Kamata T, Katayama K, Matsuki N, Sawa T, Sakuma H.** Treatment of gastric cancer patients with peritoneal metastasis by continuous hyperthermic peritoneal infusion with mitomycin C and cisplatin. *Gan To Kagaku Ryoho, Cancer & Chemotherapy* 1991; 18 (2): 271-6
1239. **Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, Kawamura T, Takahashi S, Endou Y, Sasaki T.** Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 635-48
1240. **Yoshioka Y, Ichikawa D, Iizuka R, Hagiwara A, Sawai K, Yamaguchi T, Takahashi T.** [Clinico-pathological studies on three preoperative combined treatments for rectal cancer]. [Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22 (11): 1551-4
1241. **You QS, Wang RZ, Suen GQ, Yan FC, Gao YJ, Cui SR, Zhao JH, Zhao TZ, Ding L.** Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients. *Int J Hyperthermia* 1993; 9 (1): 19-24
1242. **Yumoto Y.** Trans-catheter hepatic arterial injection of lipiodol soluble anti-cancer agent SMANCS and ADR suspension in lipiodol combined with arterial embolization and local hyperthermia for treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (1): 7-17
1243. **Zanon C, Clara R, Bortolini M, Malossi A, Moscato R, Celoria P, De Andrea M, Rizzo M, Chiappino I, Grazia Sciuto M, Mussa A.** Chemohyperthermia for advanced abdominal malignancies: A new procedure with closed abdomen and previously performed anastomosis. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (5): 456-64
1244. **Zhao BD, Zheng DW, Wang XX, Xu HY.** [The effect of high frequency diathermy in combined treatment for bladder cancer (analysis of 66 cases)]. *Chin J Phys Ther* 1982; 5 (4): 206-8
1245. **Zhou QJ, Fang QF, Qiu YH, Ma SL.** Clinical study of cisplatin injected into thoracic cavity combined with hyperthermotherapy in the treatment of pleural effusion from malignant neoplasms. *J Clin Oncol* 2000; 5 (2): 114-5
1246. **Zimmer U.** Intraperitoneale Perfusions-Hyperthermie (IHPC). [Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy (IHPC)]. *Biol Med* 2003; 32 (4): 175
1247. **Ziske C, Sauerbruch T.** Ist eine Ganzkörper-Hyperthermie plus Chemotherapie beim Pankreaskarzinom sinnvoll? [Is total body hyperthermia plus chemotherapy useful in pancreas carcinoma?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127 (31-32): 1660
1248. **Zoetmulder FA, van der Vange N, Witkamp AJ, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH.** Hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij

- patienten met pseudomyxoma peritonei of peritoneummetastasen van colorectaal carcinoom; gunstige eerste ervaringen in het Nederlands Kanker Instituut. [Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with pseudomyxoma peritonei or peritoneal metastases of colorectal carcinoma; positive first experiences in the Netherlands Cancer Institute]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999; 143 (37): 1863-8
1249. **Zorlu CG, Seker Ari PE.** Hyperthermia in gynecologic cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24 (3-4): 282-6
1250. **zum Winkel K, Frey M, Fritz P, Hover KH, Kimmig B, Korbling M, Kuttig H, Mende U, Rieden K, Sturm V.** Perspectives of radiotherapy. *Arzneimittelforschung* 1987; 37 (2A): 263-72
1251. **Zwischenberger JB, Vertrees RA, Woodson LC, Bedell EA, Alpard SK, McQuitty CK, Chernin JM.** Percutaneous venovenous perfusion-induced systemic hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72 (1): 234-42
1252. **Zwischenberger JB, Vertrees RA.** Pleural perfusion thermo-chemotherapy under VATS: A new less invasive modality for advanced lung cancer with pleural spread: Invited commentary. *Ann Thorac Surg* 2004; 77 (3): 1021-2

### 10.3 Eingegangene Stellungnahmen zur Hyperthermie

Nr	Institution	Datum der Stellungnahme
1.	LMU, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern, Prof. Dr. R. Issels	19.12.2001
2.	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH), Prof. Dr. P. Wust	07.10.2002
3.	Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Wolfgang Neumann, GF der Deutschen Krebsgesellschaft Fr. Dr. Birthe Schmitt-Thomas, Koordination ISTO	13.12.2001
4.	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC), Dr. med. Georg Holfelder	06.12.2001
5.	Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V., Dr. Gernot Bauer	18.01.2002

## 10.4 Übersicht der recherchierten Indikationen für Hyperthermie

<b>Augenerkrankungen</b>	Pericardial effusion	Obstructive supraglottic carcinoma
Cataract	Pericarditis	Oropharynx cancer
Cornea	Peripheral arteries, recanalization	Ovarian cancer
Eye diseases	Reperfusion injury	Pancreatic carcinoma
Eye Injuries	Restenosis, cardiovascular	Pelvic malignancies
Glaucoma	Stent implantation	Penile cancer
Macular degeneration	Tachycardia	Peritoneal carcinomatosis
Ophthalmologic surgical procedures	Thrombolysis	Pleural mesothelioma, malignant
Retinal diseases	Vascular diseases	Polycystic ovary syndrome
Retinal neovascularization	Vascular surgery	Prostate carcinoma
<b>Chirurgie</b>	Venous insufficiency	Radiation cystitis, chronic
Ambulatory Surgical Procedures	<b>HNO-Erkrankungen</b>	Retinoblastoma
Arthroplasty	Nasal obstruction	Skin tumors
Breast implantation, Contracture	Nonallergic rhinitis	Soft tissue tumors
Cholecystectomy, laparoscopic	Otitis Media	Squamous cell carcinoma
Cutaneous surgery	Sleep apnea syndromes	Stomach carcinoma
Hysterectomy	Snoring	Superficial tumors
Implants, removal	Turbinates, inferior	Uveal melanoma
Laparotomy	<b>Intensiv-/Palliativmedizin</b>	Vulvar and vaginal tumors
Lipectomy	Critically ill	Xerostomia
Neurosurgical procedures	<b>Magen-/Darmerkrankungen</b>	<b>Orthopädie</b>
Rhytidoplasty	Abdomen, Acute	Arthroscopy
Surgery, plastic	Adenoidectomy	Athletic Injuries
Sympathectomy	Adenoids	Fracture healing
Tonsillectomy	Duodenal obstruction	Muscle damage, exercise-induced
Vitrectomy	Esophagitis	Orthopedics
<b>Erkrankungen der Lung</b>	Fissure in Ano	Sprains and strains
Bronchitis	Hemorrhage, gastrointestinal	Tendinitis
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Hemorrhoids	Tendon injuries
AIDS	Mastitis	Tennis elbow
<b>Erkrankungen des rheum. Formenkreises</b>	<b>Neurologische Erkrankungen</b>	<b>Sonstiges</b>
Arthropathy, neurogenic	Brain diseases	Frostbite
Musculoskeletal diseases	Brain injuries, traumatic	Lithothripsy
Osteoarthritis	Carpal tunnel syndrome	Tuberculosis
Rheumatoid arthritis	Nerve regeneration	<b>Schmerzen</b>
Soft tissue injuries	<b>Nierenerkrankungen</b>	Abdominal pain, acute
<b>Erkrankungen von Leber und Pankreas</b>	Kidney calculi	Low back pain
Echinococcosis, liver	<b>Onkologische Erkrankungen</b>	Neck pain
Pancreatitis	Adenomas	Pain
<b>Gelenkerkrankungen</b>	Astrocytomas, malignant	Perineal pain
Ankle Injuries	Bladder tumor	<b>Übergewicht</b>
Hip prosthesis	Blood diseases, malignant	Adipositas
Intervertebral disk displacement	Brain tumor	Obesity
Joint diseases	Breast cancer	<b>Urologische Erkrankungen</b>
Wrist injuries	Central nervous system tumors	Bladder calculi
<b>Gynäkologische Erkrankungen</b>	Cervical dysplasia	Bladder neck obstruction
Cesarian delivery	Cervical intraepithelial neoplasia	Enuresis nocturna
Dysmenorrhoea	Choroidal hemangioma	Prostatic hyperplasia
Dyspareunia	Choroidal melanoma	Prostatectomy
Menorrhagia	Colorectal cancer	Prostatitis
Utrine diseases	Esophagial carcinoma	Transurethral resection, prostate
Utrine hemorrhage	Ewing tumors	Urethral calculi

**Hauterkrankungen**

Acne  
 Chromomycosis  
 Condylomata acuminata  
 Decubitus ulcer  
 Leg ulcer  
 Pigmentation disorders  
 Skin diseases  
 Skin transplantation  
 Ulcus cruris

**Herz-/Kreislaufkrankungen**

Arrhythmia  
 Arteriosclerosis  
 Blood coagulation  
 Blood vessel implants  
 Cardiovascular diseases  
 Coronary artery bypass  
 Heart failure, chronic  
 Ischemic reperfusion injury  
 Lymphedema  
 Neovascularization, choroidal

Gastric cancer  
 Germ cell tumors  
 Glioblastoma  
 Gliomas, malignant  
 Head and neck tumors  
 Hepatocellular carcinoma  
 Hodgkin's disease, recurrent  
 Intraabdominal cancer  
 Intraepithelial neoplasia  
 Large intestine carcinoma  
 Laryngeal cancer  
 Leucemia  
 Limb osteogenic sarcoma  
 Liver tumor  
 Melanoma, malignant  
 Mesothelioma of the pleura, malignant  
 Mouth carcinoma  
 Murine sarcomas  
 Musculoskeletal sarcomas  
 Nasal basal cell carcinomas  
 Non-Hodgkin's lymphomas

Urethritis  
 Urinary incontinence  
 Urinary retention  
 Urinary tract symptoms  
 Urination disorders

**Wundheilungsstörungen**

Surgical wound infection  
 Wounds, purulent  
 Wound healing  
 Wound infection

**Zahnmedizin**

Dental cavity preparation  
 Dental plaque  
 Periodontal Diseases  
 Periodontitis  
 Root caries  
 Root planing  
 Tooth abnormalities



## 10.5 Übersicht der technischen Varianten zur Hyperthermie

	Ganzkörper-HT	Regionale Tiefen-HT	Oberflächen-HT	HT in Komb. mit Radiatio u./o. Chemo	HT bei SMK nach v. Ardenne	Thermoablationsverfahren	Thermische Behandlung der BPH	"Gene Targeting"	Xerostomie
Ablative laser photocoagulation						X			
Chemohyperthermia		X		X					
Combined heat and radiation		X		X					
Combined hyperthermia		X		X					
Combined laser hyperthermia-photodynamic therapy						X			
Combined radiomodification		X		X					
Combined thermochemotherapy		X		X					
Continuous hyperthermic peritoneal infusion		X		X					
Continuous hyperthermic peritoneal perfusion		X		X					
Deep regional hyperthermia		X							
Diathermic therapy						X			
Diathermocoagulation						X			
Diathermy						X			
Diathermy excision						X			
Electrocautery						X			
Electrocoagulation						X			

Electrocoagulation diathermy						X			
Electromagnetically induced hyperthermia	X	X	X						
Electrosurgical excision						X			
Endodiathermy						X			
External regional hyperthermia		X							
Focused extracorporeal pyrotherapy		X							
HCC-radiofrequency ablation						X			
Heat treatment	X	X	X	X			X		
Heat-directed gene targeting								X	
Heated intraperitoneal chemotherapy		X		X					
Hepatic vascular isolation and perfusion		X		X					
High-intensity focused ultrasound (HIFU)		X					X		
Hyperthermia	X	X	X	X			X		
Hyperthermic antitlastic perfusion		X		X					
Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion		X		X					
Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC)		X		X					
Hyperthermic isolated hepatic perfusion (IHP)		X							
Hyperthermic isolated limb perfusion		X		X					
Hyperthermic potentiation				X					
Hyperthermic supersaturated humidification									X
Hyperthermic treatment	X	X	X	X			X		
Hyperthermo-chemo-radiotherapy		X		X					

Hyperthermochemotherapy		X		X					
Hyperthermo-radiochemotherapy		X		X					
Hyperthermotherapie	X	X	X	X		X			
Interstitial hyperthermia		X				X			
Interstitial laser hyperthermia		X				X			
Interstitial radiofrequency thermal tumor ablation						X			
Interstitial thermoradiotherapy		X		X		(X)			
Interstitial thermoseeds		X							
Intraoperative hyperthermia-chemotherapy		X		X					
Intraperitoneal chemohyperthermia		X		X					
Intraperitoneal chemohyperthermia		X		X					
Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy		X		X					
Intraperitoneal hyperthermic perfusion		X		X					
Isolated hepatic perfusion		X							
Isolated hepatic perfusion (IHP)		X							
Isolated hyperthermic antiblastic perfusion		X		X					
Isolated hyperthermic perfusion		X							
Isolated limb perfusion		X							
Isolated liver perfusion		X							
Laser excision						X			
Laser vaporisation						X			
Laser-induced thermotherapy						X			

Laserinduzierte Thermotherapie						X			
LITT						X			
Local hyperthermia		X	X						
Lokale Hyperthermie		X	X						
Loop excision						X			
Low-flow extracorporeal perfusion hyperthermia		X		X					
Low-voltage diathermy loop						X			
Microwave thermoradiotherapy		X	X						
Microwave thermotherapy		X	X						
Microwave treatment		X	X						
Mild hyperthermia		X	X						
Percutaneous laser hyperthermia		X	X			X			
Percutaneous radiofrequency ablation						X			
Percutaneous radiofrequency coagulation therapy						X			
Percutaneous radiofrequency thermal ablation						X			
Preoperative hyperthermo-chemoradiotherapy		X		X					
Radiation-modifying agents				X					
Radiative electromagnetic hyperthermia	X	X	X						
Radiofrequency heat-treatment	X	X	X						
Radiofrequency interstitial hyperthermia		X	X						
Radiofrequency thermal ablation (RFTA)						X			
Radiofrequency thermoablation						X			

Radiological hyperthermia		X		X					
Regional hyperthermia		X							
Regionale Hyperthermie		X							
Regionale zytostatische Extremitätenperfusion		X		X					
Superficial microwave-induced hyperthermia			X						
Surgical limb perfusion		X		X					
Systemic hyperthermia	X			X					
Thermal coagulation						X			
Thermochemotherapy		X		X					
Thermoradiation therapy		X		X					
Thermoradiotherapy		X		X					
Thermotherapy		X	X			X			
Transpupillary thermotherapy						X			
Transurethral hot-water balloon thermoablation						X			
Transurethral microwave thermotherapy (TUMT)							X		
UHF-hyperthermia	X	X	X						
Ultrasonically induced hyperthermia		X					X		
Ultrasound therapy							X		
Whole-body electromagnetic hyperthermia	X			X					
Whole-body hyperthermia	X			X					

## 10.6 Übersicht der beratenen Indikationen zur Hyperthermie

- Bronchialkarzinom
- Cholangiozelluläres Karzinom
- Keimzelltumoren
- Kolonkarzinom
- Magenkarzinom
- Maligne Beckentumoren
- Maligne Blasentumoren
- Maligne hirneigene Tumoren
- Maligne knocheneigene Tumoren
- Maligne Kopf-Hals-Tumoren
- Maligne Lebertumoren/-metastasen
- Maligne Ovarialtumoren
- Maligne Pankreastumoren
- Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)
- Mammakarzinom
- Pleuramesotheliom
- Prostatakarzinom
- Rektumkarzinom
- Weichteilsarkome
- Zervixkarzinom des Uterus

## 10.7 Standardisierte Auswertungsbögen

### a) Detaillierte Einzelauswertungen

Quelle	
Studientyp nach Durchsicht	
Evidenz-einstufung gem. BUB-Richtlinien	
Fragestellung / Indikation	
Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	
Prüfintervention	
Intervention in der Vergleichsgruppe	
Prüfplan	
Interventions- und Beobachtungsdauer	
Zielkriterien (primär, sekundär)	
Auswertung / statistische Analyse	
Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	
Fazit der Autoren	
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	

**b) Kurzauswertung**

Autoren und Quelle:
Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:
Ergebnisse:
Schlussfolgerung und Bewertung:



## 10.8 Bronchialkarzinom

### 10.8.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Bronchialkarzinom

1. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. American Society of Clinical Oncology. 1997 May (revised 2004).  
[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=4547&nbr=3361&string=Guideline+AND+2004](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=4547&nbr=3361&string=Guideline+AND+2004) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
2. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** The Role of Thoracic Radiotherapy as an Adjunct to Standard Chemotherapy in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. 2003.  
[http://www.cancercare.on.ca/pdf/full7\\_13\\_3.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full7_13_3.pdf) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
3. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Unresected Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. 2003.  
[http://www.cancercare.on.ca/pdf/full7\\_3.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full7_3.pdf) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
4. **Centre for Reviews & Dissemination (CRD).** Improving Outcomes in Lung Cancer. York: CRD. 1998  
**Kommentar:** Leitlinie
5. **Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS.** Lung cancer. Special treatment issues. Chest 2003; 123 (1 Suppl) : 244S-58S  
**Kommentar:** Leitlinie
6. **Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom. Stand 1998. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/chtho003.htm> ), Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
7. **Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Kurzgefaßte Leitlinie für Allgemeinärzte: Lungenkarzinom. Stand 1998. AWMf online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/all-luka.htm> ), Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
8. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Kleinzellig bronchuscarcinom - Small Cell Bronchial Carcinoma - Regional Consensus Guideline (IKO). S. i-7, Beilage (5S.).  
[http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=125](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=125) , Zugriff

am 03.06.2004

**Kommentar:** Leitlinie

9. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Nite kleinzellig bronchuscarcinom - Non Small Cell Bronchial Carcinoma - Regional Consensus Guideline (IKL). S. i-7, Beilage 15 S. [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=55](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=55) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
10. **Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Abe M, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M.** Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (3): 403-10  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
11. **Hiraoka M, Masunaga S, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Akuta K, Li YP, Takahashi M, Abe M.** Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (5): 1009-14  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
12. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Bronchialkarzinom. 2. Auflage 1999, bestätigt 2001. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>, Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
13. **Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT.** Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl) : 221S-5S  
**Kommentar:** Leitlinie
14. **Takehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S.** Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (4): 719-40  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung;
15. **Kang M, Zhou L, Lin P.** Treatment of pleural effusion caused by lung carcinoma with circular intrapleural hyperthermic perfusion and its mechanism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001; 81 (19): 1176-9  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
16. **Karasawa K.** Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30 (5): 1171-7  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
17. **Katschinski DM, Wiedemann GJ, Mentzel M, Mulkerin DL, Touhidi R, Robins HI.** Optimization of chemotherapy administration for clinical 41.8

- degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett* 1997; 115 (2): 195-9  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
18. **Kim TE, Murren JR.** Therapy for stage IIIB and stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23 (1): 209-24  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
19. **Kleef R.** Moderate hyperthermic therapy in oncology. *Biol Med* 2002; 31 (3): 124-31  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
20. **Kraybill WG, Olenki T, Evans SS, Ostberg JR, O'Leary KA, Gibbs JF, Repasky EA.** A phase I study of fever-range whole body hyperthermia (FR-WBH) in patients with advanced solid tumours: correlation with mouse models. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (3): 253-66  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
21. **National Cancer Institute.** Non-Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 15. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
22. **National Cancer Institute.** Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 29. September 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional/> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
23. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).** Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules. [Non Small Lung Cancer].  
[http://www.fnclcc.fr/fr/sor/professionnel/detail\\_fiche.php?id\\_fiche\\_synthese=10](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/professionnel/detail_fiche.php?id_fiche_synthese=10) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
24. **Rizzo S.** Survival of chemo-radiotherapy-treated and thermotherapy-treated patients with unresectable lung cancer. *Oncol Rep* 1998; 5 (3): 667-71  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
25. **Sakao S, Takiguchi Y, Nemoto K, Tatsumi K, Tanabe N, Kurosu K, Ooiwa T, Shirasawa H, Kuriyama T.** Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2002; 7 (6): 343-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
26. **Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Nakayama Y, Kurosaki H, Nasu S, Ishikawa H, Saitoh JI, Akimoto T, Niibe H.** Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-

small cell lung cancer with direct bony invasion. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (5): 472-83

**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung

27. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of Lung Cancer. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign23.pdf> , Zugriff am 03.06.2004

**Kommentar:** Leitlinie

28. **Shigemura N, Akashi A, Ohta M, Matsuda H.** Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleuropneumonectomy for lung cancer with advanced pleural spread: A pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2 (4): 671-5

**Kommentar:** s. Kurzbewertung

29. **Smythe WR, Mansfield PF.** Hyperthermia: has its time come? *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (3): 210-2

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

30. **Takeshita N, Tanaka Y, Matsuda T.** Evaluation of CT images, tumour response and prognosis after thermoradiotherapy for deep-seated tumours. *Int J Hyperthermia* 1993; 9 (1): 1-17

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

31. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1173-84

**Kommentar:** Hintergrundinformation

32. **Vernon C.** Hyperthermia in cancer growth regulation. *Biotherapy* 1992; 4 (4): 307-15

**Kommentar:** narrativer Review

33. **Zwischenberger JB, Vertrees RA, Woodson LC, Bedell EA, Alpard SK, McQuitty CK, Chernin JM.** Percutaneous venovenous perfusion-induced systemic hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72 (1): 234-42

**Kommentar:** s. Kurzbewertung

34. **Zwischenberger JB, Vertrees RA.** Pleural perfusion thermo-chemotherapy under VATS: A new less invasive modality for advanced lung cancer with pleural spread: Invited commentary. *Ann Thorac Surg* 2004; 77 (3): 1021-2

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

#### 10.8.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren beim Bronchialkarzinom

<b>Quelle</b>	<b>Karasawa K.</b> Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 1994; 30 (5): 1171-7. - Keine Auftraggeber genannt, - Studienauswertung und Publikationserstellung durch die Autoren selbst. - Hyperthermiegerät: Theratron Rf8, Yamamoto Vinyta co. Ltd., Osaka, Japan
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit nicht randomisierter Kontrollgruppe
<b>Evidenzeinstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	Formale Evidenzklasse IIc
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Verbesserung der Behandlungsergebnisse beim lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) durch zusätzliche Hyperthermie-Anwendung
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	HTRT-Gruppe: 19 Patienten mit NSCLC im Stadium III wurden zwischen 1985 und 1990 eingeschlossen; 18 primär inoperabel: 10 im Stadium IIIA, 9 im Stadium IIIB. ECOG Performance-Status 0-3; vorzugsweise Patienten mit Infiltration der Thoraxwand zur Durchführung einer direkten Thermometrie und solche mit knotigen Tumoren, die mit Strahlentherapie allein nicht heilbar schienen. RT-Gruppe: „Historische“ Kontrollen (ebenfalls zwischen 1985-1990!): 30 Pat. im Tumorstadium III, primär inoperabel, mit mindestens 50 Gy bestrahlt, und solche, die man nach Strahlentherapie als operabel betrachtete (4 Tumore = 13% wurden resektabel). Die Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich Alter, Geschlecht, Tumorstadium, histologischem Tumortyp, mittlerem Tumordurchmesser. Das Tumolvolumen war in der Bestrahlungsgruppe kleiner als in der Prüfgruppe ( $p < 0,07$ ).
<b>Prüfintervention</b>	Die kapazitive Radiofrequenz-Hyperthermie (8 MHz) erfolgte 2x wöchentlich binnen 15 min nach Bestrahlung bis zur maximal verträglichen Dosis (452-971 Watt, im Mittel $670 \pm 145$ ), Dauer 45-60min; 3-8 Behandlungen (im Mittel 6,7) bzw. 5-16 (8,0) bei präoperativer bzw. definitiver Behandlung.  Konventionell fraktionierte Strahlentherapie, 5x wöchentlich 2 Gy. Gesamtdosis der definitiv behandelten Pat. 42-80 Gy (durchschnittlich 62,9 Gy) und 38-47 Gy (im Mittel 40,6 Gy) bei präoperativer Bestrahlung. Initial wurden 40 Gy verabreicht und dann die Resektabilität geprüft. Die Operation erfolgte ggf. 2-4 Wochen später. Bei Inoperabilität Boosts bis zu 20 Gy. 7/9 präop. und 6/10 definitiv behandelten Fällen wurden so behandelt.
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie wie oben beschrieben. Keine Differenz der Strahlendosis zwischen den beiden Gruppen 4 Pat. konnten operiert werden.
<b>Prüfplan</b>	Monozentrische Studie.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Dauer der Intervention: bis zu 8 Wochen (max. 8x2 Hyperthermiebehandlungen) Dauer der Nachbeobachtung 3 Jahre
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Lokales Ansprechen. Zusammenhang zwischen Temperaturparametern und Ansprechen.
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Chi-Quadrat-Test, T-Tests, Kaplan-Meier-Verfahren, log-rank-Test

<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	HTRT vs. RT: - primäres lokales Ansprechen: CR 5 vs. 0, PR 13 vs. 21, NC 1 vs. 9; CR-Rate 26 vs. 0% (p < 0,005), Ansprechrate 95% vs. 70% (p<0,05). - lokal rezidivfreies Überleben nach 1 Jahr 73% vs. 42%, nach 3 Jahren: 73 vs. 20% (p<0,01) - 1-Jahres-Überlebensraten 56% vs. 30%, 3-Jahres-Überlebensraten: 37% vs. 6,7% (p<0,01) Mediane Überlebenszeiten 17 vs. 9 Monate - Sterberate infolge unkontrollierbarem Primärtumor: 21% vs. 53% (p<0,03). - Schmerzlinderung: 8/8 vs. 7/8 Pat. - Therapieversagen: lokal 3 vs. 12, lokal und Metastasen 1 vs. 6, nur Fernmetastasen je 5 - Komplikationen: 21 vs. 23%, Pneumonitis 3 vs. 7; in der HTRT-Gruppe 1 Lungenabszeß. - Todesursachen: lokale Tumorprogression 4 vs. 16, Fernmetastasen 5 vs. 7, Komplikationen 2 vs. 5, andere Ursachen je 2. Tod inf. des Tumorleidens 47 vs. 77% (p<0,05)
<b>Fazit der Autoren</b>	Trotz der relativ kleinen Fallzahl scheint die Thermoradiotherapie lokal fortgeschrittener nicht- kleinzelliger Bronchialkarzinome sehr vielversprechend hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle. Da dies das entscheidende Kriterium für die Behandlung des NSCLC ist, könnte dadurch die langfristige Überlebensrate gesteigert werden. Optimale Dosis, Fraktionierung, Anzahl der Behandlungen etc. müssen in einer randomisierten Phase III-Studie geprüft werden.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Die Ergebnisse dieser Studie mit „historischen“ Kontrollen, d.h. von Patienten die während des gleichen Zeitraumes an dem Zentrum Strahlentherapie ohne Hyperthermie erhalten haben, ermöglichen keine sichere Aussage über den langfristigen Nutzen einer Hyperthermiebehandlung zusätzlich zur Radiatio.

<b>Quelle</b>	<b>Rizzo S.</b> Survival of chemo-radiotherapy-treated and thermotherapy-treated patients with unresectable lung cancer. Oncol Rep 1998; 5 (3): 667-71. - kein Auftraggeber genannt - Studienauswertung und Publikationsvorbereitung durch die Autoren selbst - Technik und Apparat von LeVeen
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
<b>Evidenzeinstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	IIa
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit einer regionalen Hyperthermieanwendung im Vergleich zu Chemotherapie mit/ohne Strahlentherapie beim nicht operablen Bronchialkarzinom

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Zwischen 1/1992 und 12/1995 wurden in 2 Tageskliniken insges. 115 konsekutive Patienten mit Bronchialkarzinom behandelt. 103 wurden für die Studie ausgewählt. Kriterium war ein Überleben von mindestens 2 Monaten während eines Follow-up von 24 Monaten zwischen 1/1994 und 12/1995. Gruppe A: 63 Patienten (Vergleichsintervention) mit Erstdiagnose eines primären Lungenkarzinoms; nur 1 Pat. war vorbehandelt. Gruppe B: 40 Patienten (Prüfintervention), die Hälfte war vorbehandelt. Bei allen Pat. war die Diagnose klinisch, radiologisch und histologisch gesichert. Histologisch wurde zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem BC unterschieden: NSCLC 73% Gruppe A vs. 90% Gruppe B, Stadien III und IV: Gruppe A 49 bzw. 48%, Gruppe B 33 bzw. 62%.
<b>Prüfintervention</b>	Gruppe B: Radiofrequenz-Thermotherapie, keine näheren Angaben – weder zur Zieltemperatur, Dauer der Einzelbehandlung noch zur Zahl der Hyperthermiebehandlungen und deren Intervallen. Keine Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie.
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Gruppe A: Konventionelle Chemotherapie mit/ohne zusätzliche Strahlentherapie. Die Pat. erhielten mehrere Zyklen Chemotherapie in verschiedenen Kombinationen (Cisplatin, Vinorelbine, Etoposid); ein Drittel erhielt zusätzlich Strahlentherapie. Konkrete Angaben zu den Therapien (Dosis, Kombinationen, Zahl der Zyklen etc.) fehlen.
<b>Prüfplan</b>	Patienten aus 2 Zentren: - Division of Pneumology, Policlinico S. Matteo, Pavia - Service of Oncology and Thermotherapy, Casa di Cura Città di Pavia, Pavia  Zwei parallele Behandlungsarme. Keine Randomisation, keine Fallzahlplanung
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Dauer der Intervention: keine Angaben Dauer der Nachbeobachtung: 24 Monate
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Mediane Überlebenszeiten; Überleben n. 24 Monaten differenziert nach Tumorstadium, ECOG-Performance-Status, histologischem Typ und vorangegangener Therapie. Keine sekundären Zielkriterien angegeben. Keine Verblindung.
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	X <sup>2</sup> -Quadrat-Test, Student's t-Test, ANOVA, Kaplan-Meier, log-rank-Test. Keine Angaben zu Drop-outs. Offensichtlich Auswertung aller eingeschlossenen Pat.
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	Mediane Überlebenszeiten nach 24 Monaten:  Gruppe A vs. B: 10 vs. 12 Monate (n.s.). Kein Unterschied der 2-Jahresüberlebenskurven. In Gruppe B medianes Überleben im Stadium IV und beim NSCLC signifikant länger mit 13,2 vs. 8,4 bzw. 13,4 vs. 9,6 Monaten (je p>0,005).  In Gruppe B verstarben signifikant mehr Pat. (p <0,05), die Zahl der „endgültig Überlebenden“ sei jedoch hoch gewesen (5 vs. 0%).
<b>Fazit der Autoren</b>	Nach einem 2-Jahres-Follow-up erzielten Chemo-/Chemoradiotherapie und Radiofrequenz-Thermotherapie ein ähnliches Gesamtüberleben, aber die RFT erzielte bessere Ergebnisse im Stadium IV und bei Patienten mit NSCLC).
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Die Publikation weist schwere Mängel auf: Die Wertigkeit der Prüf- und Kontrollintervention(en) kann mangels konkreter Angaben in keiner Weise beurteilt werden. Bereits bei der Patientenrekrutierung in zwei Zentren ist von einem Bias auszugehen. Zuverlässige Aussagen zur Wirksamkeit der Hyperthermie sind nicht möglich.

<b>Quelle</b>	<p><b>Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Nakayama Y, Kurosaki H, Nasu S, Ishikawa H, Saitoh JI, Akimoto T, Niibe H.</b> Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. Int J Hyperthermia 2002; 18 (5): 472-83.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kein Auftraggeber benannt</li> <li>- Studienauswertung und Vorbereitung der Publikation durch die Autoren selbst</li> <li>- Hyperthermiegeräte: Thermox 1000, Omron Co, Ltd., Thermotro-Rf8, Yamamoto Vinita Co. Ltd., Japan</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit historischen Kontrollen
<b>Evidenzstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	Formal Evidenzklasse IIc
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit einer lokalen Hyperthermie zusätzlich zu externer Strahlentherapie bei primärem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom mit Infiltration des knöchernen Thorax.
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Zwischen 1995-1999 wurden 13 konsekutive Patienten mit primärem NSCLC, das die knöchernen Thoraxwand infiltrierte, mit externer Strahlentherapie in Kombination mit Hyperthermie behandelt. Zum Vergleich wurde der Effekt einer alleinigen Strahlentherapie bei 13 Patienten ohne Fernmetastasen als historischen Kontrollen der Jahre 1976-1994 ausgewertet.
<b>Prüfintervention</b>	<p>Lokale RF-Hyperthermie-Behandlung ab einer Gesamtstrahlendosis von mindestens 40 Gy; 1x wöchentlich insges. 2-4 Behandlungen, unmittelbar nach der fraktionierten Bestrahlung. Invasive Temperaturmessung.</p> <p>Strahlentherapie mit 10 MV-Röntgenstrahlen in konventioneller Fraktionierung, 5x wöchentlich 2 Gy/die. Ab einer Gesamtdosis von 40 Gy Boosts, abhängig vom Ansprechen; LK-Bestrahlung. Die meisten Pat. erhielten 60-70 Gy in 6-7 Wochen.</p> <p>Keine Kombination mit Chemotherapie.</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie wie oben beschrieben.
<b>Prüfplan</b>	Einarmige Studie, historische Kontrollgruppe. Keine Fallzahlplanung, konsekutive Pat.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>Dauer der Intervention 6-7 Wochen</p> <p>Befunderhebung 1 Monat nach Beendigung der Therapie</p> <p>Dauer der Nachbeobachtung 2 Jahre.</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>Primäres Ansprechen, lokale Kontrollrate, Gesamtüberleben und Komplikationsrate.</p> <p>Auswertung des primären Ansprechens und früher Komplikationen bei allen Pat.,</p> <p>lokale Kontroll- und Überlebensraten sowie Spätkomplikationen bei Pat. ohne klinisch nachweisbare Metastasen.</p>



<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Primäres Ansprechen: CR, PR, NC entsprechend den international festgelegten Kriterien.  Tumor „unter Kontrolle“: wenn unverändert bis zum Tod des Pat. oder bis zum letzten Follow-up. Das Signifikanzniveau zwischen Temperaturparametern und lokalem Ansprechen wurde mittels Student's <math>t</math>-Test bestimmt, lokoregionale Rezidivfreiheit durch Kaplan-Meier-Überlebenskurven, der Signifikanzgrad zwischen Kurven mit dem generalisierten Wilcoxon-Test.  Frühe Komplikationen wurden nach den NCI-Toxizitäts-Kriterien bestimmt, späte Komplikationen an Lunge und Rückenmark nach entsprechenden Scores der RTOG und der EORTC.</p>
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>-<u>Qualität der Hyperthermie</u>: Intratumorale Temperaturen wurden bei 26 von insges. 32 Hyperthermiebehandlungen bestimmt. Die niedrigsten, mittleren und höchsten Werte mit Standardabweichungen betrug <math>40,8 \pm 0,22</math>, <math>41,7 \pm 0,26</math> bzw. <math>42,5 \pm 0,30</math> bei einer durchschnittlichen Dauer von <math>49,9 \pm 8,8</math> min.</p> <p>-<u>Primäres Ansprechen</u>: RHT vs. RT CR 3 vs. 1, PR 7 vs. 6, n.s.</p> <p>-<u>Überleben nach 2 Jahren</u>: rezidivfreies Überleben 76% vs. 17%.  Gesamtüberleben 44% vs. 15%.</p> <p>-<u>Komplikationen</u>:  In keiner Gruppe schwere pulmonale Komplikationen Grad III und IV, in der Kontrollgruppe nach ausschließlicher Bestrahlung entwickelte 1 Pat. eine Myelopathie Grad IV.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Regionale Hyperthermie in Kombination mit externer Strahlentherapie könnte die lokale Tumorkontrolle ohne gesteigerte Nebenwirkungen verbessern bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, das die Brustwand tief infiltrierte.</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung (historische Kontrollen) und die geringe Fallzahl gestatten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der additiven Wirkung einer lokalen Hyperthermie zusätzlich zu externer Strahlentherapie bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, das die knöchernen Thoraxwand infiltrierte.</p>

## 10.9 Cholangiozelluläres Karzinom

### 10.9.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Cholangiozelluläres Karzinom

1. RTOG quality assurance guidelines for interstitial hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20 (5): 1117-24  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
2. **American Gastroenterological Association.** American gastroenterological association medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology 1999; 117 (6): 1463-84  
**Kommentar:** Leitlinie
3. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Ampullenkarzinom (Papillenkarzinom). 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-ampk.htm>)  
**Kommentar:** Leitlinie
4. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Extrahepatisches Gallengangskarzinom einschließlich Klatsin-Tumoren. 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-ehgk.htm>)  
**Kommentar:** Leitlinie
5. **Dewhirst MW, Phillips TL, Samulski TV, Stauffer P, Shrivastava P, Paliwal B, Pajak T, Gillim M, Sapozink M, Myerson R.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18 (5): 1249-59  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
6. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Gallengangcarcinom - Cholangiocarcinoma - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2003  
**Kommentar:** Leitlinie
7. **Gores GJ.** Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. Hepatology 2003; 37 (5): 961-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
8. **Hand JW, Lagendijk JJ, Bach AJ, Bolomey JC.** Quality assurance guidelines for ESHO protocols. Int J Hyperthermia 1989; 5 (4): 421-8  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
9. **Hatzidakis A, Adam A.** The interventional radiological management of cholangiocarcinoma. Clin Radiol 2003; 58 (2): 91-6  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

10. **Imada R, Pacheco AM Jr, Akiba T.** Endoscopic interventions for unresectable cholangiocarcinoma (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.  
**Kommentar:** Leitlinie
11. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Tumoren des hepatobiliären Systems. 1. Auflage 1997. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>  
**Kommentar:** Leitlinie
12. **Issels RD.** Hyperthermia combined with chemotherapy - Biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie* 1999; 22: 374-81  
**Kommentar:** Leitlinie
13. **Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H.** Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 (Suppl 6): V11-9  
**Kommentar:** Leitlinie
14. **Kokudo N, Makuuchi M.** Extent of resection and outcome after curative resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11 (4): 969-83  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
15. **Legendijk JJW, van Rhoon GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, van Dijk JD, van der Zee J, Van Heek-Romanowski R, Rahman SA, Gromoll C.** ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1998; 14 (2): 125-33  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
16. **Miura T.** [Intra-arterial infusion chemotherapy of cancer of the liver, biliary tract and pancreas with or without hyperthermia]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 85 (9): 1147-50  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
17. **Nagata Y, Hiraoka M, Akuta K, Abe M, Takahashi M, Jo S, Nishimura Y, Masunaga S, Fukuda M, Imura H.** Radiofrequency thermotherapy for malignant liver tumors. *Cancer* 1990; 65 (8): 1730-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
18. **Naoi Y, Suzuki F.** Biliary intervention for malignant obstructive jaundice. Treatment through PTCD fistula. *Nippon Acta Radiologica* 1990; 50 (10): 1224-36  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache

19. **National Cancer Institute.** Extrahepatic Bile Duct Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 17. February 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/bileduct/healthprofessional/>  
**Kommentar:** Leitlinie
20. **Okamoto A, Tsuruta K, Ishiwata J, Isawa T, Kamisawa T, Tanaka Y.** Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladder. *Int Surg* 1996; 81 (2): 130-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
21. **Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M.** Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (10): 1049-55  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
22. **Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M.** Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 2: molecular pathology and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (10): 1056-63  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
23. **Sapozink MD, Corry PM, Kapp DS, Myerson RJ, Dewhirst MW, Emami B, Herman T, Prionas S, Ryan T, Samulski T.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deep-seated malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (5): 1109-15  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
24. **Tanaka Y, Yamamoto K, Murata T, Nagata K.** Effects of multimodal treatment and hyperthermia on hepatic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 (Suppl): S111-4  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
25. **Wang XY, Kazim L, Repasky EA, Subjectk JR.** Characterization of heat shock protein 110 and glucose-regulated protein 170 as cancer vaccines and the effect of fever-range hyperthermia on vaccine activity. *J Immunol* 2001; 166 (1): 490-7  
**Kommentar:** Grundlagenforschung

#### **10.9.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren beim cholangiozellulären Karzinom**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## 10.10 Keimzelltumoren

### 10.10.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Keimzelltumoren

1. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Surveillance Programs for Early Stage Non-Seminomatous Testicular Cancer. PG #3-5: January 2001. Hamilton: PEBC. 2001, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-5f.pdf> , Fassung vom 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
2. **Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie.** Keimzelltumor. Stand 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/ki-ch073.htm> ), Fassung vom 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
3. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.** Keimzelltumoren. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/ponk-207.htm> ), Fassung vom 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
4. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Germinoom/Kiemzeltumoren/Teratomen - Germinoma/Teratoma. Utrecht: ACCC. 2002, [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=69](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=69) , Fassung vom 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
5. **Goebel U.** Management of germ cell tumors in children: Approaches to cure. *Onkologie* 2002; 25 (1): 14-22  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
6. **Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Additiver Einsatz der Hyperthermie. Wärme macht Krebstherapie wirksamer. [Addition of hyperthermia. Heat potentiates cancer therapy]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143 (25): 28-32  
**Kommentar:** narrativer Review
7. **Hildebrandt B, Wust P, Kerner T, Löffel J, Deja M, Ahlers S, Dieing A, Weinknecht S, Bechstein WO, Siegert W, Felix R, Riess H.** Ganzkörper-Hyperthermie bei Keimzelltumoren. *Onkologie* 2001; 7 (3): 324-30  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
8. **Hildebrandt B, Wust P, Löffel J, Deja M, Kerner T, Ahlers S, Rick O, Gerlach H, Müller F, Bechstein WO, Von Ardenne A, Siegert W, Felix R, Riess H.** Treatment of patients with refractory germ cell tumors (GCT) with whole-body hyperthermia (WBH) and chemotherapy. (Abstract eingereicht). Meeting of the European Society for Hyperthermic

- Oncology (ESHO).1999  
**Kommentar:** Abstract, keine volle Publikation
9. **National Cancer Institute.** Childhood Extracranial Germ Cell Tumors (PDQ®): Treatment.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/extracranial-germ-cell/healthprofessional/> , Fassung vom Dezember 2003  
**Kommentar:** Leitlinie
  10. **National Cancer Institute.** Extragonadal Germ Cell Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 26. September 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/extragonadal-germ-cell/healthprofessional/> , Fassung vom 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
  11. **National Cancer Institute.** Testicular Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 22. October 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/testicular/healthprofessional/> , Fassung vom 03.06.2003  
**Kommentar:** Leitlinie
  12. **Schneider DT.** Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. J Clin Oncol 2001; 19 (7): 1951-60  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
  13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of adult testicular germ cell tumours. Edinburgh: SIGN. 1998,  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign28.pdf> , Fassung vom 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
  14. **Wessalowski R, Heek-Romanowski R, Issels RD, Jurgens HT, Gobel U.** Estimated number of children with cancer eligible for hyperthermia based on population- and treatment-related criteria. Int J Hyperthermia 1999; 15 (6): 455-66  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
  15. **Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, Pape H, Willers R, Engert J, Harms D, Gobel U.** An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. Klin Padiatr 2003; 215 (6): 303-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
  16. **Wessalowski R, Kruck H, Pape H, Kahn T, Willers R, Gobel U.** Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors: a phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors. Cancer 1998; 82 (4): 793-800  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

17. **Wessalowski R.** Treatment results in children and adolescents with loco-regional recurrences of abdominal germ cell tumors (GCTs): a pilot-study with PEI chemotherapy and regional deep hyperthermia (RHT) in comparison to a matched cohort. *Klin Padiatr* 1997; 209 (4): 250-6

**Kommentar:** s. Kurzbewertung

#### **10.10.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren beim Keimzelltumoren**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## 10.11 Kolonkarzinom

### 10.11.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Kolonkarzinom

1. RTOG quality assurance guidelines for interstitial hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (5): 1117-24  
**Kommentar:** Leitlinie (allgemein), Hintergrundinformation zur Qualitätssicherung
2. **Aihara H, Maruoka H, Kiyozaki H, Konishi F.** Sclerosing encapsulating peritonitis (SEP) as a delayed complication of continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP): report of a case. *Surg Today* 2003; 33 (3): 232-6  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
3. **Alexander HR, Jr.** Surgical approaches to liver metastases. *Cancer J* 2002; 8 (Suppl 1): S68-81  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
4. **Averbach AM, Chang D, Koslowe P, Sugarbaker PH.** Anastomotic leak after double-stapled low colorectal resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (7): 780-7  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
5. **Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenue J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN.** Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; 88 (11): 2512-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
6. **Bremer K, Meyer A, Lohmann R.** Pilot study of whole-body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with metastasised pretreated progressive breast, ovarian, and colorectal carcinomas. *Tumor Diagn Ther* 2001; 22 (6): 115-20  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
7. **Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).** Warm-Up Therapy. Ottawa: CCOHTA. 2001  
**Kommentar:** HTA-Bericht als Hintergrundinformation
8. **Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, Cosimelli M, Giannarelli D, Aloe L, Arcuri E, Aromatario C, Consolo S, Callopoli A, Laurenzi L, Tedesco M, Di Angelo P, Giunta S, Cavaliere R.** Peritonectomy and hyperthermic antitumoral perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (5): 486-91  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
9. **Cavaliere F, Di Filippo F, Cosimelli M, Aloe L, Arcuri E, Anza M, Callopoli A, Di Lauro L, Morace E, Botti C, Natoli S, Tedesco M, Giunta S, Cavaliere R.** The integrated treatment of peritoneal



- carcinomatosis. A preliminary experience. J Exp Clin Cancer Res 1999; 18 (2): 151-8  
**Kommentar:** s. Cavaliere 2000
10. **Cavaliere F, Perri P, Rossi CR, Pilati PL, De Simone M, Vaira M, Deraco M, Aloe S, Di Filippo S, Di Filippo F.** Sitilo Experience on Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: Clinical Prognostic Features. J Exp Clin Cancer Res 2003; 22 (4 Suppl): 29-33  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
  11. **Centre for Reviews & Dissemination (CRD).** Cancer guidance series: improving outcomes in colorectal cancer (update) - systematic review (Project). York: CRD. 2004, Zugriff am 19.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
  12. **Chen MY, Chiles C, Loggie BW, Choplin RH, Perini MA, Fleming RA.** Thoracic complications in patients undergoing intraperitoneal heated chemotherapy with mitomycin following cytoreductive surgery. J Surg Oncol 1997; 66 (1 Suppl): 19-23  
**Kommentar:** nur thorakale Komplikationen, kein Survival oder QOL
  13. **Churei H, Takeshita T, Hiraki Y, Baba Y, Hokotate H, Nakajo M, Ohkubo K, Miyaji N.** External beam radiation therapy for recurrent sigmoid colorectal cancer: Retrospective analysis by group comparison between the radiation therapy alone and the radiation therapy combined with other therapies. J JASTRO 1999; 11 (2): 97-102  
**Kommentar:** Fallzahl zu klein (jeweils 3)
  14. **Cintron JR, Pearl RK.** Colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis. Semin Surg Oncol 1996; 12 (4): 267-78  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, aber sehr schöne operationstechnische Darstellung
  15. **College voor Zorgverzekeringen / Healthcare Insurance Board (CVZ).** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on the standard treatment in patients with peritoneal carcinosis of colorectal origin - Primary research (Project). Amstelveen: CVZ. 2004, Zugriff am 19.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
  16. **de Bree E, Witkamp AJ, Zoetmulder FAN.** Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. J Surg Oncol 2002; 79 (1): 46-61  
**Kommentar:** narrativer Review
  17. **Deraco M, Gronchi A, Mazzaferro V, Inglese MG, Pennacchioli E, Kusamura S, Rizzi M, Anselmi RA, Jr., Vaglini M.** Feasibility of peritonectomy associated with intraperitoneal hyperthermic perfusion in patients with Pseudomyxoma peritonei. Tumori 2002; 88 (5): 370-5  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

18. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten** . Kolonkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-kolk.htm>)  
**Kommentar:** Leitlinie
19. **Dewhirst MW, Phillips TL, Samulski TV, Stauffer P, Shrivastava P, Paliwal B, Pajak T, Gillim M, Sapozink M, Myerson R.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (5): 1249-59  
**Kommentar:** Leitlinie (allgemein), Hintergrundinformation zu Qualitätssicherungsleitlinien bei klinischen Studien
20. **Dubé P, Lasser P, Elias D.** Traitement de la carcinose péritonéale d'origine colorectale. Treatment of peritoneal carcinosis of colorectal origin. *J Chir (Paris)* 1997; 134 (5-6): 233-6  
**Kommentar:** keine eigenen Daten
21. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Coloncancer - Colon Cancer - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2000, [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=8](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=8) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
22. **Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser A, Boige V, Rougier P, Ducreux M.** Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92 (1): 71-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
23. **Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M.** Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002; 13 (2): 267-72  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
24. **Elias D, Lasser P, Reynard B, Ducreux M, Pocard M.** Traitement des carcinoses péritoneales par resection suivie de chimiotherapie intraperitoneale, aspects pratiques. [Resectional treatment of peritoneal carcinomatosis followed by intraperitoneal chemotherapy, practical aspects]. *J Chir (Paris)* 2003; 140 (5): 270-6  
**Kommentar:** Veröffentlichung in französischer Sprache
25. **Fernandez-Trigo V, Stuart OA, Stephens AD, Hoover LD, Sugarbaker PH.** Surgically directed chemotherapy: heated intraperitoneal lavage with mitomycin C. *Cancer Treat Res* 1996; 81: 51-61  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

26. **Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N, Sato T, Fushida S, Nishimura G, Miwa K, Miyazaki I, Murakami K, Katayama K, Yamaguchi A.** Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84 (1): 60-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
27. **Glehen O, Peyrat P, Beaujard A, Caillot JL, Francois Y, Gueugniaud PY, Garbit F, Bienvenu J, Vignal J, Gilly FN.** Abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis treated by peritonectomy procedure and intraperitoneal chemohyperthermia. *Exp Oncol* 2000; 22 (1-2): 59-63  
**Kommentar:** s. Beaujard 2000
28. **Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN.** Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 799-806  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
29. **Goffinet DR, Prionas SD, Kapp DS, Samulski TV, Fessenden P, Hahn GM, Lohrbach AW, Mariscal JM, Bagshaw MA.** Interstitial sup(192)Ir flexible catheter radiofrequency hyperthermia treatments of head and neck and recurrent pelvic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (1): 199-210  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
30. **Hand JW, Legendijk JJ, Bach AJ, Bolomey JC.** Quality assurance guidelines for ESHO protocols. *Int J Hyperthermia* 1989; 5 (4): 421-8  
**Kommentar:** Leitlinie als Hintergrundinformation
31. **Hayashida S, Eriguchi N, Naito H, Aoyagi S.** Evaluation of clinical effects of immuno-thermo-chemotherapy on colorectal carcinoma. *Biotherapy* 2002; 16 (1): 73-8  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
32. **Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A, Hossfeld DK.** Whole-body hyperthermia (41.8(degrees)C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: A phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1197-1204  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung, darauf aufbauende randomisierte Studie abgebrochen mangels Rekrutierung
33. **Hildebrandt B, Draeger J, Wust P, Deja M, Kerner T, Loeffel J, Felix R, Riess H.** Whole body hyperthermia (WBH) applied as "systemic cancer multistep therapy" (sCMT) and cytostatic therapy (CTX) as first line treatment in patients with advanced colorectal cancer (CRC) (Abstract). *Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl 4): 61 266PD  
**Kommentar:** Abstract ohne Folgepublikation

34. **Hildebrandt B, Dräger J, Kerner T, Deja M, Löffel J, Stroszczyński C, Ahlers O, Felix R, Riess H, Wust P.** Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne's systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: A phase I/II study. *Int J Hyperthermia* 2004; 20 (3): 317-33  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
35. **Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Abe M, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M.** Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (3): 403-10  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung von Nishimura et al. (1992)
36. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Ganzkörper-Hyperthermie (>41° C) bei Erwachsenen. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinien zur Durchführung einer Ganzkörper-Hyperthermie
37. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinien zur Durchführung einer lokalregionalen Hyperthermie, Hintergrundinformation
38. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Kolon-, Rektum- und Analkarzinom. 2. Auflage 2003. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
39. **Issels RD.** Hyperthermia combined with chemotherapy - Biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie* 1999; 22: 374-81  
**Kommentar:** Leitlinie
40. **Jacquet N.** Philosophie nouvelle dans le traitement des carcinoses peritoneales d'origine digestive. [New philosophy in the treatment of peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal origin]. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1998; 153 (10-11): 414-25; discussion 425-6  
**Kommentar:** keine eigenen Daten
41. **Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, Steves MA, Sugarbaker PH.** Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 1996; 77 (12): 2622-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
42. **Juffermans JH, Hanssens PE, van Putten WL, van Rhoon GC, van der ZJ.** Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a

- retrospective study on palliative effect. *Cancer* 2003; 98 (8):1759-66  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung bei Indikation Rektumkarzinom
43. **Katschinski DM, Wiedemann GJ, Mentzel M, Mulkerin DL, Touhidi R, Robins HI.** Optimization of chemotherapy administration for clinical 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett* 1997; 115 (2): 195-9  
**Kommentar:** Toxizitätsdaten bei Patienten dreier Phase-II-Therapiestudien
44. **Katschinski DM, Wiedemann GJ, Longo W, d'Oleire FR, Spriggs D, Robins HI.** Whole body hyperthermia cytokine induction: a review, and unifying hypothesis for myeloprotection in the setting of cytotoxic therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999; 10 (2): 93-7  
**Kommentar:** präklinische Daten zur Zytokininduktion durch WBHT
45. **Kerner T, Deja M, Ahlers O, Loffel J, Hildebrandt B, Wust P, Gerlach H, Riess H.** Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies? *Intensive Care Med* 1999; 25 (9): 959-65  
**Kommentar:** reine Akuttoxizitätsdaten
46. **Khatri VP, McGahan J.** Non-resection approaches for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am* 2004; 84 (2): 587-606  
**Kommentar:** narrativer Review
47. **Knorr C, Reingruber B, Meyer T, Hohenberger W, Stremmel C.** Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incidence, prognosis, and treatment modalities. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19 (3): 181-7  
**Kommentar:** narrativer Review
48. **Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Costanzo P, Favaro M, Manzi R, Gavazzi C.** Cytoreductive Surgery Followed by Intra Peritoneal Hyperthermic Perfusion in the Treatment of Peritoneal Surface Malignancies: Morbidity and Mortality with Closed Abdomen Technique. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (4 Suppl): 207-12  
**Kommentar:** Daten zu Kolonkarzinom nicht einzeln dargestellt
49. **Legendijk JJW, van Rhoon GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, van Dijk JD, van der Zee J, Van Heek-Romanowski R, Rahman SA, Gromoll C.** ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1998; 14 (2): 125-33  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Qualitätssicherungsleitlinie bei regionaler Hyperthermie
50. **Lange J, Zanker KS, Siewert JR, Blumel G, Eisler K, Kolb E.** The effect of whole body hyperthermia on 5-fluorouracil pharmacokinetics in vivo and clonogenicity of mammalian colon cancer cells. *Anticancer Res* 1984; 4 (1-2): 27-31  
**Kommentar:** nur ungenügende Survival-, keine QOL-Daten; hauptsächlich Pharmakokinetik

51. **Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR.** Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000; 66 (6): 561-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
52. **Loggie BW, Perini M, Fleming RA, Russell GB, Geisinger K .** Treatment and prevention of malignant ascites associated with disseminated intraperitoneal malignancies by aggressive combined-modality therapy. *Am Surg* 1997; 63 (2): 137-43  
**Kommentar:** s. Loggie 2000
53. **McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD.** Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27 (1): 65-73  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung, QOL-Teil des Winston-Salem-Kollektivs
54. **McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P, Levine EA.** Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (2): 155-62  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
55. **Mittal BB, Zimmer MA, Sathiseelan V, Benson III AB, Mittal RR, Dutta S, Rosen ST, Spies SM, Mettler JM, Groch MW.** Phase I/II trial of combined sup(131)I anti-CEA monoclonal antibody and hyperthermia in patients with advanced colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 78 (9): 1861-70  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
56. **Multhoff G, Botzler C, Jennen L, Schmidt J, Ellwart J, Issels R.** Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells. *J Immunol* 1997; 158 (9): 4341-50  
**Kommentar:** Grundlagenforschung über Hitzeschockproteine an Zellkulturen
57. **Nakajima Y, Horikawa M, Kin T, Ohyama T, Kanehiro H, Hisanaga M, Nishio K, Nagao M, Sho M, Yamada T, Ohashi K, Ko S, Nakano H.** Hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases: a possible adjuvant approach. *Recent Results Cancer Res* 1998; 147: 28-41  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung bei Indikation Rektumkarzinom
58. **National Cancer Institute.** Colon Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 21. April 2004.  
[http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/healthprofessional /](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/healthprofessional/) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie

59. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC)**. Carcinoma of the colon. Paris: FNCLCC. 2003,  
[http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail\\_fiche.php?id\\_fiche\\_synthese=5](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail_fiche.php?id_fiche_synthese=5) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
60. **National Health and Medical Research Council (NHMRC)**. Guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Canberra: NHMRC. 1999,  
<http://nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp62syn.htm> Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
61. **National Institute for Clinical Excellence**. Colorectal Cancer (in development). London: NICE. 2004,  
<http://www.nice.org.uk/cat.asp?c=20069> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
62. **Nishimura G, Fushida S, Fujimura T, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I**. Intraperitoneal treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancer. Reg Cancer Treat 1996; 9 (2): 60-2  
**Kommentar:** s. Fujimura 1999
63. **Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, Jo S, Nagata Y, Masunaga SI, Takahashi M, Abe M**. Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23 (4): 759-68  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
64. **Nordlinger B, Rougier P**. Liver metastases from colorectal cancer: The turning point. J Clin Oncol 2002; 20 (6): 1442-5  
**Kommentar:** Leserbrief
65. **Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, Foletto M, Campana L, Nitti D, Lise M**. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2003; 10 (5): 508-13  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
66. **Robins HI, Kutz M, Wiedemann GJ, Katschinski DM, Paul D, Grosen E, Tiggelaar CL, Spriggs D, Gillis W, d'Oleire F**. Cytokine induction by 41.8 degrees C whole body hyperthermia. Cancer Lett 1995; 97 (2): 195-201  
**Kommentar:** reine Grundlagenforschung
67. **Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI)**. Colorectal Cancer Management. Dublin: RCSI. 2002,  
[http://www.rcsi.ie/postgraduate\\_surgery/surgical\\_guidelines\\_protocols/Colorectal\\_Cancer\\_Management\\_Guidelines/index.asp?id=1041&pid=1041&jid=55&jpid=1041](http://www.rcsi.ie/postgraduate_surgery/surgical_guidelines_protocols/Colorectal_Cancer_Management_Guidelines/index.asp?id=1041&pid=1041&jid=55&jpid=1041) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie

68. **Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M, Kaneko T, Strebel FR, Danhauser LL, Jenkins GN, Bull JM.** Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats. *Cancer Res* 1995; 55 (22): 5459-64  
**Kommentar:** reine Grundlagenforschung
69. **Sapozink MD, Corry PM, Kapp DS, Myerson RJ, Dewhirst MW, Emami B, Herman T, Prionas S, Ryan T, Samulski T.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deep-seated malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (5): 1109-15  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Qualitätssicherungsleitlinien bei klinischen Studien
70. **Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD.** Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkoerperhyperthermie. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. *Radiologe* 2004; 44 (4): 301-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
71. **Schmiegel W, Adler G, Fruhmorgen P, Folsch U, Graeven U, Layer P, Petrasch S, Porschen R, Pox C, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M.** Kolorektales Karzinom: Praevention und Frueherkennung in der asymptomatischen Bevoelkerung--Vorsorge bei Risikopatienten--Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. [Colorectal carcinoma: prevention and early detection in an asymptomatic population--prevention in patients at risk--endoscopic diagnosis, therapy and after-care of polyps and carcinomas. German Society of Digestive and Metabolic Diseases/Study Group for Gastrointestinal Oncology]. *Z Gastroenterol* 2000; 38 (1): 49-75  
**Kommentar:** Leitlinie
72. **Schneebaum S, Lange MK, Arnold MW, Ralston J, Dumond DA, Martin EW Jr.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion for recurrent colorectal cancer - Feasibility study. *Reg Cancer Treat* 1992; 4 (5-6): 277-81  
**Kommentar:** s. Schneebaum 1996
73. **Schneebaum S, Arnold MW, Staubus AE, Young DC, Dumond D, Martin EW Jr.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996; 3 (1): 44-50  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
74. **Schneebaum S, Arnold MW, Staubus AE, Martin EW Jr.** Peritoneal carcinomatosis and radioimmunoguided surgery. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 193-209  
**Kommentar:** s. Schneebaum 1996 für das Gesamtkollektiv; Daten dieser Arbeit sind die 92'er-Daten (+ neue intraoperative Detektionstechniken)



75. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. 2003, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
76. **Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH.** Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (8): 790-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
77. **Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH.** Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (2): 186-91  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
78. **Sugarbaker PH.** Management of peritoneal surface malignancy: Preface. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): xxi-xxiv  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
79. **Sugarbaker PH, Sugarbaker C, Stephens AD, Chang D.** Radiofrequency hyperthermia in the palliative treatment of mucinous carcinomatosis of appendiceal origin: optimizing and monitoring heat delivery in western patients. *Int J Hyperthermia* 2000; 16 (5): 429-41  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
80. **Suzuki S, Arai K, Kamiji I, Yokokawa K, Kusiro H, Fukushima M, Murakami M, Ishii H, Kawamura M.** [A study on multidisciplinary therapy for cases of unresectable hepatic metastasis from colorectal cancer]. *J Jpn Soc Colo-Proctol* 1994; 47 (1): 92-9  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
81. **Tsiftsis D, de Bree E, Romanos J, Petrou A, Sanidas E, Askoxylakis J, Zervos K, Michaloudis D.** Peritoneal expansion by artificially produced ascites during perfusion chemotherapy. *Arch Surg* 1999; 134 (5): 545-9; discussion 550  
**Kommentar:** nur Daten zu Komplikationen; keine Survival-Daten, kein QOL
82. **Vaira M, Scuderi S, Costamagna D, Barone R, Aghemo B, Mioli PR, De Simone M.** Chirurgia citoreduktiva e chemioipertermia intraperitoneale (CIIP) nel trattamento delle carcinosi peritoneali. [Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic-antiblastic therapy (HAPP) in peritoneal carcinomatosis]. *Minerva Chir* 2002; 57 (5): 597-605  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, Sprache Italienisch
83. **van Ruth S, Verwaal VJ, Hart AA, van Slooten GW, Zoetmulder FA.** Heat penetration in locally applied hyperthermia in the abdomen during intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anticancer*

Res 2003; 23 (2B): 1501-8

**Kommentar:** Grundlagenforschung

84. **VanderMeer TJ, Callery MP, Meyers WC.** The approach to the patient with single and multiple liver metastases, pulmonary metastases, and intra-abdominal metastases from colorectal carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11 (4): 759-77  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, aber interessanter Hintergrundartikel
85. **Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA.** Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3737-43  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung bei Rektumkarzinom
86. **Verwaal VJ, Zoetmulder FAN.** Follow-up of patients treated by cytoreduction and chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 (3): 280-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung bei Rektumkarzinom
87. **Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA.** Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 85 (2): 61-7  
**Kommentar:** Hintergrundinformation, s.a. Verwaal et al. (2003)
88. **Wang XY, Kazim L, Repasky EA, Subjectk JR.** Characterization of heat shock protein 110 and glucose-regulated protein 170 as cancer vaccines and the effect of fever-range hyperthermia on vaccine activity. *J Immunol* 2001; 166 (1): 490-7  
**Kommentar:** Grundlagenforschung über Hitzeschockproteine an Zellkulturen
89. **Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA.** Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001; 37 (8): 979-84  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
90. **Witkamp AJ, de Bree E, van Goethem AR, Zoetmulder FAN.** Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27 (6): 365-74  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung Witkamp 2001
91. **Yamaguchi A, Tsukioka Y, Fushida S, Kurosaka Y, Kanno M, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I.** Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (10): 964-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

92. **Zoetmulder FA, van der Vange N, Witkamp AJ, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH.** Hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij patienten met pseudomyxoma peritonei of peritoneummetastasen van colorectaal carcinoom; gunstige eerste ervaringen in het Nederlands Kanker Instituut. [Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with pseudomyxoma peritonei or peritoneal metastases of colorectal carcinoma; positive first experiences in the Netherlands Cancer Institute]. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143 (37): 1863-8  
**Kommentar:** Veröffentlichung in niederländischer Sprache, Daten sind identisch mit Witkamp 2001

#### **10.11.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren beim Kolonkarzinom**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## 10.12 Magenkarzinom

### 10.12.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Magenkarzinom

1. RTOG quality assurance guidelines for interstitial hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20 (5): 1117-24  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
2. **Akiyama H, Yamaoka H, Tanaka K, Ishikawa T, Ichikawa Y, Wakasugi J, Nagashima Y, Shimada H.** Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination of gastric cancer. Hepatogastroenterology 1998; 45 (24): 2079-86  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
3. **Akiyama H, Kunisaki C, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, Shimada H.** [Effectiveness of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the peritoneal dissemination of gastric cancer]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29 (12): 2168-73  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache, s. auch Kunisaki 2002
4. **Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenue J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN.** Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer 2000; 88 (11): 2512-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
5. **Bozzetti F, Vaglini M, Deraco M.** Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in gastric cancer: rationale for a new approach. Tumori 1998; 84 (4): 483-8  
**Kommentar:** narrativer Review
6. **Branicki FJ, Chu KM.** Gastric cancer in Asia: progress and controversies in surgical management. Aust N Z J Surg 1998; 68 (3): 172-9  
**Kommentar:** narrativer Review
7. **Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).** Warm-Up Therapy. Ottawa: CCOHTA.2001  
**Kommentar:** HTA-Bericht
8. **Cao XF.** Clinical study on intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer. Eur J Cancer 1999; 35 (Suppl 4): 140 Abstr.No.509  
**Kommentar:** Abstrakt ohne Folgepublikation
9. **Cavaliere F, Di Filippo F, Cosimelli M, Aloe L, Arcuri E, Anza M, Callopoli A, Di Lauro L, Morace E, Botti C, Natoli S, Tedesco M, Giunta S, Cavaliere R.** The integrated treatment of peritoneal carcinomatosis. A preliminary experience. J Exp Clin Cancer Res 1999;

- 18 (2): 151-8  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
10. **Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, Pattyn P.** Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* 2000; 87 (8): 1006-15  
**Kommentar:** narrativer Review
11. **Ceelen W, Pattyn P.** Hypertherme intraperitoneale chemoperfusie (HIPEC) in de behandeling van lokaal gevorderde intra-abdominale maligniteit. [Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intraabdominal cancer]. *Tijdschr Geneeskd* 2002; 58 (6): 397-401  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
12. **Centre for Reviews and Dissemination (CRD).** Management of upper gastro-intestinal cancers. *Effective Health Care* 2000; 6 (4): 1-16, <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc64.pdf>  
**Kommentar:** Leitlinie
13. **Chen MY, Chiles C, Loggie BW, Choplin RH, Perini MA, Fleming RA.** Thoracic complications in patients undergoing intraperitoneal heated chemotherapy with mitomycin following cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 1997; 66 (1 Suppl): 19-23  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
14. **Chorny VA, Korobko VB, Valetsky VL.** The results of the intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia of gastric cancer (Meeting Abstract). 18th International Symposium on Clinical Hyperthermia 1995  
**Kommentar:** Abstrakt ohne Folgepublikation
15. **Chung NC, Liu YC, Ye XD, Wang YM, Kuo MC, Liu K.** Fatal arrhythmia following intraoperative continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy. *Acta Anaesthesiol Sin* 2003; 41 (4): 201-4  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
16. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Magenkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002, Update 2003. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-009.htm>) Stand: Okt.2003  
**Kommentar:** Leitlinie
17. **Dewhirst MW, Phillips TL, Samulski TV, Stauffer P, Shrivastava P, Paliwal B, Pajak T, Gillim M, Sapozink M, Myerson R.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (5): 1249-59  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
18. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Maagcarcinoom - Gastric Cancer - National Consensus Guideline.

Utrecht: ACCC.2001,  
[http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=14](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=14)

**Kommentar:** Leitlinie

19. **Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M.** Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002; 13 (2): 267-72  
**Kommentar:** Grundlagenforschung
20. **Fu QG, Meng FD, Shen XD, Guo RX.** Efficacy of intraperitoneal thermochemotherapy and immunotherapy in intraperitoneal recurrence after gastrointestinal cancer resection. *World J Gastroenterol* 2002; 8 (6): 1019-22  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
21. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Shimanskaya RB, Ohkubo H.** Clinical usefulness of cimetidine treatment for prevention of scald injury on the peritoneo-serosal membrane in intraperitoneal hyperthermic perfusion for patients with advanced gastric cancer. *Reg Cancer Treat* 1993; 6 (1): 1-6  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
22. **Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Nagano K, Kure M, Mutoh T, Ohkubo H.** Cytohistologic assessment of antitumor effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for patients with gastric cancer with peritoneal metastasis. *Cancer* 1992; 70 (12): 2754-60  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
23. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Shimanskaya RB, Ohkubo H.** Heated intraperitoneal chemoperfusion for adjuvant treatment of human gastric cancer. *Reg Cancer Treat* 1995; 8 (1): 8-12  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
24. **Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Kokubun M, Shrestha RD, Kiuchi S, Konno C.** Metabolic changes in cimetidine treatment for scald injury on the peritoneo-serosal surface in far-advanced gastric cancer patients treated by intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Surg Today* 1993; 23 (5): 396-401  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
25. **Fujimoto S, Takahashi M, Kiuchi S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Konno C.** Relationship between histopathological findings and recurrent pattern or prognosis after combined treatment with surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for patients with an advanced gastric cancer. *Reg Cancer Treat* 1992; 4 (4): 175-9  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung Fujimoto 1999

26. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Kondoh K, Ohkubo H.** Survival time and prevention of side effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C combined with surgery for patients with advanced gastric cancer. *Cancer Treat Res* 1996; 81: 169-76  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
27. **Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Mutou T, Toyosawa T, Izawa E, Numai T, Kondoh F, Ohkubo H.** Histologic evaluation of preventive measures for scald injury on the peritoneo-serosal surface due to intraoperative hyperthermic chemoperfusion for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Int J Hyperthermia* 1998; 14 (1): 75-83  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
28. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E, Sumida M, Ohkubo H.** Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79 (5): 884-91  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
29. **Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Ohta M, Takahashi M, Kobayashi K, Kiuchi S, Okui K, Miyoshi T, Arimizu N.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988; 208 (1): 36-41  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung Fujimoto 1999
30. **Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Ohta M, Takahashi M, Kitsukawa Y, Mizutani M.** Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1990; 212 (5): 592-6  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung Fujimoto 1999
31. **Fujimoto S, Kokubun M, Shrestha RD, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Takahashi M, Okui K.** Prevention of scald injury on the peritoneo-serosal surface in advanced gastric cancer patients treated with intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (4): 543-50  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
32. **Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T.** Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (3): 529-34  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
33. **Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H, Ninomiya I, Matsumoto H, Tsugawa K, Nishimura GI, Sugiyama K, Miwa K, Miyazaki Steele Jr IG.** Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer:

- Randomized controlled study. *World J Surg* 1994; 18 (1): 150-5  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
34. **Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Takegawa S, Kamata T, Sugiyama K, Hasegawa H, Katayama K, Miwa K, Miyazaki I.** Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer* 1990; 65 (1): 65-71  
**Kommentar:** s. Auswertung Yonemura 1999
35. **Gilly FN, Sayag AC, Carry PY, Brailon G, Roche M, James I, Voloch A, Panteix G.** Chimio-hyperthermie intra-peritoneale (CHIP) dans le traitement des carcinoses peritoneales d'origine digestive. Rapport d'une observation et donnees physiopathologiques. [Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinosis of digestive origin. A case report and physiopathology]. *J Chir (Paris)* 1990; 127 (2): 95-8  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
36. **Glehen O, Peyrat P, Beaujard A, Caillot JL, Francois Y, Gueugniaud PY, Garbit F, Bienvenu J, Vignal J, Gilly FN.** Abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis treated by peritonectomy procedure and intraperitoneal chemohyperthermia. *Exp Oncol* 2000; 22 (1-2): 59-63  
**Kommentar:** Veröffentlichung in russischer Sprache?
37. **Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, Francois Y, Vignal J, Gilly FN.** Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139 (1): 20-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
38. **Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN.** Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 799-806  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
39. **Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N.** Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 1994; 73 (8): 2048-52  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
40. **Hand JW, Lagendijk JJ, Bach AJ, Bolomey JC.** Quality assurance guidelines for ESHO protocols. *Int J Hyperthermia* 1989; 5 (4): 421-8  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
41. **Heiss MM, Becker K, Böttcher K, Bumm R, Dittler HJ, Fink U, Janetschek P, Roder JD, Sander R, Siewert JR, Weber B.** Magenkarzinome. In: **Heiss MM (Eds).** Empfehlungen zur Diagnostik,



Therapie und Nachsorge. Gastrointestinale Tumoren. Tumorzentren München, 2001

42. **Hirose K, Katayama K, Iida A, Yamaguchi A, Nakagawara G, Umeda S, Kusaka Y.** Efficacy of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: evaluation by multivariate regression analysis. *Oncology* 1999; 57 (2): 106-14  
**Kommentar:** Kurzbewertung
43. **Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Tian J, Chen JP, Wang L, Wang CH, Chen HY, Li YP.** Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002; 8 (6): 1023-8  
**Kommentar:** narrativer Review
44. **Huang Y, Hagiwara A, Wang W, Su G, Qi X, Ma D, Fan Y.** Local injection of M-CH combined with i.p. hyperthermic hypo-osmolar infusion is an effective therapy in advanced gastric cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13 (4): 431-5  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
45. **Ikeguchi M, Kaibara N.** Chemo-hyperthermic peritoneal perfusion for therapy of advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. *Nippon Rinsho [Jpn J Clin Med]* 2001; 59 (Suppl 4): 469-72  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
46. **Ikeguchi M, Kondou A, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N.** Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg* 1995; 161 (8): 581-6  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
47. **Ikeguchi M, Saito H, Katano K, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N.** Relationship between the long-term effects of intraperitoneal chemotherapy and the expression of p53 and p21 in patients with gastric carcinoma at stage IIIa and stage IIIb. *Int Surg* 1997; 82 (2): 170-4  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
48. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH.2001  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
49. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Ganzkörper-Hyperthermie (>41° C) bei Erwachsenen. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH.2001  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
50. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Magenkarzinom. 2. Auflage 2001. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>  
**Kommentar:** Leitlinie

51. **Jacquet N.** Philosophie nouvelle dans le traitement des carcinoses peritoneales d'origine digestive. [New philosophy in the treatment of peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal origin]. Bull Mem Acad R Med Belg 1998; 153 (10-11): 414-25; discussion 425-6  
**Kommentar:** narrativer Review
52. **Kaibara N.** Hyperthermic peritoneal perfusion combined with anticancer chemotherapy as prophylactic treatment of peritoneal recurrence of gastric cancer. Hepatogastroenterology 1989; 36 (2): 75-8  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung Hamazoe 1994
53. **Kaibara N.** Prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis from gastric cancer. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1996; 97 (4): 308-11  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
54. **Kim JY, Bae HS.** A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). Gastric Cancer 2001; 4 (1): 27-33  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
55. **Kirita T, Ohchi T, Ihara H, Nishiyama T, Kon M, Imai S, Hamano K.** Clinical evaluation of intra-arterial infusion hyperthermochemotherapy for gastric cancer. Jpn J Cancer Chemother 1991; 18 (11): 2007-11  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
56. **Kober F, Heiss A, Roka R.** Grundlagen und Technik der intraperitonealen hyperthermen Chemoperfusion (IHCP) - Erste Erfahrungen bei diffuser Carcinosis peritonei. [Rationale and technique of intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): First experiences in diffuse peritoneal carcinomatosis]. Acta Chir Austriaca 1995; 27 (2): 87-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
57. **Koester R, Scherer E.** Gegenwaertiger Stand und Moeglichkeiten der Strahlentherapie bei der interdisziplinaeren Behandlung der Malignome des Magens, des Pankreas und der Gallenwege. I. Magenkarzinom. [Current state and possibilities of radiotherapy in the inter-disciplinary treatment of malignancies of the stomach, pancreas and bile ducts. I. Stomach cancer]. Strahlentherapie 1984; 160 (4): 224-35  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
58. **Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T.** Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. Cancer 1988; 61 (2): 232-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung, s. Hamazoe 1994
59. **Kokubun M, Fujimoto S, Shrestha RD, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, Takahashi M, Ohta M, Okui K.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion treatment for patients with gastric cancer and peritoneal

- implantation. Reg Cancer Treat 1991; 3 (6): 316-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
60. **Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Akiyama H, Takahashi M, Matsuda G.** Lack of efficacy of prophylactic continuous hyperthermic peritoneal perfusion on subsequent peritoneal recurrence and survival in patients with advanced gastric cancer. Surgery 2002; 131 (5): 521-8  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
61. **Kwon SJ.** Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A review. Asian J Surg 1997; 20 (2): 119-24  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
62. **Legendijk JJW, van Rhoon GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, van Dijk JD, van der Zee J, Van Heek-Romanowski R, Rahman SA, Gromoll C.** ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. Int J Hyperthermia 1998; 14 (2): 125-33  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
63. **Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR.** Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. Am Surg 2000; 66 (6): 561-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
64. **Loggie BW, Perini M, Fleming RA, Russell GB, Geisinger K.** Treatment and prevention of malignant ascites associated with disseminated intraperitoneal malignancies by aggressive combined-modality therapy. Am Surg 1997; 63 (2): 137-43  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
65. **Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y, Masunaga S, Akuta K, Li YP, Koishi M, Mitsumori M, Okuno Y, Takahashi M, Abe M.** Clinical experiences in the thermoradiotherapy for advanced gastric cancer. Int J Hyperthermia 1995; 11 (4): 501-10  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
66. **National Cancer Institute.** Gastric Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 12. February 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/gastric/healthprofessional/>  
**Kommentar:** Leitlinie
67. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).** Adénocarcinome de l'estomac. [Gastric cancer]. Paris: FNCLCC.2004,  
[http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail\\_fiche.php?id\\_fiche\\_synthese=70](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail_fiche.php?id_fiche_synthese=70)  
**Kommentar:** Leitlinie

68. **Panse J, Nierhaus A, Meissner-Kuck C, Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Whole body hyperthermia (WBH, 41.8°C) in combination with chemotherapy in gastrointestinal (GI) cancer (Abstract). ECCO 1999; 10: S145  
**Kommentar:** Abstrakt ohne Folgepublikation
69. **Rossi CR, Pilati P, Mocellin S, Foletto M, Ori C, Innocente F, Nitti D, Lise M.** Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. Tumori 2003; 2 (5 Suppl): S54-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
70. **Roth AD.** Curative treatment of gastric cancer: Towards a multidisciplinary approach? Crit Rev Oncol Hematol 2003; 46 (1): 59-100  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
71. **Samel S, Singal A, Becker H, Post S.** Problems with intraoperative hyperthermic peritoneal chemotherapy for advanced gastric cancer. Eur J Surg Oncol 2000; 26 (3): 222-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
72. **Sano T.** Is peritoneal carcinomatosis an incurable disease or controllable locoregional condition? - Challenge of surgeons with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Jpn J Clin Oncol 2001; 31 (12): 571-2  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
73. **Sapozink MD, Corry PM, Kapp DS, Myerson RJ, Dewhirst MW, Emami B, Herman T, Prionas S, Ryan T, Samulski T.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deep-seated malignancy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20 (5): 1109-15  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
74. **Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, Lowy AM.** Technology of intraperitoneal chemotherapy administration: A survey of techniques with a review of morbidity and mortality. Surg Oncol Clin N Am 2003; 12 (3): 849-63  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
75. **Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Glehen O, Sadeghi-Looyeh B, Bienvenu J, Panteix G, Garbit F, Grandclement E, Vignal J, Gilly FN.** Intraperitoneal chemo-hyperthermia with mitomycin C for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Anticancer Res 1999; 19 (2B): 1375-82  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
76. **Sayag AC, Gilly FN, Carry PY, Perdrix JP, Panteix G, Brachet A, Banssillon V, Brailion G.** Intraoperative chemohyperthermia in the management of digestive cancers. A general review of literature. Oncology 1993; 50 (5): 333-7  
**Kommentar:** narrativer Review

77. **Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ.** Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3 (1): 37-44  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
78. **Shido A, Ohmura S, Yamamoto K, Kobayashi T, Fujimura T, Yonemura Y.** Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion? *World J Surg* 2000; 24 (5): 507-11  
**Kommentar:** s. Yonemura 1999
79. **Storm FK, Morton DL, Kaiser LR, Harrison WH, Elliott RS, Weisenburger TH, Parker RG, Haskell CM.** Clinical radiofrequency hyperthermia: a review. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 61: 343-50  
**Kommentar:** narrativer Review
80. **Sugarbaker PH.** Management of peritoneal surface malignancy: Preface. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): xxi-xxiv  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
81. **Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K.** Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery* 2002; 131 (1 Suppl): S78-84  
**Kommentar:** narrativer Review
82. **Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem AR, Zoetmulder FAN.** Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27 (6): 365-74  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
83. **Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Fujita H, Bando E, Nishimura G, Miwa K, Endou Y, Tanaka M, Sasaki T.** A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 (25): 601-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
84. **Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, Falla R, Sawa T, Katayama K, Tsugawa K, Fushida S, Miyazaki I, Tanaka M, Endou Y, Sasaki T.** Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996; 119 (4): 437-44  
**Kommentar:** s. Yonemura 1999
85. **Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Takegawa S, Kamata T, Katayama K, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki I.** Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 1991; 15 (4): 530-5; discussion 535-6  
**Kommentar:** s. Yonemura 1999

86. **Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, Sugiyama K, Kawamura T, Kinoshita K, Endou Y, Sasaki T.** Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: Final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (42): 1776-82  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
87. **Yonemura Y, Fujimura T, Takekawa S, Ohoyama S, Kimura H, Kamata T, Katayama K, Matsuki N, Sawa T, Sakuma H.** Treatment of gastric cancer patients with peritoneal metastasis by continuous hyperthermic peritoneal infusion with mitomycin C and cisplatin. *Gan To Kagaku Ryoho, Cancer & Chemotherapy* 1991; 18 (2): 271-6  
**Kommentar:** s. Yonemura 1999
88. **Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, Kawamura T, Takahashi S, Endou Y, Sasaki T.** Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 635-48  
**Kommentar:** narrativer Review

#### 10.12.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren beim Magenkarzinom

<b>Quelle</b>	<b>Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T</b> Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma <i>Cancer</i> . 1999 Feb 1;85(3):529-34. Department of Surgery, Social Insurance Funabashi Central Hospital, Funabashi, Japan.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Randomisierte Phase-III-Studie
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	I
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Versuch der Prävention peritonealer Rezidive durch die Kombination von intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion (IHCP) kombiniert mit aggressiver Chirurgie.
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	141 Magenkarzinom-Patienten mit makroskopischer Serosa-Invasion. 71 Patienten IHCP + OP 70 Patienten OP allein
<b>Prüfintervention</b>	IHCP (Dauer 120 min. 44,5°C, Mitomycin C) unmittelbar nach Magenresektion und Rekonstruktion der Gastrointestinaltraktes unter Narkose, kombiniert mit systemischer Hyperthermie.
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Nur Resektion
<b>Prüfplan</b>	Keine Angaben zum genauen Ablauf
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	März 1987 bis Dezember 1996
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Nicht prospektiv definiert.

<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Nur Angabe der statistischen Instrumente.
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	Postoperative Komplikationen bei 2/71 Patienten der IHCP-Gruppe und 2/70 Patienten in der Kontrollgruppe. Peritoneale Rezidivrate in der IHCP-Gruppe signifikant reduziert ( $p = 0.0000847$ ) 2-Jahres-, 4-Jahres-, und 8-Jahres Überlebensraten der IHCP-Gruppe waren 88%, 76%, bzw. 62%, Kontrollgruppe 77%, 58%, bzw. 49%, Signifikanter Überlebensvorteil der IHCP-Gruppe ( $p = 0.0362$ ).
<b>Fazit der Autoren</b>	Trotz kleiner Patientenzahl gesicherter Stellenwert der IHCP in diesem Kollektiv
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Diese Studie gibt zwar Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit, ist jedoch aufgrund erheblicher methodischer Mängel (fehlende Angaben zum Prüfplan, zur Randomisation, nicht korrekt dargestellte statistische Auswertung) nicht für einen sicheren Wirksamkeitsnachweis geeignet.

<b>Quelle</b>	<b>Fujimura T, Yonemura Y et al.</b> Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion for the Prevention of Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer: Randomized Controlled Study World Journal of Surgery 18, 150-5, 1994
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	randomisierte Phase-II-Studie
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	II
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Stellenwert der Hyperthermie bei der kontinuierlichen peritonealen Perfusion zur Prävention lokaler Rezidive nach chirurgischer Resektion von Magenkarzinomen
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom mit Invasion der Serosa, die zwischen März 1988 und März 1992 in der Kanazawa-Universitätsklinik operiert wurden.
<b>Prüfintervention</b>	Es ist nicht klar, welche der beiden Therapien als Standard angesehen wird, so dass die Beschreibung der Hyperthermie als Prüfintervention hier willkürlich ist. I. Chirurgie + kontinuierliche peritoneale Perfusion (Cisplatin 300mg/kg und Mitomycin C 30mg/kg) mit Hyperthermie 41–42°C, n=22 („CHPP“)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppen (dreiarzig)</b>	II. Chirurgie + kontinuierliche peritoneale Perfusion (Cisplatin 300 mg/kg und Mitomycin C 30 mg/kg) ohne Hyperthermie 37–38°C, n=18 („CNPP“) III. Chirurgie, n=18 („OP“)
<b>Prüfplan</b>	Außer „Randomized controlled Study“ keine weiteren Angaben.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	März 1988 und März 1992, 3-Jahres-Überlebensdaten werden berichtet.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Nicht im Studienplan definiert bzw. nicht berichtet.
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Lediglich Angabe der verwendeten statistischen Tests

<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	1-, 2-, 3-Jahres-Überleben: CHPP 95%, 89%, 68% CNPP 81%, 75%, 51% Nur OP 43%, 23%, 23% Statistisch CHPP und CNPP überlegen vs. OP, keine Differenz der beiden ersteren.
<b>Fazit der Autoren</b>	Kein explizites Fazit zur klinischen Relevanz und Signifikanz der Ergebnisse
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Kritisch zu beurteilen ist die Qualität des Berichts über Anlage und Durchführung der Studie, insbesondere die Randomisierungsprozedur, daneben die Patientenzahlen. Die Ergebnisse geben Anlass zur weiteren Bearbeitung im Rahmen randomisierter zahlenmäßig größerer Studien, sind jedoch nicht als Wirksamkeitsbeleg für CHPP oder CNPP geeignet und geben darüber hinaus keinen Anhalt für eine Wirksamkeit der hier zu Diskussion stehenden Methode, nämlich der Hyperthermie.

<b>Quelle</b>	<b>Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N</b> Intraperitoneal Thermochemotherapy for Prevention of Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer. Final Results of a Randomized Controlled Study. Cancer April 1994, Volume 73, No. 8, pp. 2048 – 52 First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Randomisierte Therapiestudie der Phase III
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Stellenwert der Hyperthermie bei der kontinuierlichen hyperthermen peritonealen Perfusion zur Prävention lokaler Rezidive nach chirurgischer Resektion von Magenkarzinomen
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom mit Invasion der Serosa, aber ohne makroskopischen Befall des Peritoneums, die zwischen Januar 1983 und Oktober 1986 am Zentrum operiert wurden. n = 82
<b>Prüfintervention</b>	Kontinuierliche hypertherme peritoneale Perfusion ("CHPP") mit Mitomycin C, Dauer 50 – 60 min, Temperatur Inflow 44 – 45 °C (n = 42)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Nur OP (n = 40)
<b>Prüfplan</b>	Kein berichteter Prüfplan über die Tatsache der Randomisation hinaus
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Januar 1983 – Oktober 1986, es werden 5-Jahres-Überlebensdaten berichtet, die Betrachtung der Zensierungen des Kaplan-Meier-Plots legt nahe, dass die Mindest-Nachbeobachtungsdauer 5 Jahre betrug und bis > 9 Jahre reichte.
<b>Zielkriterien</b> (primär, sekundär)	Keine klare Definition von Zielkriterien, berichtet werden 5-Jahres-Überleben und Rate an Todesfällen wegen peritonealen Rezidivs
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Lediglich Angabe der verwendeten statistischen Werkzeuge.



<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	5-Jahres-Überlebensrate CHPP 64,2% nur OP 52,5% Differenz statistisch nicht signifikant ( $p = 0,24$ ). Mortalität wegen lokalen peritonealen Rezidivs (aus Plot abgelesen) CHPP 5 Jahre ca. 15%, 9 Jahre ca. 20% OP 5 Jahre ca. 30%, 9 Jahre ca. 40% Differenz statistisch nicht signifikant ( $p = 0,08$ ).
<b>Fazit der Autoren</b>	Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass CHPP zur Prävention peritonealer Rezidive bei Magenkarzinomen mit Serosa-Invasion effektiv ist.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Es bleibt unerklärt, warum die Autoren aus nicht signifikanten Ergebnissen klare Empfehlungen ableiten. Darüber hinaus ist auch in dieser Studie die Qualität der Darstellung der Studienkonzeption und des Studienablaufs zu kritisieren. Es bleibt v.a. offen, welcher Teil der Statistik konfirmatorisch und welcher Teil explorativ ist. Mit dieser Studie ist ein Wirksamkeitsbeleg nicht erbracht.

<b>Quelle</b>	<b>Huang Y, Hagiwara A, Wang W, Su G, Qi X, Ma D, Fan Y</b> Local injection of M-CH combined with i.p. hyperthermic hypoosmolar infusion is an effective therapy in advanced gastric cancer Anti-Cancer Drugs 2002, 13 pp. 431-435 Department of Digestive Surgery, Ningxia Hospital, Yinchuan, Nignxia, PRC.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Randomisierte Phase II/III-Studie
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	I ?
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Sekundärprävention des lokalen peritonealen Rezidivs nach chirurgischer Therapie von Magenkarzinomen
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Am Zentrum im angegebenen Zeitraum operierte Patienten mit histologisch gesichertem Magenkarzinom Ausschluss: makroskopische peritoneale sowie extraperitoneale Metastasen Experimentaltherapie $n = 40$ , Kontrollgruppe $n = 39$
<b>Prüfintervention</b>	Intraperitoneale hypertherme hypo-osmolare Infusion ("IPHHOI") mit der Substanz Mitomycin C, gebunden an aktivierten Kohlenstoff („M-CH“)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Nur Operation.
<b>Prüfplan</b>	„Informed Consent“ und „randomisiert“ wird angegeben, keine weiteren Erläuterungen.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Einschluss April 1998 – August 1999, keine expliziten Angaben zum follow-up. Aus dem Kaplan-Meier-Plot zum Survival lässt sich eine mediane Nachbeobachtungsdauer von ca. 12 – 15 Monaten (Range 4 – 24 Monate) ableiten
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Keine prospektiv festgelegten Zielkriterien definiert. Untersucht wurden Muster und Ort des Rezidives, Gesamtüberleben und postoperative Morbidität
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Kaplan-Meier-Plots für die Analyse der Überlebenszeiten, Student's t-Test, Chi-Quadrat-Test und log-rank-Test für den Test auf Verschiedenheit. Keine weiteren Angaben.

<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	Rezidive: 6/40 in der Experimental- und 12/39 in der Kontrollgruppe, $p = 0,034$ . In der Subgruppenanalyse signifikanter Vorteil der Experimentalgruppe bei Lymphknoten- (1/40 vs. 5/39, $p=0,025$ ) und peritonealen Rezidiven (1/40 vs. 6/39, $p=0,018$ ). Überleben: 1-/2-Jahres-Überleben Experimentalgruppe 91,2 / 72,1%; Kontrollgruppe 78,9 / 45,5 %, $p = 0,0352$ Morbidity: Experimentalgruppe 1 Anastomosenleck, 1 Nahtinsuffizienz („Incision rupture“), Kontrollgruppe 1 Nahtinsuffizienz
<b>Fazit der Autoren</b>	Obwohl die Studie klein war, konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie mittels lokaler Injektion von an Kohlenstoffpartikel gebundenem Mitomycin C, kombiniert mit IPHHOI, einen positiven Effekt hinsichtlich der Prävention von Lymphknoten- und peritonealen Rezidiven nach kurativer Gastrektomie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom hat.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Obwohl das Ergebnis der Studie eindeutig ist, kann sie für die Definition eines neuen Therapiestandards aus folgenden Gründen nicht als ausreichend angesehen werden: Die Zahl der Patienten ist zu klein. Hier ist eine Bestätigungsstudie erforderlich. Angaben zum Studiendesign und -ablauf fehlen nahezu vollständig, so dass nicht klar ist, ob hier überhaupt konfirmatorische Statistik durchgeführt wurde. Die verwendete Substanz ist kommerziell nicht verfügbar.

<b>Quelle</b>	<b>Ikeguchi M, Kondou A, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N</b> Effects of Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion on Prognosis of Gastric Cancer with Serosal Invasion Eur J Surgery 1995; 161: 581 – 586 Department of Surgery I Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago 683, Japan
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Problematisch, einerseits Elemente einer randomisierten monozentrischen Studie, andererseits Hinweise auf eine retrospektive Fallserie
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	II als Kompromiss
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Effekt einer kontinuierlichen hyperthermen peritonealen Perfusion auf die Prognose des Magenkarzinoms mit Serosa—Invasion (T3) nach kurativer Resektion im Vergleich zu alleiniger Standardchemotherapie (Mitomycin C/UFT)
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	174 Patienten mit kurativer Resektion eines T3-Magenkarzinoms (mit Serosainvasion), die im Zeitraum 1980 – 1989 am Zentrum kurativ reseziert worden waren. Ausschluss: Fehlende Einwilligung, Alter > 75a, schwere kardiale oder pulmonale Dysfunktion Die ersten 26 Patienten aus der CHPP-Gruppe wegen Gerätefehlfunktion ausgeschlossen (vor der Randomisation? -> retrospektive Studie?). Randomisiert n = 209. (CHPP n = 87, Kontrolle n = 122) 12 Patienten nachträglich wegen T2 oder R1-Resektion, 23 Patienten wegen T4-Tumor ausgeschlossen. Auswertbar damit: CHPP-Gruppe n = 78, Kontrolle n = 96.
<b>Prüfintervention</b>	Unmittelbar postoperativ CHPP mit 8-10 l Perfusat (80 – 100mg/m <sup>2</sup> Mitomycin C). Temperatur Zufluss 44–45°C, Abfluss 40–42°C, Dauer 60min. Anschließend Standardchemotherapie (Mitomycin C + UFT)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Nur Standardchemotherapie (Mitomycin C + UFT)

<b>Prüfplan</b>	Kein prospektiv definierter Prüfplan, insbesondere keine Angaben zu erwarteten Effekten und Fallzahlschätzung sowie zum primären Zielkriterium für die konfirmatorische Prüfung. Keine Angaben zu Ethikvotum, jedoch vermutlich Einwilligung des Patienten eingeholt
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Rekrutierung 1980 – 1989, Nachbeobachtung median 6 Jahre (4 – 14 Jahre). Dies ist eine für diese Indikation sicher völlig ausreichende Nachbeobachtungsdauer.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Keine prospektiv definierten Kriterien beschrieben. Ausgewertet wurden Gesamtüberleben sowie Subgruppenanalysen nach N-Stadium (Anzahl befallener LK) und Nachweis maligner Zellen im Peritoneum sowie eine Analyse der Mortalitätsursachen
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, Signifikanzen nach Wilcoxon bzw. Chi-Quadrat und Student's t-Test.
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben: 5-Jahres-Überleben CHPP 51 %, mittleres ÜL 39,6 Mon. 5-Jahres-Überleben Kontrolle 46%, mittleres ÜL 22,5 Mon. Differenz nicht signifikant</li> <li>• Überleben stratifiziert nach Zahl LK-Metastasen Keine: 5-J-ÜL CHPP 65 %, 5-J-ÜL Standard 68 % 1 – 9 LK: 5-J-ÜL CHPP 66 %, 5-J-ÜL Standard 44 % &gt;9 LK: 5-J-ÜL CHPP 10%, 5-J-ÜL Standard 29 % Differenzen sämtlich nicht signifikant (bei 1-9 LK p = 0,08)</li> <li>• Es fand sich eine signifikante (p = 0,01) positive Korrelation zwischen dem Auftreten maligner Zellen intraperitoneal und der Zahl befallener LK</li> <li>• Die Rate peritonealer Rezidive war abhängig von der Zahl der befallenen LK; nicht jedoch von der Durchführung der CHPP</li> </ul>
<b>Fazit der Autoren</b>	„Wir schließen, dass die CHPP die Prognose von Patienten nach kurativer Resektion eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms verbessern könnte, sofern kein ausgedehnter Lymphknotenbefall vorliegt“
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Es fehlt an der prospektiven Planung und damit an der Definition einer nachvollziehbaren Prüfbedingung für die konfirmatorische Statistik – allerdings sind die Ergebnisse sämtlich nicht signifikant (hinsichtlich der therapeutischen Interventionen) bzw. wo signifikant, ohne therapeutische Relevanz (Korrelation Zahl LK / maligne Zellen intraperitoneal). Daher ist diese Studie für einen Wirksamkeitsbeleg nicht geeignet. Sie kann allenfalls als Begründung dienen, die Wirksamkeit der Methode bei Patienten mit 1 – 9 befallenen LK an einer größeren Patientenzahl prospektiv zu überprüfen – alles andere ist Überinterpretation.
<b>Quelle</b>	<b>Kim JY und Bae HS</b> A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP) Gastric Cancer 2001;4:27-33 Department of General Surgery, Myongji Hospital, Kwandong University, Korea
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Prospektive nicht randomisierte kontrollierte Therapiestudie der Phase II

<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	II
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Stellenwert der Intraperitonealen Hyperthermochemoperfusion (IHCP) bei Serosa-invasivem Magenkarzinom
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	103 Patienten aus 1990 – 1995: Patienten, die mit IHCP einverstanden waren, bildeten die Therapiegruppe (N=52), N=51 Patienten, die nicht einverstanden waren, die Kontrollgruppe Ausgeschlossen wurden Patienten mit palliativen Bypass-Operationen, > 72a, sowie postoperativ die Lost-to-follow-up-Patienten (!) und die mit Tumorstadium < pT3 Keine definierten prospektiven Zielkriterien für konfirmatorische Statistik
<b>Prüfintervention</b>	Intraoperative Intraperitoneale Hyperthermochemoperfusion (IHCP) mit 1,5%-Peritonealdialyse-Lösung mit 10 µg/ml Mitomycin C für 2 Stunden bei 44 °C Influx und > 42°C peritonealer sowie <38,5 °C Körperkerntemperatur. Nachfolgend OP.
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Nur OP
<b>Prüfplan</b>	Siehe „Patienten“
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Einschluss 1990 – 1995 Mittleres follow-up 38 Monate
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Überleben, Rezidivraten, Komplikationen
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Kaplan-Meier-Plots, Cox proportional Hazard, Wilcoxon und log-Rank-Test.
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	5-Jahres-Überleben Gesamtkollektiv (n=103): IHCP 32,7%; OP 27,1%; Differenz nicht signifikant 5-Jahres-Überleben nur < Stadium IV (n=65): IHCP 58,5%; OP 44,4%; Differenz signifikant, p = 0,0417 In der multivariaten Analyse signifikant für Überleben: Tiefe der Tumordinvasion, Lymphknotenmetastasierung. Nicht signifikant: IHCP, Fernmetastasen und peritoneale Metastasen. Rezidivraten: IHCP N=36, OP N=35, Differenz nicht signifikant Komplikationen: IHCP N=19, OP N=17, Differenz nicht signifikant
<b>Fazit der Autoren</b>	Komplette Zytoreduktive Chirurgie + IHCP ist effektiv, um peritonealen Metastasen vorzubeugen bzw. diese zu behandeln, sie sollte auch zu Langzeitüberleben bei Patienten mit Serosa-invasivem Magenkarzinom führen. Es gibt jedoch einige Limitationen für die Behandlung von peritonealen Metastasen bei Patienten des Stadiums IV mit Fernmetastasen. Zukünftig sollte IHCP nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen die neue Methode ( <i>Anmerkung: gemeint sein dürfte die CEA-mRNA-Bestimmung in der Peritoneallavage</i> ), die peritoneale Metastasen zum Zeitpunkt der Chirurgie vorhersagt.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Bereits wegen der nicht randomisierten Kontrollgruppe nicht für einen Wirksamkeitsbeleg geeignet, darüber hinaus auch mit negativem Ergebnis beim Hauptkriterium Überleben. Damit ist kein Wirksamkeitsbeleg durch diese Studie möglich.

<b>Quelle</b>	<b>Kunisaki C et al.</b> Lack of efficacy of prophylactic continuous hyperthermic peritoneal perfusion on subsequent peritoneal recurrence and survival in patients with advanced gastric cancer Surgery 2002; 131(5):521-528 2 <sup>nd</sup> Dept. of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama, Japan
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive Therapiestudie der Phase II mit nicht randomisierter Kontrollgruppe
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	II
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Stellenwert der prophylaktischen intraperitonealen Hyperthermochemoperfusion (P-CHPP) bei Serosa-invasivem Magenkarzinom hinsichtlich peritonealem Rezidiv und Überleben
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	Von 641 Patienten mit Magenkarzinom des Zentrums im Zeitraum 4/1992 und 3/1999 wurden 124 in die Studie eingeschlossen. 45 Patienten jünger als 65 Jahre und ohne Begleiterkrankungen, die in die Teilnahme einwilligten, bildeten die Interventionsgruppe, die restlichen 79 Patienten die Kontrollgruppe.
<b>Prüfintervention</b>	Gastrektomie plus Intraoperative peritoneale Perfusion mit 5 – 6 l Perfusat mit 15mg Mitomycin C, 150mg Cisplatin und 150mg Etoposid für 40 Minuten bei 42C.
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Nur Gastrektomie
<b>Prüfplan</b>	Aufgrund des Designs (?) kein prospektiver Prüfplan formuliert
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Einschluss 4/1992 bis 3/1999, follow-up nicht explizit angegeben, jedoch 5-Jahres-Überleben berichtet.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Morbidität, Mortalität, Überleben, Prognostische Faktoren
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Überleben mit Kaplan-Meier-Plots, log-rank-Test. Prognostische Faktoren mit dem Cox proportional regression – Test.
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	P-CHPP: Nierenversagen und Lungenversagen signifikant häufiger ( $p < 0,03$ ) Morbidität nicht unterschiedlich Überleben: Keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen Tod an Rezidiv: P-CHPP 49%, OP 39%; P-CHPP ohne Einfluss auf die Verteilung der Rezidivlokalisationen Prognostische Faktoren: Signifikant nur das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, nicht jedoch Lokalisation des Tumors, makroskopisches Erscheinungsbild, Durchmesser, Invasionstiefe, histologischer Typ, Operationsmethode, Dissektionsausmass, Durchführung einer P-CHPP oder adjuvante Chemotherapie
<b>Fazit der Autoren</b>	P-CHPP ist als prophylaktische Therapie nicht effektiv.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Der Einschätzung, dass die P-CHPP als prophylaktische Therapie nicht effektiv zu sein scheint, ist zuzustimmen.

<b>Quelle</b>	<b>Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ</b> Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma Surgical Oncology 1994; 3:37-44 Lombardi Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA and the Ukrainian Institute of Oncology and Radiology, Kiev, Ukraine
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Prospektiv randomisierte Phase III-Studie
<b>Evidenzstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Vergleich einer kombinierten intensiven präoperativen Strahlentherapie und lokaler Mikrowellenhyperthermie mit alleiniger präoperativer Bestrahlung + Operation und mit alleiniger Operation ohne neoadjuvante Vorbehandlung
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	293 konsekutive Patienten Zeitraum 2/1984 – 5/1986, 178 m, 115 w, Alter 26 – 76 a (Mittelwert 55) Einschluss: Neu diagnostizierte nicht vorbehandelte Magenkarzinome, ganz überwiegend T3 und T4, 2/3 N+, die am Zentrum vorgestellt wurden Ausschlusskriterien werden nicht genannt.
<b>Prüfintervention</b>	kombinierte intensive präoperative Strahlentherapie („RT“; Gegenfelder ap/pa in 4 Fraktionen à 5 Gy, ZVD 20 Gy) plus lokale Mikrowellenhyperthermie („HT“, 460 MHz, Ziel Tumortemperatur > 42°C, die allerdings in der Mehrzahl der Patienten wegen technischer Probleme und Abbruch durch Patienten nicht erreicht werden konnte, deshalb Umstellung auf eine längere (60 – 70 min.) Behandlung mit nicht genau definiertem, aber niedrigerem Temperaturziel, 2 Stunden nach jeder Strahlentherapiesitzung, gefolgt von Operation („S“; nicht näher beschrieben, faktisch erfolgten in allen Gruppen gleichmäßig ca. 15% explorative Laparotomien, 35% subtotale und 50% totale Gastrektomien)
<b>Intervention in den Vergleichsgruppen</b>	alleinige präoperative Bestrahlung (wie oben) + Operation alleinige Operation ohne neoadjuvante Vorbehandlung
<b>Prüfplan</b>	Es existiert ein Votum einer Ethikkommission, Einwilligungen der Patienten werden eingeholt, Randomisation mittels Umschlägen. Prospektiv definierte Zielkriterien hingegen werden nicht explizit benannt, auch eine darauf basierende Fallzahlschätzung fehlt. S: n=100, RT+S: n=98, RT+HT+S: n = 95 Patienten mit weniger als 4 Hyperthermien wurden ausgeschlossen
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Einschluss 2/1984 – 5/1986, Beobachtungsdauer nicht angegeben, es werden jedoch 3- und 5-Jahres-Überlebensraten berichtet.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Keine prospektiv definierten Zielkriterien angegeben. Untersucht wurden: 3- und 5-Jahres-Überleben Subgruppenanalysen nach T-Stadium, N-Stadium, infiltrativem bzw. exo-phytischem Wachstum, Differenzierungsgrad
<b>Auswertung/ statistische Analyse</b>	Kaplan-Meier-Plots und Wilcoxon-Rank-Test

<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>3- und 5-Jahres-Überleben:</p> <p>S: 35,5 ± 4,9a 30,1 ± 4,7a  RT+S: 51,8 ± 6,8a 44,7 ± 7,1a  RT+HT + S: 57,6 ± 6,3a* 51,4 ± 6,6a*</p> <p>p &lt; 0,05 im Vergleich zur alleinigen Chirurgie, nicht jedoch zu alleiniger Radiotherapie</p> <p>Mittleres Überleben sowohl für die RT+S- als auch für die RT+HT+S-Gruppe gegenüber S verlängert.</p> <p>Die Subgruppenanalysen zeigten signifikant besseres Überleben sowohl nach 3 als auch nach 5 Jahren im Vergleich zu alleiniger Chirurgie für die Gruppe der „RT+S“-Patienten nur für pN+, bei den „RT+HT+S“-Patienten für T3, T4, pN+, infiltratives Wachstum und gut differenzierte Tumor nach 3 Jahren, nach 5 Jahren für T3, T4, und alle Wachstumsformen bzw. Differenzierungsgrade, nicht mehr jedoch für pN+.</p> <p>Die Temperaturmessungen (Magensonde) zeigten &gt;42,5°C bei 44,2% der gemessenen Patienten, &lt; 40°C bei 15,8% und Werte zwischen 40 und 42,5°C bei 40%.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Intensive präoperative Strahlentherapie bis 20 Gy plus lokale Mikrowellenhyperthermie plus OP verbessert das 3- und 5-Jahres-Überleben signifikant im Vergleich zu alleiniger Chirurgie. Weitere Entwicklung und Evaluation ist erforderlich, um zuverlässige und sichere Therapiesysteme für Hyperthermie zu erzielen</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Keine Intention-to-treat-Analyse, kein prospektiv definiertes Zielkriterium, auch wenn das Kriterium Overall Survival praxisgerecht erscheint.</p> <p>Keine Fallzahlab-schätzung. Unklar, welche Vergleiche in der dreiar-migen Studie geplant waren. Subgruppenanalysen explorativ und nicht konfirmatorisch.</p> <p>Hyperthermie ist gegenüber alleiniger präoperativer Radiotherapie nicht überlegen. Es werden keine Verbesserung der Resektionsraten erreicht. Die Patientenzahlen sind zu klein, um den Trend einer Wirkung der RT+S-Strategie zu sichern. Heutige präoperative Standardtherapien beinhalten das Downstaging mittels kombinierter Radio-Chemotherapien und erzielen so höhere Resektionsraten als ohne Vorbehandlung. Das Gerät ist offensichtlich nicht ausgereift und nicht im Handel erhältlich (Entwicklungsmodell des Ukrainischen Tumorinstituts). Der 9cm-Wirkradius ist auch nach Ansicht der Autoren zu klein.</p> <p>Aufgrund dieser Limitationen kann die Studie trotz vielversprechender Ergebnisse nicht als „practice-changing“ bewertet werden, sie stellt keinen ausreichenden Wirksamkeitsnachweis dar und zeigt insbesondere auch nicht die Praktikabilität der Methode. Eine vergleichende prospektive randomisierte Studie eines Serienmodells insbesondere auch gegen neoadjuvante Radiochemotherapie erscheint erforderlich, um einen Wirksamkeitsbeweis zu führen.</p>

<b>Quelle</b>	<p><b>Yonemura Y et al.</b>  Intraoperative Chemohyperthermic Peritoneal Infusion as an Adjuvant to Gastric Cancer: Final Results of a Randomized Controlled Study  Hepato-Gastroenterology 2001;48:1776-1782  Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan</p>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<p>Randomisierte prospektive Therapiestudie der Phase III</p>
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	<p>I</p>

<b>Fragestellung / Indikation</b>	Stellenwert der intraoperativen hyperthermen Chemoperfusion („CHPP“), des Peritoneums im Vergleich zu normothermer Chemoperfusion („CNPP“) und zu alleiniger OP bei T3/T4-Magenkarzinomen mit makroskopischem Befall der Serosa, jedoch ohne peritoneale Karzinomatose.
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Von 4/1988 bis 4/1993 operierte Patienten mit Magenkarzinom T3/T4 mit makroskopischem Befall der Serosa, aber ohne Peritonealkarzinose. Einschluss: Endoskopie und endoskopischer Ultraschall durchgeführt, normales Blutbild, Alter < 76 Jahre, keine Leber- oder Nierenerkrankung, kein Diabetes mellitus.
<b>Prüfintervention</b>	Intraoperative Perfusion der Peritonealhöhle mit 8-10 l salinischer Lösung bei 42°C mit 30mg Mitomycin C, 300 mg Cisplatin für 60 Minuten mit einer Flussrate von 10 l/min. OP: Erweiterte totale Gastrektomie mit D2- oder D4-Lymphknotendissektion.
<b>Intervention in den Vergleichsgruppen</b>	CNPP: Identische Intervention, jedoch bei 37°C OP: Keine peritoneale Perfusion
<b>Prüfplan</b>	Nach Einwilligung Randomisation in drei Gruppen (CHPP N=48, CNPP N=44, OP N=47)
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Einschluss 4/1988 bis 4/1993 Medianes Follow-up 5,5 Jahre (2,4 bis 10,8)
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Keine prospektiv definierten Zielkriterien berichtet. Untersucht wurden Überleben, Toxizität und Rezidivraten
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Kaplan-Meier-Plots, Chi-Quadrat und log-rank-Test
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	Überleben: 5-Jahres-Überleben CHPP 61%, CNPP 43%, OP 42% CHPP signifikant besser als CNPP (p=0,047) und OP (p=0,019) Bestätigung der Überlegenheit von CHPP in Subgruppenanalysen für T- und N-Stadien Toxizität (major complications): CHPP 9 (19%): 1 Perforation, 1 Myelosuppression, 1 Anastomosenleck, 1 Pneumonie, 3 Nierenversagen, 1 Pankreasfistel, 1 Ileus CNPP 6 (14%): 2 Anastomosenleck, 1 Pneumonie, 3 Pankreasfistel OP 9 (19%): 1 Blutung, 2 Anastomosenleck, 2 Pneumonie, 4 Pankreasfistel Mortalität: CHPP 2, CNPP 0, OP 2 Rezidive (N), peritoneale Rezidive (N): CHPP 14, 6 CNPP 20, 9 OP 25, 7
<b>Fazit der Autoren</b>	Die chemohypertherme peritoneale Perfusion ist effektiv in der Prophylaxe von Rezidiven nach kurativer Resektion bei fortgeschrittenem Magenkarzinom und ist für Patienten mit Überschreiten der Serosa und Lymphknotenbefall indiziert.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Die Daten sind suggestiv für einen Stellenwert des Verfahrens, können jedoch aufgrund methodische Mängel (Art und Ablauf der Randomisation? Intent-to treat-Analyse? Gab es Drop-outs? etc.) keinen sicheren Wirksamkeitsnachweis erbringen.



## 10.13 Maligne Beckentumoren

### 10.13.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Maligne Beckentumoren

1. **Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, Giannarelli D, Botti C, Cosimelli M, Tedesco M, Principi F, Laurenzi L, and Cavaliere R.** Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *Journal of Surgical Oncology* 2000; 74 (1): 41-4.  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
2. **Croghan MK, Shimm DS, Hynynen KH, Anhalt DP, Valencic SL, Fletcher AM, Kittleson JM, and Cetas TC.** A phase I study of the toxicity of regional hyperthermia with systemic warming. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (4): 354-8.  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
3. **Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H, Fu K, and Moros E.** Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (5): 1097-104.  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
4. **Harari PM, Hynynen KH, Roemer RB, Anhalt DP, Shimm DS, Stea B, and Cassady JR.** Development of scanned focussed ultrasound hyperthermia: clinical response evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (3): 831-40.  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
5. **Hehr T, Wust P, Bamberg M, Budach W.** Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours. *Onkologie* 2003; 26 (3): 295-302.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
6. **Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, Felix R, Riess H.** The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43 (1): 33-56.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
7. **Lee CK, Song CW, Rhee JG, Foy JA, and Levitt SH.** Clinical experience using 8 MHz radiofrequency capacitive hyperthermia in combination with radiotherapy: results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (3): 733-45.  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
8. **Nishimura Y, Hiraoka M, Jo S, Akuta K, Nagata Y, Masunaga S, Takahashi M, and Abe M.** Radiofrequency (RF) capacitive hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of abdominal and pelvic

- deep-seated tumors. *Radiother Oncol* 1989; 16 (2): 139-49.  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
9. **Paulsen KD, Geimer S, Tang J, and Boyse WE.** Optimization of pelvic heating rate distributions with electromagnetic phased arrays. *Int J Hyperthermia* 1999; 15 (3): 157-86.  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
10. **Paulsen KD, Strohbehn JW, and Lynch DR.** Theoretical temperature distributions produced by an annular phased array-type system in CT-based patient models. *Radiat Res* 1984; 100 (3): 536-52.  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
11. **Phomratanapongse P, Seegenschmiedt MH, Karlsson UL, Brady LW, Sauer R, Herbst M, and Fietkau R.** Initial results of phase I/II interstitial thermoradiotherapy for primary advanced and local recurrent tumors. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 1990; 13 (3): 259-68.  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
12. **Rafla S, Parikh K, Tchelebi M, Youssef E, Selim H, and Bishay S.** Recurrent tumors of the head and neck, pelvis, and chest wall: treatment with hyperthermia and brachytherapy. *Radiology* 1989; 172 (3): 845-50.  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
13. **Samulski TV, Kapp DS, Fessenden P, and Lohrbach A.** Heating deep seated eccentrically located tumors with an annular phased array system: a comparative clinical study using two annular array operating configurations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13 (1): 83-94.  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
14. **Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, Lowy AM.** Technology of intraperitoneal chemotherapy administration: A survey of techniques with a review of morbidity and mortality. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 849-63  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
15. **Seegenschmiedt MH, Martus P, Fietkau R, Iro H, Brady LW, and Sauer R.** Multivariate analysis of prognostic parameters using interstitial thermoradiotherapy (IHT-IRT): tumor and treatment variables predict outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (5): 1049-63.  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
16. **Shimm DS, Cetas TC, Oleson JR, Cassady JR, and Sim DA.** Clinical evaluation of hyperthermia equipment: the University of Arizona Institutional Report for the NCI Hyperthermia Equipment Evaluation Contract. *Int J Hyperthermia* 1988; 4 (1): 39-51.  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
17. **Shimm DS, Cetas TC, Hynynen KH, Buechler DN, Anhalt DP, Sykes HF, and Cassady JR.** The CDRH helix. A phase I clinical trial. *Am J Clin*

Oncol 1989; 12 (2): 110-113.

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

18. **Sullivan DM, Ben Yosef R, and Kapp DS.** Stanford 3D hyperthermia treatment planning system. Technical review and clinical summary. Int J Hyperthermia 1993; 9 (5): 627-43.

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

19. **van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, and Hart AA.** Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 2000; 355 (9210): 1119-25.

**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertungen bei den Einzelindikationen (Zervixkarzinom des Uterus, maligne Blasen Tumoren)

20. **White SK, Stephens AD, and Sugarbaker PH.** Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy safety considerations. AORN J 1996; 63 (4): 716-24.

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

21. **Wust P, Gellermann J, Beier J, Wegner S, Tilly W, Troger J, Stalling D, Oswald H, Hege HC, Deuflhard P, and Felix R.** Evaluation of segmentation algorithms for generation of patient models in radiofrequency hyperthermia. Phys Med Biol 1998; 43 (11): 3295-307.

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

22. **Wust P, Nadobny J, Felix R, Deuflhard P, Louis A, and John W.** Strategies for optimized application of annular-phased-array systems in clinical hyperthermia. Int J Hyperthermia 1991; 7 (1): 157-73.

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

### 10.13.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei malignen Beckentumoren

<b>Quelle</b>	<b>Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H, Fu K, Moros E:</b> Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. (1996) A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. International journal of radiation oncology, biology, physics; VOL: 34 (5); p.1097-104 Auftraggeber: Radiation Therapy Oncology Group Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	Formale Evidenzklasse I



<b>Prüfplan</b>	Zweiarmige, multizentrische Studie, Anzahl der Zentren und jeweils eingebrachte Patienten aus der Studie nicht ersichtlich. Stratifizierte Randomisierung nach Tumorgröße, Vorbestrahlungsdosis und Karnowsky Index; eigentliches Randomisierungsverfahren wird nicht beschrieben. Concealment und Verblindung nicht ersichtlich.									
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Befunderhebung „primary response“ unmittelbar vor einer weiteren zusätzlichen Therapie (Dauer offensichtlich sehr different); Toxizität unterteilt in „früh“ ( $\leq 90$ Tage) und „spät“ ( $> 90$ Tage nach Therapieende) auftretend; Nachbeobachtung mindestens 1 Jahr; mediane Überlebenszeit und lokale Tumorkontrollrate nach 2 Jahren ermittelt.									
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Zielkriterien; aus der Arbeit ergeben sich folgende Kriterien:</li> <li>Response i.S. Reduktion bzw. Verschwinden des Tumors, konkreter Erhebungsmodus nicht beschrieben: „complete response (CR)“: vollständiges Verschwinden der Tumormasse, „partial response (PR)“: Reduktion <math>&gt;50\%</math> des in 2 oder 3 Dimensionen messbaren Tumorgewebes, „no response“: <math>&lt; 50\%</math> Reduktion; „primary response“: bestes Ansprechen wd. Follow-up vor einer weiteren Behandlung; Gesamtüberleben nach 24 Monaten.</li> <li>Komplikationshäufigkeit</li> <li>Bedeutung der Qualität der Hyperthermie</li> </ol>									
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Fisher's exact test, cumulative incidence method, Gray's test, product-limit method, log-rank test.									
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>Die Ergebnisse werden für Becken-Tumore dargestellt. Kein Unterschied hinsichtlich der erhobenen Endpunkte zwischen den beiden Studienarmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Das Zielkriterium „best primary Response“ wurde offensichtlich zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten beurteilt. Dabei wurde innerhalb der „best primary response“ zwischen „complete“ und „partial response“ unterschieden. <table data-bbox="558 1321 1356 1444" style="margin-left: 40px; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Kontrollgruppe</th> <th style="text-align: center;">Studiengruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding-left: 20px;">CR</td> <td style="text-align: center;">21/37 (57%)</td> <td style="text-align: center;">23/38 (60%)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">PR</td> <td style="text-align: center;">3/37 (8%)</td> <td style="text-align: center;">4/38 (10%)</td> </tr> </tbody> </table> </li> <li>2-Jahres-Überlebensraten (beginnend mit dem Tag der Randomisierung, berechnet nach Kaplan und Meier, 1958): kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Gesamtkollektiv, keine Aufschlüsselung nach Indikationen möglich): In der Kontrollgruppe lebten nach 2 Jahren noch 29%, in der Studiengruppe 36% der Patienten.</li> <li>Bei additiver Hyperthermiebehandlung betrug die Rate der schweren akuten Nebenwirkungen (Grad IV Toxizität) 10% vs. 3% in der Kontrollgruppe, wobei auch hier keine Differenzierung nach Indikationen erfolgte. Es bleibt unklar, nach welchen Kriterien die Einstufung der Toxizität erfolgte.</li> <li>Die Mindestkriterien, die für eine adäquate Hyperthermie-Behandlung definiert wurden, erfüllte nur 1 Patient.</li> </ol>		Kontrollgruppe	Studiengruppe	CR	21/37 (57%)	23/38 (60%)	PR	3/37 (8%)	4/38 (10%)
	Kontrollgruppe	Studiengruppe								
CR	21/37 (57%)	23/38 (60%)								
PR	3/37 (8%)	4/38 (10%)								

<b>Fazit der Autoren</b>	Hyperthermie zusätzlich zur interstitiellen Radiatio habe keinen größeren Nutzen als Radiatio allein erbracht. Allerdings habe nur 1/86 Pat. Hyperthermie entspr. den Qualitätskriterien erhalten. Der Nutzen von Hyperthermie zusätzlich zu Radiatio müsse erst in angemessenen, randomisierten, prospektiven Studien belegt werden - nach wesentlichen technischen Verbesserungen der Hyperthermieanwendung und Dosimetrie.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p><b>Ein Nutzen der interstitiellen Thermoradiotherapie im Vergleich zur alleinigen interstitiellen Radiatio für Patienten mit persistierenden oder rezidivierten Tumoren, darunter auch 75 Patienten mit Becken-Tumoren, konnte in dieser prospektiven Studie nicht nachgewiesen werden. Allerdings wurden in diese Studie offenbar ausschließlich therapierefraktäre Patienten mit möglicherweise schlechterem Ansprechen aufgenommen.</b></p> <p>Die Durchführung der Hyperthermie scheint schwierig und verbesserungsbedürftig zu sein.</p> <p>Bei der Bewertung des Nutzens einer zusätzlichen Hyperthermie-Behandlung ist auch die höhere Rate akuter schwerer Nebenwirkungen (Grad IV Toxizität) zu berücksichtigen, die in dieser Studie auftrat. Eine Aufschlüsselung nach Tumorart erfolgte nicht.</p>

## 10.14 Maligne Blasentumoren

### 10.14.1 Kommentierte Literaturliste Indikation maligne Blasentumoren

1. **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).** Hyperthermia in conjunction with cancer chemotherapy. Rockville: AHCPR. 1991  
**Kommentar:** HTA-Bericht
2. **American Urological Association .** Report on the management of non-muscle-invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). Baltimore (MD): Urological Association. 1999  
**Kommentar:** Leitlinie: Keine Erwähnung der Hyperthermie
3. **Colombo R, Lev A, Da Pozzo LF, Freschi M, Gallus G, Rigatti P.** A new approach using local combined microwave hyperthermia and chemotherapy in superficial transitional bladder carcinoma treatment. J Urol 1995; 153 (3 Pt 2): 959-63  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
4. **Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P.** Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. J Urol 1996; 155 (4): 1227-32  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
5. **Colombo R, Brausi M, Da Pozzo LF, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P.** Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication: A pilot study on marker lesion. Eur Urol 2001; 39 (1): 95-100  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
6. **Colombo R, Salonia A, Da Pozzo LF, Naspro R, Freschi M, Paroni R, Pavone-Macaluso M, Rigatti P.** Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 47 (2): 127-39  
**Kommentar:** narrativer Review
7. **Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, Caldarera E, Pavone-Macaluso M.** Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21 (23): 4270-6  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
8. **Crawford ED.** Diagnosis and treatment of superficial bladder cancer: an update. Semin Urol Oncol 1996; 14 (1 Suppl 1): 1-9  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

9. **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Radiotherapie des Harnblasenkarzinoms. Stand 1998. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/rado-r13.htm> ), Zugriff am 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie: Keine Erwähnung der Hyperthermie
10. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Urologie.** Harnblasenkarzinom. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien, Stand 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/onko-038.htm> ), Zugriff am 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie: Keine Erwähnung der Hyperthermie
11. **Escudero Barrilero A.** Valor de la radioterapia en el tratamiento del cáncer vesical infiltrante. Usefulness of radiotherapy in the treatment of infiltrating bladder cancer. Arch Esp Urol 1990; 43 (Suppl 2): 165-84  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
12. **Genitourinary Cancer Disease Site Group, Segal R, Winkvist E, Lukka H, Chin J, Brundage M, Markman B.** Use of adjuvant chemotherapy following cystectomy in patients with deep muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Practice guideline report #3-2-1. Toronto: CCO. 2003  
**Kommentar:** Leitlinie: Keine Erwähnung der Hyperthermie
13. **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].** Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998  
**Kommentar:** HTA-Bericht zu Hyperthermie-Verfahren
14. **Granov AM, Karelin MI, Tarazov PG, Shkol'nik MI, Shumskii IA, Polikarpov AA, Suvorova IuV, Shmonina LS.** Rentgenoéndovaskuliarnaia khirurgiia v onkourologii. [X-ray intravascular surgery in oncologic urology]. Vestn Rentgenol Radiol 1996; (1): 35-7  
**Kommentar:** Veröffentlichung in russischer Sprache
15. **Hehr T, Wust P, Bamberg M, Budach W.** Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours. Onkologie 2003; 26 (3): 295-302  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
16. **Hiraoka M, Masunaga S, Nishimura Y, Nagata Y, Li YP, Koishi M, Mitsumori M, Abe M, Takahashi M, Akuta K.** Clinical assessment of thermoradiotherapy of breast cancer and cancer of the urinary bladder. Gan No Rinsho [Japan Journal of Cancer Clinics] 1990; 36 (13): 2267-71  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
17. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Harnblasenkarzinom. 1. Auflage 2000. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html> , Zugriff am 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie: Erwähnung der Hyperthermie
18. **Takehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S.** Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of



- deep-seated organs. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (4): 719-40  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
19. **Takehi Y, Nishio Y, Yoshida O.** Multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer. *Urol Int* 1991; 47 (Suppl 1): 120-2  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
20. **Masunaga SI, Hiraoka M, Akuta K, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Takahashi M, Abe M, Terachi T, Oishi K.** Phase I/II trial of preoperative thermoradiotherapy in the treatment of urinary bladder cancer. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1): 31-40  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
21. **Matsui K, Takebayashi S, Watai K, Takehi M, Kubota Y, Yao M, Shuin T.** Combination radiotherapy of urinary bladder carcinoma with chemohyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (1): 19-26  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
22. **Miller K, Weissbach L, Rübber H, Thüroff JW.** Leitlinien zum Harnblasenkarzinom Diagnostik. [Guidelines for diagnosis of bladder cancer. German Society of Urology]. *Urologe A* 1998; 37 (4): 441-57  
**Kommentar:** Leitlinie
23. **National Cancer Institute.** Bladder Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 3. June 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/bladder/healthprofessional/>  
**Kommentar:** Leitlinie
24. **National Comprehensive Cancer Network.** Bladder cancer. Practice guidelines in oncology - v.1. 2002.  
[http://www.nccn.org/physician\\_gls/f\\_guidelines.html](http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html), Zugriff am 12.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
25. **National Institute for Clinical Excellence.** Guidance on cancer services. Improving outcomes in urological cancers. The manual. London: NICE. 2002  
**Kommentar:** Leitlinie: Keine Erwähnung der Hyperthermie
26. **Noguchi R, Miyanaga N, Ishikawa H, Kanoh S, Koiso K.** Intra-arterial chemotherapy for bladder cancer by insertion of catheter from inferior gluteal artery. *Urol Int* 1991; 47 (Suppl 1): 113-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
27. **Noguchi S, Kubota Y, Miura T, Shuin T, Hosaka M.** Use of methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin in combination with radiation and hyperthermia as neo-adjuvant therapy for bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30 (Suppl): S63-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

28. **Okamura T, Ueda K, Hashimoto Y, Tozawa K, Kohri K.** Immunohistochemical evaluation of p53 and retinoblastoma proteins in relation to hyperthermia treatment: results in human urothelial carcinomas. *Int J Hyperthermia* 1996; 12 (6): 813-24  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
29. **Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C.** Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41 (2): 105-12  
**Kommentar:** Leitlinie
30. **Paroni R, Salonia A, Lev A, Da Pozzo LF, Cighetti G, Montorsi F, Rigatti P, Colombo R.** Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (3): 273-8  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
31. **Rotman M, Aziz H.** Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. *Cancer* 1990; 65 (3 Suppl): 823-35  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
32. **Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD.** Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkoerperhyperthermie. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. *Radiologe* 2004; 44 (4): 301-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
33. **Sternberg CN.** Current treatment strategies in transitional cell carcinoma of the bladder. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47 (2): 81-2  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
34. **Takechi T, Kawamura M, Nakagawa H, Inatsuki S, Akiyama K, Yano M, Sumiyoshi Y, Mandai K, Moriwaki S, Kataoka M .** Combined treatment in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder using intravesical pirarubicin, irradiation and hyperthermia. *Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi* 1990; 25 (11): 2724-7  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
35. **Uchibayashi T, Yamamoto H, Kunimi K, Koshida K, Ohkawa M, Nakajima K.** Radiofrequency capacitive hyperthermia combined with irradiation or chemotherapy for patients with invasive bladder cancer. *Oncol Rep* 1995; 2 (5): 773-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
36. **Uchibayashi T, Lee SW, Hisazumi H, Naito K, Endo Y, Noguchi M, Tanaka M, Sasaki T.** Studies of combined treatment of radiofrequency hyperthermia with anticancer agents or irradiation for invasive bladder cancer. *Hinyokika Kyo [Acta Urol Jpn]* 1993; 39 (12): 1209-13  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache

37. **Uchida T, Ohori M, Egawa S.** [Minimally invasive therapy for bladder and prostate cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; 28 (8): 1094-8  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
38. **Ueda K, Sakagami H, Masui Y, Okamura T.** Single instillation of hydroxypropylcellulose-doxorubicin as treatment for superficial bladder carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 35 (Suppl): S81-3  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
39. **van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA.** Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355 (9210): 1119-25  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
40. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1173-84  
**Kommentar:** Resultate in van der Zee et al. 2000
41. **Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E.** A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003; 42 (5-6): 567-81  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
42. **Witjes JA, Mungan NA, Debruyne FMJ.** Management of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy: An update. *Urology* 2000; 56 (1): 19-21  
**Kommentar:** Resultate in Colombo et al. 1996
43. **Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S, Schlag P, Budach V, Felix R.** Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1129-37  
**Kommentar:** Fallzahlen < 5 Beobachtungsfälle
44. **Zhao BD, Zheng DW, Wang XX, Xu HY.** [The effect of high frequency diathermy in combined treatment for bladder cancer (analysis of 66 cases)]. *Chin J Phys Ther* 1982; 5 (4): 206-8  
**Kommentar:** Veröffentlichung in chinesischer Sprache

#### 10.14.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei malignen Blasen Tumoren

<b>Quelle</b>	<b>Colombo R, da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P (1996)</b> Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. <i>The Journal of Urology</i> 1996; 155:1227-1232
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive kontrollierte Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung, monozentrisch, mit Katamnese

<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus lokaler (intrakavitärer) Hyperthermie und intravesikaler Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger intravesikaler Chemotherapie hinsichtlich Eradikation bzw. Ablation des Tumors bei oberflächlichem Urothelkarzinom der Blase
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	44 Männer und 8 Frauen im Alter von 44 – 81 Jahre (Mittelwert: 64,3 Jahre) Einschlusskriterium: Diagnose eines oberflächlichen Urothelkarzinom der Blase (Ta- und T1-Tumoren, jeweils G1-G3) (ohne vollständige TNM-Klassifizierung), Vorliegen eines Tumor-Rezidivs bei 42 Patienten, davon 29 vorbehandelt mit intravesikaler Chemotherapie und 13 vorbehandelt mit intravesikaler Immunstimulation; Vorliegen eines erstmals diagnostizierten Tumors bei 10 Patienten Ausschlusskriterien werden nicht explizit spezifiziert  Zwei Behandlungsgruppen: (1) Prüfbedingung: 29 Patienten (2) Kontrollbedingung: 23 Patienten  laut tabellarischer Auflistung keine Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen bzgl. Tumor-Grading, Tumgröße bzw. -volumen, und Vorbehandlung; Angaben zu Ta- oder T1-Stadium, Alter, Geschlecht, Tumor-Rezidiv oder Neuerkrankung, Multifokalität, Raucherstatus etc. fehlen hierbei, so dass bzgl. dieser für Therapieerfolg bzw. Prognose evtl. relevanten Parameter eine Strukturhomogenität der Behandlungsgruppen möglicherweise nicht gegeben ist
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus durch Mikrowellen-Applikation (transurethraler Katheter; 915 MHz) induzierter lokaler (intrakavitärer) Hyperthermie der Blase (mit Erwärmung auf Temperatur zwischen 42,5 und 45,5°C) und intravesikaler Chemotherapie mit Mitomycin C (2 x 40 mg in 50 ml destilliertem Wasser über je 30 Minuten) mit 6 – 8 Therapiesitzungen von 60 Minuten Dauer ein- bis zweimal pro Woche über insgesamt 6 Wochen
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin C (2 x 40 mg in 50 ml destilliertem Wasser über je 30 Minuten) nach gleichem Procedere wie oben beschrieben  Soweit beurteilbar, unterscheiden sich Prüf- und Kontrollbehandlung hinsichtlich der Begleittherapien (Anticholinergika) nicht signifikant.
<b>Prüfplan</b>	zwei parallele Behandlungsarme Randomisierung erwähnt, Vorgehensweise wird nicht geschildert, kein Concealment ersichtlich keine Verblindung ersichtlich, weder bzgl. Behandler noch bzgl. Patienten monozentrische Studie keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung ersichtlich
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer von 6 Wochen Befunderhebung 7 – 10 Tage nach Abschluß der Behandlung Nachbeobachtung nach 1 Monat und danach in Abständen von 3 Monaten; bei Prüfbedingung im Median über 38 Monate, bei Kontrollbedingung im Median über 36 Monate
<b>Zielkriterien</b>	A) Response i.S.e. Ablation des Tumorgewebes bzw. deren Vollständigkeit; Erhebung mittels TUR: Endoskopie (Photographien, Videoaufnahmen)

<b>(primär, sekundär)</b>	<p>und Biopsien für histologische Beurteilung</p> <p>a) "complete response": keine Tumorzellen nachweisbar, weder endoskopisch noch in Biopsieproben</p> <p>b) "partial response": endoskopisch Abnahme des Tumorgewebes (bzw. – volumens) um mehr als 50% und bioptisch Nekrosen bei mehr als 50% des Tumorgewebes</p> <p>c) "no change": weder "complete response" noch "partial response" nachweisbar</p> <p>B) subjektive Symptome vor, während und nach Durchführung der Behandlung; Erhebung durch "subjektiven Sscore" der Symptome Miktionshäufigkeit, Nykturie und Dysurie sowie Miktionsdrang, Hämaturie, Urethrorrhagie und Schmerzen in der Harnröhre (Summenwerte) Symptomerhebung vor Behandlung, nach 4 Therapiesitzungen und 7 – 10 Tage nach Abschluß der Behandlung</p> <p>C) Auftreten von Tumor-Rezidiven in der Nachbeobachtungsphase; Erhebung mittels TUR: Endoskopie und Biopsien für histologische Beurteilung</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>statistische Analyse: konfirmatorisch; Signifikanzniveau: <math>p \leq 0,05</math> bei Tumorresponse: <math>\chi^2</math>-Test bei Nebenwirkungs-Symptomen: statistisches Verfahren nicht angegeben, vermutlich t-Test oder Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben bei rezidivfreier Überlebenszeit: Vergleich der Überlebenszeitkurven mittels Log-Rank-Test keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplen Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien offenbar gingen nur Studien-"Completer" in die Auswertung ein i.S.e. "per protocol"-Analyse</p>
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>keine Angaben zu Studienabbruchern</p> <p>A) Response i.S.e. Ablation des Tumorgewebes bzw. der Vollständigkeit der Ablation Kombination aus intravesikaler Chemotherapie und Hyperthermie: "complete response": 19 Patienten (66%); "partial response": 10 Patienten (34%); "no change": 0 Patienten intravesikale Chemotherapie: "complete response": 5 Patienten (22%); "partial response": 6 Patienten (26%); "no change": 12 Patienten (52%) <math>\chi^2 = 8,21</math>; <math>p &lt; 0,01</math> (statistische Analyse nur bzgl. "complete response")</p> <p>B) subjektive Nebenwirkungs-Symptome Kombination aus intravesikaler Chemotherapie und Hyperthermie: Summenscore vor Therapie: <math>10,6 \pm 1,6</math> Summenscore unter Therapie: <math>18,3 \pm 2,3</math> Summenscore nach Therapie: <math>12,6 \pm 2,1</math> intravesikale Chemotherapie: Summenscore vor Therapie: <math>9,8 \pm 1,4</math> Summenscore unter Therapie: <math>13,1 \pm 2,1</math> Summenscore nach Therapie: <math>10,7 \pm 1,8</math> keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen</p> <p>C) Auftreten von Tumor-Rezidiven in der Nachbeobachtungsphase Kombination aus intravesikaler Chemotherapie und Hyperthermie: mediane Follow-up-Zeit: 38 Monate; Rezidive bei 8 von 27 Patienten (27%) intravesikale Chemotherapie: mediane Follow-up-Zeit: 36 Monate; Rezidive bei 9 von 23 Patienten (39%) Vergleich der Überlebenszeitkurven bzgl. Rezidivfreiheit mittels Log-Rank-Test: <math>\chi^2 = 0,83</math>; <math>p &gt; 0,30</math>; keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen</p>

<b>Fazit der Autoren</b>	<p>signifikante Überlegenheit der Kombination aus lokaler Hyperthermie und intravesikaler Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie hinsichtlich "complete response"</p> <p>Mikrowellen-induzierte Hyperthermie in Kombination mit intravesikaler Chemotherapie erscheint durchführbar, sicher und vielversprechend bei der neoadjuvanten und minimal-invasiven Behandlung des oberflächlichen Urothel-Karzinoms der Blase</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Die Hinzufügung einer mikrowellen-induzierten intrakavitären Hyperthermie steigert den (subakuten) ablativen Effekt einer intravesikalen Chemotherapie mit Mitomycin C signifikant, wobei eine Verblindung bei der Erhebung der Zielkriterien nicht durchgeführt wurde. Der beobachtete tumorablative Effekt war unter keiner der beiden Behandlungsbedingungen vollständig. Es erhebt sich die Frage nach therapeutischem Sinn und Notwendigkeit einer vorherigen neoadjuvanten Behandlungsmaßnahme, wenn als eigentliche Therapie, um eine sichere Tumorablation garantieren zu können, in jedem Fall eine nachfolgende TUR durchgeführt wird. Ein Vorteil der Prüfbedingung aus intravesikaler Chemotherapie und Hyperthermie hinsichtlich einer rezidivprophylaktischen Wirkung war im Follow-up anhand der rezidivfreien Überlebenszeit nicht nachweisbar. Unter additiver Hyperthermie zeigten sich etwas mehr Nebenwirkungen als unter alleiniger intravesikaler Chemotherapie; allerdings waren die beobachteten Unterschiede nicht auf dem 0,05-Niveau signifikant. Aufgrund der kleinen Fallzahl und dem damit verbundenen Fehler II. Art kann nicht auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen geschlossen werden.</p> <p>Zusammenfassend führt der hier untersuchte additive Hyperthermie-Effekt bei der neoadjuvanten intravesikalen Chemotherapie vor TUR nicht zur Verbesserung des in die Untersuchung einbezogenen, klinisch relevanten Outcomes "rezidivfreies Überleben". Informationen zum overall survival finden sich nicht.</p>

<b>Quelle</b>	<p><b>Colombo R, Brausi M, da Pozzo LF, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P (2001)</b> Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication: A pilot study on marker lesion. <i>European Urology</i> 39:95-100</p>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<p>prospektive Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung; monozentrisch, ohne Katamnese</p>
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	<p>formale Evidenzstufe: IIa</p>
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	<p>Untersuchung der Durchführbarkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Kombination aus lokaler (intrakavitärer) Hyperthermie und intravesikaler Chemotherapie im Vergleich zu einer Kombination aus einer durch Iontophorese und Elektro-Osmose ("electromotive drug administration", EMDA) unterstützten intravesikalen Chemotherapie versus alleiniger intravesikaler Chemotherapie bei der Tumor-Eradikation bzw.- Ablation bei oberflächlichem Urothelkarzinom der Blase</p>
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und</b>	<p>keine Angaben über Geschlecht und Alter der eingeschlossenen Patienten Einschlusskriterium: Diagnose eines oberflächlichen Urothelkarzinom der Blase (Ta- und T1-Tumoren, jeweils G1-G2, rezidivierend, unilokal, Durchmesser &lt; 2 cm) (keine vollständige TNM-Klassifizierung), Ausschlusskriterien werden nicht explizit spezifiziert</p>

Charakteristika)	<p>Ausschlusskriterien werden nicht explizit spezifiziert</p> <p>Drei Behandlungsgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Hyperthermie und intravesikale Chemotherapie: 29 Patienten</li> <li>(2) "EMDA" und intravesikale Chemotherapie: 15 Patienten</li> <li>(3) alleinige intravesikale Chemotherapie: 36 Patienten</li> </ol> <p>Keine der Patientengruppen wird hinsichtlich Alter, Geschlecht, soziodemographischer, erkrankungsspezifischer oder möglicher prognostischer Variablen näher charakterisiert; so dass eine Strukturhomogenität der Behandlungsgruppen möglicherweise nicht gegeben ist</p>
Prüfintervention	<p>Kombination aus durch Mikrowellen-Applikation (transurethraler Katheter; 915 MHz) induzierter lokaler (intrakavitärer) Hyperthermie der Blase (mit Erwärmung auf Temperatur auf 42,5°C) und intravesikaler Chemotherapie mit Mitomycin C (40 mg in 50 ml NaCl-Lösung) mit 4 Therapiesitzungen von 60 Minuten Dauer einmal pro Woche über insgesamt 4 Wochen</p>
Intervention in der Vergleichsgruppe	<p>A) intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin C wie oben geschildert</p> <p>B) Kombination aus "EMDA" ("electromotive drug administration"; mittels transurethraler Silber-Elektrode als Anode und 2 suprapubischen Auflagen als Kathoden) und intravesikaler Chemotherapie mit Mitomycin C wie oben geschildert, jedoch Therapiesitzungen von nur 20 Minuten Dauer</p>
Prüfplan	<p>drei Behandlungsarme, unklar ob parallele Durchführung</p> <p>keine Randomisierung</p> <p>keine Verblindung, weder bzgl. Behandler noch bzgl. Patienten</p> <p>monozentrische Studie</p> <p>keine Fallzahlplanung bzw. Power-Kalkulation durchgeführt</p>
Interventions- und Beobachtungsdauer	<p>Behandlungsdauer von 4 Wochen;</p> <p>Befunderhebung 7 – 10 Tage nach Abschluß der Behandlung</p> <p>keine Angaben zur Nachbeobachtung bzw. Katamnese; es ist lediglich einmal von "early or late follow-up" die Rede</p>
Zielkriterien (primär, sekundär)	<p>A) subjektive Symptome vor, während und nach Durchführung der Behandlung;</p> <p>Erhebung durch "subjektiven Score" als Summenscore der Symptome Miktionshäufigkeit, Nykturie und Dysurie und Brennen in der Harnröhre, Hämaturie, Urethrorrhoe und Schmerzen im Beckenbereich (höherer Score entspricht höherem Schweregrad);</p> <p>Symptomerhebung vor Behandlung, nach 4 Therapiesitzungen und 7 - 10 Tage nach Abschluß der Behandlung</p> <p>B) Response i.S.e. Ablation des Tumorgewebes bzw. der Vollständigkeit der Ablation;</p> <p>Erhebung mittels TUR: Endoskopie (Photographien, Videoaufnahmen) und Biopsien für histologische Beurteilung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• "complete response": makroskopisch kein Tumor mehr erkennbar, negativer zytologischer Befund, keine Tumorzellen histologisch nachweisbar nach TUR</li> <li>• "no response": Kriterien für "complete response" nicht vollständig erfüllt</li> </ul>
Auswertung / statistische Analyse	<p>statistische Analyse: konfirmatorisch; Signifikanzniveau: <math>p \leq 0,05</math></p> <p>bei Nebenwirkungs-Symptomen: Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben</p> <p>bei Tumor-Response: statistische Analyse: nicht vorgenommen;</p> <p>zumindest deskriptive statistische Analyse aus berichteten Daten möglich;</p> <p>Vergleich der Patienten mit "complete response" in den drei Behandlungs-</p>

	<p>gruppen mittels <math>\chi^2</math>-Test</p> <p>offenbar gingen nur Studien-"Completer" in die Auswertung ein i.S.e. "per protocol"-Analyse</p>
<p><b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</p>	<p>keine Angaben zu Studienabbruchern;</p> <p>A) subjektive Symptome vor, während und nach Durchführung der Behandlung</p> <p>Kombination aus Hyperthermie und intravesikaler Chemotherapie:  Summenscore vor Therapie: <math>11,6 \pm 1,8</math>  Summenscore bei letzter Therapie: <math>17,4 \pm 2,6</math>  Summenscore nach Therapie: <math>12,7 \pm 1,5</math></p> <p>Kombination aus "EMDA" und intravesikaler Chemotherapie:  Summenscore vor Therapie: <math>9,4 \pm 1,7</math>  Summenscore bei letzter Therapie: <math>14,6 \pm 1,5</math>  Summenscore nach Therapie: <math>12,2 \pm 1,5</math></p> <p>alleinige intravesikale Chemotherapie:  Summenscore vor Therapie: <math>10,3 \pm 1,2</math>  Summenscore bei letzter Therapie: <math>13,2 \pm 1,6</math>  Summenscore nach Therapie: <math>11,0 \pm 0,8</math></p> <p>keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen  keine "größeren Komplikationen" bei "früherem" oder "späterem Follow-up"</p> <p>B) Response i.S.e. Ablation des Tumorgewebes bzw. der Vollständigkeit der Ablation</p> <p>Kombination aus Hyperthermie und intravesikaler Chemotherapie:  "complete response": 66,0% (d.h. 19 von 26 Patienten)</p> <p>Kombination aus "EMDA" und intravesikaler Chemotherapie  "complete response": 40,0% (d.h. 6 von 15 Patienten)</p> <p>alleinige intravesikale Chemotherapie:  "complete response": 27,7% (d.h. 10 von 36 Patienten)</p> <p>deskriptive statistische Analyse mittels <math>\chi^2</math>-Test: <math>\chi^2 = 12,44</math>; <math>p &lt; 0,001</math>  (nur für Vergleich zwischen Kombination aus Hyperthermie und intravesikaler Chemotherapie versus alleiniger intravesikaler Chemotherapie und bzgl. "complete response")</p>
<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>Intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin C erscheint in Kombination mit Mikrowellen-induzierter Hyperthermie bzw. "EMDA" durchführbar und ist verbunden mit höherer Erfolgsrate bzgl. tumorablativem Effekt bei der neoadjuvanten Behandlung des oberflächlichen Urothel-Karzinoms der Blase bei nur minimalen lokalen Nebenwirkungen</p>
<p><b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b></p>	<p>In der Studie wird versucht, den Nachweis zu führen, daß die Hinzufügung einer mikrowellen-induzierten lokalen (intrakavitären) Hyperthermie bzw. einer "EMDA" zu einer intravesikalen Chemotherapie mit Mitomycin C keine Verschlechterung der subjektiven Verträglichkeit der Behandlungsmaßnahme nach sich zieht. Aufgrund der Fallzahl und dem damit verbundenen Fehler II. Art kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse aber nicht auf eine Gleichverträglichkeit der Behandlungsbedingungen geschlossen werden.</p> <p>Außerdem ergibt eine deskriptive statistische Analyse der hinsichtlich einer "complete response" mitgeteilten Befunde, dass eine additive mikrowellen-induzierte Hyperthermie den (subakuten) ablativen Effekt einer intravesikalen Chemotherapie mit Mitomycin C signifikant steigert, wobei jedoch keine Randomisierung erfolgte und eine Verblindung bei der Erhebung der Zielkriterien nicht durchgeführt wurde. Der beobachtete tumorablativem Effekt war unter allen drei untersuchten Therapiebedingungen unvollständig; um eine sichere Tumorablation garantieren zu können, war in jedem Fall eine nachfolgende TUR notwendig.</p> <p>Informationen hinsichtlich einer rezidivprophylaktischen Wirkung im Follow-up finden sich nicht. Weitere Daten zu klinisch relevanten Outcome-Parametern wie z.B. overall survival oder</p>



	<p>Überlebenszeitraten werden nicht dargestellt.</p> <p>Es fällt auf, daß in der Therapiebedingung "intravesikale Chemotherapie plus Hyperthermie" die Anzahl der Patienten und die Ansprechrate identisch sind mit den hierzu mitgeteilten Ergebnissen aus Colombo et al. (1996).</p>
--	--

<b>Quelle</b>	<b>Masunaga SI, Hiraoka M, Akuta K, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Takahashi M, Abe M, Terachi T, Oishi K, Yoshida O (1994)</b> Phase I/II trial of preoperative thermoradiotherapy in the treatment of urinary bladder cancer. International Journal of Hyperthermia 10:31-40
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe, teilweise mit Verblindung bzgl. histopathologischer Untersuchung, monozentrisch, mit Katamnese
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: IIa
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus lokoregionaler Tiefenhyperthermie und Strahlentherapie im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie vor geplantem tumorstadium-abhängigem chirurgischem Eingriff bei oberflächlichen und muskelinvasiven Urothelkarzinomen der Blase
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	<p>als Einschlusskriterium fungierte die Diagnose eines oberflächlichen oder muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Blase (T1-T4, G1-G3, N0, M0, multilokulär und unifokal);</p> <p>Ein- oder Ausschluss-Kriterien wurden nicht explizit aufgelistet</p> <p>49 Patienten, 37 Männer und 12 Frauen, im Alter von 35 – 86 Jahre (Mittelwert: 64,2 Jahre)</p> <p>Zwei Behandlungsgruppen:</p> <p>(1) Prüfbedingung: 28 Patienten, davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untergruppe "high": Temperatur im Mittel über 41,5°C : 12 Patienten</li> <li>- Untergruppe "low": Temperatur im Mittel unter 41,5°C: 16 Patienten</li> </ul> <p>(2) Kontrollbedingung: 21 Patienten</p> <p>laut tabellarischer Auflistung keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. Tumor-Stadium, Tumor-Grading und Multifokalität ersichtlich; Angaben zu Alter, Geschlecht, Tumor-Rezidiv oder Neuerkrankung, Raucherstatus etc. fehlen hierbei, so dass bzgl. dieser für Therapieerfolg bzw. Prognose möglicherweise relevanten Parameter eine Strukturhomogenität der Behandlungsgruppen möglicherweise nicht gegeben ist</p>
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus regionaler Tiefenhyperthermie (mittels Thermotron RF-8 über 35 – 60 min, im Mittel 42 min, mit 4 Therapiesitzungen und mit intravesikaler Temperaturerhöhung auf im Mittel 41,5°C) und Strahlentherapie (24 Gy, 4 Gy pro Tag dreimal pro Woche) präoperativ
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	<p>Strahlentherapie wie oben beschrieben</p> <p>als <i>weitere Behandlungsmaßnahme</i> nach Abschluß der Prüf- bzw. Vergleichsbehandlung erfolgte für beide Interventionsarme eine Operation des Blasentumors: a) radikale Zystektomie bei T2- – T4-Tumoren; b) partielle Zystektomie oder TUR bei T1-Tumoren</p>

<b>Prüfplan</b>	<p>zwei Behandlungsarme (wahrscheinlich parallel)</p> <p>keine Randomisierung ersichtlich</p> <p>offene Behandlung bzgl. Patienten und behandelnden Ärzten;</p> <p>histopathologische Auswertung erfolgte über verblindete Befundung</p> <p>monozentrische Studie (keine explizite Angabe bzgl. Anzahl von Zentren)</p> <p>keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung ersichtlich</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>Behandlungsdauer von ca. 2 Wochen, Befunderhebung erfolgte im Rahmen einer geplanten Operation des Blasenkarzinoms 1 Woche nach Abschluß der o.g. Behandlungsverfahren;</p> <p>Nachbeobachtung über 2 – 60 Monate (im Mittel 22,7 Monate) bei Kontrollbedingung und über 3 – 62 Monate (im Mittel 36,9 Monate) bei Prüfbedingung</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>signifikante Überlegenheit von Strahlentherapie und additiver Hyperthermie über 41,5°C gegenüber alleiniger Strahlentherapie bzgl. "Down-Staging" und "Degeneration" des Tumors</p> <p>niedrigere Rate an lokalen Tumorrezidiven und verlängerte Gesamtüberlebenszeit unter der Strahlentherapie-Hyperthermie-Kombination, obwohl Unterschiede nicht signifikant waren</p> <p>keine schwerwiegenden Nebenwirkungen unter der Prüfbehandlung</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In der Studie wird bei relativ kleinen Fallzahlen ein statistisch signifikanter Vorteil einer additiven regionalen Tiefenhyperthermie (über 41,5 °C) gegenüber einer alleinigen präoperativen Bestrahlung von Blasen Tumoren in Bezug auf eine Herabstufung des Tumorstadiums und eine höhergradige Tumordegeneration geltend gemacht. Zwischen der Prüfindervention als ganzer und der Kontrollbedingung lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für diese klinisch fragwürdigen Zielparameter nachweisen. Hinsichtlich des ebenfalls in die Untersuchung einbezogenen, klinisch relevanten Outcomes "survival" zeigte sich kein Unterschied zugunsten der Prüfindervention.</p> <p>Der Wirksamkeitsnachweis gilt einer präoperativen Thermoradiotherapie vor Zystektomie oder TUR. Vor Zystektomie oder TUR wird eine präoperative Strahlentherapie in der Regel nicht durchgeführt; diese stellt keine Standard-Behandlungsoption dar, weil ein damit verbundener therapeutischer Nutzen bisher nicht nachgewiesen werden konnte.</p> <p>Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen kann aufgrund der kleinen Fallzahl und dem damit verbundenen Fehler II. Art nicht auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen geschlossen werden.</p> <p>Zusammenfassend führt der hier untersuchte additive Hyperthermie-Effekt bei der präoperativen Strahlentherapie vor Zystektomie oder TUR nicht zur Verbesserung des relevanten Outcomes "overall survival".</p>

<b>Quelle</b>	<b>Paroni R, Salonia A, Lev A, da Pozzo LF, Cighetti G, Montorsi F, Rigatti P, Colombo R (2001)</b> Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. British Journal of Clinical Pharmacology 52:273-278
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive pharmakokinetische und Verträglichkeitsstudie mit teilweise randomisierten Vergleichsgruppen, ohne Verblindung, monozentrisch, ohne Katamnese
<b>Evidenz-einstufung</b>	formale Evidenzstufe: I (bzw. IIa)

gemäß BUB-Richtlinien	
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung der Verträglichkeit und Bestimmung der systemischen Wirkstoffkonzentrationen nach einer Kombination aus lokaler Hyperthermie und intravesikaler Instillation von Mitomycin C im Vergleich zu intravesikaler Chemotherapie allein
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p>Einschluss durch Diagnose eines oberflächlichen Urothelkarzinoms der Blase (Ta- und T1-Tumorstadien, Grading jeweils G1-G3, mit erstmaligem Auftreten oder rezidivierend, unilokal oder multifokal; eine vollständige TNM-Klassifizierung erfolgte nicht)</p> <p>explizite Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht aufgelistet</p> <p>Weitere Patientencharakteristika: Alter (Spannweite, keine Mittelwerte), Geschlecht, Anzahl der Tumoren, Anzahl der Rezidive</p> <p>Vier Behandlungsgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 20 mg Mitomycin C intravesikal plus Hyperthermie: 12 Patienten</li> <li>(2) 20 mg Mitomycin: intravesikal: 13 Patienten</li> <li>(3) 40 mg Mitomycin C intravesikal plus Hyperthermie: 16 Patienten</li> <li>(4) 40 mg Mitomycin intravesikal: 10 Patienten</li> </ol> <p>Nach tabellarischer Übersicht keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. Tumor-Stadium und Tumor-Grading ersichtlich, jedoch hinsichtlich Geschlecht und Anzahl der Tumoren (Uni- bzw. Multilokalität) und vermutlich auch hinsichtlich Rezidivhäufigkeit; Unterschiede bzgl. Alter können nicht ausgeschlossen werden, so dass bzgl. dieser für Therapieerfolg bzw. Prognose möglicherweise relevanten Parameter eine Strukturhomogenität der Behandlungsgruppen nicht gegeben ist</p>
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus durch Mikrowellen-Applikation (transurethraler Katheter; 915 MHz) induzierter lokaler (intrakavitärer) Hyperthermie der Blase (mit Erwärmung auf Temperatur auf 42 - 45°C) und intravesikaler Chemotherapie mit Mitomycin C in zwei Konzentrationen (2 x 20 mg [s.oben: (1)] <u>oder</u> 2 x 40 mg [s. oben: (3)] in 50 ml NaCl-Lösung über jeweils 30 min) mit 8 Therapiesitzungen von 60 Minuten Dauer einmal pro Woche über insgesamt 8 Wochen
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	alleinige intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin C (2 x 20 mg [s. oben: (2)] <u>oder</u> 2 x 40 mg (s. oben: [4])); weiteres Vorgehen und Therapiedauer wie oben geschildert
<b>Prüfplan</b>	<p>insgesamt vier Behandlungsgruppen, parallel, nach 2x2 (varianzanalytischem) Design</p> <p>Randomisierung erfolgte nach nicht näher geschildertem Procedere lediglich auf Behandlungsbedingungen (1), (2) und (4), nicht für (3); kein Concealment ersichtlich</p> <p>keine Verblindung, weder bzgl. Behandler noch bzgl. Patienten</p> <p>monozentrische Studie</p> <p>keine Fallzahlplanung bzw. Power-Kalkulation ersichtlich</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>Behandlungsdauer von 8 Wochen mit Befunderhebung vor und zum Abschluß der Behandlung</p> <p>Bestimmung der Mitomycin C-Konzentrationen während erster Therapiesitzung</p> <p>Katamnese nicht ersichtlich</p>
<b>Zielkriterien</b>	A) Konzentration von Mitomycin C im Blutplasma, im Urin und in der Inkubationslösung

<b>(primär, sekundär)</b>	B) kleines Blutbild C) erzielte Temperaturen in der Blase und hierzu notwendige Leistung des Hyperthermie-Geräts
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	statistische Analyse: konfirmatorisch; Signifikanzniveau: bei $p \leq 0.05$ t-Test für unverbundene Stichproben bei parametrisch verteilten Daten; Mann-Whitney-Test bei nicht-parametrisch verteilten Daten; Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman; offenbar gingen nur Studien-"Completer" in die Auswertung ein i.S.e. "per protocol"-Analyse
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	keine Angaben zu Studienabbruchern A) Wirkstoff-Konzentrationen 1. Anstieg der Mitomycin C-Konzentration im Blutplasma auf Werte von (im Median nach 60 min): (1) 20 mg Mitomycin C intravesikal plus Hyperthermie: 5,6 (3,4 – 11,0) ng/ml (2) 20 mg Mitomycin C intravesikal: 1,1 (0,4 – 1,5) ng/ml (3) 40 mg Mitomycin C intravesikal plus Hyperthermie: 19,4 (5,2 – 42,9) ng/ml (4) 40 mg Mitomycin C intravesikal: Konzentrationen nicht angegeben signifikanter Unterschied zwischen Gruppen (1) und (2), $p \leq 0.008$ ; keine entsprechende Angaben zum Vergleich zwischen Gruppen (3) und (4) keine Auswertung nach Haupteffekten und möglichen Wechselwirkungen 2. Verdünnungseffekt der Mitomycin C-Konzentration in der Blase nach 30 min (1) 20 mg Mitomycin C intravesikal plus Hyperthermie: von 0,4 mg/ml auf 0,13 (0,09 – 0,15) mg/ml (2) 20 mg Mitomycin C: intravesikal von 0,4 mg/ml auf 0,17 (0,12 – 0,15[sic]) mg/ml (3) 40 mg Mitomycin C intravesikal plus Hyperthermie: von 0,8 mg/ml auf 0,20 (0,11 – 0,28) mg/ml (4) 40 mg Mitomycin C intravesikal: von 0,8 mg/ml auf 0,37 (0,19 – 0,40) mg/ml offenbar keine signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen (1) vs. (2) und (3) vs. (4); kein Hinweis auf unterschiedlichen bzw. unterschiedlich schnellen nicht-enzymatischen Abbau von Mitomycin C in den Vergleichsgruppen (1) vs. (2) und (3) vs. (4) Mitomycin C-Abbau im Urin ist wärme und pH-abhängig (Vergleiche zwischen pH 5,5 bzw. pH 7,5 und 37 °C bzw. 45 °C; Signifikanzniveaus werden nicht angegeben) B) kleines Blutbild: keine Unterschiede im Vorher-Nachher-Vergleich über alle 4 Behandlungsgruppen ersichtlich C) erzielte Temperaturen in der Blase und hierzu notwendige Leistung des Hyperthermie-Geräts: keine Unterschiede für intravesikuläre Temperaturen zwischen Behandlungsgruppen (1) und (3) ersichtlich, jedoch muß bei Gruppe (3) hierfür signifikant höhere Leistung (in Watt) aufgewandt werden
<b>Fazit der Autoren</b>	Lokale mikrowellen-induzierte Hyperthermie erhöht systemische Absorption von Mitomycin C. Bei angewandten Mitomycin C-Dosen und appliziertem Hyperthermie-Schema lagen gemessene Mitomycin C-Plasmakonzentrationen deutlich unter angenommener Schwelle für toxische

	Nebenwirkungen (wie z.B. Knochenmarkssuppression) von 400 ng/ml.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Diese pharmakokinetische Studie, in der auch Sicherheitsaspekte mit untersucht wurden, zeigte, daß Hyperthermie offenbar zu einer höheren Absorption von Mitomycin C in die Blasenwand, verbunden mit einer höheren systemischen Bioverfügbarkeit, führt, belegt durch Anstiege der Plasmakonzentrationen um ca. den Faktor 2 – 6, bei deutlich ausgeprägter interindividuelle Variabilität. Bei allen Patienten lagen die Mitomycin C-Plasmakonzentrationen um den Faktor 10 – 100 niedriger als die o.g. Toxizitäts-Schwellendosis.</p> <p>Insgesamt kann die Studie einen möglichen Wirkungsmechanismus für den behaupteten Hyperthermie-Effekt einer gesteigerten tumorablativen Wirksamkeit von intravesikalen Mitomycin C-Instillationen wahrscheinlich machen: Hyperthermie führt offenbar zu einer höheren Absorption und Konzentration von Mitomycin C innerhalb der Blasenwand.</p> <p>Für eine Wirksamkeitsbeurteilung erforderliche klinisch und patienten-relevante Zielparameter wurden nicht erhoben. Die Studie kann daher zum klinischen Wirksamkeitsnachweis einer lokalen Hyperthermie-Behandlung von Blasentumoren nichts beitragen.</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>A) Zielkriterien hinsichtlich (subakuter) Tumor-Response:  (1) Vergleich der T-Tumorstadien prä- und postoperativ ("down-staging")  (2) Degeneration des Tumors postoperativ gemäß japanischer histologischer Klassifikation von Oboshi-Shimosato; "Degeneration" definiert als post-interventionell höhergradige Veränderungen als Grad IIb nach Oboshi-Shimosato-Klassifikation (von Grad I bis Grad IV)</p> <p>B) Zielkriterien hinsichtlich Prognose bzw. Katamnese:  (1) Anzahl der lokalen Rezidive und/oder der Fernmetastasen  (2) Gesamt-Überlebenszeit</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>confirmatorisch; Signifikanzniveau: bei <math>p \leq 0,05</math>  <math>\chi^2</math>-Test bzgl. Vergleich der T-Tumorstadien, der Tumor-Degeneration und lokaler Rezidive  Meier-Methode bzgl. Überlebenszeiten  keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien</p> <p>offenbar gingen nur Studien-"Completer" in die Auswertung ein i.S.e. "per protocol"-Analyse</p>
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>keine Angaben zu Studienabbruchern</p> <p>A) (1) Vergleich der T-Tumorstadien prä- und postoperativ: "Down-Staging" bei  10 von 21 Patienten (48%) unter Strahlentherapie  16 von 28 Patienten (57%) unter Strahlentherapie plus Hyperthermie, hiervon 10 von 12 Patienten (83%) in "high"-Temperatur-Gruppe und 6 von 16 Patienten (38%) in "low"-Temperatur-Gruppe  kein Unterschied zwischen Behandlungsgruppen; jedoch signifikant häufigeres "Down-Staging" in "high"-Temperatur-Gruppe im Vergleich zu "low"-Temperatur-Gruppe der Prüfintervention und zu Kontrollgruppe (jeweils <math>p &lt; 0.05</math>)</p> <p>A) (2) Degeneration des Tumors postoperativ: "Degeneration" bei  8 von 21 Patienten (40%) unter Strahlentherapie  17 von 28 Patienten (61%) unter Strahlentherapie plus Hyperthermie, hiervon 10 von 12 Patienten (83%) in "high"-Temperatur-Gruppe und 7 von 16 Patienten (44%) in "low"-Temperatur-Gruppe  kein Unterschied zwischen Behandlungsgruppen; jedoch signifikant häufiger "Degeneration" in "high"-Temperatur-Gruppe im Vergleich zu "low"-Temperatur-Gruppe der Prüfintervention und zu Kontrollgruppe (jeweils <math>p &lt; 0.05</math>)</p> <p>B) (1) Anzahl der lokalen Rezidive und/oder der Fernmetastasen  kein lokales Tumorrezidiv nach Strahlentherapie plus Hyperthermie;  ein lokales Tumorrezidiv nach Strahlentherapie allein  Fernmetastasen bei</p>

	<p>2 von 21 Patienten (10%) unter Strahlentherapie          6 von 28 Patienten (21%) unter Strahlentherapie plus Hyperthermie, hiervon 4 von 12 Patienten (33%) in "high"-Temperatur-Gruppe und 2 von 16 Patienten (13%) in "low"-Temperatur-Gruppe          insgesamt keine statistischen Unterschiede hinsichtlich Anzahl der lokalen Rezidive und / oder der Fernmetastasen</p> <p>B) (2) Gesamt-Überlebenszeit          keine statistischen Unterschiede nachweisbar zwischen Behandlungsgruppen;          auch keine statistischen Unterschiede bei Unterteilung der Prüfintervention in "high"- bzw. "low"-Temperatur-Gruppe, bei getrennter Auswertung für Tumorstadien T3-T4 oder bei getrennter Auswertung für G3-Tumoren</p> <p>Schmerzen durch Elektrodenlagerung bei 12 Patienten unter Hyperthermie-Anwendung (43%), Diarrhoe bei einem Patienten unter Strahlentherapie plus Hyperthermie, u.a. auf zu starke Erwärmung des Rektums zurückgeführt</p>
--	---

<b>Quelle</b>	<b>van der Zee J, González DG, van Rhoon GC, van Putten WLJ, Hart AAM, for the Dutch Deep Hyperthermia Group (2000)</b> Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Lancet 355:1119-1125
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive randomisierte kontrollierte Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung, multizentrisch, mit Katamnese
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus regionaler Tiefenhyperthermie und Strahlentherapie im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie hinsichtlich Tumorremission und lokal-rezidivfreier Überlebenszeit bei muskelinvasiven Blasenkarzinomen sowie Cervix- und Rektumkarzinomen; alle folgenden Angaben beziehen sich <u>nur</u> auf Patienten mit Blasenkarzinomen
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Diagnose eines muskelinvasiven Blasenkarzinoms, Tumorstadium T2 bis T4, mit Grading-Angaben, N0, M0 (nach TNM); fast ausschließlich Urothelkarzinome; Als Ausschlusskriterien wurden benannt: – Schrittmacherimplantation – Metallimplantate im Beckenbereich > 10 cm Zwei Behandlungsgruppen: (1) Prüfbedingung: Hyperthermie plus Strahlentherapie: 52 Patienten, Alter: 73 Jahre (Median; Spannweite: 51 – 87 Jahre), Geschlecht: 37 M, 15 F (2) Kontrollbedingung: Strahlentherapie: 49 Patienten, Alter: 69 Jahre (Median; Spannweite: 37 – 89 Jahre), Geschlecht: 40 M, 9 F laut tabellarischer Auflistung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen bzgl. Tumorstadien (TNM), Tumor-Grading Tumorgröße, Hämoglobin und WHO Performance Score; in Gruppe (1)

	<p>auch 5 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen sowie 3 Patienten mit anderen histologischen Tumorformen, in Gruppe (2) auch 1 Patient mit anderer histologischer Tumorform</p> <p>keine Unterschiede bzgl. Strahlendosis und Behandlungsdauer zwischen den Gruppen</p>
<b>Prüfintervention</b>	<p>Kombination aus regionaler Tiefenhyperthermie der Blase (mit Temperatursteigerung auf 42°C [interstitielle Temperaturmessung im Tumorgewebe] über 60 min; Gesamt-Höchstdauer: 90 min) einmal wöchentlich mit höchstens fünf Hyperthermie-Applikationen, jeweils 1 – 4 h nach Strahlentherapie</p> <p>und Strahlentherapie (maximale Dosis von 66 – 70 Gy, Einzeldosen von 2 Gy, Blasendosis unter Einschluß der Becken-Lymphknoten: 40 Gy; im Durchschnitt 65,9 Gy</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	<p>Strahlentherapie wie oben beschrieben, Strahlendosis im Durchschnitt 64,4 Gy;</p> <p>Dosispezifikationen und Zielvolumen gemäß ICRU-Bericht Nr. 50 [1993]</p>
<b>Prüfplan</b>	<p>insgesamt 2 parallele Behandlungsarme</p> <p>Randomisierung erfolgte zentral über Telefon, wurde durchgeführt in variablen Blöcken, stratifiziert nach teilnehmendem Zentrum, Tumorart und Tumorstadium;</p> <p>zentrale Randomisierung über Telefon läßt auf hinreichende "Maskierung" der Randomisierung (Concealment) schließen</p> <p>keine Verblindung ersichtlich, weder bzgl. Behandlern / Ärzten noch bzgl. Patienten</p> <p>Multizenter-Studie mit elf Zentren; zusammenfassende Auswertung der Daten aus zwei randomisierten prospektiven Studien</p> <p>Fallzahlplanung erfolgte für Gesamtstudie, d.h. für alle drei Indikationen Blasen-, Cervix- und Rektumkarzinome: 180 Patienten pro Behandlungsbedingung; Signifikanzniveau: 5%; Power: 80%; angenommener Effekt der Strahlentherapie: 30 – 75% ausbleibende Tumorremission; angenommener Effekt der Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie: 15 – 50% ausbleibende Tumorremission</p> <p>Interimsanalysen waren vorgesehen für 60 und 120 Patienten mit jeweils 6 Monaten Beobachtungsdauer (<math>p &lt; 0.005</math>).</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>Behandlungsdauer (Mittelwert) für beide Behandlungsbedingungen: 48 Tage</p> <p>Nachbeobachtung nach 1 Monat, dann in Abständen von 3 Monaten über 2 Jahre, danach in Abständen von 4 – 6 Monaten;</p> <p>Befunderhebungszeitpunkt der "complete response": 3 Monate nach Abschluß der Behandlung</p> <p>bei gesamtem Patientenkollektiv Follow-up im Median über 38 Monate (Spannweite 4 – 76 Monate)</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>A) primär:</p> <p>(1) "complete response", definiert als vollständiges Verschwinden des Tumorgewebes aus dem Bestrahlungsvolumen</p> <p>(2) lokal-rezidivfreie Überlebenszeit</p> <p>B) sekundär:</p> <p>(3) Gesamt-Überlebenszeiten ("overall survival")</p> <p>(4) toxische unerwünschte Wirkungen der Strahlentherapie oder der Hyperthermie</p> <p>Erhebung der Zielparameter (1) – (3) mittels Zystoskopie und Urinzytologie</p>

<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>statistische Analyse mittels Intention-to-treat-Analyse; konfirmatorisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR für Sterberisiko, errechnet mittels Log-Rank-Test</li> <li>• OR für Risiko, keine "complete response" zu erreichen</li> <li>• logistische Regression zur Analyse von Differenzen in den Response-Raten zwischen den Behandlungsgruppen</li> <li>• Cox-Regression zur Analyse von Unterschieden in den lokal-rezidivfreien und Gesamt-Überlebenszeiten ("overall survival") zwischen den Behandlungsgruppen</li> </ul> <p>Auswertung einschließlich Studienabbrecher i.S.e. "intention-to-treat"-Analyse</p> <p>keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien</p>
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>Informationen zu Studienabbrechern, Patienten mit unvollständigen Behandlungsregimen etc. werden nur für die Gesamtstichprobe gegeben, nicht nach Indikationen aufgeteilt;</p> <p>bei 13 Patienten mit Blasen Tumoren konnte die lokale Tumor-Response nicht evaluiert werden; diese gingen in die Auswertung konservativ als "fehlende Response" ("failure") ein</p> <p>(1) "complete response" bei Blasenkarzinomen: Differenz von 22%: Prüfbedingung : bei 38 von 52 Patienten (73%); Kontrollbedingung: bei 25 von 49 Patienten (51%); "overall decrease of not reaching complete response": 61,6%</p> <p>(2) lokal-rezidivfreie Überlebenszeit nach 3 Jahren bei Blasenkarzinomen (n.s.): Prüfbedingung : 42%; Kontrollbedingung: 33%</p> <p>(3) Gesamt-Überlebenszeit nach 3 Jahren bei Blasen-Karzinomen (n.s.): Prüfbedingung: 28%; Kontrollbedingung: 22%</p> <p>(4) Nebenwirkungen betrafen insbesondere Verbrennungen (sowie Infektionen nach Blasen Katheterisierung); diese unerwünschten Wirkungen wurden jedoch nicht nach den verschiedenen diagnostischen Indikationen aufgeschlüsselt; für Gesamtstichprobe: hyperthermiebedingte subkutane Indurationen bei 20 von 358 Patienten, Hautverbrennungen bei 5 von 358 Patienten; davon in 2 Fällen Verbrennungen 3. Grades; akute oder späte Strahlentherapie-Nebenwirkungen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>signifikante Überlegenheit der Kombination aus Hyperthermie und Strahlentherapie gegenüber Strahlentherapie hinsichtlich lokaler Tumorremission i.S.e. "complete response"</p> <p>kein Unterschied zwischen Prüf- und Kontrollbedingung bezüglich lokal-rezidivfreier Überlebenszeit nach 3 Jahren sowie overall survival nach 3 Jahren</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie wird anhand einer Teilstichprobe von 101 Patienten mit muskelinvasiven Blasenkarzinomen der Nachweis geführt, daß eine additive regionale Tiefenhyperthermie den (subakuten) tumorablativen Effekt ("complete response") einer Strahlentherapie signifikant steigert. Eine Verblindung der Patienten bei der Behandlung oder der Befunde erhebenden Untersucher ist nicht ersichtlich.</p> <p>Die durchgeführte Katamnese ergab nach 3 Jahren zwischen Prüf- und Kontrollbedingung keine Unterschiede bezüglich der bewertungsrelevanten Zielparameter der lokal-rezidivfreien Überlebenszeit sowie des overall survival. Parameter zu Lebensqualität oder Organfunktion / Organerhalt wurden nicht erhoben. Damit kann nicht beurteilt werden, ob unter additiver Hyperthermie im Vergleich zu</p>



	<p>alleiniger Strahlentherapie bei gleicher lokal-rezidivfreier Überlebenszeit und gleichem overall survival sich eine höhere Lebensqualität, eine bessere Blasenfunktion oder höhere Organerhaltsraten ergab. Bei einer geringen Anzahl der Patienten wurden schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von Verbrennungen beobachtet; eine Aufschlüsselung in Bezug auf Patienten mit Blasenkarzinomen wurde nicht vorgenommen. Eine statistische Analyse hinsichtlich dieser Nebenwirkungen wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der spezifischen Eigenart und Verursachung dieser Nebenwirkungen kann jedoch nicht auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen geschlossen werden.</p> <p>Zusammenfassend wies diese prospektive Studie einen additiven Hyperthermie-Effekt bei der tumorablativen Wirkung der Strahlentherapie nach. Ein Vorteil hinsichtlich bewertungsrelevanter Zielparameter wie lokal-rezidivfreier oder Gesamt-Überlebenszeit nach 3 Jahren durch die Hinzufügung einer regionalen Tiefenhyperthermie läßt sich nicht nachweisen.</p>
--	---

<b>Quelle</b>	<b>Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, Calderera E, Pavone-Macaluso M.</b> Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21 (23): 4270-6.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Vergleich der Effektivität und lokalen Toxizität der intravesikalen Instillation von Mitomycin C (MMC) mit und ohne lokale Hyperthermie (HT) nach kompletter transurethraler Resektion (TURB) / Übergangszellkarzinom der Blase

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p>Rekrutierungszeitraum: 5 ½ Jahre          3 Zentren          83 Patienten</p> <p>Einschlusskriterien:          Intermediäre und Hoch-Risiko-Übergangszellkarzinome (Ta-T1, G1-G2, multifokal, entweder primär oder Rezidiv), superfizielle Hoch-Risiko-Übergangszellkarzinome (T1, G3 sowie Carcinoma in situ (CIS) in Verbindung mit papillären Tumoren), Patienteneinverständnis vorhanden, TURB aller Tumoren, Nachweis der Tumorfreiheit durch post-TURB-Zystoskopie (inkl. Biopsien verdächtiger Areale und Blasenzytologie)</p> <p>Ausschlusskriterien:          Niedrig-Risiko-Übergangszellkarzinome (Ta, G1, solitär, primäre Karzinome), Stadium höher als T1; Residualtumoren nach kompletter TURB, Befall der prostatistischen Urethra, primäre de novo CIS, Fern- oder Lymphknotenmetastasen, urethrale Strikturen, stark ausgeprägte benigne Hyperplasie mit Restharn &gt; 100ml, Blasenkapazität &lt; 150ml, unbehandelte Urogenitalinfektionen, neurogene und hypotone Blase, bekannte Allergie gegen Mitomycin C, Vorbehandlung mit lokaler oder systemischer Chemo- oder Radiotherapie in den letzten 3 Monaten, WHO-Gesundheitszustand &gt; 2</p> <p>Gruppe I (MMC + HT):          n = 42, 83,3% Männer, 59,5% ≤ 65 Jahre, 42,9% intravesikale Vorbehandlung mit freiem Therapieintervall von mindestens 3 Monaten (Ta 35,7% / T1 61,9% / CIS 2,4% / G1 9,5% / G2 64,3% / G3 26,2%)</p> <p>Gruppe II (MMC):          n = 41, 82,9% Männer, 39% ≤ 65 Jahre, 41,5% mit intravesikaler Vorbehandlung mit freiem Therapieintervall von mindestens 3 Monaten (Ta 41,5% / T1 58,5% / CIS 0% / G1 2,4% / G2 80,5% / G3 17,1%)</p> <p>Gruppenunterschiede:          kein stat. signifikanter Unterschied bezüglich Demographie und baseline-Tumorcharakteristika (p &gt; 0,05). Stat. signifikante Zentrumsunterschiede bei Patienten mit Rezidivtumoren bzgl. der vorgefundenen Tumorstadien und des Gradings</p>
<b>Prüfintervention</b>	<p>ambulante Anwendung</p> <p>HT mit Synergo SB-TS: 101-1 (Medical Enterprises, Amsterdam, Niederlande), 915 MHz intravesikaler Mikrowellen-Applikator, 42°C ± 2°C über mindestens 40 Min. pro Behandlung, Chemotherapie mit 20 mg MMC in 50 ml destilliertem Wasser, Kontaktzeit 1 Stunde</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	<p>ambulante Anwendung</p> <p>Identisches Chemotherapieschema ohne Hyperthermie</p>
<b>Prüfplan</b>	<p>Zwei Behandlungsarme, Paralleldesign          Zentrale Randomisierung, detaillierte Beschreibung          Keine Angaben zur Verblindung der Patienten bzw. Untersucher          Fallzahlschätzung (<math>\beta = 80\%</math>, <math>\alpha = 5\%</math>): n = 158 (79 Patienten pro Behandlungsgruppe); genaue Angaben zu <math>\Delta</math> (Ziel: Reduzierung der Rezidivrate um 50%) und <math>\mu</math> (erwartete Rezidivrate für Referenzbehandlung: 20-40%)          Durchführung einer Zwischenanalyse zur „safety“-Kontrolle (keine Angaben zur <math>\alpha</math>-Korrektur wegen Mehrfachtestung nötig)</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>Beginn der adjuvanten Behandlung 20 bis 40 Tage nach TURB          Induktionszyklus: 1x pro Woche über 8 Wochen          Erhaltungstherapie: 1x pro Monat über 4 Monate          Nachbeobachtung begann am Ende des Induktionszyklus          24 Monate</p>

<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>1) Primärparameter: Rezidive im Beobachtungszeitraum, Risikoabschätzung für Rezidive (Kontrolluntersuchungen mit Zytologie und Zystoskopie alle 3 Monate über 24 Monate. Ultraschallkontrolle alle 6 Monate, bei Hoch-Risiko-Patienten Computertomographie jedes Jahr)</p> <p>2) Sekundärparameter: Nebenwirkungen und klinische Komplikationen (Evaluierung mit Fragebogen zu Symptomen wie z.B. Dysurie, urethrales Brennen, suprapubischer Schmerz / Dokumentation klinischer Komplikationen in der Patientenakte)</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Einschluss: n = 83 (Interim plus 30 Patienten) Per-protocol (pp): n = 75 (Ausschluss von 3 Patienten in Gruppe I und 5 in Gruppe II, Ursachen: „subjektive Intoleranz (n=2) , persönliche Entscheidung (n=2), Protokollverletzungen“ (n=4))</p> <p>Effektivitätsanalysen basieren auf pp-Population</p>
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>1) Primärparameter: Gruppe I: 6 Rezidive (17,1%) Gruppe II: 23 Rezidive (57,5%) Rezidive in Gruppe II waren stat. signifikant früher und häufiger als in Gruppe I, keine stat. signifikanten Zentrumseffekte, stat. signifikante höhere Rezidivraten bei nicht-protokollgerechter Behandlung (Anzahl der Behandlungen) als bei Patienten mit protokollgerechter Behandlung</p> <p>Risikoabschätzung für Rezidive: in Gruppe II 4,821-fach höheres Risiko (KI: 1.953-11.899)</p> <p>keine stat. signifikanten Zentrumseffekte</p> <p>2) Sekundärparameter: Nebenwirkungen: stat. signifikante Unterschiede bei Unterbauchbeschwerden und thermaler Reaktion der Hinterwand der Blase hauptsächlich während der Behandlung (stärker ausgeprägt in Gruppe I), kein Therapieabbruch wegen Schmerzen Klinische Komplikation: bei einem Patienten reduzierte Blasenkapazität in Gruppe I</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Als adjuvante Behandlung zur TURB scheint die Thermochemotherapie effektiver bzgl. der Rezidivrate als die Standard-Chemotherapie im Rahmen eines Nachbeobachtungszeitraums von 24 Monaten bei leicht gesteigerten aber akzeptablen Nebenwirkungen zu sein. Die Thermochemotherapie ist aufgrund der Verwendung eines dickeren Katheters invasiver für die Patienten und deutlich teurer als die alleinige adjuvante Behandlung mit Mitomycin C oder BCG. Deshalb werden Ergebnisse zwar als ermutigend, aber auch als vorläufig eingestuft und sollten in größeren prospektiven Multizenterstudien bestätigt werden. Eine Langzeitevaluierung läuft noch.</p>

<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Multizenterstudie (Italien, Israel) mit klarem Studiendesign, gut beschriebener Randomisierung und Begleitung durch einen Biometriker. Angaben zur Fallzahlschätzung und zur Interimanalyse. Kein Kommentar zur Verblindung der Untersucher.</p> <p>Statistisch signifikante Reduzierung der Rezidivrate in der Thermochemotherapiegruppe, aber keine Angaben zu relevanten Endpunkten wie Überlebenszeitrate oder Gesamtüberleben. Hierzu laufen noch Evaluierungen.</p> <p>Die Ergebnisse gelten nur im Zusammenhang mit den hier aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien sowie Behandlungsvorgaben im Setting einer klinischen Studie.</p> <p>In Deutschland wird „Synergo“ nur in einigen meist universitären Kliniken angewendet. Übertragbarkeit auf die ambulante Routineversorgung schwierig, da nur per-protocol-Analyse. Einschluss weniger, wahrscheinlich stark selektierter Patienten (3 Zentren, 83 Patienten über 5,5 Jahre).</p> <p>Sowohl die Wirksamkeit (BCG-Instillation ist der Mitomycin C-Anwendung bei einem Teil der auch hier behandelten Patienten überlegen) als auch die Kostenfrage ist insbesondere im Vergleich zu einer BCG-Instillation noch unklar. Hier sollten die Ergebnisse der laufenden Vergleichsstudie (Thermochemotherapie vs. BCG-Instillation) abgewartet werden. Auch die Autoren schätzen ihre Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt noch als „preliminary“ ein.</p>
--	---

<b>Quelle</b>	<b>Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E.</b> A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. Acta Oncol 2003; 42 (5-6): 567-81.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Systematisches Review
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Systematische Suche nach Therapiestudien zur Bestrahlungstherapie bei verschiedenen Tumortypen hier: Blasenkarzinome
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	-
<b>Prüfintervention</b>	-
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	-
<b>Prüfplan</b>	Methodenteil ist publiziert unter: Acta Oncol 2003; 42: 357-365 (liegt Auswerter nicht vor) Literatursuche in Medline, Zeitraum 1966 bis Oktober 2001 Suche nach randomisierten kontrollierten Studien, für die Periode 1990 bis Oktober 2001 wurden zusätzlich Metaanalysen, systematische Übersichten, prospektive Studien, Case-Kontrollstudien und Kohorten-Studien eingeschlossen. Verwendung der Cochrane Library Ausschluss von Briefen, Editorials und Fallberichten
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	-
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	-

<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	-
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	Insgesamt wurden 307 Publikationen entdeckt, darunter eine zur Hyperthermie: van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours; a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 2000; 355: 1119-25
<b>Fazit der Autoren</b>	Es gibt keinen Hinweis auf einen Behandlungsbenefit durch die Hyperthermie
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Van der Zee-Studie bereits in einer Langauswertung berücksichtigt. Keine neuen Erkenntnisse durch dieses Review.

## 10.15 Maligne hirneigene Tumoren

### 10.15.1 Kommentierte Literaturliste Indikation maligne hirneigene Tumoren

1. RTOG quality assurance guidelines for interstitial hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20 (5): 1117-24  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Qualitätssicherung
2. **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).** Hyperthermia in conjunction with cancer chemotherapy. Rockville: AHCPR. 1991  
**Kommentar:** HTA-Bericht zu Hyperthermie-Verfahren
3. **Albert FK, Onkologischer Arbeitskreis des Tumorzentrums Heidelberg/Mannheim.** Hirntumoren: Gliome und Metastasen. Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/tr30.htm> , Zugriff im November 2003  
**Kommentar:** Leitlinie
4. **Andratschke N, Grosu AL, Molls M, Nieder C.** Perspectives in the treatment of malignant gliomas in adults. Anticancer Res 2001; 21 (5): 3541-50  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
5. **Bligh J.** Aspects of thermoregulatory physiology pertinent to hyperthermic treatment of cancer. Cancer Res 1979; 39 (6 Pt 2): 2307-12  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
6. **Brandes AA, Palmisano V, Pasetto LM, Basso U, Monfardini S.** High-dose chemotherapy with bone marrow rescue for high-grade gliomas in adults. Cancer Invest 2001; 19 (1): 41-8  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
7. **Croteau D, Mikkelsen T.** Adults with newly diagnosed high-grade gliomas. Curr Treat Options Oncol 2001; 2 (6): 507-15  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
8. **Davies E, Hopkins A.** Good practice in the management of adults with malignant cerebral glioma: clinical guidelines. Working Group, Royal College of Physicians. Br J Neurosurg 1997; 11 (4): 318-30  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
9. **DeFord JA, Babbs CF, Patel UH, Bleyer MW, Marchosky JA, Moran CJ.** Effective estimation and computer control of minimum tumour temperature during conductive interstitial hyperthermia. Int J Hyperthermia 1991; 7 (3): 441-53  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

10. **DeFord JA, Babbs CF, Patel UH, Fearnot NE, Marchosky JA, Moran CJ.** Design and evaluation of closed-loop feedback control of minimum temperatures in human intracranial tumours treated with interstitial hyperthermia. *Med Biol Eng Comput* 1991; 29 (2): 197-206  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
11. **DeFord JA, Babbs CF, Patel UH, Fearnot NE, Marchosky JA, Moran CJ.** Accuracy and precision of computer-simulated tissue temperatures in individual human intracranial tumours treated with interstitial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (4): 755-69  
**Kommentar:** auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
12. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft.** Maligne Gliome. Diagnostik und Therapie supratentorieller Gliome des Erwachsenenalters. 2. Auflage 2003. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/neur-099.htm> )  
**Kommentar:** Leitlinie
13. **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Radiotherapie von primären Tumoren des Zentralnervensystems und ZNS-Metastasen im Erwachsenenalter. Stand 1999. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/rado-r16.htm> )  
**Kommentar:** Leitlinie
14. **Dewhirst MW, Phillips TL, Samulski TV, Stauffer P, Shrivastava P, Paliwal B, Pajak T, Gillim M, Sapozink M, Myerson R.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (5): 1249-59  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
15. **Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP.** Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71 (8): 2585-97  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
16. **Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S, Chatel M, Figarella-Branger D, Guegan Y, Guyotat J, Hoang-Xuan K, Jouanneau E, Keime-Guibert F, Laforet C, Linassier C, Loiseau H, Maire JP, Menei P, Rousmans S, Sanson M, Sunyach MP.** Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 Suppl 1: S73-83  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
17. **Frommhold H.** Radiotherapeutische Aspekte zur Behandlung maligner Gliome. [Radiotherapeutic aspects of the treatment of malignant gliomas]. *Wien Klin Wochenschr* 1987; 99 (11): 378-80  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
18. **Garcia DM, Marchosky JA, Nussbaum GH, Mackey MA, Drzymala RE, Moran CJ.** A phase I/II evaluation of long-duration moderate

- interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas. *Endocuriether Hyperthermia Oncol* 1995; 11 (3): 167-77  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
19. **Germain D.** MR monitoring of tumour thermal therapy. *Magma* 2001; 13 (1): 47-59  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
20. **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].** Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998  
**Kommentar:** HTA-Bericht zu Hyperthermie-Verfahren
21. **Gildenberg PL, Woo SY.** Multimodality program involving stereotactic surgery in brain tumor management. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 75 (2-3): 147-52  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
22. **Henderson KH, Shaw EG.** Randomized trials of radiation therapy in adult low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11 (2): 145-51  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
23. **Herbst M.** Palliative Radiotherapie mit und ohne Hyperthermie in der Gynakologie. [Palliative radiotherapy with and without hyperthermia in gynaecology]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1983; 43 (8): 520-4  
**Kommentar:** auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
24. **Herbst M, Sauer R.** Zur Strahlentherapie in lokaler Hyperthermie--ein volaufiger klinischer Erfahrungsbericht. [Radiation therapy combined with local hyperthermia: a preliminary report of clinical experiences (author's transl)]. *Strahlentherapie* 1980; 156 (5): 331-5  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
25. **Herfarth KK, Gutwein S, Debus J.** Postoperative radiotherapy of astrocytomas. *Semin Surg Oncol* 2001; 20 (1): 13-23  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
26. **Hiraoka M, Abe M.** [Current status of hyperthermia for deep-seated tumors]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16 (3 Pt 1): 289-96  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
27. **Hofer S, Roelcke U, Herrmann R .** Neue Aspekte der interdisziplinären Therapie maligner Gliome des Erwachsenenalters. [New aspects of interdisciplinary therapy for malignant gliomas in adults]. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129 (37): 1332-41  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
28. **Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF.** Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998; 18 (6B): 4693-7  
**Kommentar:** Hintergrundinformation



29. **Huncharek M, Muscat J.** Treatment of recurrent high grade astrocytoma; results of a systematic review of 1,415 patients. *Anticancer Res* 1998; 18 (2B): 1303-11  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
30. **Hynynen K, Lulu BA.** Hyperthermia in cancer treatment. *Invest Radiol* 1990; 25 (7): 824-34  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
31. **Iacono RP.** Template-guided stereotactic implantation of malignant brain tumors for interstitial thermoradiotherapy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 59 (1-4): 199-204  
**Kommentar:** auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
32. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinie
33. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Ganzkörper-Hyperthermie (>41° C) bei Erwachsenen. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinie
34. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. 4. Auflage 2003.  
<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>  
**Kommentar:** Leitlinie
35. **Kampinga HH, van Rhoon GC, van der ZJ.** Mild hyperthermia disturbs normal brains cells rather than that it helps killing tumours. *Int J Hyperthermia* 1997; 13 (1): 133-9  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
36. **Knisely JP, Rockwell S.** Importance of hypoxia in the biology and treatment of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12 (4): 525-36  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
37. **Kobayashi T.** Interstitial hyperthermia of malignant brain tumors by an implant heating system using stereotactic techniques. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 59 (1-4): 123-7  
**Kommentar:** auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
38. **Kobayashi T.** Interstitial hyperthermia of brain tumors by stereotactically implanted heating system. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54-55: 514-8  
**Kommentar:** auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
39. **Kortmann RD.** Strahlentherapie bei malignen Gliomen. [Radiation therapy in malignant gliomas]. *Onkologe* 1998; 4 (7): 608-17  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

40. **Kortmann RD, Jeremic B, Weller M, Plasswilm L, Bamberg M.** Radiochemotherapy of malignant glioma in adults. Clinical experiences. *Strahlenther Onkol* 2003; 179 (4): 219-32  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
  
41. **Legendijk JJW, van Rhoon GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, van Dijk JD, van der Zee J, Van Heek-Romanowski R, Rahman SA, Gromoll C.** ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1998; 14 (2): 125-33  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
  
42. **Laperriere N, Perry J, Zuraw L, Cancer Care Ontario (CCO).** Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults. Practice guideline report #9-3. Toronto: CCO. 2003 (2004), <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc9-3f.pdf>  
**Kommentar:** Leitlinie
  
43. **Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G.** Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64 (3): 259-73  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
  
44. **Larson DA, Gutin PH, Leibel SA, Phillips TL, Sneed PK, Wara WM.** Stereotaxic irradiation of brain tumors. *Cancer* 1990; 65 (3 Suppl): 792-9  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit ohne neues / eigenes Datenmaterial
  
45. **National Cancer Institute.** Adult Brain Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 20. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional/>  
**Kommentar:** Leitlinie
  
46. **National Comprehensive Cancer Network.** Central nervous system cancers. Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.1. 2002.  
[http://www.nccn.org/physician\\_gls/f\\_guidelines.html](http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html) , Zugriff im November 2003  
**Kommentar:** Leitlinie
  
47. **National Institute for Clinical Excellence.** Tumours of the brain and central nervous system (in development). London: NICE. 2005,  
<http://www.nice.org.uk/page.aspx?c=33903>  
**Kommentar:** erwartete Fertigstellung erst im September 2005
  
48. **Nieder C, Nestle U.** A review of current and future treatment strategies for malignant astrocytomas in adults. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (6): 251-8  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

49. **Nieder C, Grosu AL, Molls M.** A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 2000; 26 (6): 397-409  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
50. **Ohno T, Wakabayashi T, Takemura A, Yoshida J, Ito A, Shinkai M, Honda H, Kobayashi T.** Effective Solitary Hyperthermia Treatment of Malignant Glioma Using Stick Type CMC-magnetite. In vivo Study. *J Neurooncol* 2002; 56 (3): 233-9  
**Kommentar:** Tierversuch
51. **Okamoto K.** Adenovirus-mediated transfer of p53 augments hyperthermia-induced apoptosis in U251 glioma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 525-31  
**Kommentar:** auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
52. **Pinsker MO, Goetz C, Walther EU, Dudel C, Grosu AL, Reich P, Schalhorn A, Elbel GK, Tumorzentrum München.** Höhergradige Gliome und Glioblastosis cerebri. *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks des Tumorzentrums München*, S. 64-75. München: Tumorzentrum München. 2001  
**Kommentar:** Leitlinie
53. **Robins HI, Peterson CG, Mehta MP.** Combined modality treatment for central nervous system malignancies. *Semin Oncol* 2003; 30 (4 Suppl 9): 11-22  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
54. **Ryan TP, Trembly BS, Roberts DW, Strohbehn JW, Coughlin CT, Hoopes PJ.** Brain hyperthermia: I. Interstitial microwave antenna array techniques--the Dartmouth experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (5): 1065-78  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
55. **Salcman M, Samaras GM.** Interstitial microwave hyperthermia for brain tumors. Results of a phase-1 clinical trial. *J Neurooncol* 1983; 1 (3): 225-36  
**Kommentar:** auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
56. **Salcman M, Kaplan RS, Samaras GM, Ducker TB, Broadwell RD.** Aggressive multimodality therapy based on a multicompartmental model of glioblastoma. *Surgery* 1982; 92 (2): 250-9  
**Kommentar:** narrativer Review
57. **Sapozink MD, Corry PM, Kapp DS, Myerson RJ, Dewhirst MW, Emami B, Herman T, Prionas S, Ryan T, Samulski T.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deep-seated malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (5): 1109-15  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
58. **Schuster JM.** Strategies for overcoming biological heterogeneity in the treatment of central nervous system malignancies. *Diss Abstr Int* [B]

- 1994; 54 (8): 4091  
**Kommentar:** narrativer Review
59. **Seegenschmiedt MH, Feldmann HJ, Wust P, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part IV: Thermo-radiotherapy for malignant brain tumors. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (10): 560-72  
**Kommentar:** narrativer Review
60. **Seegenschmiedt MH, Karlsson UL, Black P, Brady LW.** Thermoradiotherapy for brain tumors. Three cases of recurrent malignant astrocytoma and review of clinical experience. *Am J Clin Oncol* 1995; 18 (6): 510-8  
**Kommentar:** Fallzahlen < 5 Beobachtungsfälle
61. **Seegenschmiedt MH.** Thermoradiotherapy for malignant brain tumors: Review of biological and clinical studies. *Endocuriether Hyperthermia Oncol* 1995; 11 (4): 201-21  
**Kommentar:** narrativer Review
62. **Selker RG, Eddy MS, Deutsch M, Arena VC, Burger P.** On the development of an interstitial radiation protocol for a multicenter consortium. Experience with permanent low-dose rate and temporary high-dose rate <sup>125</sup>I implants in 'failed' and 'newly diagnosed' glioblastoma patients: quality assurance methodology and a possible future adjuvant for therapeutic enhancement. *J Neurooncol* 1995; 26 (2): 141-55  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
63. **Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ.** Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120 (12): 1653-8  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
64. **Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, Friedman DL, Naduvilath TJ.** Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: Factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 2002; 133 (5): 657-64  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
65. **Silberman AW, Rand RW, Storm FK, Drury B, Benz ML, Morton DL.** Phase I trial of thermochemotherapy for brain malignancy. *Cancer* 1985; 56 (1): 48-56  
**Kommentar:** auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
66. **Sminia P.** Effect of hyperthermia on the central nervous system: a review. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1): 1-30  
**Kommentar:** narrativer Review
67. **Sneed PK, Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, Weaver KA, Wara WM, Larson DA.** Brachytherapy of brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg*

- 1992; 59 (1-4): 157-65  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
68. **Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD, Chang S, Weaver KA, Spry L, Malec MK, Lamb SA, Voss B, Davis RL, Wara WM, Larson DA, Phillips TL, Gutin PH.** Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 287-95  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
69. **Sneed PK, Gutin PH, Stauffer PR, Phillips TL, Prados MD, Weaver KA, Suen S, Lamb SA, Ham B, Ahn DK.** Thermoradiotherapy of recurrent malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 853-61  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
70. **Sneed PK, Stauffer PR, Gutin PH, Phillips TL, Suen S, Weaver KA, Lamb SA, Ham B, Prados MD, Larson DA.** Interstitial irradiation and hyperthermia for the treatment of recurrent malignant brain tumors. *Neurosurgery* 1991; 28 (2): 206-15  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
71. **Stahl H.** Einsatz einer früh postoperativen interstitiellen Hyperthermiekombinationstherapie bei malignen Gliomen. The use of an early postoperative interstitial-hyperthermia combination therapy in malignant gliomas. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (9): 510-24  
**Kommentar:** auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
72. **Stea B, Kittelson J, Cassady JR, Hamilton A, Guthkelch N, Lulu B, Obbens E, Rossman K, Shapiro W, Shetter A.** Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24 (4): 657-67  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
73. **Stea B, Rossman K, Kittelson J, Lulu B, Shetter A, Cassady JR, Hamilton A.** A comparison of survival between radiosurgery and stereotactic implants for malignant astrocytomas. *Acta Neurochir Suppl* 1994; 62: 47-54  
**Kommentar:** s ausführliche Einzelauswertung
74. **Stewart LA.** Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359 (9311): 1011-8  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
75. **Suh JH.** Brachytherapy for brain tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13 (3): 635-50  
**Kommentar:** narrativer Review

76. **Tatter SB.** Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3 (6): 509-24  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
77. **Uzuka T, Tanaka R, Takahashi H, Kakinuma K, Matsuda J, Kato K.** Planning of hyperthermic treatment for malignant glioma using computer simulation. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (2): 114-22  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
78. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1173-84  
**Kommentar:** narrativer Review
79. **Weller M, Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. 4. Aufl. Tübingen 2003.  
<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>, Zugriff im November 2003  
**Kommentar:** Leitlinie
80. **Willnow U, Lindner H, Brock D, Wild L, Diestelhorst C, Greiner C, Eichstadt H.** [Treatment of otherwise incurable tumor diseases in childhood using whole-body hyperthermia and chemotherapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114 (6): 208-13  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
81. **Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM.** Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3 (8): 487-97  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
82. **Yokote H, Komai N, Nakai E, Itakura T, Hayashi S.** Stereotactic hyperthermia for brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54-55: 506-13  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
83. **zum Winkel K, Frey M, Fritz P, Hover KH, Kimmig B, Korbling M, Kuttig H, Mende U, Rieden K, Sturm V, .** Perspectives of radiotherapy. *Arzneimittelforschung* 1987; 37 (2A): 263-72  
**Kommentar:** narrativer Review

#### 10.15.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei malignen hirneigenen Tumoren

<b>Quelle</b>	<b>Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD, Chang S, Weaver KA, Spry L, Malec MK, Lamb SA, Voss B, Davis RL, Wara WM, Larson DA, Phillips TL, Gutin PH.</b> Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 1998; 40: 287-295
<b>Studientyp nach</b>	prospektive Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne

<b>Durchsicht</b>	Verblindung, monozentrisch, mit Katamnese
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus interstitieller Brachytherapie mit <sup>125</sup> I-Jod und Hyperthermie im Vergleich zu alleiniger <sup>125</sup> I-Brachytherapie nach vorheriger chirurgischer Resektion und externer Strahlentherapie bei Glioblastom
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p>Einschlusskriterien: Glioblastom, supratentoriell, unifokal, ≤5 cm Durchmesser, Karnofsky-Index ≥ 70 %</p> <p>Ausschlusskriterien: vorherige Chemo- oder Strahlentherapie; signifikant pathologische Laborwerte</p> <p>Screening bei 112 Pat., Randomisierung bei 79 Pat., Patientenverlust hauptsächlich durch Tumorprogression bedingt</p> <p>Zwei Behandlungsgruppen: (1) Prüfbedingung: Hyperthermie plus Brachytherapie: 40 Patienten (2) Kontrollbedingung: Brachytherapie ohne Hyperthermie: 39 Patienten</p> <p>laut tabellarischer Auflistung keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. Alter, Karnofsky-Index, Ausmaß der Tumor-Resektion, externer Strahlentherapie-Dosis; Unterschiede werden auch nicht bzgl. Zielvolumen und Anzahl der Brachytherapie-Katheter angegeben; Strukturhomogenität der Behandlungsgruppen – soweit ersichtlich – gegeben</p>
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus interstitieller lokoregionaler Hyperthermie (mittels helikaler Mikrowellen-Antennen (915 MHz) mit Erwärmung auf 42,5 – 50°C), 2 x 30 min vor und nach interstitieller Brachytherapie mit <sup>125</sup> I-Implantaten im Afterloading-Verfahren (im Mittel: 60,2 Gy (49,0 – 62,2 Gy))
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	interstitielle Brachytherapie mit im Mittel 60,1 Gy ( 52,9 – 66,1 Gy) wie oben beschrieben als <i>weitere Behandlungsmaßnahme</i> vor Beginn der Prüf- bzw. Vergleichsbehandlung erfolgte für beide Interventionsarme eine chirurgische Resektion des Glioblastoms (Biopsie oder subtotale (10-90%) oder totale Resektion (>90%)) und eine externe Strahlentherapie mit einer Strahlendosis von im Mittel 59,4 Gy (in beiden Gruppen); in Fraktionen von 1,8 Gy; Hydroxy-Harnstoff p.o. als Strahlensensitizer
<b>Prüfplan</b>	zwei Behandlungsarme (parallel) Randomisierung erwähnt; Concealment nicht geschildert monozentrische Studie keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung ersichtlich
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer von Prüf- bzw. Kontrollintervention von einigen wenigen Tagen (ohne nähere Angabe) Befunderhebung erfolgte vor und nach Abschluß der o.g. Behandlungsverfahren; Nachbeobachtung alle 2 Monate über 1 Jahr, dann alle 3 Monate über das folgende Jahr, dann alle 4 – 6 Monate in der Folgezeit

<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	keine Differenzierung "primär" vs. "sekundär" ersichtlich a) Gesamt-Überlebenszeit (OS) b) Zeitdauer bis Tumorprogression (TTP)
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	konfirmatorisch; Signifikanzniveau: bei $p \leq 0,05$ Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; Cox Proportional Hazard-Modell; Logrank-Test keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien sowohl Intention-to-treat- als auch "Completer"-Analyse (i.S.e. "per protocol"-Analyse)
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	unklare Angaben zu Studienabbruchern nach Randomisierung A) <u>Intention-to-treat-Analyse:</u> Hyperthermie vs. Kontrollbed.: mediane Gesamt-Überlebenszeit: 80 vs. 76 Wochen ( $p=0,04$ ; Logrank-Test) multivariate Analyse (adjustiert für Alter und Karnofsky-Index): Assoziation mit Randomisierung auf Hyperthermie: Hazard Ratio: 0,51 ( $p=0,008$ ) B) <u>Completer-Analyse:</u> Hyperthermie (n=36) vs. Kontrollbed. (n=33): mediane Gesamt-Überlebenszeit: 85 vs 76 Wochen ( $p=0,02$ ) Zwei-Jahres-Überlebenszeit: 31% vs. 15% (keine p-Werte angegeben) mediane Zeitdauer bis Tumorprogression: 49 vs. 33 Wochen ( $p=0,045$ ) <u>Reoperationsraten:</u> Hyperthermie: 69% (25 / 36 Pat.) Kontrollbed.: 58% (19 / 33 Pat.) <u>Unerwünschte Wirkungen:</u> Hyperthermie vs. Kontrollbed.: Grad 5: keine Grad 4: 1 vs. 1 Fälle: Meningitis Grad 3: 6 vs. 1 Fälle: Meningitis, Krampfanfall etc. ( $p = 0,08$ )
<b>Fazit der Autoren</b>	signifikante Überlegenheit der additiven interstitiellen Hyperthermie in Kombination mit interstitieller Brachytherapie bzgl. Überlebenszeiten bei akzeptabler Nebenwirkungsrate und – schwere
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Aus der Studie ergeben sich Hinweise für einen – vom absoluten Ausmaß her geringen, jedoch statistisch signifikanten – Vorteil der zusätzlichen interstitiellen Hyperthermie-Applikation in Kombination mit $^{125}\text{I}$ -Jod-Brachytherapie beim unifokalen supratentoriellen Glioblastom, und zwar sowohl in der Intention-to-treat- als auch in der Completer-Analyse. Diese Hinweise für eine bessere Wirksamkeit i.S.e. "efficacy" wurden allerdings bei einem noch relativ kleinen Patienten-Kollektiv erhoben. Zur "effectiveness" im Rahmen der klinischen Versorgung können noch keine sicheren Aussagen getroffen werden. Ein Vorteil bzgl. der notwendig werdenden Reoperation zeigte sich nicht für die additive interstitielle Hyperthermie. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen kann aufgrund der kleinen Fallzahl und dem damit verbundenen Fehler II. Art nicht auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen geschlossen werden; es zeigte sich ein Trend zu Ungunsten der zusätzlichen Hyperthermie-Bedingung. Die Gesamt-Therapie aus Operation, externer Strahlenbehandlung und interstitieller Brachytherapie sowie Hyperthermie erscheint nicht für die ambulante vertragsärztliche Durchführung geeignet.



<b>Quelle</b>	<b>Stea, B, Rossman K, Kittelson J, Lulu B, Shetter A, Cassady JR, Hamilton A.</b> A comparison of survival between radiosurgery and stereotactic implants for malignant astrocytomas. Acta Neurochirurgica Supplementum 1994; 62: 47-54
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	möglicherweise retrospektiv ausgewertete (?), nicht-randomisierte Therapiestudie mit Vergleichsgruppe mit "quasi-sequentieller" Zuordnung, ohne Verblindung, in drei Zentren, mit Katamnese
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: IIc
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus interstitieller Brachytherapie mit <sup>192</sup> Iridium-Implantaten und Hyperthermie im Vergleich zu alleiniger <sup>192</sup> Iridium-Brachytherapie nach vorheriger chirurgischer Resektion und externer Strahlentherapie bei anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p>Einschlusskriterien: anaplastisches Astrozytom oder Glioblastom, unifokal, supratentoriell, Karnofsky-Index &gt; 50 %, Lebenserwartung <math>\geq</math> 3 Monate</p> <p>Ausschlusskriterien: Hirnstammläsionen oder multifokales Tumorgeschehen, Tumoren mit 5 mm oder weniger Abstand vom Chiasma opticum</p> <p>insgesamt 99 Patienten auf drei Behandlungsarme "quasi-sequentiell" alloziert;</p> <p>nachträglicher Ausschluss von 22 Pat. aus der Kontrollgruppe mit interstitieller Brachytherapie wegen abweichendem Zielvolumen</p> <p>Drei Behandlungsgruppen: (1) Prüfbedingung: Hyperthermie plus Brachytherapie: 25 Patienten (2) Kontrollbedingung: Brachytherapie ohne Hyperthermie: 33 Patienten (3) weitere Therapiebedingung: stereotaktische Radiochirurgie [im weiteren nur cursorisch erwähnt: 19 Patienten]</p> <p>laut tabellarischer Auflistung keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. Tumorphistologie und Karnofsky-Index sowie – nach Ausschluss bestimmter Patienten – mit vergleichbarem Zielvolumen, jedoch höherem Alter in Gruppe mit alleiniger interstitieller Brachytherapie</p> <p>Strukturhomogenität der Behandlungsgruppen – soweit ersichtlich – nicht gegeben</p>
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus interstitieller lokoregionaler Hyperthermie mittels ferromagnetischer Implantate, Erwärmung auf 42 – 45°C, 2 x 60 min vor und nach interstitieller Brachytherapie, mit <sup>192</sup> Iridium-Implantaten (im Median: 32,2 Gy (26,0 – 41,4 Gy) sowie konformaler externer Strahlentherapie (im Median 48,4 Gy (40,0 – 54,0) in Fraktionen von 1,8 – 2 Gy
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	interstitielle Brachytherapie mit im Median 40,0 Gy (24,0 – 60,0 Gy) wie oben beschrieben, sowie außerdem externe nicht-konformaler Strahlentherapie (im Median 41,4 Gy (40,0 – 60,0) in Fraktionen von 1,8 – 2 Gy  als <i>weitere Behandlungsmaßnahme</i> vor Beginn der Prüf- bzw.

	Vergleichsbehandlung erfolgte für beide Interventionsarme eine möglichst vollständige Tumorresektion [weitere Therapiebedingung: stereotaktische Radiochirurgie: 6 MeV Linearbeschleuniger, 10 Gy, mit konformaler externer Strahlentherapie (im Median: 59,4 Gy)]
<b>Prüfplan</b>	drei Behandlungsarme (nicht parallel, sondern konsekutiv) keine Randomisierung; kein Concealment Studie in drei Zentren durchgeführt; unterschiedliche Therapiemodalitäten nicht in allen Zentren angewandt keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung ersichtlich
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer von Prüf- bzw. Kontrollintervention von einigen wenigen Tagen (ohne nähere Angabe) Befunderhebung erfolgte vor und nach Abschluß der o.g. Behandlungsverfahren; Nachbeobachtung über mindestens 30 (Kontrollbedingung), 27 (Prüfbedingung) und 4 Monate (weitere Therapiebedingung); (fixe) Katamneseintervalle nicht ersichtlich
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	keine Differenzierung "primär" vs. "sekundär" ersichtlich a) mediane Überlebenszeit b) Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten und später
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	confirmatorisch; Signifikanzniveau: bei $p \leq 0,05$ Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; Cox Proportional Hazard-Modell; Logrank-Test keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien keine hinreichende Differenzierung zwischen Intention-to-treat- oder Completer-Analyse (offenbar sämtlich Completer-Analysen; siehe auch oben genannte Patientenausschlüsse )
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	keine Angaben zu Studienabbruchern nach Randomisierung <u>Completer-Analyse</u> : additive Hyperthermie vs. Kontrollbedingung: mediane Gesamt-Überlebenszeit: 23,5 vs. 13,3 Monate ( $p=0,017$ , Logrank-Test) Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten: 0,80 [0,64; 0,96] vs. 0,52 [0,34; 0,69]; nach 12 Monaten: 0,48 [0,28; 0,68] vs. 0,18 [0,05; 0,31] (jeweils keine Angaben von p-Werten) multivariate Cox-Analyse: adjustiert für Zielvolumen, Alter und Histologie: Hazard Ratio: 0,50 [0,27; 0,93; $p=0,029$ ] Unerwünschte Wirkungen: Hyperthermie vs. Kontrollbedingung: Hirnödem nach Katheterimplantation und Hyperthermie: 1 (†) vs. ? intrakranielle Blutung: 1 vs. ? Hydrozephalus: 1 vs. ? Pneumenzephalus: 1 vs. ? Krampfanfälle: 6 vs. ? (? bedeutet, dass für Kontrollbedingung Angaben zur Häufigkeit der genannten Nebenwirkungen fehlen)
<b>Fazit der Autoren</b>	interstitielle Brachytherapie kann mit Hyperthermie-Applikation kombiniert werden; signifikante Reduktion des Risikos zu versterben unter kombinierter Thermoradiotherapie um die Hälfte

<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Aus der Studie ergeben sich zwar Hinweise für einen Vorteil der zusätzlichen Hyperthermie-Applikation. Da (1) keine Randomisierung durchgeführt und (2) die Patientendaten vermutlich retrospektiv ausgewertet wurden, und da (3) keine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen vorlag bzw. (4) angesichts der unterschiedlichen Strahlendosen für Strahlentherapie und Brachytherapie der Prüf- und Vergleichsgruppe keine Behandlungsgleichheit gegeben ist, und da (5) Zentrums- sowie (6) Zeiteffekte nicht auszuschließen sind, können die beobachteten Unterschiede nicht eindeutig auf die Hyperthermie-Applikation bezogen werden.</p> <p>Aufgrund dieser Studie ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit einer interstitiellen Hyperthermie-Applikation in Kombination mit interstitieller Brachytherapie bei malignen Gliomen möglich.</p>
--	---

<b>Quelle</b>	<b>Sneed PK, Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, Weaver KA, Wara WM, Larson DA.</b> Brachytherapy of brain tumors. Stereotactic and Functional Neurosurgery 1992a; 59 (1-4): 157-165
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	vermutlich retrospektive Therapiestudie mit Vergleichsgruppen mit quasi-sequentieller Zuordnung, ohne Verblindung, monozentrisch, mit Katamnese
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: IIc
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus interstitieller Brachytherapie mit <sup>125</sup> I-Jod und Hyperthermie im Vergleich zu "alleiniger" <sup>125</sup> I-Brachytherapie nach vorheriger chirurgischer Resektion bei malignen Gliomen bzw. Rezidiven maligner Gliome
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	<p>Einschlussdiagnosen:  Hirntumore, fast ausschließlich maligne Gliome, überwiegend Glioblastoma multiforme; teilweise Gliomrezidive; supratentoriell, unifokal, &lt; 5 – 6 cm Durchmesser; Karnofsky-Index <math>\geq</math> 70%; außerdem wurden auch einige wenige Patienten mit Hirnmetastasen (n=7) in die Untersuchung aufgenommen</p> <p>Studienaufnahme von 256 Pat.  drei Behandlungsgruppen: siehe unten  Strukturhomogenität der Behandlungsgruppen nicht ersichtlich</p>
<b>Prüfintervention</b>	<u>interstitielle Hyperthermie</u> : Mikrowellen-Antennen (915 MHz); 2 x 20 - 30 min vor und nach Brachytherapie, Temperatursteigerung auf 43,2°C; in Kombination mit <sup>125</sup> I-Jod-Brachytherapie (57,9 Gy), 48 Pat. mit 49 Tumoren; Ergebnisse von 26 Pat. mit Rezidiven von Glioblastomen und 16 Pat. mit Rezidiven von Nicht-Glioblastomen sowie 7 Pat. mit Hirnmetastasen
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	<sup>125</sup> I-Jod-Brachytherapie: 70,2 Gy für Glioblastome, 74,4 Gy für Nicht-Glioblastome; außerdem externe Strahlentherapie (? Gy, Strahlendosis nicht

	<p>angegeben; Hydroxy-Harnstoff als Strahlensensitizer) , teilweise auch Applikation von Chemotherapie (PCV-Schema);  98 Pat.; Ergebnisse von 45 Pat. mit Rezidiven von Glioblastomen und 50 Pat. mit Rezidiven von Nicht-Glioblastomen</p> <p><u>weitere Behandlungsgruppe</u>: zuvor nicht behandelte maligne Gliome:  externe Strahlentherapie: 59,4 Gy, Hydroxy-Harnstoff p.o.,  Chemotherapie: 6 PCV-Zyklen;  <sup>125</sup>I-Brachytherapie: 51,9 Gy für Glioblastome, 55,0 Gy für Nicht-Glioblastome;  107 Pat., Ergebnisse von 34 Pat. mit Glioblastomen und 29 Pat. mit Nicht-Glioblastomen</p>
<b>Prüfplan</b>	<p>drei Behandlungsarme (offenbar nicht parallel, sondern konsekutiv bzw. überlappend)</p> <p>keine Randomisierung; kein Concealment</p> <p>monozentrische Studie</p> <p>keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung ersichtlich</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>Behandlungsdauer von Prüf- bzw. Kontrollintervention nicht ersichtlich</p> <p>Befunderhebung erfolgte vor und nach Abschluß der o.g. Behandlungsverfahren;</p> <p>Nachbeobachtungsintervalle nicht ersichtlich, offenbar keine fixen Katamneseperioden</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>keine Differenzierung "primär" vs. "sekundär" ersichtlich</p> <p>mediane Überlebenszeit</p>

<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>im wesentlichen deskriptiv; Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; Cox Proportional Hazard-Modell; Logrank-Test konfirmatorische Analyse lediglich bzgl. Bedeutung der erreichten Temperatur bei Hyperthermie für ausbleibende lokale Tumorprogression, Signifikanzniveau: bei <math>p \leq 0,05</math> keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus lediglich "Completer"-Analyse</p>
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>unzureichende Angaben zu Studienabbrechern <u>Completer-Analyse: mediane Überlebenszeit</u> <u>interstitielle Hyperthermie plus Brachytherapie:</u> Rezidive maligner Gliome und Hirnmetastasen: Glioblastome: 46 Wochen Nicht-Glioblastome bzw. Hirnmetastasen: nicht angebbbar bzw. nicht angegeben <u>interstitielle Brachytherapie</u> (plus externe Strahlentherapie und ggf. Chemotherapie) Rezidive maligner Gliome: Glioblastome: 54 Wochen Nicht-Glioblastome: 81 Wochen <u>externe Strahlentherapie plus Chemotherapie plus interstitielle Brachytherapie:</u> zuvor nicht behandelte maligne Gliome: Glioblastome: 88 Wochen Nicht-Glioblastome: 157 Wochen</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>interstitielle Brachytherapie ist ein nützliches Behandlungsverfahren für die Therapie bestimmter Rezidive von Hirntumoren und primärer Glioblastome; Hyperthermie kann offenbar als Zusatztherapie die Wirksamkeit von Brachytherapie steigern</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Die Ergebnisse der Studie sind hinsichtlich der zusätzlichen Hyperthermie-Applikation nicht zuverlässig interpretierbar. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich im Sinne einer Strukturheterogenität sowohl bzgl. Diagnosen und Erkrankungsstadien als auch bzgl. der Behandlungsgleichheit hinsichtlich externer Strahlentherapie, Chemotherapie und Brachytherapie-Strahlendosis. Den teilweise hohen Abbrechquoten wird nur ungenügend Rechnung getragen. Aufgrund dieser Studie ist keine Schlussfolgerung hinsichtlich der additiven Wirksamkeit oder Verträglichkeit einer interstitiellen Hyperthermie-Applikation in Kombination mit interstitieller Brachytherapie bei malignen Gliomen bzw. Gliomrezidiven möglich.</p>

## 10.16 Maligne knocheneigene Tumoren

### 10.16.1 Kommentierte Literaturliste Indikation maligne knocheneigene Tumoren

1. **Carter DL, MacFall JR, Clegg ST, Wan X, Prescott DM, Charles HC, Samulski TV.** Magnetic resonance thermometry during hyperthermia for human high-grade sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (4): 815-22  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
2. **Cavaliere R, Di Filippo F, Santori FS, Piarulli L, Carlini S, Calabro A, Pagliarin M, Cavaliere F, Cerulli P, Monticelli G.** Role of hyperthermic perfusion in the treatment of limb osteogenic sarcoma. *Oncology* 1987; 44 (1): 1-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
3. **Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie.** 5.6 Leitlinie maligne Knochentumoren. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/mkg-049.htm> )  
**Kommentar:** Leitlinie
4. **Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Berufsverband der Ärzte für Orthopädie (BVO).** Osteosarkom. Stand 2003. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/orth-038.htm> )  
**Kommentar:** Leitlinie
5. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.** Osteosarkom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitliniein. 3. Auflage 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/derm-005.htm> )  
**Kommentar:** Leitlinie
6. **Fan Q, Ma B, Guo A, Li Y, Ye J, Zhou Y, Qiu X.** Surgical treatment of bone tumors in conjunction with microwave-induced hyperthermia and adjuvant immunotherapy. A preliminary report. *Chin Med J (Engl)* 1996; 109 (6): 425-31  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
7. **Fan Q, Ma B, Guo A.** Treatment of malignant or aggressive bone tumors with microwave induced hyperthermia. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi (Chin J Surg)* 1997; 35 (8): 484-7  
**Kommentar:** Veröffentlichung in chinesischer Sprache
8. **Fan QY, Ma BA, Zhou Y, Zhang MH, Hao XB.** Bone tumors of the extremities or pelvis treated by microwave-induced hyperthermia. *Clin Orthop* 2003; (406): 165-75  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt

9. **Fan QY, Ma BA, Qiu XC, Li YL, Ye J, Zhou Y.** Preliminary report on treatment of bone tumors with microwave-induced hyperthermia. *Bioelectromagnetics* 1996; 17 (3): 218-22  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
10. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Weichgewebs- und Knochensarkome bei Erwachsenen. 1. Auflage 1998.  
<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>  
**Kommentar:** Leitlinie
11. **Issels RD.** Hyperthermia combined with chemotherapy - Biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie* 1999; 22: 374-81  
**Kommentar:** Leitlinie
12. **Issels RD, Prenninger SW, Nagele A, Boehm E, Sauer H, Jauch KW, Denecke H, Berger H, Peter K, Wilmanns W.** Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990; 8 (11): 1818-29  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
13. **Issels RD, Mittermuller J, Gerl A, Simon W, Ortmaier A, Denzlinger C, Sauer H, Wilmanns W.** Improvement of local control by regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy (ifosfamide plus etoposide) in advanced sarcomas: updated report on 65 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117 (Suppl 4): S141-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
14. **Issels RD, Bosse D, Abdel-Rahman S, Starck M, Panzer M, Jauch KW, Stiegler H, Berger H, Sauer H, Peter K.** Preoperative systemic etoposide/ifosfamide/doxorubicin chemotherapy combined with regional hyperthermia in high-risk sarcoma: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 31 (Suppl 2): S233-7  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
15. **Jin-Gang S, Jin Z, Yun Y.** Complications of regional hyperthermic perfusion in the treatment of malignant tumor of the extremities: A report of 52 cases. *Chin J Clin Oncol* 1996; 23 (7): 471-2  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
16. **Kroeze H, van de Kamer JB, de Leeuw AA, Kikuchi M, Lagendijk JJ.** Treatment planning for capacitive regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (1): 58-73  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
17. **Lu S, Wang J, Hu Y.** Limb salvage in primary malignant bone tumors by intraoperative microwave heat treatment. *Chin Med J* 1996; 109 (6): 432-6  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt

18. **Lu S, Wang J, Hu Y.** Microwave heating and neoadjuvant chemotherapy for malignant bone tumor. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi (Chin J Surg)* 1997; 35 (4): 196-9  
**Kommentar:** Veröffentlichung in chinesischer Sprache
19. **Nagata Y, Mitsumori M, Okajima K, Mizowaki T, Fujiwara K, Sasai K, Nishimura Y, Hiraoka M, Abe M, Shimizu K, Kotoura Y.** Transcatheter arterial embolization for malignant osseous and soft tissue sarcomas. II. Clinical results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21 (3): 208-13  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
20. **National Cancer Institute.** Ewing's Family of Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 21. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ewings/healthprofessional/>  
**Kommentar:** Leitlinie
21. **National Cancer Institute.** Osteosarcoma/Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone (PDQ®): Treatment. Last modified 20. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/osteosarcoma/healthprofessional/>  
**Kommentar:** Leitlinie
22. **Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S, Oberlin O, Fervers B, Philip T.** Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37 (11): 1338-44  
**Kommentar:** HTA-Bericht
23. **Sakayama K, Kidani T, Fujibuchi T, Yamamoto H, Shibata T, Fujii T, Ochi T, Kawamura M.** Definitive intraoperative radiotherapy for musculoskeletal sarcomas and malignant lymphoma in combination with surgical excision. *Int J Clin Oncol* 2003; 8 (3): 174-9  
**Kommentar:** Verweis zu Weichteilsarkomen
24. **Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Nakayama Y, Kurosaki H, Nasu S, Ishikawa H, Saitoh JI, Akimoto T, Niibe H.** Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (5): 472-83  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung bei der Indikation Bronchialkarzinom
25. **Shimm DS, Hynynen KH, Anhalt DP, Roemer RB, Cassady JR.** Scanned focussed ultrasound hyperthermia: initial clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (5): 1203-8  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
26. **Sugiura H, Yamamura S, Sato K, Katagiri H, Nishida Y, Nakashima H, Yamada Y.** Remodelling and healing process of moderately heat-treated bone grafts after wide resection of bone and soft-tissue tumors.



- Arch Orthop Trauma Surg 2003; 123 (10): 514-20  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
27. **Suk KS, Shin KH, Hahn SB.** Limb salvage using original low heat-treated tumor-bearing bone. Clin Orthop 2002; (397): 385-93  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
28. **Takemoto M, Kuroda M, Urano M, Nishimura Y, Kawasaki S, Kato H, Okumura Y, Akaki S, Kanazawa S, Asaumi J, Joja I, Hiraki Y.** The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours. Int J Hyperthermia 2003; 19 (2): 193-203  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
29. **Takeyama S, Tateishi A, Miki H, Yamanashi M, Hayashi I, Higaki S, Kozima T, Iizima T.** [Isolation perfusion chemotherapy using cisplatin in malignant tumors of the extremities]. Gan To Kagaku Ryoho 1989; 16 (4 Pt 2-3): 1764-70  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
30. **Tsukiyama I, Kajiura Y, Ogino T, Akine Y, Egawa S.** Local effect of hyperthermia for superficial and shallow-seated tumors. Radiat Med 1990; 8 (1): 22-8  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
31. **Tumorzentrum München.** Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Knochentumoren, Weichteilsarkome. 3. Auflage 1999.  
<http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/knochen/homepage.html>, Zugriff im Oktober 2003  
**Kommentar:** Leitlinie
32. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? Ann Oncol 2002; 13 (8): 1173-84  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
33. **Van Ginkel RJ, Koops HS, De Vries EGE, Molenaar WM, Uges DRA, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in four patients with sarcomas of soft tissue and bone. Eur J Surg Oncol 1996; 22 (5): 528-31  
**Kommentar:** Fallserie mit 4 Patienten
34. **Wessalowski R, Heek-Romanowski R, Issels RD, Jurgens HT, Gobel U.** Estimated number of children with cancer eligible for hyperthermia based on population- and treatment-related criteria. Int J Hyperthermia 1999; 15 (6): 455-66  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
35. **Willnow U, Lindner H, Brock D, Wild L, Diestelhorst C, Greiner C, Eichstadt H.** Behandlung konventionell inkurabler Tumorerkrankungen im Kindesalter mit Ganzkörperhyperthermie und Chemotherapie. [Treatment of otherwise incurable tumor diseases in childhood using whole-body hyperthermia and chemotherapy]. Dtsch Med Wochenschr

1989; 114 (6): 208-13

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

36. **Wust P, Stahl H, Löffel J, Seebass M, Riess H, Felix R.** Clinical, physiological and anatomical determinants for radiofrequency hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1995; 11 (2): 151-67

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

#### **10.16.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei malignen knocheneigenen Tumoren**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## 10.17 Maligne Kopf-Hals-Tumoren

### 10.17.1 Kommentierte Literaturliste Indikation maligne Kopf-Hals-Tumoren

1. **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).** Hyperthermia in conjunction with cancer chemotherapy. Rockville: AHCPR. 1991  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
2. **Amichetti M, Graiff C, Fellin G, Pani G, Bolner A, Maluta S, Valdagni R.** Cisplatin, hyperthermia, and radiation (trimodal therapy) in patients with locally advanced head and neck tumors: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26 (5): 801-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
3. **Amichetti M, Romano M, Busana L, Bolner A, Fellin G, Pani G, Tomio L, Valdagni R.** Hyperfractionated radiation in combination with local hyperthermia in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I-II study. *Radiother Oncol* 1997; 45 (2): 155-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
4. **Amichetti M, Zurlo A, Cristoforetti L, Valdagni R.** Prognostic significance of cervical lymph nodes density evaluated by contrasted computer tomography in head and neck squamous cell carcinoma treated with hyperthermia and radiotherapy. *Int J Hyperthermia* 2000; 16 (6): 539-47  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
5. **Arcangeli G, Cividalli A, Mauro F, Nervi C, Pavin G.** Enhanced effectiveness of adriamycin and bleomycin combined with local hyperthermia in neck node metastases from head and neck cancers. *Tumori* 1979; 65 (4): 481-6  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
6. **Arcangeli G, Barocas A, Mauro F .** Multiple Daily Fractionation (MDF) radiotherapy in association with hyperthermia and/or misonidazole: Experimental and clinical results. *Cancer* 1980; 45 (11): 2707-11  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
7. **Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L.** Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001; 23 (7) : 579-89  
**Kommentar:** Leitlinie
8. **Chang P, Sapozink MD, Grunberg SM, Jozsef G, Rice DM, Formenti SC, Streeter OE Jr.** Unresectable primary and recurrent head and neck tumors: effect of hyperthermia and carboplatin--preliminary experience.

Radiology 2000; 214 (3): 688-92

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

9. **Cortesina G, Gabriele P, Airoidi M, De Stefani A, Valente G, Orecchia R, Moretti U, Bussi M.** Le recidive dei tumori epiteliali della testa e del collo: revisione della letteratura ed analisi critica del problema. Recurrences of epithelial tumors of the head and neck: review of the literature and a critical analysis of the problem. Acta Otorhinolaryngol Ital 1991; 11 (Suppl 34): 1-66  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
10. **Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S.** Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. Int J Hyperthermia 1990; 6 (3): 479-86  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
11. **Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H, Fu K, Moros E.** Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34 (5): 1097-104  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
12. **Engin K.** Biological rationale and clinical experience with hyperthermia. Control Clin Trials 1996; 17 (4): 316-42  
**Kommentar:** Narrativer Review
13. **Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Cater JR, Koppel A, Dietz D, Hoh L, McFarlane JD, Leeper DB.** Thermoradiotherapy for superficial tumour deposits in the head and neck. Int J Hyperthermia 1994; 10 (2): 153-64  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
14. **Engin K, Leeper DB, Tupchong L, Waterman FM.** Thermoradiotherapy in the management of superficial malignant tumors. Clin Cancer Res 1995; 1 (2): 139-45  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
15. **Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Nerlinger RT, Hoh LL, McFarlane JD, Leeper DB.** Thermoradiotherapy with combined interstitial and external hyperthermia in advanced tumours in the head and neck with depth  $\geq 3$  cm. Int J Hyperthermia 1993; 9 (5): 645-54  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
16. **Feyerabend T, Steeves R, Wiedemann GJ, Weiss C, Wagner T, Richter E, Robins HI.** Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies. Oncology 1996; 53 (3): 214-20  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

17. **Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Kamata T, Takegawa S, Sugiyama K, Nishimura G-I, Miwa K, Miyazaki I, Nakajima K, Hisazumi H, Saito Y, Takashima T.** Radiofrequency capacitive hyperthermia for superficial malignant tumors. *Int J Oncol* 1993; 2 (6): 1017-22  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
18. **Füller J, Feldmann HJ, Molls M, Sack H.** Untersuchungen zum Sauerstoffpartialdruck im Tumorgewebe unter Radio- und Thermoradiotherapie. *Studies on oxygen partial pressure in tumor tissue under radiotherapy and thermoradiotherapy. Strahlenther Onkol* 1994; 170 (8): 453-60  
**Kommentar:** Grundlagenforschung
19. **Gannett DE, Stea B, Shimm DS, Sneed PK, Fu KK, Steeves R, Vora NL.** Interstitial thermoradiotherapy for locally advanced and recurrent neoplasms of the head and neck. *Endocuriether Hyperthermia Oncol* 1995; 11 (3): 143-53  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
20. **Geiger M, Strnad V, Lotter M, Sauer R.** Pulsed-dose rate brachytherapy with concomitant chemotherapy and interstitial hyperthermia in patients with recurrent head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 2002; 1 (3): 149-53  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
21. **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].** Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998
22. **Goffinet DR, Prionas SD, Kapp DS, Samulski TV, Fessenden P, Hahn GM, Lohrbach AW, Mariscal JM, Bagshaw MA.** Interstitial sup(192)Ir flexible catheter radiofrequency hyperthermia treatments of head and neck and recurrent pelvic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (1): 199-210  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
23. **Harari PM, Hynynen KH, Roemer RB, Anhalt DP, Shimm DS, Stea B, Cassidy JR.** Development of scanned focussed ultrasound hyperthermia: clinical response evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (3): 831-40  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
24. **Head Neck Cancer Disease Site Group.** The role of amifostine as a radioprotectant in the management of patients with squamous cell head and neck cancer (Provisional record). NHS Centre for Reviews and Dissemination. 2004. <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc5-8f.pdf>  
**Kommentar:** HTA
25. **Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Additiver Einsatz der Hyperthermie. Wärme macht Krebstherapie wirksamer. [Addition of hyperthermia. Heat potentiates cancer therapy]. *MMW Fortschr Med*

2001; 143 (25): 28-32

**Kommentar:** Hintergrundinformation

26. **Herman TS, Jochelson MS, Teicher BA, Scott PJ, Hansen J, Clark JR, Pfeffer MR, Gelwan LE, Molnar Griffin BJ, Fraser SM.** A phase I-II trial of cisplatin, hyperthermia and radiation in patients with locally advanced malignancies. [see comments.] [retraction in Herman TS. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32 (3): 897-8.]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17 (6): 1273-9  
**Kommentar:** Arbeit wurde vom Autor zurückgezogen
27. **Herman TS, Teicher BA.** Summary of studies adding systemic chemotherapy to local hyperthermia and radiation. Int J Hyperthermia 1994; 10 (3): 443-9  
**Kommentar:** narrativer Review
28. **Hiraoka M, Nishimura Y, Masunaga S, Koishi M, Mitsumori M, Li YP, Nagata Y, Akuta K, Takahashi M, Abe M.** Clinical evaluation of 430 MHz microwave hyperthermia system with lens applicator for cancer therapy. Med Biol Eng Comput 1995; 33 (1): 44-7  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
29. **Hoshina H, Takagi R, Tsurumaki H, Nagashima K, Miyaura Y, Fujita H, Miyamoto T, Sohma Y, Iida A, Nagata M, Kaji M.** Clinical result of thermochemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. Gan To Kagaku Ryoho, Cancer & Chemotherapy 2001; 28 (3): 331-6  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
30. **Hwang JM, Fu KK, Phillips TL.** Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41 (5): 1099-111  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
31. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinie
32. **Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R.** Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Rev 2004; 30 (2): 153-64  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
33. **Lee CK, Song CW, Rhee JG, Foy JA, Levitt SH.** Clinical experience using 8 MHz radiofrequency capacitive hyperthermia in combination with radiotherapy: results of a phase I/II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32 (3): 733-45  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

34. **Lee DJ, Mayer R, Hallinan L.** Outpatient interstitial thermoradiotherapy. *Cancer* 1996; 77 (11): 2363-70  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
35. **Liang X-H, Wang S-Z, Mao Z-Y.** Effects of Thermochemotherapy on Immunologic Function of Patients with Lip Cancer. *J Sichuan Univ (Med Sci Ed)* 2004; 35 (2): 220-2  
**Kommentar:** Veröffentlichung in chinesischer Sprache
36. **Malke G, Betten T, Eckel HE.** Palliative Chemotherapie der Kopf-Hals-Tumoren. [Palliative chemotherapy in head and neck cancer]. *Atemw Lungenkrkh* 2003; 29 (6): 270-87  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
37. **Mardynskii IuS, Vtiurin BM, Konopliannikov AG, Zubov OG, Lopatin VF, Medvedev VS, Livshits LI.** Klinicheskaja otsenka razlichnykh metodik radiomodifikatsii pri luchevoi terapii rasprostranennogo raka orofaringeal'noi oblasti. Clinical assessment of various methods of radio-modification in radiotherapy of advanced oropharyngeal cancer. *Med Radiol (Mosk)* 1991; 36 (9): 25-8  
**Kommentar:** Veröffentlichung in russischer Sprache
38. **Mikhalkin IA, Iashvili ZG, Bykov VL.** Thermoradiotherapy combined with a proteolysis inhibitor ( contrical) in the treatment of head and neck cancer. *Oncology* 1993; 50 (5): 344-7  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
39. **Ohizumi Y, Tama Y, Imamiya S, Akiba T.** Hyperthermia combined with re-irradiation for neck node metastasis from head and neck cancer. *Tokai J Exp Clin Med* 2000; 25 (2): 61-7  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
40. **Okamoto K.** Adenovirus-mediated transfer of p53 augments hyperthermia-induced apoptosis in U251 glioma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 525-31  
**Kommentar:** Grundlagenforschung (aus Stellungnahme)
41. **Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P.** Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (3): 551-8  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
42. **Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P.** Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1991; 14 (2): 133-41  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung

43. **Phomratanapongse P, Seegenschmiedt MH, Karlsson UL, Brady LW, Sauer R, Herbst M, Fietkau R.** Initial results of phase I/II interstitial thermoradiotherapy for primary advanced and local recurrent tumors. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (3): 259-68  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
44. **Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, Chen YJ, Londrc A, Nixon V.** Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (2): 354-62  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
45. **Saeki H, Ohga T, Ito S, Futatsugi M, Kimura Y, Kakeji Y, Maehara Y, Nakamura K, Shioyama Y.** [Evaluation of multi-modality treatment for the patients with advanced esophageal cancer]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2002; 93 (12): 259-65  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
46. **Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD.** Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkoerperhyperthermie. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. *Radiologe* 2004; 44 (4): 301-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
47. **Schreiber DP, Overett TK.** Interstitial hyperthermia and iridium-192 treatment alone vs. interstitial iridium-192 treatment/hyperthermia and low dose cisplatinum infusion in the treatment of locally advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33 (2): 429-36  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
48. **Scott R, Gillespie B, Perez CA, Hornback NB, Johnson R, Emami B, Bauer M, Pakuris E.** Hyperthermia in combination with definitive radiation therapy: Results of a Phase I/II RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (3): 711-16  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
49. **Seegenschmiedt MH, Martus P, Grabenbauer GG, Fietkau R, Erb J, Iro H, Wigand ME, Sauer R.** Clinical experience with interstitial thermo-radiotherapy for localized head and neck tumors. *Tumor Diagn Ther* 1994; 15 (2): 63-72  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
50. **Seegenschmiedt MH, Feldmann HJ, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part II: Clinical fundamentals and results in superficial tumors. *Strahlenther Onkol* 1993; 169 (11): 635-54  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
51. **Seegenschmiedt MH, Martus P, Fietkau R, Iro H, Brady LW, Sauer R.** Multivariate analysis of prognostic parameters using interstitial thermoradiotherapy (IHT-IRT): tumor and treatment variables predict



- outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (5): 1049-63  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
52. **Seegenschmiedt MH, Sauer R, Fietkau R, Karlsson UL, Brady LW.** Primary advanced and local recurrent head and neck tumors: effective management with interstitial thermal radiation therapy. *Radiology* 1990; 176 (1): 267-74  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
53. **Seegenschmiedt MH, Sauer R.** The current role of interstitial thermo-radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1992; 168 (3): 119-40  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
54. **Seegenschmiedt MH, Klautke G, Walther E, Feldmann HJ, Katalinic A, Stuschke M, von Lieven H, Vaupel P.** Wassergefilterte Infrarot-A-Hyperthermie, kombiniert mit Radiotherapie bei fortgeschrittenen und rezidierten Tumoren. Erste Ergebnisse einer multizentrischen Phase-I-II-Studie. Water-filtered infrared-A-hyperthermia combined with radiotherapy in advanced and recurrent tumors. Initial results of a multicenter phase I-II study. *Strahlenther Onkol* 1996; 172 (9): 475-84  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
55. **Serin M, Erkal HS, Cakmak A.** Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with carcinomas of the head and neck with N2 or N3 metastatic cervical lymph nodes. *Radiother Oncol* 1999; 50 (1): 103-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
56. **Serin M, Erkal HS, Cakmak A.** Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with recurrent carcinomas of the head and neck with metastatic cervical lymph nodes. *Int J Hyperthermia* 1999; 15 (5): 371-81  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
57. **Smucler R, Mazánek J.** Effect of the Combination of Laser Excision and Interstitial Hyperthermia in Palliative Therapy of Head and Neck Tumours in the Advanced Stage of the Disease. *Lasers Surg Med* 2004; 34 (1): 12-7  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
58. **Stahl H, Wust P, Graf R, Loffel J, Bier J, Riess H, Jahnke V, Felix R.** Phase-I/II-Studie zur lokalen Hyperthermie zervikaler N2/N3-Lymphknotenmetastasen. [Local hyperthermia of cervical N2/N3 lymph node metastases - A phase-I/II study]. *Strahlenther Onkol* 1997; 173 (4): 219-29  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
59. **Strnad V, Geiger M, Lotter M, Sauer R.** The role of pulsed-dose-rate brachytherapy in previously irradiated head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 2003; 2 (3): 158-63  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

60. **Syed AM, Puthawala AA, Damore SJ, Cherlow JM, Austin PA, Sposto R, Ramsinghani NS.** Brachytherapy for primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma: 20 years' experience at Long Beach Memorial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (5): 1311-21  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
61. **Tohnai I, Hayashi Y, Mitsudo K, Shigetomi T, Ueda M, Ishigaki T.** Prognostic evaluation of preoperative thermochemoradiotherapy for N(sub)3 cervical lymph node metastases of oral cancer. *Oncology* 2002; 62 (3): 234-240  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
62. **Valdagni R, Amichetti M, Pani G.** Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (1): 13-24  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
63. **Valdagni R, Amichetti M.** Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 163-9  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
64. **Valdagni R.** Two versus six hyperthermia treatments in combination with radical irradiation for fixed metastatic neck nodes: progress report. *Recent Results Cancer Res* 1988; 107: 123-8  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
65. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1173-84  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
66. **Waterman FM, Tupchong L, Nerlinger RE, Matthews J.** Blood flow in human tumors during local hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (6): 1255-62  
**Kommentar:** Grundlagenforschung (aus Stellungnahme)
67. **Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, Pape H, Willers R, Engert J, Harms D, Gobel U.** An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. *Klin Padiatr* 2003; 215 (6): 303-9  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
68. **Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM.** Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3 (8): 487-97  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

69. **Wust P, Stahl H, Dieckmann K, Scheller S, Löffel J, Riess H, Bier J, Jahnke V, Felix R.** Local hyperthermia of N2/N3 cervical lymph node metastases: correlation of technical/thermal parameters and response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (3): 635-46

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

### 10.17.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei malignen Kopf-Hals-Tumoren

<b>Quelle</b>	<b>Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, and Gupta (1990)</b> Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. <i>International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group</i> ; VOL: 6 (3); p.479-86 <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein Auftraggeber genannt</li> <li>- Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst</li> <li>- Hyperthermiegerät: Siemens Ultraterm 607E</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit einer additiven lokalen Hyperthermiebehandlung zur Radiotherapie hinsichtlich Tumorremission und krankheitsfreier Überlebenszeit bei der Behandlung <i>primär unbehandelter Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome</i> , Stadien I-IV (AJC 1983)
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien Zahl und Charakteristika)	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histopathologisch gesichertes unbehandeltes Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches</li> <li>- lokal begrenzte Erkrankung, die für eine Temperaturmessung einfach zu erreichen war</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten mit Fernmetastasen  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfbedingung 33 Patienten</li> <li>- Kontrollbedingung 32 Patienten</li> <li>- laut tabellarischer Übersicht keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezgl. des Sitzes des Primärtumors, dem Tumorstadium (I-IV AJC 1983) und der Tumormasse in cm<sup>2</sup></li> <li>- Angaben zu genauen Tumorstadien kombiniert mit Tumorsitz fehlen, ebenso Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen ect., sodass eine Strukturhomogenität der Gruppen möglicherweise nicht gegeben ist</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus lokaler Hyperthermie (mit Erwärmung auf 42.5±0.5°C für mindestens 20 Minuten [interstitielle Temperaturmessung im Zentrum des Tumors im 15 Minuten Intervall]) zweimal wöchentlich mit mind. 72 h Abstand, jeweils unmittelbar vor der Strahlentherapie und Strahlentherapie (Telekobalt, Tumordosis 50 Gy in 5 Wochen, Einzeldosis 2 Gy an 5 Tagen pro Woche)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie wie oben beschrieben Soweit beurteilbar wurden die beiden Patientengruppen bis auf die Prüfintervention Hyperthermie gleich behandelt (Behandlungsgleichheit).
<b>Prüfplan</b>	Zwei parallele Behandlungsarme, monozentrische Studie, Randomisierung wird nicht detailliert beschrieben, kein Concealment ersichtlich, keine Verblindung, keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung

<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlungsdauer von 5 Wochen</li> <li>- Befunderhebung 2 Monate nach Abschluss der Behandlung</li> <li>- Nachbeobachtung im Abstand von 1 Monat; im Median 21 Monate (18 – 28 Monate)</li> </ul>															
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>Die Autoren unterscheiden nicht nach primären und sekundären Zielkriterien, aus der Arbeit lassen sich jedoch folgende Kriterien herauslesen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) Response i.S.e. Reduktion bzw. eines Verschwindens des Tumors, konkretes Erhebungsprocedere wird nicht beschrieben</li> <li>- (2) Tumor-freies-Überleben nach 18 Monaten</li> <li>- (3) Komplikationshäufigkeit</li> <li>- (4) Schmerzreduktion</li> </ul>															
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Drop-outs sind dokumentiert und begründet, es erfolgte eine ITT-Analyse für die Überlebenszeit. Eine Adjustierung des Signifikanzniveau bei multiplem Testen fand nicht statt; eine a priori-Stufung von Outcome-Hypothesen ist nicht ersichtlich.</p>															
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>(1) Das Zielkriterium „Response“ wurde 2 Monate nach Beendigung der Therapie beurteilt. Es erfolgt sowohl eine Differenzierung nach Tumorstadium als auch nach Tumorgöße (hier Erhebung schon nach 1 Monat).</p> <table border="1" data-bbox="475 857 1300 1010"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>„Total Response“ Kontrollgruppe</b></th> <th><b>Studiengruppe</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stadium I</td> <td>3/3 (100%)</td> <td>2/2 (100%)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>5/5 (100%)</td> <td>3/3 (100%)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>6/10 (60%)</td> <td>10/12 (80%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>5/14 (36%)</td> <td>10/16 (63%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei den Primärtumoren &lt;10cm<sup>2</sup> wurde allenfalls ein kleiner Vorteil der zusätzlichen Hyperthermiebehandlung sichtbar, der Vorteil war bei Tumoren &gt;10cm<sup>2</sup> deutlicher ausgeprägt.</p> <p>(2) Während aus der Krankheitsfreien Überlebenszeit nach 18 Monaten bei Betrachtung des jeweiligen Gesamtkollektives keine Verbesserung zu Gunsten der additiven Hyperthermie-Behandlung abgeleitet werden kann, wird bei alleiniger Betrachtung der Stadien III und IV ein signifikanter (p=0.03) Unterschied zwischen Kontroll- (8%) und Studiengruppe (25%) sichtbar.</p> <p>(3) Unerwünschte Therapiewirkungen, Risiken und Komplikationen werden nicht nach Studiengruppen differenziert berichtet, Ausnahme: in der Studiengruppe entwickelten 3 von 33 Patienten ein lokales Erythem und Gesichtssödem. Komplikationen werden als vernachlässigbar angesehen.</p> <p>(4) 26/33 Patienten der Studiengruppe (79%) waren nach der Behandlung weitgehend schmerfrei, demgegenüber nur 16/32 (50%) der Kontrollgruppe (p&lt;0.02).</p>		<b>„Total Response“ Kontrollgruppe</b>	<b>Studiengruppe</b>	Stadium I	3/3 (100%)	2/2 (100%)	II	5/5 (100%)	3/3 (100%)	III	6/10 (60%)	10/12 (80%)	IV	5/14 (36%)	10/16 (63%)
	<b>„Total Response“ Kontrollgruppe</b>	<b>Studiengruppe</b>														
Stadium I	3/3 (100%)	2/2 (100%)														
II	5/5 (100%)	3/3 (100%)														
III	6/10 (60%)	10/12 (80%)														
IV	5/14 (36%)	10/16 (63%)														
<b>Fazit der Autoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Heilungsraten von Tumoren der Stadien I und II unterscheiden sich nicht zwischen Prüf- und Kontrollgruppe. Sie sind zudem abhängig von der Größe der Läsion.</li> <li>- Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien (III und IV) profitieren signifikant (p&lt;0.05) von der zusätzlichen Hyperthermiebehandlung.</li> <li>- Ein höheres Mass an Palliation (v.a. Schmerzreduktion) wurde bei Patienten erreicht, die die Thermoradiotherapie erhielten.</li> </ul>															

<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In der Studie wird bei relativ kleinen Fallzahlen und möglicherweise Strukturinhomogenität der Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil einer additiven lokalen Hyperthermie (über 42.5°C) gegenüber einer alleinigen Bestrahlung von unbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region in Bezug auf „Response“ bei einer Untergruppe der untersuchten Patienten (hier Stadien III und IV) geltend gemacht.</p> <p>Einschränkend ist hier zu bemerken, dass eine Adjustierung des Signifikanzniveau bei multiplem Testen hierbei nicht stattfand; eine a priori-Stufung von Outcome-Hypothesen ist nicht ersichtlich.</p> <p>Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen kann aufgrund der fehlenden Aufschlüsselung auf die Behandlungsgruppen und der geringen Fallzahl nicht auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen geschlossen werden.</p> <p>Zusammenfassend führt der hier untersuchte additive Hyperthermie-Effekt nur bei einer Subpopulation von Erkrankten (Stadien III und IV) zur Verbesserung des in die Untersuchung einbezogenen, klinisch relevanten Outcomes „krankheitsfreies Überleben“ nach 18 Monaten.</p>
--	---

<b>Quelle</b>	<p><b>Emami, B. (1996)</b> Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. International journal of radiation oncology, biology, physics; VOL: 34 (5); p.1097-104</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auftraggeber: Radiation Therapy Oncology Group</li> <li>- Studiaauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit einer additiven interstitiellen Hyperthermiebehandlung (ITRT) zur alleinigen interstitiellen Radiotherapie (IRT) hinsichtlich Tumorremission und -kontrolle sowie die Feststellung insbesondere der Haut- und Weichteilkomplikationen mit beiden Strategien bei vorbehandelten Patienten (Bestrahlung und/oder Chirurgie) mit <i>persistierenden oder rekurrenten Tumoren unterschiedlicher Herkunft</i> (eingeschlossen 75 Patienten mit primären Kopf-Hals Tumoren)

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologisch gesicherter epithelialer maligner Tumor, der nicht auf eine konventionelle Bestrahlungstherapie angesprochen hatte</li> <li>- keine Chemotherapie 2 Wochen vor und während der Studie</li> <li>- Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten, Karnofsky Index mindestens 60, Alter über 18 Jahre</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien</u> (für Auswertung): 11 Patienten, die nicht die vorgesehene Behandlung erhielten <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfbedingung Kopf-Hals-Tumoren 40 Patienten</li> <li>- Kontrollbedingung Kopf-Hals-Tumoren 35 Patienten</li> </ul> [Prüfbedingung (gesamt) 86 Patienten; Kontrollbedingung (gesamt) 87 Patienten] <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angaben zu genauen Tumorstadien kombiniert mit Tumorsitz und Histologie fehlen, ebenso Alter, Vorerkrankungen ect., sodass eine Strukturhomogenität der Gruppen möglicherweise nicht gegeben ist</li> <li>- eine detaillierte Auflistung der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten zur Indikation Kopf-Hals findet sich nicht</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus interstitieller Hyperthermie (Ziel Erwärmung auf mindestens 42.5°C für 30-60 Minuten [interstitielle Temperaturmessung im Zentrum des Tumors] einmal bzw. zweimal mit mind. 72 h Abstand und einem Höchstabstand zwischen Bestrahlung und Hyperthermie von 60 Minuten und Strahlentherapie (Brachytherapie mit <sup>192</sup> Ir Seeds, Tumordosis kleiner gleich 100 Gy [als Maximaldosis, berechnet aus der vorherigen Bestrahlungsdosis + der im Protokoll vorgesehenen Dosis] mit täglich 10 Gy ± 10%
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie wie oben beschrieben Soweit beurteilbar wurden die beiden Patientengruppen bis auf die Prüfintervention Hyperthermie gleich behandelt (Behandlungsgleichheit).
<b>Prüfplan</b>	Zwei parallele Behandlungsarme, Multizentrische Studie (Anzahl der Zentren und jeweils eingebrachte Patienten aus der Studie nicht ersichtlich), stratifizierte Randomisierung (nach Tumorgröße, Vor-Bestrahlungsdosis und Karnofsky Index; eigentliches Randomisierungsverfahren wird nicht beschrieben), kein Concealment ersichtlich, keine Verblindung, keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Befunderhebung „primary response“ erfolgte unmittelbar vor einer weiteren zusätzlichen Therapie (Dauer offensichtlich sehr different), Nachbeobachtung mindestens 1 Jahr, nach 2 Jahren mediane Überlebenszeit + die lokale Tumorkontrollrate ermittelt
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Die Autoren unterscheiden nicht nach primären und sekundären Zielkriterien, aus der Arbeit lassen sich jedoch folgende Kriterien herauslesen <ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) Response i.S.e. Reduktion bzw. eines Verschwindens des Tumors: als „complete response (CR)“ wird ein vollständiges Verschwinden der Tumormasse bezeichnet, als „partial response (PR)“ eine Reduktion von mehr als 50% des in 2 oder 3 Dimensionen messbaren Tumorgewebes und „no response“ bei weniger als 50%er Reduktion, als „primary response“ wird die beste Tumorreaktion im Follow-up vor einer weiteren Behandlung bezeichnet</li> <li>- (2) Gesamtüberleben nach 24 Monaten</li> <li>- (3) Komplikationshäufigkeit</li> <li>- (4) Bedeutung der Qualität der Hyperthermie</li> </ul>

<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Drop-outs sind nicht ausreichend dokumentiert und begründet, es erfolgte keine ITT-Analyse für die Überlebenszeit. Insgesamt 184 Patienten, 11 wurden nicht in Analyse einbezogen, es ist nicht ersichtlich, wieviele davon primär in den jeweiligen Studienarmen waren.									
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>Die Ergebnisse werden, falls sich in der Publikation Daten finden, in Bezug auf Kopf-Hals-Tumoren dargestellt.</p> <p>Keiner der erhobenen Endpunkte unterschied sich zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>(1) Das Zielkriterium „best primary Response“ wurde offensichtlich zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten beurteilt. Dabei wurde innerhalb der „best primary response“ zwischen „complete“ und „partial response“ unterschieden.</p> <table border="1" data-bbox="475 577 1449 689"> <thead> <tr> <th>„primary response“</th> <th>Kontrollgruppe</th> <th>Studiengruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>18/35 (52%)</td> <td>24/40 (62%)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>13/35 (37%)</td> <td>4/40 (10%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) Die Überlebenszeit nach 24 Monaten (beginnend mit dem Tag der Randomisierung, berechnet nach Kaplan und Meier, 1958) unterscheidet sich in beiden Behandlungsarmen (hier Gesamtkollektiv, keine Aufschlüsselung nach Indikationen möglich) nicht signifikant. In der Kontrollgruppe lebten nach 2 Jahren noch 29%, in der Studiengruppe 36% der Patienten.</p> <p>(3) Die additive Hyperthermiebehandlung führte zu einem Anstieg (10% Studiengruppe vs. 3% Kontrollgruppe) der schweren (Grad IV) akuten Nebenwirkungen (Toxizität), wobei auch hier keine Differenzierung der Indikationen erfolgte. Es bleibt unklar, nach welchen Kriterien die Einstufung der Toxizität erfolgte.</p> <p>(4) Nach Überprüfung der Mindestkriterien, die erfüllt sein müssen, um von einer adäquaten Hyperthermie-Behandlung sprechen zu können, erfüllte nur 1 Patient der Studiengruppe diese Anforderungen.</p>	„primary response“	Kontrollgruppe	Studiengruppe	CR	18/35 (52%)	24/40 (62%)	PR	13/35 (37%)	4/40 (10%)
„primary response“	Kontrollgruppe	Studiengruppe								
CR	18/35 (52%)	24/40 (62%)								
PR	13/35 (37%)	4/40 (10%)								
<b>Fazit der Autoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interstitielle Hyperthermie in Kombination mit Bestrahlung zeigte keinen additiven positiven Effekt verglichen mit einer reinen Bestrahlung.</li> <li>- Die minimal zu fordernden Kriterien an eine Hyperthermie-Behandlung wurden im Rahmen dieser Studie nur bei einem Patienten erfüllt.</li> <li>- Ein eventueller Benefit der Hyperthermie sollte, nach tiefgreifender technischer Verbesserung in Bezug auf Wärmeabgabe und Dosimetrie der Hyperthermie-Geräte, erneut in prospektiven randomisierten Studien untersucht werden.</li> </ul>									
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Zusammenfassend konnte diese prospektive Studie einen additiven Hyperthermie-Effekt bei der Behandlung von bereits vorbehandelten Patienten (Bestrahlung und/oder Chirurgie) mit persistierenden oder rekurrenten Tumoren unterschiedlicher Herkunft, darunter auch 75 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nicht nachweisen.</p> <p>Allerdings wurden in diese Studie offenbar ausschließlich therapierefraktäre Patienten mit möglicherweise ungünstigerem Therapieansprechen aufgenommen.</p> <p>Die Durchführbarkeit der Hyperthermie erscheint schwierig und verbesserungsbedürftig.</p> <p>Auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen kann durch die Angabe von vermehrter akuter Grad IV Toxizität im Studienarm (eine Aufschlüsselung auf Kopf-Hals-Tumoren erfolgte hierbei nicht) nicht geschlossen werden.</p>									

<b>Quelle</b>	<b>Mikhalkin IA, Iashvili ZG and Bykov VL. (1993)</b> Thermoradiotherapy combined with a proteolysis inhibitor (contrical) in the treatment of head and neck cancer. Oncology. VOL: 50; p.344-347 - kein Auftraggeber explizit genannt - Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter (?) Vergleichsgruppe, ohne Verblindung
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I-IIa
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Untersuchung einer möglichen Prophylaxe mit „Contrical“ (Proteolyse-Inhibitor) gegen das Wiederauftreten oder die Metastasierung nach kombinierter Radio-Hyperthermie von <i>primär unbehandelten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren</i> .
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<u>Einschlusskriterien</u> werden nicht genannt, ableitbar jedoch: histopathologisch gesichertes unbehandeltes Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches <u>Ausschlusskriterien</u> werden nicht genannt Fallzahlen: <u>Prüfbedingung 24 Patienten</u> („Contrical“ + Bestrahlung + HT=CBH) <u>Kontrollbedingung (1) 25 Patienten</u> (Bestrahlung + HT=BH) <u>Kontrollbedingung (2) 25 Patienten</u> (Bestrahlung=B) - laut tabellarischer Übersicht keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezgl. des Sitzes des Primärtumors und dem Tumorstadium - Angaben zur Histologie fehlen, ebenso fehlt die Angabe der Tumorstadien kombiniert mit dem Tumorsitz, das Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen ect., sodass eine Strukturhomogenität der Gruppen möglicherweise nicht gegeben ist.
<b>Prüfintervention</b> <für unsere Belange: weitere Vergleichsintervention>	<u>Kombination aus der i.v. Injektion von „Contrical“</u> (je 10.000 U 3 mal pro Woche) [Wiederholung 3 mal jährlich mit einer Totaldosis von 100.000 U] mit <u>lokaler Mikrowellen-Hyperthermie</u> (mit Erwärmung auf 42.5-43°C [Temperaturmessung im Tumor und der Tumorumgebung, Geräte: „externe Technik“ mit 915MHz und 0.5-0.6 W/cm <sup>2</sup> bzw. „intracavitäre Technik mit 2.450 MHz und 7-8 W/cm <sup>2</sup> ] zweimal wöchentlich <u>und einer Strahlentherapie</u> (Tumordosis des Primärtumors 60-65 Gy und 45-50 Gy der Regionalmetastasen)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b> <für unsere Belange: Prüfintervention>	Strahlentherapie + Hyperthermie wie oben beschrieben; Weitere Behandlungsgruppe: reine Strahlentherapie wie oben beschrieben (<für unsere Belange: eigentliche Kontrollintervention>) Soweit beurteilbar (fehlende Detailangaben) wurden die 3 Patientengruppen bezüglich der Strahlentherapie gleich behandelt.
<b>Prüfplan</b>	drei parallele Behandlungsarme, monozentrische Studie, Randomisierung nur einmal als Begriff angegeben, kein Concealment ersichtlich, keine Verblindung, keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Nachbeobachtung im Abstand von 1 Monat im ersten Jahr, anschliessend alle 3 Monate (bei unauffälligem Befund)



<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>Die Autoren unterscheiden nicht nach primären und sekundären Zielkriterien, aus der Arbeit lassen sich jedoch folgende Kriterien entnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) 3-Jahres-Überleben und rezidivfreies Überleben</li> <li>- (2) Metastasierung nach 3 Jahren</li> <li>- (3) Response i.S.e. Reduktion bzw. eines Verschwindens des Tumors, „histologisch überprüft“: es werden die Termini „complete response (CR)“, „partial response (PR) und „no response“ verwendet, ohne nähere Spezifizierung</li> </ul>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Über Drop-outs wird nicht berichtet, demzufolge keine ITT-Analyse</p> <p>Es finden sich in der Publikation keine Angaben zur Signifikanz der vorliegenden Ergebnisse.</p>
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>Die Ergebnisdarstellung hier fokussiert (anders als in der Studie) allein auf den Vergleich der beiden Kontrollgruppen (Strahlentherapie allein oder in Kombination mit Hyperthermie)!</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Das Zielkriterium „complete response“ wurde „histologisch verifiziert“ und lag in der Strahlentherapiegruppe bei 51.4%, in der Strahlen- + Hyperthermiegruppe bei 73.1%</li> <li>(2) Das 3-Jahres-Überleben in der Strahlentherapiegruppe lag bei 27.6%, die kombinierte Therapie zeigte sich mit 45.3% überlegen.</li> <li>(3) Das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben ist in der kombinierten Therapie besser (49.6 vs. 30.2%).</li> <li>(4) Unter der kombinierten Therapie treten weniger Metastasen (innerhalb von 3 Jahren) auf (19.3 vs. 27.4%)</li> </ul> <p>Es finden sich in der Publikation keine Angaben zur Signifikanz dieser Ergebnisse.</p> <p>unerwünschte Therapiewirkungen, Risiken und Komplikationen werden nicht berichtet</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Das frühzeitige und langfristige (2-3 Jahre) Einsetzen von „Contrical“, d.h. beginnend noch während der radikalen Behandlung, hat prophylaktische Wirkung in Bezug auf die Rezidivrate und das Auftreten von Metastasen.</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In der Studie wird bei relativ kleinen Fallzahlen und möglicherweise Strukturinhomogenität der Behandlungsgruppen ein Vorteil einer additiven lokalen Hyperthermie (über 42.5°C) gegenüber einer alleinigen Bestrahlung von unbehandelten Karzinomen der Kopf-Hals-Region in Bezug auf „Response“, das 3-Jahres-Überleben, sowie das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben gezeigt.</p> <p>Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen kann aufgrund der fehlenden Angaben keine Aussage getroffen werden.</p> <p>Die geringe Fallzahl und schwerwiegende methodische Mängel erlauben jedoch keine hinreichend sichere Beurteilung der Ergebnisse.</p> <p>Es fällt eine Diskrepanz zwischen Abstract und Studie auf (unterschiedliche Patientenzahlen, unterschiedliche adjuvante Therapie).</p>

<b>Quelle</b>	<p><b>Ohizumi Y, Tamai Y, Imamiya S, Akiba T (2000)</b> Hyperthermia combined with re-irradiation for neck node metastasis from head and neck cancer. (2000) The Tokai journal of experimental and clinical medicine; VOL: 25 (2); p.61-67</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein Auftraggeber explizit genannt</li> <li>- Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Retrospektive Studie mit gepaarter Vergleichsgruppe

<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: IIc
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Wirksamkeit einer additiven Hyperthermiebehandlung im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (historisches Kollektiv) hinsichtlich Tumorremission und –kontrolle, Gesamt-Überleben, rezidivfreiem Überleben sowie die Erhebung von prognostischen Faktoren bei vorbehandelten Patienten (Bestrahlung und/oder Chirurgie und/oder Chemotherapie) mit <i>persistierenden oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches</i>
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p>Einschlusskriterien wurden aufgrund des Designs nicht explizit formuliert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 mit Radiotherapie vorbehandelte Patienten (Zeitraum von 1984-1997) mit Lymphknotenmetastasen (N2-N3) von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (Studiengruppe)</li> <li>- 12 aus 32 Patienten mit alleiniger Strahlentherapie (gleicher Zeitraum) wurden als Kontrollgruppe ausgewählt (während der Selektion waren die jeweiligen Ergebnisse verblindet)</li> <li>- laut tabellarischer Übersicht keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezgl. des Sitzes des Primärtumors, der Vor-Bestrahlungsdosis bzw. weiteren Tumordosis 60.4 ±9.49 Gy)orbehandlung, dem Karnowsky Index, der Tumorgrosse und der Histologie, dem Alter ect.</li> <li>- das Geschlechtsverhältnis beider Gruppen ist different, ebenso das Zeitintervall zwischen der Vorbestrahlung und der weiteren Behandlung (Studiengruppe 25.8±34.8 Monate, Kontrollgruppe 12.6±12.5 Monate)</li> <li>- Wegend weitgehend fehlender genauerer Angaben zur Bestrahlung und der Hyperthermie kann zur Behandlungsgleichheit keine Aussage getroffen werden. Es besteht jedoch der begründete Verdacht auf eine substantielle Strukturheterogenität der Behandlungsgruppen mit Ungleichverteilung von möglicherweise prognoserelevanten Parametern.</li> <li>- 4 Patienten der Studiengruppe wurde vor der Hyperthermie intratumorös IL2, OK432 oder Bleomycin verabreicht. Jeweils 3 Patienten aus beiden Gruppen bekamen zusätzlich i.v. Cisplatin und/oder 5FU in unbekannter Dosierung.</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus Hyperthermie (Ziel Erwärmung auf mindestens 42.5°C [Temperaturmessung an 3 Stellen, Zentrum des Tumors, Tumorrand, subcutan] zwei bis siebenmal mit nachfolgender Bestrahlung (mittlere Tumordosis 60.4 ±9.49 Gy)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	<p>Strahlentherapie (mittlere Tumordosis 57.5 ±10.5 Gy)</p> <p>Wegend weitgehend fehlender genauerer Angaben zur Bestrahlung und der Hyperthermie kann zur Behandlungsgleichheit keine Aussage getroffen werden.</p>
<b>Prüfplan</b>	keine parallelen Behandlungsarme; historische Kontrollgruppe ohne Matching, monozentrische Studie
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Nachbeobachtung bis zu 5 Jahren (Median 15 Monate), im ersten Jahr monatlich, danach alle 2 Monate

<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>Die Autoren unterscheiden nicht nach primären und sekundären Zielkriterien, aus der Arbeit lassen sich jedoch folgende Kriterien herauslesen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) Response i.S.e. Reduktion bzw. eines Verschwindens des Tumors, konkretes Erhebungsprocedere wird nicht beschrieben: als „complete response (CR)“ wird ein vollständiges Verschwinden der Tumormasse bezeichnet, als „partial response (PR)“ eine Reduktion von mehr als 50% und „no change (NC)“ bei weniger als 50%er Reduktion</li> <li>- (2) Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben</li> <li>- (3) Komplikationshäufigkeit</li> <li>- (4) Erhebung von prognostischen Faktoren</li> </ul>									
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	keine Angaben									
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>Keiner der erhobenen Endpunkte unterschied sich zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>(1) Wann das Zielkriterium „Response“ beurteilt wurde, wird nicht offensichtlich.</p> <table border="1" data-bbox="475 813 1425 929"> <thead> <tr> <th>„response“</th> <th>Kontrollgruppe</th> <th>Studiengruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>5/12</td> <td>4/12</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>5/12</td> <td>6/12</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) Die Überlebenszeit, sowohl das Gesamt-Überleben wie auch das rezidivfreie Überleben unterscheidet sich nicht zwischen den beiden Gruppen.</p> <p>(3) Die additive Hyperthermiebehandlung führte zu einem Anstieg der schweren akuten Nebenwirkungen (5/12 Patienten der Studiengruppe, 0/12 Patienten der Kontrollgruppe).</p> <p>(4) Als wichtigste prognostischer Faktoren für die Dauer des rezidivfreien Überlebens wurden das Tumorstadium und die Tumorgöße ermittelt.</p> <p>(5) Maximale Tumortemperaturen von &gt;41°C wurden nur bei 83% der Patienten erreicht, &gt;42°C nur bei 58%, 1 Patient erhielt 11fach eine milde Hyperthermie (&lt;40°C)</p> <p>Unerwünschte Therapiewirkung: 2 Verbrennungen, 2 Ulzerationen und 1 Nekrose (eventuell auch durch intratumoröse Injektion begründet)</p>	„response“	Kontrollgruppe	Studiengruppe	CR	5/12	4/12	PR	5/12	6/12
„response“	Kontrollgruppe	Studiengruppe								
CR	5/12	4/12								
PR	5/12	6/12								
<b>Fazit der Autoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperthermie in Kombination mit Bestrahlung zeigte keinen additiven positiven Effekt verglichen mit einer reinen Bestrahlung.</li> <li>- Die Hyperthermie induzierte akute Komplikationen. Die Hyperthermie-Techniken benötigen weitere Fortschritte.</li> </ul>									
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Zusammenfassend konnte diese retrospektive Studie einen additiven Hyperthermie-Effekt bei der Behandlung von bereits vorbehandelten Patienten (Bestrahlung und/oder Chirurgie und/oder Chemotherapie) mit Lymphknotenmetastasen von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region nicht nachweisen.</p> <p>Die geringe Fallzahl und schwerwiegende methodische Mängel erlauben letztlich keine valide Aussage bzgl. der Ergebnisse.</p>									

<b>Quelle</b>	<p><b>Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P (1989)</b> Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 16: 551-558</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es handelt sich um eine <u>Zwischenauswertung</u> der Studie mit der Protokollnummer 81-04 (Initiiert durch die Radiation Therapy Oncology Group, Beginn Februar 1981)</li> <li>- finanzielle Unterstützung durch das National Cancer Institute</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit einer additiven lokalen Hyperthermiebehandlung zur Radiotherapie hinsichtlich der initialen Tumorremission und Tumorkontrolle bei <i>oberflächlich messbaren Tumoren epithelialen oder mesenchymalen Ursprungs</i> mit einer Dicke von weniger als 5 cm
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit nur einer Läsion</li> <li>- Oberflächlich gelegene Tumoren mit einer maximalen Dicke von 5 cm</li> <li>- Prüfbedingung 50 Patienten</li> <li>- Kontrollbedingung 56 Patienten</li> </ul> <p>(bei Gesamtstichprobenumfang von 107 Pat. für Kontrollbedingung "Strahlentherapie" und 111 Pat. für Prüfbedingung "Strahlentherapie plus Hyperthermie")</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- laut tabellarischer Übersicht keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezgl. des jeweiligen Sitzes des Primärtumors, der Vorbehandlung, der Histologie, des Alters ect</li> <li>- differenzierte Angaben zu den Tumorentitäten (Kopf-Hals, Brust bzw. Brustwand, Stamm incl. Becken und Extremitäten) fehlen, ebenso Angaben zu genauen Tumorstadien kombiniert mit Tumorsitz, sodass eine Strukturhomogenität der Gruppen möglicherweise nicht gegeben ist</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus <u>lokaler Hyperthermie</u> (mit Erwärmung auf 42.5°C für 60 Minuten [Temperaturmessung im Zentrum des Tumors und auf der Haut, Gerät: 915 Mhz „externe Mikrowellen-Technik“] zweimal wöchentlich), jeweils unmittelbar nach (innerhalb von 15-30 Minuten) der Strahlentherapie <u>und Strahlentherapie</u> (verschiedene Verfahren, Tumordosis 32 Gy in Einzeldosis 4 Gy zweimal wöchentlich)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	<p>Strahlentherapie wie oben beschrieben</p> <p>Einige Angaben zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen bzgl. für Therapieerfolges bzw. Prognose eventuell relevanter Parameter <u>zur Indikation Kopf-Hals-Tumoren</u> sind in der tabellarischen Vergleichsdarstellung nicht aufschlüsselbar, sodass Informationen hinsichtlich der Strukturhomogenität der Behandlungsgruppen nicht in hinreichendem Umfang vorliegen.</p> <p>Soweit beurteilbar wurden die beiden Patientengruppen (Gesamtkollektiv) bis auf die Prüfintervention Hyperthermie gleich behandelt (Behandlungsgleichheit).</p>

<b>Prüfplan</b>	Zwei parallele Behandlungsarme, multizentrische Studie, Randomisierung hier nur als Begriff erwähnt (stratifizierte Randomisierung nach Tumorgröße, Vor-Bestrahlungsdosis und Karnowsky Index; eigentliches Randomisierungsverfahren wird nicht beschrieben, eventuell durch telefonische Randomisierung? aus Perez et al., 1991), kein Concealment erwähnt, keine Verblindung, keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung									
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer von 4 Wochen Nachbeobachtung (unklare Zeitabstände) bis zu 24 Monaten									
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) Erfolgsrate für eine adäquate Behandlung</li> <li>- (2) „initiale Response“ i.S.e. eines vollständigen Verschwindens des Tumors, konkretes Erhebungsverfahren wird nicht beschrieben: auch als „complete response (CR)“ bezeichnet</li> <li>- (3) lokale Tumorkontroll-Raten</li> <li>- (4) Überlebenszeiten (nach Kaplan-Meier)</li> </ul>									
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Drop-outs sind dokumentiert und begründet. Statistische Analyse der initialen CR mit Chi-Quadrat-Test bzw. bei kleinen Fallzahlen mit dem exakten Fisher-Test. Wahrscheinlichkeit einer lokalen Tumorkontrolle durch graphische Darstellung nach Temkin 1978 (ungebräuchliche Darstellung), lokale Kontroll-Rate berechnet nach Kaplan-Meier									
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>Bezogen wird sich, soweit vorhanden auf Daten zur Indikation Kopf-Hals-Tumoren.</p> <p>(1) Die Anzahl der Patienten, die mindestens 4 (von geplanten 8) „gute“ Hyperthermie-Behandlungen (42.5°C für 45 Minuten) erhielten, war bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren gering (&lt;3 cm lediglich 14%, &gt;3 cm 23%), bedingt durch die anatomische Besonderheit (unregelmäßige dreidimensionale Ausprägung vieler Tumoren), den schlechten Allgemeinzustand und die mangelnde Toleranz gegenüber der Behandlung in Gesichtsnähe.</p> <p>(2) Zielkriterium „Complete Response“. Es erfolgt sowohl eine Differenzierung nach Tumorort als auch nach initialer Tumorgröße.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">„CR“</th> <th style="text-align: center;">Kontrollgruppe</th> <th style="text-align: center;">Studiengruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kopf-Hals &lt;3cm Durchmesser</td> <td style="text-align: center;">5/11 (46%)</td> <td style="text-align: center;">3/7 (43%)</td> </tr> <tr> <td>Kopf-Hals &gt;3cm Durchmesser</td> <td style="text-align: center;">14/45 (31%)</td> <td style="text-align: center;">14/43 (33%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) Hier finden sich keine separaten Daten für die Indikation Kopf-Hals! (4) Im Überleben findet sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen: 1-Jahresüberleben Kontrollgruppe 23%, Studiengruppe 24%; 2-Jahresüberleben Kontrollgruppe 2/107 (keine Prozentzahl mgl.), Studiengruppe 9/111 (15%).</p> <p>unerwünschte Therapiewirkungen, Risiken und Komplikationen werden nicht berichtet</p>	„CR“	Kontrollgruppe	Studiengruppe	Kopf-Hals <3cm Durchmesser	5/11 (46%)	3/7 (43%)	Kopf-Hals >3cm Durchmesser	14/45 (31%)	14/43 (33%)
„CR“	Kontrollgruppe	Studiengruppe								
Kopf-Hals <3cm Durchmesser	5/11 (46%)	3/7 (43%)								
Kopf-Hals >3cm Durchmesser	14/45 (31%)	14/43 (33%)								
<b>Fazit der Autoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die vorläufigen Resultate dieser Studie zeigen einen Trend auf, der eine Kombination von Strahlentherapie und Hyperthermie bei Tumoren &lt; 3cm Durchmesser favorisiert.</li> <li>- Die Erwärmung war oftmals schwierig oder nicht adäquat durchführbar. So erhielten nur 42% der Patienten mit Tumoren &lt; 3cm mind. 4 „gute“ Hyperthermiebehandlungen und 31% der Patienten mit Tumoren &gt;3cm.</li> <li>- Leitlinien für eine strikte Patienten- und Tumorselektion und sorgfältige Qualitätssicherungsmaßnahmen sind erforderlich, um eine bessere Behandlung zu ermöglichen und die optimalen Bedingungen einer Kombinationstherapie zu dokumentieren.</li> </ul>									

<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Zusammenfassend führt der hier untersuchte additive Hyperthermie-Effekt bei Patienten oberflächlichen Tumoren nicht zur Verbesserung der in die Untersuchung einbezogenen klinisch relevanten Outcomes „lokale Tumorkontrolle“ und Überleben. Separate Daten zu Kopf-Hals-Tumoren finden sich hinsichtlich der vorrangig bewertungsrelevanten Zielparameter Gesamt-Überlebenszeit und rezidiv-freie Überlebenszeit nicht.</p> <p>Einschränkend muss festgestellt werden, dass die gewählte Tumordosis von 32 Gy (auch im Vergleich mit anderen Studien) nicht als adäquate Strahlenbehandlung eines rezidivierenden bzw. metastasierenden oberflächlichen Tumors im Kopf-Hals-Bereich angesehen werden kann. Die kompletten (abschliessenden) Resultate der Studienpopulation finden sich in einer weiteren Publikation der Arbeitsgruppe von 1991. Siehe hierzu die separate Auswertung.</p>
<b>Quelle</b>	<p><b>Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P (1991)</b> Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. (1991) Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. American journal of clinical oncology. 14 (2): 133-41</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Folgepublikation von Perez et al. (1989)</li> <li>- Initiiert durch die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): Protokollnummer 81-04 (Beginn Februar 1981)</li> <li>- finanzielle Unterstützung durch das National Cancer Institute</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit einer additiven lokalen Hyperthermiebehandlung zur Radiotherapie hinsichtlich der initialen Tumorremission und Tumorkontrolle bei <i>oberflächlich messbaren Tumoren epithelialen oder mesenchymalen Ursprungs</i> mit einer Dicke von weniger als 5 cm
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit nur einer Läsion</li> <li>- Oberflächlich gelegene Tumoren mit einer maximalen Dicke von 5 cm</li> <li>- Prüfbedingung 45 Patienten</li> <li>- Kontrollbedingung 52 Patienten</li> </ul> <p>(bei Gesamtstichprobenumfang von 117 Pat. für Kontrollbedingung "Strahlentherapie" und 119 Pat. für Prüfbedingung "Strahlentherapie plus Hyperthermie")</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einige Angaben zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen bzgl. für Therapieerfolges bzw. Prognose eventuell relevanter Parameter <u>zur Indikation Kopf-Hals-Tumoren</u> sind in der tabellarischen Vergleichsdarstellung nicht aufschlüsselbar, sodass Informationen hinsichtlich der Strukturhomogenität der Behandlungsgruppen nicht in hinreichendem Umfang vorliegen.</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	<p><u>Kombination aus lokaler Hyperthermie</u> (mit Erwärmung auf 42.5°C für 60 Minuten [Temperaturmessung im Zentrum des Tumors und auf der Haut, Gerät: 915 Mhz „externe Mikrowellen-Technik“] zweimal wöchentlich), jeweils unmittelbar nach (innerhalb von 15-30 Minuten) der <u>Strahlentherapie</u> und <u>Strahlentherapie</u> (verschiedene Verfahren, Tumordosis 32 Gy in Einzeldosis 4 Gy zweimal wöchentlich)</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie wie oben beschrieben Soweit beurteilbar wurden die beiden Patientengruppen (Gesamtkollektiv) bis auf die Prüfintervention Hyperthermie gleich behandelt (Behandlungsgleichheit).

<b>Prüfplan</b>	Zwei parallele Behandlungsarme, multizentrische Studie, stratifizierte Randomisierung (nach Tumorgröße, Vor-Bestrahlungsdosis und Karnowsky Index; eigentliches Randomisierungsverfahren wird nicht beschrieben, eventuell durch telephonische Randomisierung?), Concealment wahrscheinlich, keine Verblindung, keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung												
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer von 4 Wochen Nachbeobachtung über 30 Monate												
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) „initiale Response“ i.S.e. eines vollständigen Verschwindens des Tumors, konkretes Erhebungsverfahren wird nicht beschrieben: auch als „complete response (CR)“ bezeichnet</li> <li>- (2) lokale Tumorkontroll-Raten (Patienten ohne CR -Versagen an Tag 1, Patienten mit CR-Versagen bei erstmaligem Wiederauftreten der behandelten Läsion)</li> <li>- (3) Überlebenszeiten (nach Kaplan-Meier)</li> <li>- (4) Komplikationshäufigkeit</li> </ul>												
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Drop-outs sind dokumentiert und begründet. Es erfolgte eine ITT-Analyse ab dem Zeitpunkt der tatsächlichen Behandlung für alle angegebenen Signifikanzlevels; acht randomisierte Patienten (ohne Studienbehandlung?) wurden offenbar nicht in diese (unvollständige) ITT-Analyse eingeschlossen.</p> <p>Statistische Analyse der initialen CR mit Chi-Quadrat-Test bzw. bei kleinen Fallzahlen mit dem exakten Fisher-Test. Wahrscheinlichkeit einer lokalen Tumorkontrolle durch graphische Darstellung nach Temkin 1978 (ungebräuchliche Darstellung), lokale Kontroll-Rate berechnet nach Kaplan-Meier.</p>												
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>Bezogen wird sich auf Daten zur Indikation Kopf-Hals-Tumoren.</p> <p>(1) Zielkriterium „Complete Response“. Es erfolgt sowohl eine Differenzierung nach Tumorort als auch nach initialer Tumorgröße.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">„CR“</th> <th style="text-align: center;">Kontrollgruppe</th> <th style="text-align: center;">Studiengruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gesamt</td> <td style="text-align: center;">35/117 (30%)</td> <td style="text-align: center;">38/119 (32%)</td> </tr> <tr> <td>Kopf-Hals &lt;3cm Durchmesser</td> <td style="text-align: center;">7/14 (50%)</td> <td style="text-align: center;">3/8 (38%)</td> </tr> <tr> <td>Kopf-Hals &gt;3cm Durchmesser</td> <td style="text-align: center;">14/46 (30%)</td> <td style="text-align: center;">15/45 (38%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) Hier finden sich keine separaten Daten für die Indikation Kopf-Hals!</p> <p>(3) keine Daten aufschlüsselbar für die Studienarme, insgesamt 1-Jahresüberleben 22%, 2-Jahresüberleben &lt;10%</p> <p>(4) Akute Komplikationen (innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn) waren bis auf das Auftreten von Verbrennungen mit einer Inzidenz von 30% in der Studiengruppe vergleichbar. Als Langzeit-Nebenwirkungen fallen in der Kontrollgruppe bei 15% der Patienten persistierende Ulzerationen auf (vs. 0%) und bei 20% der Studiengruppe Haut bzw. Unterhautnekrosen (vs. 0%).</p>	„CR“	Kontrollgruppe	Studiengruppe	gesamt	35/117 (30%)	38/119 (32%)	Kopf-Hals <3cm Durchmesser	7/14 (50%)	3/8 (38%)	Kopf-Hals >3cm Durchmesser	14/46 (30%)	15/45 (38%)
„CR“	Kontrollgruppe	Studiengruppe											
gesamt	35/117 (30%)	38/119 (32%)											
Kopf-Hals <3cm Durchmesser	7/14 (50%)	3/8 (38%)											
Kopf-Hals >3cm Durchmesser	14/46 (30%)	15/45 (38%)											

<b>Fazit der Autoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Responderate und die lokale Tumorkontroll-Rate nach 12 Monaten von oberflächlichen malignen Tumoren unterscheiden sich nicht zwischen Prüf- und Kontrollgruppe.</li> <li>- Patienten mit Tumoren &lt;3 cm Durchmesser (Indikation Brust bzw. Brustwand) profitieren signifikant von der zusätzlichen Hyperthermiebehandlung in Bezug auf Ansprechen und Kontrolle des Tumors [Dies gilt jedoch nicht für Kopf-Hals-Tumore!]</li> <li>- Insbesondere die Erwärmung von Kopf-Hals-Tumoren erscheint schwierig, bedingt durch die oftmals unregelmäßige Kontur der Läsion und die fehlende Hitzetoleranz der Patienten in der Nähe des Gesichtes.</li> <li>- Die Entscheidung für 32 Gy Tumordosis erscheint im Nachhinein fehlerhaft.</li> <li>- Weitere sorgfältig designte Studien sowie eine Qualitätssicherung sind notwendig, um die potentielle Rolle der Hyperthermie in der Behandlung von Krebspatienten besser zu evaluieren.</li> </ul>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Zusammenfassend führt der hier untersuchte additive Hyperthermie-Effekt bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nicht zur Verbesserung des in die Untersuchung einbezogenen Outcomes „CR“. Zu den klinisch vorrangig relevanten Outcome-Parametern „lokale Tumorkontrolle“ nach 12 Monaten und Überleben finden sich keine separaten Daten.</p> <p>Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen kann aufgrund der fehlenden Aufschlüsselung auf die Indikationen und der Angabe von einer 30% igen Inzidenz beim Auftreten von Verbrennungen in der Studiengruppe nicht auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen geschlossen werden.</p> <p>Einschränkend muss festgestellt werden, dass die gewählte Tumordosis von 32 Gy (auch im Vergleich mit anderen Studien) nicht als adäquate Strahlenbehandlung eines rezidivierenden bzw. metastasierenden oberflächlichen Tumors im Kopf-Hals-Bereich angesehen werden kann. Potentielle Strahlentherapieeffekte wurden vermutlich nicht hinreichend ausgeschöpft. Ob die Hyperthermie-Zusatzbehandlung bei einer höheren, adäquateren Strahlendosis eine Wirkung auf bewertungsrelevante Zielparameter gehabt hätte, kann aufgrund dieser Studie nicht beurteilt werden.</p>
<b>Quelle</b>	<p><b>Valdagni R, Amichetti M, Pani G (1988)</b> Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 15: 13-24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst</li> <li>- Hyperthermiegerät: MA-150, BSD Medical Corporation, Salt Lake City, Utah, USA</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Wirksamkeit einer additiven lokalen Mikrowellen-Hyperthermiebehandlung zur alleinigen konventionellen fraktionierten radikalen Radiotherapie hinsichtlich Tumorkontrolle sowie die Feststellung der akuten lokalen Toxizität bei <i>inoperablen cervicalen Lymphknotenmetastasen (N<sub>3</sub>, TNM-UICC) von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals Bereiches (T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>)</i> oder von einem unbekanntem Primärtumor



<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fixierte und inoperable cervicale Lymphknotenmetastasen (N<sub>3</sub>) eines Plattenepithelkarzinoms mit maximalem oberflächlichen Durchmesser von 7 cm und einer maximalen Tiefe von 5 cm</li> <li>- keine vorausgegangene Strahlenbehandlung des Kopf-Hals-Bereiches, sowie keine vorausgegangene Chemotherapie</li> <li>- Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten, Karnofsky Index mindestens 60</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien:</u> Fernmetastasen Die Autoren geben oftmals nur die Anzahl der Lymphknoten an! Insgesamt wurden 44 Lymphknoten randomisiert (dahinter stehen 41 Patienten). Fallzahlen: <u>Prüfbedingung 21 Lymphknoten</u> (nochmals in 2 Gruppen randomisiert, Erhalt von 2 Hyperthermie-Sitzungen 9 Lymphknoten, Erhalt von 6 Hyperthermie-Sitzungen 12 Lymphknoten), 2 Patienten mit je 2 Lymphknoten <u>Kontrollbedingung 23 Lymphknoten</u> , 1 Patient mit 2 Lymphknoten <ul style="list-style-type: none"> <li>- laut tabellarischer Übersicht keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezgl. des Alters, des Karnofsky Index und der Tumorgröße und der Tumor-Strahlendosis</li> <li>- der Tumorsitz und die Mann/Frau Relation in beiden Gruppen ist unterschiedlich, Vorerkrankungen werden nicht angegeben, sodass eine Strukturhomogenität der Gruppen möglicherweise nicht gegeben ist</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	<u>Kombination aus lokaler Mikrowellen-Hyperthermie</u> (Ziel Erwärmung auf mindestens 42.5°C für 30 Minuten [Temperaturmessung an mindestens 5 Orten im Zentrum des Tumors und in der Umgebung und an 3 Stellen auf der Haut] zweimal wöchentlich (für 2 oder 6 Sitzungen) mit mind. 72 h Abstand, nach der Bestrahlung <u>und Strahlentherapie</u> (Tumordosis 64-70 Gy, fraktioniert mit täglich 2 – 2.5 Gy an 5 Tagen der Woche)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie wie oben beschrieben Soweit beurteilbar wurden die beiden Patientengruppen bis auf die Prüfintervention Hyperthermie gleich behandelt (Behandlungsgleichheit).
<b>Prüfplan</b>	Zwei parallele Behandlungsarme, monozentrische Studie, eigentliches Randomisierungsverfahren wird nicht beschrieben; randomisiert wurden einzelne Lymphknoten, nicht Patienten; im Studienarm gibt es eine 2. Randomisierung zum Erhalt von entweder 2 oder 6 Hyperthermiebehandlungen, kein Concealment ersichtlich, keine Verblindung  eine Fallzahlplanung und Power-Abschätzung erfolgte, bei einer angenommenen Differenz von 33% zwischen den Studienarmen, einer Power von 0.8 und einem Signifikanzniveau von 0.05 hätte man 41 Patienten pro Studienarm benötigt, die Studie wurde jedoch aus ethischen Gründen vorzeitig geschlossen
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	die klinische Untersuchung zur Feststellung der lokalen Kontrolle erfolgte 3 Monate nach Beendigung der Therapie mittlere Nachbeobachtungsdauer 6 Monate (3 – 11 Monate)
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) lokale Tumorkontrolle 3 Monate nach Therapieende</li> <li>- (2) Inzidenz akuter Nebenwirkungen im Studienarm</li> <li>- (3) klinische Effektivität von einer begrenzten Anzahl von Hyperthermie-Sitzungen</li> </ul>

<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Drop-outs sind dokumentiert und begründet, es erfolgte jedoch keine ITT-Analyse</p> <p>Zwischenauswertung, offenbar ohne Anpassung des Signifikanzniveaus bzgl. Interimsanalyse</p> <p>Statistische Tests und Prüfstatistik nicht angegeben: offenbar nicht 2xc-Kontingenztafel, sondern <math>\chi^2</math>-Test mit dichotomen Variablen Complete Response / Fehlen einer Complete Response und Hyperthermie-Zusatzbehandlung / Fehlen einer Hyperthermie-Zusatzbehandlung</p>												
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>4 Lymphknoten werden nicht mit ausgewertet, da die Behandlung noch nicht abgeschlossen ist (3 Kontrollgruppe, 1 Studiengruppe), sodass aus der Studiengruppe 17 von 21 Lymphknoten und aus der Kontrollgruppe 19 von 21 Lymphknoten ausgewertet wurden, d.h. 19 und 17 % von Studien- bzw. Kontrollgruppe werden aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Auswertung einbezogen.</p> <table border="1" data-bbox="467 600 1433 757"> <thead> <tr> <th data-bbox="467 600 730 633">(1)</th> <th data-bbox="730 600 1114 633">Kontrollgruppe</th> <th data-bbox="1114 600 1433 633">Studiengruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="467 633 730 674">CR</td> <td data-bbox="730 633 1114 674">7/19 (36.8%)</td> <td data-bbox="1114 633 1433 674">14/17 (82.3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="467 674 730 714">PR</td> <td data-bbox="730 674 1114 714">8/19 (42.1%)</td> <td data-bbox="1114 674 1433 714">1/17 (5.9%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="467 714 730 757">PD</td> <td data-bbox="730 714 1114 757">4/19 (21.1%)</td> <td data-bbox="1114 714 1433 757">2/17 (11.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Differenz zwischen Kontroll- und Studiengruppe wird als signifikant mit <math>p=0.0152</math> angegeben.</p> <p>Die „Thermal enhancement ratio (TER)“ (hier definiert als die Relation von lokaler Tumorkontrolle mit und ohne Hyperthermie bei der gleichen Strahlendosis) beträgt 2.23 (95% Konfidenzintervall 0.92-6.07)</p> <p>(2) Akute Nebenwirkungen (modifizierte Kriterien nach Fowler und WHO) waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Als Ausnahme sah man 1 Hautverbrennung im Studienarm. Als eventuell der Behandlung zuzuschreiben ist ein Todesfall durch Karotidenruptur 2 Monate nach Beendigung der Therapie (Studiengruppe). In 15% der Hyperthermie-Sitzungen waren die berichteten Schmerzen der Patienten limitierend in Bezug auf eine adäquate Erhitzung des Tumors.</p>	(1)	Kontrollgruppe	Studiengruppe	CR	7/19 (36.8%)	14/17 (82.3%)	PR	8/19 (42.1%)	1/17 (5.9%)	PD	4/19 (21.1%)	2/17 (11.8%)
(1)	Kontrollgruppe	Studiengruppe											
CR	7/19 (36.8%)	14/17 (82.3%)											
PR	8/19 (42.1%)	1/17 (5.9%)											
PD	4/19 (21.1%)	2/17 (11.8%)											
<b>Fazit der Autoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperthermie in Kombination mit einer konventionellen fraktionierten Bestrahlung zeigte einen additiven positiven Effekt gegenüber der alleinigen Strahlenbehandlung ohne Zunahme der akuten Toxizität in einer Gruppe von Patienten mit fixierten Lymphknotenmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches.</li> <li>- Da die Studie aufgrund ethischer Erwägungen vorzeitig geschlossen wurde, wurde die angestrebte Anzahl an Patienten in den Studienarmen nicht erreicht. Dies mindert die Aussagekraft der Daten. Ob der Benefit der „lokalen Kontrolle“ auch langfristig besteht, kann nicht beurteilt werden.</li> <li>- Weitere Studien müssen diese Daten bestätigen.</li> </ul>												

<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In der Studie wird bei relativ kleinen Fallzahlen und möglicherweise Strukturinhomogenität (z.B. Geschlechter-Relation) der Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil einer additiven lokalen Hyperthermie (über 42.5°C) gegenüber einer alleinigen Bestrahlung bei Patienten mit fixierten Lymphknotenmetastasen (N<sub>3</sub>) von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>) in Bezug auf die kurzfristige (3 Monate) lokale Kontrolle geltend gemacht. Durch die Angabe eines (eventuell) behandlungsbedingten Todesfalles in der Studiengruppe sowie der geringen Fallzahl kann auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen nicht geschlossen werden.</p> <p>Die Randomisierung von einzelnen Lymphknoten erscheint fragwürdig. Das mögliche "Therapieansprechen" / Response verschiedener Lymphknoten bei demselben Patienten kann nicht als statistisch voneinander unabhängig angesehen werden. Entweder dürfte pro Patient nur die Response eines einzigen Lymphknoten bewertet werden, oder es müssten die Responses derjenigen Lymphknoten, die nicht von unterschiedlichen Patienten stammen, aus der statistischen Analyse ausgeschlossen werden. Es ist unklar, ob sich dann noch statistische Unterschiede bei den berichteten Resultaten ergeben würden.</p> <p>Es handelt sich bei dieser Untersuchungsauswertung um die Interimsanalyse einer wegen nicht näher spezifizierter "ethischer Bedenken" nach Kenntnis der Resultate abgebrochenen Therapiestudie. Es fehlt eine explizite Angabe zum Signifikanzniveau der Resultate der Zwischenauswertung; eine alpha-Adjustierung, wie sie aufgrund der damit verbundenen Problematik des multiplen Testens mit einer möglichen Inflationierung des Fehlers I. Art, wurde offenbar nicht vorgenommen.</p> <p>In dieser Therapieevaluationsstudie finden sich keine Angaben zu den vorrangig beurteilungsrelevanten Zielparametern einer Gesamt-Überlebenszeit oder einer rezidiv-freien Überlebenszeit bzw. entsprechender Überlebenszeitraten. Die Langzeitergebnisse der Studienpopulation finden sich in einer weiteren Publikation der Arbeitsgruppe von 1993. Siehe hierzu die separate Auswertung.</p>
<b>Quelle</b>	<p><b>Valdagni R and Amichetti M (1993)</b> Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 28(1): 163-169</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Langzeitergebnisse der Studie von Valdagni et al., 1988</li> <li>- Hyperthermiegerät: MA-150, BSD Medical Corporation, Salt Lake City, Utah, USA</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Katamnese zu Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe der Originaldaten: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit einer additiven lokalen Mikrowellen-Hyperthermiebehandlung zur alleinigen konventionellen fraktionierten radikalen Radiotherapie hinsichtlich Tumorkontrolle, lokaler Rezidivfreiheit, Überleben und Spättoxizität bei <i>inoperablen cervicalen Lymphknotenmetastasen (N<sub>3</sub>, TNM-UICC) von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals Bereiches (T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>)</i> oder von einem unbekanntem Primärtumor

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	(Autoren verweisen auf Valdagni et al., 1988) <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fixierte und inoperable cervicale Lymphknotenmetastasen (N<sub>3</sub>) eines Plattenepithelkarzinoms mit maximalem oberflächlichen Durchmesser von 7 cm und einer maximalen Tiefe von 5 cm</li> <li>- keine vorausgegangene Strahlenbehandlung des Kopf-Hals-Bereiches, sowie keine vorausgegangene Chemotherapie</li> <li>- Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten, Karnofsky Index mindestens 60</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien:</u> Fernmetastasen Die Autoren geben oftmals nur die Anzahl der Lymphknoten an! Insgesamt wurden 44 Lymphknoten randomisiert (dahinter stehen 41 Patienten). Fallzahlen: <u>Prüfbedingung 21 Lymphknoten</u> (nochmals in 2 Gruppen randomisiert, Erhalt von 2 Hyperthermie-Sitzungen 9 Lymphknoten, Erhalt von 6 Hyperthermie-Sitzungen 12 Lymphknoten), 2 Patienten mit je 2 Lymphknoten <u>Kontrollbedingung 23 Lymphknoten</u> , 1 Patient mit 2 Lymphknoten <ul style="list-style-type: none"> <li>- laut tabellarischer Übersicht keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezgl. des Alters, des Karnofsky Index und der Tumorgröße und der Tumor-Strahlendosis</li> <li>- der Tumorsitz und die Mann/Frau Relation in beiden Gruppen ist unterschiedlich, Vorerkrankungen werden nicht angegeben, sodass eine Strukturhomogenität der Gruppen möglicherweise nicht gegeben ist</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	<u>Kombination aus lokaler Mikrowellen-Hyperthermie</u> (Ziel Erwärmung auf mindestens 42.5°C für 30 Minuten [Temperaturmessung an mindestens 5 Orten im Zentrum des Tumors und in der Umgebung und an 3 Stellen auf der Haut] zweimal wöchentlich (für 2 oder 6 Sitzungen) mit mind. 72 h Abstand, nach der Bestrahlung <u>und Strahlentherapie</u> (Tumordosis 64-70 Gy, fraktioniert mit täglich 2 – 2.5 Gy an 5 Tagen der Woche)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie wie oben beschrieben Soweit beurteilbar wurden die beiden Patientengruppen bis auf die Prüfintervention Hyperthermie gleich behandelt (Behandlungsgleichheit).
<b>Prüfplan</b>	Zwei parallele Behandlungsarme, monozentrische Studie, eigentliches Randomisierungsverfahren wird nicht beschrieben; randomisiert wurden einzelne Lymphknoten, nicht Patienten; im Studienarm gibt es eine 2. Randomisierung zum Erhalt von entweder 2 oder 6 Hyperthermiebehandlungen, kein Concealment ersichtlich, keine Verblindung eine Fallzahlplanung und Power-Abschätzung erfolgte, bei einer angenommenen Differenz von 33% zwischen den Studienarmen, einer Power von 0.8 und einem Signifikanzniveau von 0.05 hätte man 41 Patienten pro Studienarm benötigt, die Studie wurde jedoch aus ethischen Gründen vorzeitig geschlossen
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	die klinische Untersuchung zur Feststellung der lokalen Kontrolle erfolgte 3 Monate nach Beendigung der Therapie Nachbeobachtungsdauer der Studiengruppe im Median 18 Monate (von 5 bis 80 Monate), der Kontrollgruppe im Median 12 Monate (von 4 bis 49 Monate)

<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) lokale Tumorkontrolle</li> <li>- (2) lokale Rezidivfreiheit nach 60 Monaten</li> <li>- (3) Überleben</li> <li>- (4) Spättoxizität</li> </ul>												
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Drop-outs sind dokumentiert und begründet, es erfolgte jedoch keine ITT-Analyse,</p> <p>4 Lymphknoten (9.1%) von 4 Patienten wurden nicht in Analyse einbezogen, davon 3 primär in der Studiengruppe, 1 aus der Kontrollgruppe</p> <p>Statistische Tests und Prüfstatistik nicht angegeben: offenbar nicht 2xc-Kontingenztafel, sondern <math>\chi^2</math>-Test mit dichotomen Variablen Complete Response / Fehlen einer Complete Response und Hyperthermie-Zusatzbehandlung / Fehlen einer Hyperthermie-Zusatzbehandlung</p>												
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>(1) Das Zielkriterium „lokale Kontrolle“ bzw. „response“ wurde erstmals 3 Monate nach Abschluss der Behandlung beurteilt (hier aktualisiert gegenüber 1988 mit den dort noch fehlenden 4 Patienten)</p> <table border="1" data-bbox="587 719 1342 875"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><b>Kontrollgruppe</b></th> <th style="text-align: center;"><b>Studiengruppe</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td style="text-align: center;">9/22 (40.9±10.5%)</td> <td style="text-align: center;">15/18 (83.3±8.8%)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td style="text-align: center;">9/22 (40.9%)</td> <td style="text-align: center;">2/18 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td style="text-align: center;">4/22 (18.2%)</td> <td style="text-align: center;">1/18 (5.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Differenz zwischen Kontroll- und Studiengruppe wird als signifikant mit <math>p=0.0164</math> angegeben. Die „Thermal enhancement ratio (TER)“ beträgt (hier aktualisiert) 2.04 (95% Konfidenzintervall 1.18 - 3.5)</p> <p>(2) Die 5 Jahreswahrscheinlichkeit (60 Monate; 5 year actuarial probability) einer lokalen Kontrolle als Maßzahl für ein rezidiv-freies Überleben beträgt für die Kontrollgruppe 24.2±21.2% und liegt in der Studiengruppe mit 68.6±22.2% signifikant (<math>p=0.015</math>) höher. Die TER beträgt 2.83 (ohne Angabe des Konfidenzintervalls).</p> <p>(3) Das 5-Jahresüberleben der Studiengruppe beträgt 53.3±21.03% vs. 0% in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant mit <math>p=0.02</math>.</p> <p>(4) Während die Anzahl der akuten Nebenwirkungen auch unter Einbeziehung der 4 in der Publikation von 1988 fehlenden Patienten in beiden Studienarmen vergleichbar ist, ist die Anzahl der späten Nebenwirkungen (modifizierte Kriterien nach Fowler und WHO) im Studienarm erhöht (nicht signifikant), darunter 2 Knochennekrosen (bei primär an der Mandibula fixierten Lymphknoten). Als eventuell der Behandlung zuzuschreiben ist ein Todesfall durch Karotidenruptur 2 Monate nach Beendigung der Therapie (Studiengruppe).</p>		<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Studiengruppe</b>	CR	9/22 (40.9±10.5%)	15/18 (83.3±8.8%)	PR	9/22 (40.9%)	2/18 (11.1%)	PD	4/22 (18.2%)	1/18 (5.6%)
	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Studiengruppe</b>											
CR	9/22 (40.9±10.5%)	15/18 (83.3±8.8%)											
PR	9/22 (40.9%)	2/18 (11.1%)											
PD	4/22 (18.2%)	1/18 (5.6%)											
<b>Fazit der Autoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperthermie in Kombination mit einer konventionellen fraktionierten Bestrahlung zeigte einen signifikanten additiven positiven Effekt gegenüber der alleinigen Strahlenbehandlung ohne Zunahme der akuten und späten Toxizität in einer Gruppe von Patienten mit fixierten Lymphknotenmetastasen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches in Bezug auf die langfristige lokale Kontrolle der Erkrankung und das 5-Jahresüberleben.</li> <li>- Aufgrund der kleinen Fallzahl müssen weitere randomisierte Studien diese Daten bestätigen.</li> </ul>												

<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In der Studie wird bei relativ kleinen Fallzahlen und möglicherweise Strukturinhomogenität (z.B. Geschlechter-Relation, unterschiedlich lange Katamnesedauern) der Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil einer additiven lokalen Hyperthermie (über 42.5°C) gegenüber einer alleinigen Bestrahlung bei Patienten mit fixierten Lymphknotenmetastasen (N<sub>3</sub>) von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>) in Bezug auf die langfristige (60 Monate) lokale Kontrolle im Sinne einer rezidiv-freien Überlebenszeit und das 5-Jahresüberleben als beurteilungsrelevante Zielparameter geltend gemacht.</p> <p>Durch die Angabe eines (eventuell) behandlungsbedingten Todesfalles und der 2 Knochenekrosen in der Studiengruppe sowie der geringen Fallzahl kann auf eine Gleichverträglichkeit der beiden Behandlungsbedingungen nicht geschlossen werden.</p> <p>Die Randomisierung von einzelnen Lymphknoten erscheint fragwürdig. Das mögliche "Therapieansprechen" / Response bzw. unterschiedlich lange Zeitperioden einer lokalen Kontrolle verschiedener Lymphknoten bei demselben Patienten können nicht als statistisch voneinander unabhängig angesehen werden. Entweder dürfte pro Patient nur Daten zu möglichen Rezidiven eines einzigen Lymphknoten bewertet werden, oder es müssten die Daten zu Rezidiven derjenigen Lymphknoten, die nicht von unterschiedlichen Patienten stammen, aus der statistischen Analyse ausgeschlossen werden. Eine statistische Analyse der Gesamt-Überlebenszeit kann sich per definitionem nur auf Patienten, nicht aber auf einzelne Lymphknoten beziehen; insofern erscheint die Validität des berichteten Ergebnisses zum Zielparameter 5-Jahres-Überlebensrate nicht hinreichend begründet.</p> <p>Weiterhin kann nicht sicher beurteilt werden, ob die unterschiedlich lange Katamnesedauer zwischen den Behandlungsgruppen möglicherweise auf einem differentiellen Drop-out beruht und damit die Ergebnisse zur rezidiv-freien und zur Gesamt-Überlebenszeit systematisch verzerrt.</p>
--	---

## 10.18 Maligne Lebertumoren/-metastasen

### 10.18.1 Kommentierte Literaturliste Indikation maligne Lebertumoren/-metastasen

1. **Abe M, Hiraoka M, Takahashi M, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y, Morita K, Kakehi M, Sugahara T.** Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy. *Cancer* 1986; 58 (8): 1589-95  
**Kommentar:** nur 2 Patienten mit Lebertumoren
2. **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).** Hyperthermia in conjunction with cancer chemotherapy. Rockville: AHCPR. 1991  
**Kommentar:** HTA-Bericht als Hintergrundinformation
3. **Akuta K, Abe M, Kondo M, Yoshikawa T, Tanaka Y, Yoshida M, Miura T, Nakao N, Onoyama Y, Yamada T, .** Combined effects of hepatic arterial embolization using degradable starch microspheres (DSM) in hyperthermia for liver cancer. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (2): 231-42  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
4. **Alexander HR Jr, Bardett DL, Libutti SK.** Isolated hepatic perfusion: A potentially effective treatment for patients with metastatic or primary cancers confined to the liver. *Cancer J Sci Am* 1998; 4 (1): 2-11  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
5. **Alexander HR Jr, Libutti SK, Bartlett DL, Pingpank JF, Kranda K, Helsabeck C, Beresnev T.** Hepatic vascular isolation and perfusion for patients with progressive unresectable liver metastases from colorectal carcinoma refractory to previous systemic and regional chemotherapy. *Cancer* 2002; 95 (4): 730-6  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
6. **Alexander Jr HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, Beresneva T.** Hyperthermic Isolated Hepatic Perfusion Using Melphalan for Patients with Ocular Melanoma Metastatic to Liver. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (17): 6343-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
7. **Alexander HR, Jr., Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA.** Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1479-89  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
8. **Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR.** Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal

- cancer. Surgery 2001; 129 (2): 176-87  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
9. **Bruix J, Llovet JM.** Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 1999; 13 (4): 611-22  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
  10. **Carroll NM, Alexander HR Jr.** Isolation perfusion of the liver. Cancer J 2002; 8 (2): 181-93  
**Kommentar:** Review
  11. **Curley SA.** New trends in the surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. Tumori 1998; 84 (3): 281-8  
**Kommentar:** keine Hyperthermieverfahren berücksichtigt
  12. **De Wilt JHW, Van Etten B, Verhoef C, Eggermont AMM.** Isolated hepatic perfusion: Experimental evidence and clinical utility. Surg Clin North Am 2004; 84 (2): 627-41  
**Kommentar:** Übersichtsartikel ohne eigene klinische Daten
  13. **Fisher RA, Maroney TP, Fulcher AS, Maluf D, Clay JA, Wolfe LG, Dawson S, III, Cotterell A, Stravitz RT, Luketic VA, Shiffman M, Sterling RK, Posner MP.** Hepatocellular carcinoma: strategy for optimizing surgical resection, transplantation and palliation. Clin Transplant 2002; 16 (Suppl 7): 52-8  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
  14. **Fleig WE.** Hepatozelluläres Karzinom: Lokoregionäre Therapie. [Hepatocellular carcinoma: Local-regional treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128 (Suppl): S102-3  
**Kommentar:** Ziel-Behandlungsverfahren nicht berücksichtigt
  15. **Fleig WE, Dralle H.** Rationale Diagnostik und Therapie des HCC. [Rational Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma]. Chir Gastroenterol Interdiszip Gespr 2003; 19 (3): 261-5  
**Kommentar:** Ziel-Behandlungsverfahren nicht berücksichtigt
  16. **Galandi D, Antes G.** Radiofrequency thermal ablation versus other interventions for hepatocellular carcinoma (Cochrane Review). 2002. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software  
**Kommentar:** keine Hyperthermieverfahren berücksichtigt
  17. **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].** Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR.1998  
**Kommentar:** HTA-Bericht als Hintergrundinformation;
  18. **Hafström L, Naredi P.** Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia TNF alpha and melphalan: Swedish experience. Recent Results Cancer Res 1998; 147: 120-6  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie



19. **Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Gallenbeck D, Stephan M, Popa C.** Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Research* 1999; 19 (4C): 3403-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
20. **Hargreaves GM.** Results after nonsurgical local treatment of primary liver malignancies. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385 (3): 185-93  
**Kommentar:** keine Hyperthermieverfahren berücksichtigt
21. **Hehr T, Wust P, Bamberg M, Budach W.** Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours. *Onkologie* 2003; 26 (3): 295-302  
**Kommentar:** Review ohne eigene Daten
22. **Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Abe M, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M.** Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (3): 403-10  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
23. **Iwahashi M.** Clinical evaluation of hepatic arterial infusion of low dose-CDDP and 5-FU with hyperthermotherapy: a preliminary study for liver metastases from esophageal and gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 (28): 2504-10  
**Kommentar:** n = 4 Patienten, Fallserie
24. **Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S.** Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (4): 719-40  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
25. **Kerner T, Deja M, Ahlers O, Loffel J, Hildebrandt B, Wust P, Gerlach H, Riess H.** Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies? *Intensive Care Med* 1999; 25 (9): 959-65  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
26. **Kim BS, Chung HC, Seong JS, Suh CO, Kim GE.** Phase II trial for combined external radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 (Suppl): S119-27  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
27. **Kim BS, Yoo HS, Park YJ, Loh JJ.** Current status and future aspects on treatment of liver cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23 (Suppl): S118-20  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit
28. **Kirita T, Ohchi T, Ihara H, Nishiyama T, Kon M, Imai S, Hamano K.** Clinical evaluation of intra-arterial infusion hyperthermochemotherapy for gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1991; 18 (11): 2007-11  
**Kommentar:** Sprache Japanisch

29. **Ku Y, Tominaga M, Iwasaki T, Fukumoto T, Kuroda Y.** Isolated hepatic perfusion chemotherapy for unresectable malignant hepatic tumors. *Int J Clin Oncol* 2002; 7 (2): 82-90  
**Kommentar:** Übersichtsartikel
30. **Li C, Xu D, Xu D, Li X, Zhang W, Liu Y.** [Hyperthermal lipiodol embolization and thermocoagulation for the treatment of primary hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2002; 10 (3): 174-6  
**Kommentar:** Sprache Chinesisch
31. **Lindnér P.** Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia, tumour necrosis factor alpha and melphalan. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25 (2): 179-85  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
32. **Livraghi T.** Guidelines for treatment of liver cancer. *Eur J Ultrasound* 2001; 13 (2): 167-76  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
33. **Maeta M, Kaibara N, Nakashima K, Kobayashi M, Yoshikawa T, Okamoto A, Sugiyama A.** A case-matched control study of intrahepatoarterial chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic hepatic tumours. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1): 51-8  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
34. **Moffat FL, Gilas T, Calhoun K, Falk M, Dalfen R, Rotstein LE, Makowka L, Howard V, Laing D, Venturi D, Langer JC, Falk JA, Falk RE.** Further experience with regional radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. *Cancer* 1985; 55 (6): 1291-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
35. **Moffat FL, Falk RE, Calhoun K, Langer JC, Dreznik Z, Makowka L, Rotstein LE, Ambus U, Howard V, Campbell A.** Effect of radiofrequency hyperthermia and chemotherapy on primary and secondary hepatic malignancies when used with metronidazole. *Surgery* 1983; 94 (4): 536-42  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
36. **Murata T.** Studies on hyperthermia combined with arterial therapeutic blockade for treatment of tumors: (Part III) effectiveness of hyperthermia combined with arterial chemoembolization using degradable starch microspheres on advanced liver cancer. *Oncol Rep* 1998; 5 (3): 709-12  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
37. **Nakajima Y, Horikawa M, Kin T, Ohyama T, Kanehiro H, Hisanaga M, Nishio K, Nagao M, Sho M, Yamada T, Ohashi K, Ko S, Nakano H.** Hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases: a possible adjuvant approach. *Recent Results Cancer Res*

- 1998; 147: 28-41  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung bei Indikation Rektumkarzinom
38. **Nakashima K.** Efficacy of anticancer agent-lipiodol emulsion for hepatic arterial infusion and regional hyperthermia in patients with nonresectable hepatoma. *Jpn J Cancer Chemother* 1991; 18 (11): 1764-8  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
39. **Nikfarjam M, Christophi C.** Interstitial laser thermotherapy for liver tumours. *Br J Surg* 2003; 90 (9): 1033-47  
**Kommentar:** Review
40. **Oldhafer KJ, Frerker MK, Lang H, Fauler J, Flemming P, Schmoll E, Nadalin S, Moreno L, Pichlmayr R.** High-dose mitomycin C in isolated hyperthermic liver perfusion for unresectable liver metastases. *J Invest Surg* 1998; 11 (6): 393-400  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
41. **Ott R.** Lebermetastasen--primäre oder multimodale Therapie? Liver metastases--primary or multimodal therapy? *Chirurg* 2001; 72 (8): 887-97  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
42. **Pontiggia P, Curto FC, Sabato A, Rotella GB, Alonso K.** Is metastatic breast cancer, refractory to usual therapy, curable? *Biomed Pharmacother* 1995; 49 (2): 79-82  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
43. **Pontiggia P, Rizzo S, Cuppone-Curto F, Sabato A, Rotella G, Silvotti MG, Martano F.** Higher survival of refractory metastasizing breast cancer after thermotherapy and autologous specific antitumoral immunotherapy. *Anticancer Research* 1996; 16 (5B): 3071-4  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
44. **Sakurai H.** Clinical application of low dose-rate brachytherapy combined with simultaneous mild temperature hyperthermia. *Anticancer Research* 2001; 21 (1B): 679-84  
**Kommentar:** keine Patienten mit Lebermetastasen
45. **Schmoll H-J.** Konservative Therapie maligner Lebertumoren. [Consevative therapy of malignant liver tumors]. *Chir Gastroenterol Interdiszip Gespr* 1998; 14 (3): 196-204  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
46. **Shigemura N, Akashi A, Ohta M, Matsuda H.** Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleuropneumonectomy for lung cancer with advanced pleural spread: A pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2 (4): 671-5  
**Kommentar:** nur 5 Patienten mit Lebertumoren

47. **Simonetti RG, Gluud C, Pagliaro L.** Interferon for hepatocellular carcinoma (Protocol for a Cochrane Review). 2002. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003.Oxford: Update Software.  
**Kommentar:** keine Hyperthermieverfahren berücksichtigt
48. **Sugiyama A, Katayama M, Matsuda T, Kawai H, Tonooka M, Terasaki M, Okamoto Y, Asano E, Okamoto A.** Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with hyperthermia for metastatic liver tumors of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): S6-135-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
49. **Sutherland LM, Gotley DG, Williams JAR, Stokes B, Padbury RTA, Maddern GJ.** A systematic review of radiofrequency ablation for the treatment of liver tumours. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S) Report No.28.Adelaide, South Australia: ASERNIP-S, October 2002  
**Kommentar:** keine Hyperthermieverfahren berücksichtigt
50. **Tanaka Y, Yamamoto K, Murata T, Nagata K.** Effects of multimodal treatment and hyperthermia on hepatic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 (Suppl): S111-4  
**Kommentar:** Lebertumor ausgeschlossen, s. Kurzbewertung bei Cholangiozellulärem Karzinom
51. **Urata K.** Radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors: the clinical results of seven patients. *Hepatogastroenterology* 1995; 42 (5): 492-6  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
52. **van der Zee J.** Whole-body hyperthermia in cancer therapy: a report of a phase I-II study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19 (9): 1189-200  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
53. **VanderMeer TJ, Callery MP, Meyers WC.** The approach to the patient with single and multiple liver metastases, pulmonary metastases, and intra-abdominal metastases from colorectal carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11 (4): 759-77  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
54. **Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA.** Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 85 (2): 61-7  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
55. **Verwaal VJ, Zoetmulder FAN.** Follow-up of patients treated by cytoreduction and chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 (3): 280-5  
**Kommentar:** keine patienten-relevanten Endpunkte

56. **Weinreich DM, Alexander HR.** Transarterial perfusion of liver metastases. *Semin Oncol* 2002; 29 (2): 136-44  
**Kommentar:** Übersichtsartikel ohne eigene Daten
57. **Willnow U, Lindner H, Brock D, Wild L, Diestelhorst C, Greiner C, Eichstadt H.** [Treatment of otherwise incurable tumor diseases in childhood using whole-body hyperthermia and chemotherapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114 (6): 208-13  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
58. **Yumoto Y.** Trans-catheter hepatic arterial injection of lipiodol soluble anti-cancer agent SMANCS and ADR suspension in lipiodol combined with arterial embolization and local hyperthermia for treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia* 1991; 7 (1): 7-17  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

### 10.18.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei malignen Lebertumoren/-metastasen

<b>Quelle</b>	<b>Maeta M, Kaibara N, Nakashima K, Kobayashi M, Yoshikawa T, Okamoto a, Sugiyama A</b>  A case-matched control study of intrahepatoarterial chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic hepatic tumours. <i>International Journal of Hyperthermia</i> 1994;10(1) pp51-58
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Matched-pair-Analyse
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	III – retrospektive Studien
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Klärung der Wirksamkeit der kombinierten Gabe von intraarterieller hepatischer Chemotherapie und regionaler Hyperthermie bei der Behandlung nicht resektabler Lebertumore durch eine multiinstitutionelle Matched-Pair-Analyse
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	Ursprünglich 84 Patienten eingeschlossen. Bedingung Therapie mit IHA +/- Hyperthermie in 4 teilnehmenden japanischen Krankenhäusern im Zeitraum 1985 – 1991. Primäre und metastastische Lebertumore erlaubt. Match-Kriterien: Primärtumorlokalisation, Histologie, Makroskopische Ausdehnung des Tumors in der Leber, Chemotherapieregime, Performancestatus, vorherige Chemotherapie vor IHA. Es konnten so 32 Paare gebildet werden, so dass 22 Patienten des ursprünglichen Kollektivs ausschieden. HCC N = 8 + 8 Metastasen N = 24 + 24 davon Ursprungstumor - Kolorektales Karzinom n = 16 + 16 - Magenkarzinom n = 8 + 8
<b>Prüfintervention</b>	Für jede Untergruppe (s.o.) jeweils Gruppe A: „IHA“ – Intraarterielle Chemotherapie (A. hepatica, 5 verschiedene Protokolle) + regionale Hyperthermie (Thermotron RF-8 8 MHz oder IH 500 13,56 MHz) 60 – 70 Minuten pro Sitzung, 228 Sitzungen bei 32 Patienten, Temperatur 41 –43 °C für mind. 30 min.
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Gruppe B: Matchpartner, nur IHA
<b>Prüfplan</b>	Kein prospektiver Prüfplan.

<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Zwischen 3 und 14 Sitzungen Hyperthermie im Abstand von ein bis zwei Wochen. Chemotherapie nicht dargestellt Nachbeobachtungsdauer nur aus den Kaplan-Meier-Plots zu entnehmen, max. Nachbeobachtungsdauer ca. 900 Tage, median geschätzt ein Jahr
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Wegen retrospektiven Designs keine primären / sekundären Kriterien. Ausgewertet wurden Responderaten, Response als Funktion der Maximaltemperatur, Gesamt-Überleben, unerwünschte Effekte
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Statistische Auswertung der Response – Daten mittels Chi-Quadrat-Test. Darstellung der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	Response HCC: Gruppe A PR 2 / 8, NC 6 / 8, PD 0 / 8 Gruppe B PR 1 / 8, NC 5 / 8, PD 2 / 8 Metastasen: Gruppe A PR 10 / 24, NC 8 / 24, PD 6 / 24 Gruppe B PR 8 / 24, NC 6 / 24, PD 10 / 24 Keine statistische Differenz zwischen den Gruppen Response als Funktion der Maximaltemperatur: signifikant besseres Ansprechen bei Maximaltemperaturen über 42 °C verglichen mit der Gruppe 40 – 42 °C ( $p < 0,05$ ) Überleben: Ebenfalls keine Unterschiede im Gesamtüberleben Nebenwirkungen: „Kein Unterschied“ in der Inzidenz von Knochenmarktoxizität und anderen Laborwertveränderungen einschließlich Leberfunktionsparameter. In der Hyperthermiegruppe „einige“ Hautverbrennungen und subkutane Indurationen aufgrund Fettnekrosen. Limitierend für die Hyperthermie war die Hauttemperatur und die Verträglichkeit der Immobilisation des Körperstamms während der Hyperthermieanwendung.
<b>Fazit der Autoren</b>	„In unserer Serie war der therapeutische Benefit der Kombinationstherapie von IHA und Hyperthermie bei der Behandlung irresektabler Lebertumore in gewissem Umfang erkennbar. Es ist jetzt jedoch erforderlich, die Effekte der IHA-Chemotherapie + / - Hyperthermie mittels prospektiver randomisierter Studien genauer herauszuarbeiten.“
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Inhomogenitäten, effektiv drei kleine bis sehr kleine retrospektive matched-pair-Analysen. Keine signifikanten Effekte auf Response und Überleben, nur Trend zugunsten der Kombination. Auch nach Auffassung der Autoren lediglich zur Hypothesengenerierung mit der Notwendigkeit der Kontrolle in einer prospektiven randomisierten Studie geeignet. Kein Wirksamkeitsbeleg.

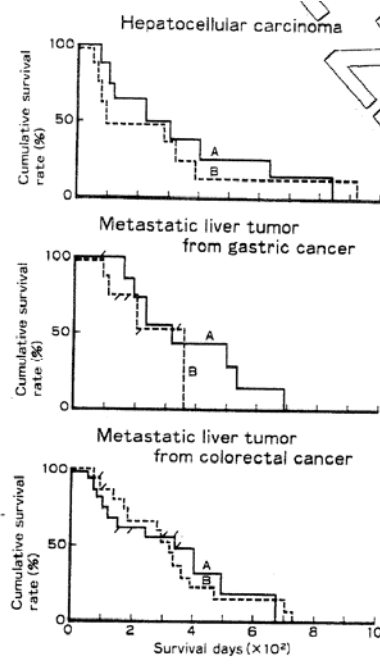


Figure 1. Survival curves after the start of IHA chemotherapy combined with regional hyperthermia (group A) and IHA chemotherapy alone (group B) (Kaplan-Meier method).

## 10.19 Maligne Ovarialtumoren

### 10.19.1 Kommentierte Literaturliste Indikation maligne Ovarialtumoren

1. **Bremer K, Meyer A, Lohmann R.** Pilot study of whole-body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with metastasised pretreated progressive breast, ovarian, and colorectal carcinomas. *Tumor Diagn Ther* 2001; 22 (6): 115-20  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
2. **Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, Cosimelli M, Giannarelli D, Aloe L, Arcuri E, Aromatario C, Consolo S, Callopoli A, Laurenzi L, Tedesco M, Di Angelo P, Giunta S, Cavaliere R.** Peritonectomy and hyperthermic antilastic perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (5): 486-91  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
3. **Cavaliere F, Di Filippo F, Cosimelli M, Aloe L, Arcuri E, Anza M, Callopoli A, Di Lauro L, Morace E, Botti C, Natoli S, Tedesco M, Giunta S, Cavaliere R.** The integrated treatment of peritoneal carcinomatosis. A preliminary experience. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18 (2): 151-8  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
4. **Chatzigeorgiou K, Economou S, Zafiriou G, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N.** Continuous Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (CIIPHCP) in the treatment of advanced stage and recurrent granulosa cell tumors. Report of two cases. *Zentralbl Gynakol* 2002; 124 (7): 374-7  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
5. **Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N.** Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol* 2003; 125 (10): 424-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
6. **Chatzigeorgiou K, Economou S, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N.** The Use of Amifostine during Continuous Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (CIIPHCP) for Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int Ed* 2004; 18 (1): 68-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
7. **Chen MY, Chiles C, Loggie BW, Choplin RH, Perini MA, Fleming RA.** Thoracic complications in patients undergoing intraperitoneal heated chemotherapy with mitomycin following cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 1997; 66 (1 Suppl): 19-23  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie



8. **College voor zorgverzekeringen (CVZ) [Health Care Insurance Board].** Hyperthermy as adjunctive therapy to radiation in patients with a non-operable tumor of the pelvis - primary research. Amstelveen: CVZ. 1995  
**Kommentar:** HTA-Bericht
9. **de Bree E, Romanos J, Michalakis J, Relakis K, Georgoulis V, Melissas J, Tsiftsis DD.** Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res* 2003; 23 (3C): 3019-27  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
10. **de Bree E, Rosing H, Beijnen JH, Romanos J, Michalakis J, Georgoulis V, Tsiftsis DD.** Pharmacokinetic study of docetaxel in intraoperative hyperthermic i.p. chemotherapy for ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2003; 14 (2): 103-10  
**Kommentar:** keine klinischrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
11. **Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, Guadagni S, Somers DC, Santoro N, Raspagliesi F, Kusamura S, Vaglini M.** Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001; 87 (3): 120-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
12. **Deraco M, Raspagliesi F, Kusamura S.** Management of peritoneal surface component of ovarian cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 561-83  
**Kommentar:** keine klinischrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
13. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Informationszentrum für Standards in der Onkologie - ISTO.** Maligne Ovarialtumoren. Dt. Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2004, 4. Auflage  
**Kommentar:** Leitlinie
14. **Douwes F, Bogovič J, Douwes O, Migeod F, Grote C.** Whole-body hyperthermia in combination with platinum-containing drugs in patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2004; 9 (2): 85-91  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
15. **Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N, Sato T, Fushida S, Nishimura G, Miwa K, Miyazaki I, Murakami K, Katayama K, Yamaguchi A.** Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84 (1): 60-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
16. **Fujiwara K, Kohno I, Sekiba K.** Therapeutic effect of hyperthermia combined with chemotherapy on vulvar and vaginal carcinoma. *Acta Med*

- Okayama 1987; 41 (2): 55-62  
**Kommentar:** Fallserie n=2 Patientinnen mit Ovarialkarzinom
17. **Glehen O, Peyrat P, Beaujard A, Caillot JL, Francois Y, Gueugniaud PY, Garbit F, Bienvenu J, Vignal J, Gilly FN.** Abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis treated by peritonectomy procedure and intraperitoneal chemohyperthermia. *Exp Oncol* 2000; 22 (1-2): 59-63  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
18. **Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN.** Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 799-806  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
19. **Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Mühe N, Strama H.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (Suppl 1): 57-63  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
20. **Hayashi K, Iida T, Iwata M, Yonamine K, Amemiya A, Ooya K, Maeda C, Komoriyama H.** Multidisciplinary treatment with and without hyperthermia for ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol* 1999; 4 (6): 378-83  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
21. **Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Additiver Einsatz der Hyperthermie. Wärme macht Krebstherapie wirksamer. [Addition of hyperthermia. Heat potentiates cancer therapy]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143 (25): 28-32  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
22. **Hegewisch-Becker S, Braun K, Otte M, Corovic A, Atanackovic D, Nierhaus A, Hossfeld DK, Pantel K.** Effects of whole body hyperthermia (41.8°C) on the frequency of tumor cells in the peripheral blood of patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (6): 2079-84  
**Kommentar:** keine klinisch-relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
23. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinie
24. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Ganzkörper-Hyperthermie (>41° C) bei Erwachsenen. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinie
25. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Gynäkologische Tumoren. 2. Auflage 2003. <http://www.medizin.uni->

tuebingen.de/itz/itztllon.html , Zugriff am 03.06.2004

**Kommentar:** Leitlinie

26. **Kapp DS, Petersen IA, Cox RS, Hahn GM, Fessenden P, Prionas SD, Lee EL, Meyer JL, Samulski TV, Bagshaw MA.** Two or six hyperthermia treatments as an adjunct to radiation therapy yield similar tumor responses: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (6): 1481-95  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
27. **Kober F, Heiss A, Roka R.** Diffuse and gross peritoneal carcinomatosis treated by intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 211-9  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte
28. **Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Costanzo P, Favaro M, Manzi R, Gavazzi C.** Cytoreductive Surgery Followed by Intra Peritoneal Hyperthermic Perfusion in the Treatment of Peritoneal Surface Malignancies: Morbidity and Mortality with Closed Abdomen Technique. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (4 Suppl): 207-12  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
29. **Leopold KA, Oleson JR, Clarke-Pearson D, Soper J, Berchuk A, Samulski TV, Page RL, Blivin J, Tomberlin JK, Dewhirst M.** Intraperitoneal cisplatin and regional hyperthermia for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27 (5): 1245-51  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte
30. **McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P, Levine EA.** Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (2): 155-62  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
31. **National Cancer Institute.** Ovarian Epithelial Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 17. February 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional/> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
32. **National Cancer Institute.** Ovarian Germ Cell Tumors (PDQ®): Treatment. Last modified 29. September 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ovarian-germ-cell/healthprofessional/> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
33. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).** Standards, Options et Recommandations: Tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. [Ovarian cancer]. 1999.  
[http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail\\_fiche.php?id\\_fiche\\_synthese=12](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/detail_fiche.php?id_fiche_synthese=12)

, Zugriff am 03.06.2004

**Kommentar:** Leitlinie

34. **National Institutes of Health.** Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Followup. Consensus Development Conference Statement, April 5-7, 1994. Bethesda: NIH. 1994  
(<http://hstat2.nlm.nih.gov/download/390743421112.html> , Zugriff am 25.09.2003)  
**Kommentar:** Leitlinie
35. **Nicoletto MO, Padrini R, Galeotti F, Ferrazzi E, Cartei G, Riddi F, Palumbo M, De Paolo M, Corsini A.** Pharmacokinetics of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitoxantrone in ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45 (6): 457-62  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
36. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Epithelial ovarian cancer (SIGN CPG 75). Edinburgh: SIGN.2003,  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign75.pdf> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
37. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Ovarian cancer. 2003. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/development/index.html> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
38. **Seegenschmiedt MH, Sauer R, Miyamoto C, Chalal JA, Brady LW.** Clinical experience with interstitial thermoradiotherapy for localized implantable pelvic tumors. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (3): 210-22  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
39. **Sommer HL, Bergauer F, Janni W, Rjosk D, Buchfelder A, Strobl B, Rack B, Klanner E, Hegenwisch-Becker S, Wiedemann GJ.** Ganzkörperhyperthermie in der gynäkologischen Onkologie. [Whole body hyperthermia in gynaecological oncology]. *Gynakologische Praxis* 2002; 26 (4): 717-24  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
40. **Strobl B, Janni W, Rjosk D, Bergauer F, Komya L, Sommer H.** Efficacy and toxicity of chemotherapy (Carboplatin/Ifosfamide) combined with whole body hyperthermia (WBH) in patients with recurrent ovarian cancer - a phase II study (dolphin-1-study). *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl.6): 320 Abs.1185  
**Kommentar:** Abstract ohne Folgepublikation
41. **van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FAN, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC.** Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998; 34 (1): 148-54  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

42. **van der Vange N, van Goethem A, Zoetmulder F, Kaag M, van de Vaart P, ten Bokkel Huinink W, Beijnen J.** Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (7): 663-8  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
43. **Winter-Roach B, Hooper L, Kitchener H.** Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (4): 395-404  
**Kommentar:** HTA-Bericht
44. **Zanon C, Clara R, Bortolini M, Malossi A, Moscato R, Celoria P, De Andrea M, Rizzo M, Chiappino I, Grazia Sciuto M, Mussa A.** Chemohyperthermia for advanced abdominal malignancies: A new procedure with closed abdomen and previously performed anastomosis. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (5): 456-64  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
45. **Zimmer U.** Intraperitoneale Perfusions-Hyperthermie (IHPC). [Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy (IHPC)]. *Biol Med* 2003; 32 (4): 175  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
46. **Zorlu CG, Seker Ari PE.** Hyperthermia in gynecologic cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24 (3-4): 282-6  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

#### 10.19.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei malignen Ovarialtumoren

<b>Quelle</b>	<b>Hayashi K,</b> Iida T, Iwata M, Yonamine K, Amemiya A, Ooya K, Maeda C, Komoriyama H (1999). Multidisciplinary treatment with and without hyperthermia for ovarian carcinoma. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> ; 4(6): 378-383 Publikation durch die Untersucher. Keine Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte. <i>Hyperthermie-Geräte</i> , alternativ eingesetzt: - BSD 1000: RF-Wellen mit Ringantennenapplikator - TCA -434: Mikrowellengerät mit Dipolantennenapplikator
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	Formale Evidenzstufe II c
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Verbesserung der Prognose durch multidisziplinäres Vorgehen unter Einsatz von Hyperthermie. Epitheliales Ovarialkarzinom

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Epitheliales Ovarialkarzinom der Stadien I c - IV. Keine Ausschlusskriterien angegeben. In Gruppe A wurden 19, in Gruppe B 26 Patienten behandelt. Die Angaben liegen, getrennt nach Behandlungsgruppen, in tabellarischer Form nachvollziehbar vor. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Tumorstadien (A vs. B): Ic: 5/19 vs. 2/26; II: 6/19 vs 6/26; III: 5/19 vs. 14/26; IV: 3/19 vs. 5/26. Die Gruppen wurden bis auf die Intervention offensichtlich gleich behandelt.
<b>Prüfintervention</b>	Multidisziplinäre Therapie: Zytoreduktive Chirurgie und adjuvante Hyperthermo-chemotherapie: 3 Wochen bis 2 Monate postoperativ 5 – 6 Zyklen Polychemotherapie mit Cisplatin (50 mg/m <sup>2</sup> ), Adriamycin (10 mg) und Cyclophosphamid (200 mg) bis zu einer Cisplatingesamtdosis von 400 mg plus Hyperthermie. Dauer der Hyperthermie 1 h, rektale/vaginale Temperatur 41 – 42° C. Second-look-Op., ggf. erneut zytoreduktive Chirurgie. Erhaltungstherapie: bis 2 Jahre nach der Erstoperation in Intervallen von 6 – 8 Wochen 11 – 12 Zyklen Hyperthermochemotherapie (A)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Multidisziplinäre Therapie, wie oben beschrieben, aber ohne Hyperthermie.
<b>Prüfplan</b>	Von 1989 bis 1993 erhielten 19 Pat. die multidisziplinäre Behandlung mit Hyperthermie. Nachdem die Hyperthermiegeräte wegen technischer Defekte nicht mehr verwendbar waren, wurden seit 1993 26 Pat. nach dem gleichen Konzept multidisziplinär, aber ohne Hyperthermie behandelt. Randomisation, Concealment, Verblindung, Fallzahlplanung und Power-Schätzung entfallen naturgemäß bei dieser Studie.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Erhaltungstherapie bis 2 Jahre nach der Erstoperation. Beobachtungsdauer 5 Jahre
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Primäres Zielkriterium: Überlebensraten Sekundäre Zielkriterien nicht angegeben.
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Die kumulativen Überlebensraten wurden nach der Methode von Kaplan-Meier bestimmt. Zur statistischen Auswertung der kumulativen Überlebensraten des Gesamtzeitraumes wurde die Differenz mit dem generalisierten Wilcoxon-Test, dem Mantel-Haenssel-Test und dem Log-rank-Test bestimmt. Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vollständigkeit der chirurgischen Tumorentfernung: A = 75 %, B = 40 %;</li> <li>▪ Kumulative ÜLR nach 1/2/3/4/5 Jahren: A: 100 – 89 – 84 – 79 – 68 % B: 88 – 66 – 53 – 41 – 33 % Kum. ÜLR n. 5 J: A &gt; B (<math>p = 0,05</math>)</li> <li>▪ Kumulative ÜLR getrennt nach Stadien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ic und II: kein signifikanter Unterschied;</li> <li>- III und IV: A: 100 – 75 – 75 – 63 – 50 % B: 83 – 53 – 47 – 19 – 19 %;</li> <li>- III mit kompl. chirurg. Tumorentfernung nach First- und Second-look-Op.: A (4 P.): 100 % nach 1 J., je 75 % n. 3 u. 5 Jahren; B (5 P.): 100 % n. 1 J., 80 n. 3 und 40 % n. 5 Jahren.</li> </ul> </li> </ul> <p>Keine Angaben zu unerwünschten Therapiewirkungen.</p>

<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Die Autoren weisen darauf hin, dass durch die multidisziplinäre Therapie mit Hyperthermie (Gruppe A) eine 5-J-ÜLR von 68 % in den Stadien Ic – IV und 50 % in den Stadien III und IV erreicht wurde, während die Ergebnisse mit dem gleichen Regime ohne Hyperthermie (B) denen anderer Untersucher entsprachen. Die niedrigeren ÜLR in Gruppe B seien nicht notwendigerweise auf die fehlende Hyperthermie zurückzuführen, sondern möglicherweise der unbefriedigend unvollständigen Chirurgie zuzuschreiben. Dafür spreche der Unterschied der kumulativen 5-J-ÜLR in den Stadien III im Zusammenhang mit den unterschiedlichen chirurgischen Ergebnissen in den beiden Gruppen. Die Vollständigkeit der chirurgischen Resektion sei eine Voraussetzung für die volle Wirksamkeit von Chemotherapie und Hyperthermie. Ihr Fazit:</p> <p>Die Besonderheit der angewandten multidisziplinären Therapie sei die Kombination von Hyperthermie mit einer Gesamtdosis Cisplatin von 400 mg innerhalb von 2 Monaten postoperativ gewesen. Verbunden mit einem hohen Anteil vollständiger chirurgischer Tumorentfernungen habe man die volle Wirksamkeit von Chemotherapie und Hyperthermie erreicht und dadurch die Prognose verbessert.</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Bei zwei Kollektiven, die mit einem multidisziplinären Regime behandelt wurden, waren die Überlebensraten nach zusätzlichem Einsatz von Hyperthermie in den fortgeschrittenen Tumorstadien signifikant besser. Dies könnte jedoch auch durch andere Faktoren bedingt sein (Vollständigkeit der Chirurgie). Ein additiver Nutzen der Hyperthermie konnte in dieser Studie nicht zweifelsfrei belegt werden.</p>

## 10.20 Maligne Pankreastumoren

### 10.20.1 Kommentierte Literaturliste Indikation maligne Pankreastumoren

1. **Earle CC, Agboola O, Maroun J, Zuraw L.** The treatment of locally advanced pancreatic cancer: a practice guideline. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (3): 161-7  
**Kommentar:** Leitlinie
2. **Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N, Sato T, Fushida S, Nishimura G, Miwa K, Miyazaki I, Murakami K, Katayama K, Yamaguchi A.** Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84 (1): 60-6  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
3. **Hager ED, Kleef R, Popa C, Dziambor H, Schrittwieser G, Strama H, Susse B.** Komplementärtherapie des nicht kurativ resektablen Pankreaskarzinoms. Eine retrospektive Beobachtungsstudie. [Complementary therapy of the pancreatic carcinoma that cannot be cured by resection. A retrospective observation]. *Dtsch Z Onkol* 1995; 27 (5): 115-23  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
4. **Hamazoe R, Maeta M, Murakami A, Yamashiro H, Kaibara N.** Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity. *J Surg Oncol* 1991; 48 (3): 176-9  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
5. **Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S.** Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (4): 719-40  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
6. **Kouloulis VE, Nikita KS, Kouvaris JR, Uzunoglu NK, Golematis VC, Papavasiliou CG, Vlahos LJ.** Cytoreductive surgery combined with intraoperative chemo-hyperthermia and postoperative radiotherapy in the management of advanced pancreatic adenocarcinoma: feasibility aspects and efficacy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8 (6): 564-70  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
7. **Kouloulis VE, Kouvaris JR, Nikita KS, Golematis BC, Uzunoglu NK, Mystakidou K, Papavasiliou C, Vlahos L.** Intraoperative hyperthermia in conjunction with multi-schedule chemotherapy (pre-, intra- and post-operative), by-pass surgery, and post-operative radiotherapy for the management of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (3): 233-52  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung



8. **Kouloulis VE, Nikita KS, Kouvaris JR, Golematis BC, Uzunoglu NK, Mystakidou K, Vlahos LJ.** Intraoperative hyperthermia and chemoradiotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002; 11 (2): 100-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
9. **Masters A, Bown SG.** Interstitial laser hyperthermia in tumour therapy. *Ann Chir Gynaecol* 1990; 79 (4): 244-51  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
10. **McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD.** Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27 (1): 65-73  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
11. **Miura T.** [Intra-arterial infusion chemotherapy of cancer of the liver, biliary tract and pancreas with or without hyperthermia]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 85 (9): 1147-50  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
12. **Miura Y, Endo I, Togo S, Sekido H, Misuta K, Fujii Y, Kubota T, Tanaka K, Nagahori K, Shimada H.** Adjuvant therapies using biliary stenting for malignant biliary obstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8 (2): 113-7  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
13. **Nakagawa A, Kamiyama Y, Matsui Y, Okuno M, Imamura A, Tu W, Nakagawa M, Kanemaki T, Takai S, Uetsuji S, Noro C, Kubo N, Nakase Y.** Selective thermocoagulation of unresectable malignant tumors using radiofrequency. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23 (12): 1651-3  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
14. **Robins HI, Rushing D, Kutz M, Tutsch KD, Tiggelaar CL, Paul D, Spriggs D, Kraemer C, Gillis W, Feierabend C, Arzooonian RZ, Longo W, Alberti D, D'Oleire F, Qu RP, Wilding G, Stewart JA.** Phase I clinical trial of melphalan and 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 158-64  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
15. **Robins HI, Cohen JD, Schmitt CL, Tutsch KD, Feierabend C, Arzooonian RZ, Alberti D, D'Oleire F, Longo W, Heiss C.** Phase I clinical trial of carboplatin and 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11 (9): 1787-94  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
16. **Saeki H, Sugimasa Y, Yamada R, Akaike M, Takemiya S, Masaki T, Miyagawa K, Okawa S.** [Intraoperative radiotherapy (IORT) for unresectable stage IVb pancreatic cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002;

- 29 (12): 2221-3  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
17. **Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, Lowy AM.** Technology of intraperitoneal chemotherapy administration: A survey of techniques with a review of morbidity and mortality. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 849-63  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
18. **Satou T.** Importance of systemic administration of pyrimidine after thermochemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho, Cancer & Chemotherapy* 1993; 20 (11): 1610-3  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
19. **Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD.** Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkörperhyperthermie. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. *Radiologe* 2004; 44 (4): 301-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
20. **Schröder T, Castren-Persons M, Lehtinen A, Taavitsainen M.** Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. *Ann Chir Gynaecol* 1994; 83 (4): 286-90  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
21. **Shibamoto Y, Nishimura U, Abe M.** Intraoperative radiotherapy and hyperthermia for unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1996; 43 (8): 326-32  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte
22. **Thomas PR.** Radiotherapy for carcinoma of the pancreas. *Semin Oncol* 1996; 23 (2): 213-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
23. **Yamada S, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Kakuto Y, Hoshi A, Sakamoto K, Kimura Y, Kobari M.** Intraoperative radiation therapy combined with hyperthermia against pancreatic carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 1992; 166 (3): 395-401  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
24. **Yamada S, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Sakamoto K.** Low-dose-rate teletherapy combined with hyperthermia as a boost therapy. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi [Nippon Acta Radiologica]* 1990; 50 (12): 1566-71  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
25. **Ziske C, Sauerbruch T.** Ist eine Ganzkörper-Hyperthermie plus Chemotherapie beim Pankreaskarzinom sinnvoll? [Is total body hyperthermia plus chemotherapy useful in pancreas carcinoma?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127 (31-32): 1660  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte

### 10.20.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei malignen Pankreastumoren

<b>Quelle</b>	<b>Kouloulias VE, Kouvaris JR, Nikita KS, Golematis BC, Uzunoglu NK, Mystakidou K, Papavasiliou C, Vlahos L (2002)</b> Intraoperative hyperthermia in conjunction with multi-schedule chemotherapy (pre-, intra- and post-operative), by-pass surgery, and post-operative radiotherapy for the management of unresectable pancreatic adenocarcinoma. <i>Int. J. Hyperthermia</i> . 18 (3), 233-52 - kein Auftraggeber explizit genannt - Studiauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit nicht randomisierter Vergleichsgruppe
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: IIa
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Überprüfung eines Benefits einer intraoperativen Hyperthermie bei der Behandlung von Adenokarzinomen des Pankreas im Stadium IV
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	<b>Einschlusskriterien:</b> primär inoperables (durch CT gesichert) Pankreaskarzinom, Karnofsky > 50, verschiedene Mindest- und Höchstwerte von Laborparametern, die komplexes Behandlungsregime ermöglichen <b>Prüfbedingung:</b> 10 Patienten <b>Kontrollbedingung:</b> 27 Patienten - Strukturinhomogenitäten bzgl. prognostischer Faktoren können nicht ausgeschlossen werden (Mann/Frau Relation, Sitz des Tumors)
<b>Prüfintervention</b>	Komplexes Behandlungsregime bestehend aus: - präoperativer Chemotherapie (Beginn 96 h vor OP mit 5-FU i.v.) - Operation (Choledochoduodenostomie bei 24/37 Pat.; bei 3/37 zusätzl. Gastroenterostomie und Roux-en-Y- Anastomose) - Intraarterieller regionaler Chemotherapie (500 mg 5-FU als Bolus durch gastroduodenale Arterie in die Milzarterie) - 1-stündiger <u>intraoperativer Hyperthermie</u> (Mikrowellen-HT, 43-45°C für 60 Minuten) - postoperativer Gabe von Sandostatin (0.1mg/6h für 3d) - postoperativer Chemotherapie (5-FU, Doxorubicin, Cisplatin) - postoperativer konventioneller Radiotherapie (45 Gy, 25 Fraktionen, 5mal wöchentlich)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Prüf-Intervention ohne Hyperthermie wie oben beschrieben Soweit beurteilbar wurden die 2 Patientengruppen (ausgenommen Hyperthermie) gleich behandelt.
<b>Prüfplan</b>	zwei Behandlungsarme, monozentrische Studie, Randomisierung ursprünglich geplant, aufgrund mangelnder Akzeptanz aufgegeben, keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung ersichtlich
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Nachbeobachtung monatl. bis zu 6 Monaten, anschliessend alle 3 Monate (bis zum Tod)
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Primär: Gesamt-Überleben vom Zeitpunkt der histologischen Diagnosesicherung Sekundär: Lebensqualität, Benefit im Karnofsky Status und Verbesserung der Schmerzintensität
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Log-Rank-Test (medianes Überleben); Gehan Test (2-Jahres-Überleben)

<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	Signifikant besseres medianes Überleben in der Studiengruppe $11 \pm 2.4$ vs. $7 \pm 0.5$ Monate in der Kontrollgruppe ( $p=0.029$ ). 2-Jahres-Überleben 10 % (95% KI: 5.2-14.8) in der Studiengruppe vs. 3.7 % (95% KI: 2.1-5.3) $p=0.0075$ Es wurde sowohl eine signifikant bessere Schmerzreduktion in der Studiengruppe erreicht (visuelle Scott-Huskisson-Schmerz-Skala) als auch eine signifikante Verbesserung des Karnovsky-Status. Bessere Ergebnisse in Bezug auf Response (für unsere Bewertung nicht maßgeblich). Exklusiv unter der Prüfbedingung: ca. 10 Tage Schluckauf und Aufstossen, sonst Toxizität zwischen beiden Gruppen nicht verschieden (v.a. auf Chemotherapie zurückzuführen).
<b>Fazit der Autoren</b>	Es kann <u>keine definitive Aussage</u> getroffen werden, obwohl es einen positiven Trend (klinischer Benefit durch intraoperative HT) zu geben scheint. Die Gründe sind: - keine randomisierte Studie - geringe Fallzahl - möglicher Bias bei der Selektion der Patienten - mgl. Inhomogenität der Gruppen in Bezug auf prognostische Faktoren Weitere klinische Studien müssen folgen.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Dem Fazit der Autoren kann sich uneingeschränkt angeschlossen werden. Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund substantieller Mängel im Studiendesign.

<b>Quelle</b>	<b>Yamada S, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Kakuto Y, Hoshi A, Sakamoto K, Kimura Y, Kobari M</b> (1992) Intraoperative radiation therapy combined with hyperthermia against pancreatic carcinoma. Tohoku J. Exp. Med. VOL: 166 (3); p.395-401 - kein Auftraggeber explizit genannt - Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit nicht randomisierter Vergleichsgruppe
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: IIa
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Kommt es zu einer Prognoseverbesserung bei der Behandlung von Karzinomen des Pankreas durch den Einsatz der Hyperthermie kombiniert mit IORT (Intraoperative Radiotherapie)?
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht angegeben Prüfbedingung: 14 Patienten Kontrollbedingung: 55 Patienten Aussagen über die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen sind aufgrund mangelnder Angaben nicht mgl.
<b>Prüfintervention</b>	Heterogenes Behandlungsregime bestehend aus: - Operation (kurativ bzw. palliativ ohne weitere Information) - Intraoperative Bestrahlung mit 25-30 Gy - bei einem Teil der Pat. postop. konventionelle fraktionierte Bestrahlung mit 30-45 Gy - postoperative Hyperthermie (3-4 Sitzungen, 1 mal wöchentl, 1 h) - bei einem Großteil der Pat. postoperative Chemotherapie (5-FU, MMC, ACR ect.)

<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Prüf-Intervention ohne Hyperthermie wie oben beschrieben Aussagen über die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen sind aufgrund mangelnder Angaben nicht mgl.
<b>Prüfplan</b>	zwei Behandlungsarme, Monozentrische Studie, keine Randomisierung, keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung ersichtlich
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Beobachtungsdauer bis zu 4 Jahren, Frequenz nicht ersichtlich
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Werden nicht explizit genannt, Daten finden sich zu Schmerzreduktion, Überleben und Response
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Keine Angaben
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<u>Keine signifikanten Differenzen</u> in Bezug auf Schmerzreduktion, Überleben, oder Response. 1 Patient der Studiengruppe erlitt ausgedehnte subcutane Verbrennungen, weitere Angaben finden sich nicht.
<b>Fazit der Autoren</b>	Nur bei 36% der Studiengruppe konnte die Hyperthermie erfolgreich durchgeführt werden. Die Ergebnisse würden wahrscheinlich bei adäquater Durchführung besser sein. Weitere randomisierte Studien müssen folgen.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Durch den Einsatz der Hyperthermie konnte kein klinischer Benefit bei der Behandlung von Pat. mit Pankreaskarzinomen gezeigt werden. Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund substantieller Mängel im Studiendesign.

## 10.21 Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)

### 10.21.1 Kommentierte Literaturliste Indikation malignes Melanom (ohne Uveamelanom)

1. **Abe M, Hiraoka M.** [Local hyperthermia combined with radiation in the treatment of refractory cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1983; 10 (2 Pt 2): 402-8  
**Kommentar:** Sprache Japanisch
2. **Abe M, Hiraoka M, Takahashi M, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y, Morita K, Kakehi M, Sugahara T.** Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy. *Cancer* 1986; 58 (8): 1589-95  
**Kommentar:** n=3 Patienten mit Melanomen
3. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.** Management of early stage melanoma - consensus conference. Saint-Denis La Plaine: ANAES. 1995  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
4. **Agencia e Evaluacion de Tecnologias Sanitarias de Andalucia.** Efficacy and safety of immunotherapy with activated killer cells using interleukins (LAK) in metastatic melanoma: rapid response. Sevilla: AETSA. 2001  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
5. **Akimov MA, Gel'fond ML, Gershanovich ML, Barchuk AS.** Khimioterapiia v sochetanii s lazernoi koaguliatsiei ili interstitsial'noi gipertermiei kak metod effektivnogo kombinirovannogo lecheniia disseminirovannoi melanomy kozhi. [Chemotherapy in combination with laser coagulation or interstitial hyperthermia--effective combined therapy for disseminated skin melanoma]. *Vopr Onkol* 2003; 49 (3): 312-5  
**Kommentar:** Sprache Russisch
6. **Alberta Heritage Foundation for Medical Research.** Radiosurgery in the treatment of malignant melanoma. Edmonton: AHFMR. 1997  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
7. **Alexander HR Jr, Fraker DL, Bartlett DL.** Isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Semin Surg Oncol* 1996; 12 (6): 416-28  
**Kommentar:** Review
8. **American Academy of Dermatology (Eds.), Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood AF, Johnson TM, Lowery BJ.** Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (4): 579-86  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt

9. **American Cancer Society, National Comprehensive Cancer Network.** Melanoma. Treatment guidelines for patients. Version I / June 2002. Jenkintown: NCCN. 2002  
**Kommentar:** Leitlinie, Hintergrundinformation
10. **Bartlett DL, Ma G, Alexander HR, Libutti SK, Fraker DL.** Isolated limb reperfusion with tumor necrosis factor and melphalan in patients with extremity melanoma after failure of isolated limb perfusion with chemotherapeutics. *Cancer* 1997; 80 (11): 2084-90  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie, s. auch Feldmann et al. 1999
11. **Ben Yosef R.** Hyperthermia combined with radiation therapy in the treatment of cancer patients. *Harefuah* 2002; 141 (5): 418-21; 500  
**Kommentar:** Sprache Hebräisch
12. **Berg H.** Photodynamic tumour therapy and cancer multistep therapy. *J Photochem Photobiol B* 1988; 2 (3): 404-6  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
13. **Binder J.** Combination chemotherapy in perfusion of the isolated hyperthermic limb for extremity melanoma - A comparison of melphalan plus cisplatin with melphalan plus dactinomycin. *Reg Cancer Treat* 1992; 4 (5-6): 220-2  
**Kommentar:** Phase II-Studie mit historischer Kontrolle
14. **Blue Cross Blue Shields.** Special report: vaccines for the treatment of malignant melanoma. Chicago: BCBS. 2001  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
15. **Bonifati DM, Ori C, Rossi CR, Caira S, Fanin M, Angelini C.** Neuromuscular damage after hyperthermic isolated limb perfusion in patients with melanoma or sarcoma treated with chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46 (6): 517-22  
**Kommentar:** Toxizitätsstudie an Muskelbiopsien, keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
16. **Bowers GJ, Copeland EM.** Surgical limb perfusion for extremity melanoma. *Surg Oncol* 1994; 3 (2): 91-102  
**Kommentar:** narrativer Review ohne eigene Daten
17. **British Association of Dermatologists, Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Bishop NJA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N, Melanoma Study Group.** U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma.  
<http://www.skinhealth.co.uk/doctors/guidelines/cm.asp> , Stand vom 06.05.2004, *Br J Dermatol* 2002; 146 (1): 7-17  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
18. **Brobeil A, Berman C, Cruse CW, De Conti R, Cantor A, Lyman GH, Joseph E, Rapaport D, Wells K, Reintgen DS.** Efficacy of hyperthermic

- isolated limb perfusion for extremity-confined recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5 (4): 376-83  
**Kommentar:** Phase II-Studie mit nicht randomisierter Kontrolle
19. **Bryant PJ, Balderson GA, Mead P, Egerton WS.** Hyperthermic isolated limb perfusion for malignant melanoma: response and survival. *World J Surg* 1995; 19 (3): 363-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
20. **Cancer Care Ontario (CCO).** Systematic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Hamilton: PEBC. 2002  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
21. **Cascinelli N, Santinami M, Maurichi A, Patuzzo R, Pennacchioli E.** World Health Organization experience in the treatment of melanoma. *Surg Clin North Am* 2003; 83 (2): 405-16  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
22. **Cattel L, Buffa E, De Simone M, Cesana P, Novello S, Dosio F, Ceruti M.** Melphalan monitoring during hyperthermic perfusion of isolated limb for melanoma: pharmacokinetic study and <sup>99m</sup>Tc-albumin microcolloid technique. *Anticancer Res* 2001; 21 (3C): 2243-8  
**Kommentar:** Studie zu Toxizität und Pharmakokinetik bei ILP, keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
23. **Cavaliere R, Cavaliere F, Deraco M, Di Filippo F, Santinami M, Schiratti M, Anza M, Vaglini M.** Hyperthermic antitlastic perfusion in the treatment of stage IIIA-IIIAB melanoma patients. Comparison of two experiences. *Melanoma Res* 1994; 4 (Suppl 1): 5-11  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
24. **Cavaliere R, Di Filippo F, Giannarelli D, Carlini S, Anza M, Cavaliere F, Graziano F, Perri P.** Hyperthermic antitlastic perfusion in the treatment of local recurrence or "in-transit" metastases of limb melanoma. *Semin Surg Oncol* 1992; 8 (6): 374-80  
**Kommentar:** Review
25. **Cavaliere R, Di Filippo F, Varanese A, Carlini S, Calabro A, Aloe L, Piarulli L.** Lonidamine and hyperthermia: clinical experience in melanoma. Preliminary results. *Oncology* 1984; 41 (Suppl 1): 116-20  
**Kommentar:** parallele Fallserien mit je unter 5 Patienten
26. **Cheng TY, Grubbs E, Abdul-Wahab O, Leu SY, Hung CF, Petros W, Aloia T, Fedrau R, Pruitt S, Colvin M, Friedman H, Tyler D.** Marked variability of melphalan plasma drug levels during regional hyperthermic isolated limb perfusion. *Am J Surg* 2003; 186 (5): 460-7  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, Grundlagenforschung
27. **Coleman DJ, Silverman RH, Ursea R, Rondeau MJ, Lizzi FL.** Ultrasonically induced hyperthermia for adjunctive treatment of



- intraocular malignant melanoma. *Retina* 1997; 17 (2): 109-17  
**Kommentar:** andere Indikation, intraokulares Melanom
28. **Corry PM, Spanos WJ, Tilchen EJ, Barlogie B, Barkley HT, Armour EP.** Combined ultrasound and radiation therapy treatment of human superficial tumors. *Radiology* 1982; 145 (1): 165-9  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
29. **Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD.** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. 2000 (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2002.* Oxford: Update Software  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
30. **Daryanani D, Komdeur R, Ter Veen J, Nijhuis PH, Piers DA, Hoekstra HJ.** Continuous leakage measurement during hyperthermic isolated limb perfusion. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (7): 566-72  
**Kommentar:** n=2 Patienten mit Melanomen
31. **Daryanani D, de Vries EG, Guchelaar HJ, van Weerden TW, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated regional perfusion of the limb with carboplatin. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (8): 792-7  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie, Studie zur Pharmakokinetik;
32. **De Wilt JH, Thompson JF.** Is there a role for isolated limb perfusion with tumor necrosis factor in patients with melanoma? *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (2): 119-21  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
33. **Decian F, Mondini G, Demarchi R, Muzio G, Sementa A, Bocchio MM, Spirito C, Simoni G, Civalleri D.** Conventional isolated hyperthermic antitumor perfusion in the treatment of recurrent limb melanoma. *Anticancer Res* 1996; 16 (4A): 2017-24  
**Kommentar:** Fragestellung prospektiv randomisiert bearbeitet in Ghussen et al. 1989 und Koops 1998 (s. ausführliche Einzelauswertungen)
34. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Eds.).** Malignes Melanom der Haut. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie 2002, 3. Aufl. AWMF-Leitlinien Nr. 032/024. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/derm-005.htm>)  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
35. **Di Filippo F, Anza M, Rossi CR, Cavaliere F, Botti C, Lise M, Garinei R, Giannarelli D, Vasselli S, Zupi G, Cavaliere R.** The application of hyperthermia in regional chemotherapy. *Semin Surg Oncol* 1998; 14 (3): 215-23  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

36. **Di Filippo F, Garinei R, Anza M, Cavaliere F, Botti C, Perri P, Di Filippo S.** La perfusione ipertermico-antiblastica nel trattamento del melanoma degli arti nella fase di diffusione loco-regionale. [Anti-blastic hyperthermic perfusion in the treatment of melanoma of the extremities in the loco-regional diffusion phase]. *Tumori* 2003; 89 (4 Suppl): 241-3  
**Kommentar:** Veröffentlichung in italienischer Sprache
37. **Drory VE, Lev D, Groozman GB, Gutmann M, Klausner JM.** Neurotoxicity of isolated limb perfusion with tumor necrosis factor. *J Neurol Sci* 1998; 158 (1): 1-4  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie, Untersuchung zur Neurotoxizität von TNF-alpha
38. **Dummer R, Bösch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G, Fachkommission "Hautkrebs".** Guideline zur Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms. Nationales Krebsbekämpfungsprogramm der Schweizer Krebsliga (SKL) und des Bundesamtes für Gesundheit (BAG). *Schweiz Ärzteztg* 2001; 82 (21): 1080-6  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
39. **Dunlop PR, Hand JW, Dickinson RJ, Field SB.** An assessment of local hyperthermia in clinical practice. *Int J Hyperthermia* 1986; 2 (1): 39-50  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
40. **Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM.** Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4 (7): 429-37  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
41. **Eggermont AM, van Geel AN, De Wilt JH, ten Hagen TL.** The role of isolated limb perfusion for melanoma confined to the extremities. *Surg Clin North Am* 2003; 83 (2): 371-84  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
42. **Eggermont AMM.** Treatment of melanoma in-transit metastases confined to the limb. *Cancer Surv* 1996; 26: 335-49  
**Kommentar:** Review
43. **Eichfeld U, Glaser A, Schneider G, Kraus J, Pauer HJ, Schwarz I.** Die regionale zytostatische Extremitätenperfusion bei Patienten mit malignem Melanom und Weichteilsarkom--therapeutische Anwendungen und Ergebnisse. Regional cytostatic perfusion of the extremities in patients with malignant melanoma and soft tissue sarcoma--therapeutic applications and results. *Zentralbl Chir* 1993; 118 (2): 63-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
44. **Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C.** Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4 (12): 748-59  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt

45. **Engelhardt R, Muller U, Weth-Simon R, Neumann HA, Lohr GW.** Treatment of disseminated malignant melanoma with cisplatin in combination with whole-body hyperthermia and doxorubicin. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (3); 511-5  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
46. **Engin K, Leeper DB, Tupchong L, Waterman FM, Mansfield CM.** Thermoradiation therapy for superficial malignant tumors. *Cancer* 1993; 72 (1): 287-96  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
47. **Eton O, East M, Legha SS, Bedikian A, Buzaid AC, Papadopoulos N, Hodges C, Gianan M, Carrasco CH, Benjamin RS.** Pilot study of intra-arterial cisplatin and intravenous vinblastine and dacarbazine in patients with melanoma in-transit metastases. *Melanoma Res* 1999; 9 (5): 483-9  
**Kommentar:** keine Hyperthermieverfahren, nur intraarterielle Chemotherapie
48. **Falk MH, Issels RD.** Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (1): 1-18  
**Kommentar:** Review
49. **Feldman AL, Alexander HR Jr, Bartlett DL, Fraker DL, Libutti SK.** Management of extremity recurrences after complete responses to isolated limb perfusion in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (6):562-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
50. **Fenn NJ, Horgan K, Johnson RC, Hughes LE, Mansel RE.** A randomized controlled trial of prophylactic isolated cytotoxic perfusion for poor-prognosis primary melanoma of the lower limb. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23 (1): 6-9  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
51. **Fierlbeck G, Breuninger H, Friese S, Garbe C, Kortmann RD, Laniado M, Partsch M, Rohrbach M, Sobotta B, Stroebel W.** Malignes Melanom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Interdisziplinäres Tumorzentrum Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen. 1997. S. 1-29.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
52. **Finnish Medical Society.** Skin Cancer. Finland: Duodemic Medical Publications.2001; 1-9  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
53. **Fletcher WS, Pommier R, Small K.** Results of cisplatin hyperthermic isolation perfusion for stage IIIA and IIIAB extremity melanoma. *Melanoma Res* 1994; 4 (Suppl 1): 17-9  
**Kommentar:** Teilkollektiv von Harijazadeh et al. 1999 (s. hierzu Kurzbewertung)

54. **Fraker DL.** Hyperthermic regional perfusion for melanoma and sarcoma of the limbs. *Curr Probl Surg* 1999; 36 (11): 841-907  
**Kommentar:** ausgeschlossen: Review
55. **Fraker DL, Alexander HR, Andrich M, Rosenberg SA.** Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor, and interferon gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study. *J Clin Oncol* 1996; 14 (2): 479-89  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie, TNF-Dosiseskalationsstudie
56. **Ghussen F, Nagel K, Groth W, Muller JM, Stutzer H.** A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1984; 200 (6): 764-8  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung; siehe auch Ghussen et al. 1989
57. **Ghussen F, Kruger I, Groth W, Stutzer H.** Randomisierte Melanomstudie zur Extremitätenperfusion. Behandlungsergebnisse 2 1/2 Jahre nach vorzeitigem Abbruch. [Randomized melanoma study of perfusion of the extremities. Results of treatment 2 1/2 years after premature discontinuation]. *Chirurg* 1986; 57 (10): 619-23  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung Ghussen et al. 1989, gleiches Patientenkollektiv
58. **Ghussen F, Kruger I, Groth W, Stutzer H.** The role of regional hyperthermic cytostatic perfusion in the treatment of extremity melanoma. *Cancer* 1988; 61 (4): 654-9  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung Ghussen et al. 1989, gleiches Patientenkollektiv
59. **Ghussen F, Kruger I, Smalley RV, Groth W.** Hyperthermic perfusion with chemotherapy for melanoma of the extremities. *World J Surg* 1989; 13 (5): 598-602  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
60. **Ghussen F.** Regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma: Results of a prospective study. *Tumor Diagn Ther* 1985; 6 (2): 74-8  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung Ghussen et al. 1989, gleiches Patientenkollektiv
61. **Glanz K, Saraiya M, Wechsler H.** Guidelines for school programs to prevent skin cancer. *MMWR Recomm Rep* 2002 Apr 26;51(RR-4):1-18.  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
62. **Guadagni S, Santinami M, Patuzzo R, Pilati PL, Miotto D, Deraco M, Rossi CR, Fiorentini G, Di Filippo F, Valenti M, Amicucci G.** Hypoxic pelvic and limb perfusion with melphalan and mitomycin C for recurrent

- limb melanoma: a pilot study. *Melanoma Res* 2003; 13 (1): 51-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
63. **Hafström L, Rudenstam CM, Blomquist E, Ingvar C, Jonsson PE, Lagerlof B, Lindholm C, Ringborg U, Westman G, Ostrup L.** Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group. [see comments.]. *J Clin Oncol* 1991; 9 (12): 2091-4  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
64. **Hajarizadeh H, Mueller CR, Woltering EA, Small K, Fletcher WS.** Phase I-II trial of hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in the treatment of high risk malignant melanoma of the extremities. *Melanoma Res* 1991; 1 (1): 55-61  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
65. **Hand JW, Lagendijk JJ, Bach AJ, Bolomey JC.** Quality assurance guidelines for ESHO protocols. *Int J Hyperthermia* 1989; 5 (4): 421-8  
**Kommentar:** Leitlinie als Hintergrundinformation
66. **Harari PM, Hynynen KH, Roemer RB, Anhalt DP, Shimm DS, Stea B, Cassidy JR.** Development of scanned focussed ultrasound hyperthermia: clinical response evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (3): 831-40  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie, Melanome nicht getrennt ausgewertet
67. **Harvey I.** Prevention of skin cancer: a review of available strategies. Bristol: Department of Social Medicine, Health Care Evaluation Unit. 1995  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
68. **Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Additiver Einsatz der Hyperthermie. Wärme macht Krebstherapie wirksamer. [Addition of hyperthermia. Heat potentiates cancer therapy]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143 (25): 28-32  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
69. **Hill S, Thomas JM.** Low-dose tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. Results from a pilot study performed in the United Kingdom. *Melanoma Res* 1994; 4 (Suppl 1): 31-4  
**Kommentar:** n=4 Patienten mit Melanomen
70. **Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, de Vries LG, van Weerden TW, Oldhoff J.** Toxicity of hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin for recurrent melanoma of the lower extremity after previous perfusion treatment. *Cancer* 1993; 72 (4): 1224-9  
**Kommentar:** Fallserie zur Reperfusion mit n=7 Patienten, keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie

71. **Hohenberger P, Haier J, Kettelhack C, Schulze G, Schlag PM.** Erfassung regionaler und systemischer Toxizität der isolierten, hyperthermen Extremitätenperfusion mit Tumor-Nekrose-Faktor alpha und Melphalan. [Assessment of regional and systemic toxicity of isolated hyperthermic extremity perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan]. *Chirurg* 1997; 68 (9): 914-20  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
72. **Hohenberger P, Hohenberger W.** Extremitätenperfusion beim Weichgewebssarkom und malignen Melanom. In: **Kompendium Internistische Onkologie**, Kapitel 34.102. S. 1-11.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
73. **Hohenberger P, Haier J, Schlag PM.** Rhabdomyolysis and renal function impairment after isolated limb perfusion - Comparison between the effects of perfusion with rhTNF(diameter) and a 'triple-drug' regimen. *Eur J Cancer* 1997; 33 (4): 596-601  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
74. **Hohenberger P, Latz E, Kettelhack C, Rezaei AH, Schumann R, Schlag PM.** Pentoxifyllin attenuates the systemic inflammatory response induced during isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (5): 562-8  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, Grundlagenforschung
75. **Huber R, Kruger I, Kuper K, Huber PM, Pichlmaier H.** Isolated hyperthermic perfusion with mitoxantrone or melphalan in malignant melanoma of the limb. *Am J Surg* 1995; 170 (4): 345-52  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
76. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinien zur Durchführung einer lokalregionalen Hyperthermie, Hintergrundinformation
77. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Ganzkörper-Hyperthermie (>41° C) bei Erwachsenen. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinien zur Durchführung einer Ganzkörper-Hyperthermie, Hintergrundinformation
78. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Malignes Melanom. Juli 1997, 2. Auflage in Arbeit. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html>  
**Kommentar:** s. Fierlbeck et al. 1997
79. **Issels RD.** Hyperthermia combined with chemotherapy - Biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie* 1999; 22:

374-81

**Kommentar:** Leitlinie

80. **Kapteijn BA, Klaase JM, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB.** Results of regional isolated perfusion for locally inoperable melanoma of the limbs. *Melanoma Res* 1994; 4 (2): 135-8  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie bei 4 verschiedenen Therapieregimen
81. **Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL.** Tourniquet infusion chemotherapy for extremity in-transit lesions in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4 (6): 506-10  
**Kommentar:** kein Hyperthermieverfahren, nur intraarterielle Chemotherapie
82. **Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C.** Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie: Malignes Melanom. 1998. S. 1-19. [http://www.ado-homepage.de/Leitlinie\\_ADO\\_Melanom\\_1998.pdf](http://www.ado-homepage.de/Leitlinie_ADO_Melanom_1998.pdf), Zugriff im Mai 2004  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
83. **Kettelhack C, Hohenberger P, Schlag PM.** Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion beim malignen Melanom mit Melphalan und Tumornekrosefaktor. [Isolated hyperthermic limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor in malignant melanoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122 (7): 177-81  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
84. **Kettelhack C, Kraus T, Hupp T, Manner M, Schlag P.** Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16 (4): 370-5  
**Kommentar:** Fragestellung prospektiv randomisiert bearbeitet in Ghussen et al. 1989 (s. hierzu ausführliche Einzelauswertung)
85. **Kettelhack C, Schlag PM.** Die isolierte Extremitätenperfusion beim malignen Melanom. Leitlinie Tumorzentrum Berlin, S. 1-18.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
86. **Kim JH, Hahn EW, Ahmed SA.** Combination hyperthermia and radiation therapy for malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50 (3): 478-82  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
87. **Klaase JM, Kroon BB, Eggermont AM, van Geel AN, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Lienard D, Lejeune FJ, Berkel R, Franklin HR.** A retrospective comparative study evaluating the results of mild hyperthermic versus controlled normothermic perfusion for recurrent melanoma of the extremities. *Eur J Cancer* 1995; 31A (1):58-63  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
88. **Klaase JM, Kroon BBR, van Geel AN, Eggermont AMM, Franklin HR, Hart AAM.** Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-

free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional isolated perfusion with melphalan. *Surgery* 1994; 115 (1): 39-45

**Kommentar:** Teilkollektiv von Vrouwenraets et al. 1999 (s. hierzu Kurzbewertung)

89. **Klop WM, Vrouwenraets BC, van Geel BN, Eggermont AM, Klaase JM, Nieweg OE, Kroon BB.** Repeat isolated limb perfusion with melphalan for recurrent melanoma of the limbs. *J Am Coll Surg* 1996; 182 (6): 467-72

**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie

90. **Koops HS, Vaglini M, Suciu S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, Eggermont AM, Di Filippo F, Kremenz ET, Ruiter D, Lejeune FJ.** Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998; 16 (9): 2906-12

**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung

91. **Kortmann RD, Hehr T, Bamberg M.** Standards in der Melanomtherapie - Strahlentherapie. [Standards in melanoma treatment - Radiotherapy]. *Onkologie* 2004; 10 (Suppl): S55-7

**Kommentar:** Hintergrundinformation

92. **Kremenz ET, Carter RD, Sutherland CM, Muchmore JH, Ryan RF, Creech Jr O, Fletcher WS, Polk Jr HC, Wanebo HJ, Aust JB.** Regional chemotherapy for melanoma: A 35-year experience. *Ann Surg* 1994; 220 (4): 520-35

**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung von Kremenz et al. 1996, dort neuere Daten

93. **Kremenz ET.** Effective therapy: repeat limb perfusion for recurrent melanoma. *J Am Coll Surg* 1996;182 (6): 547-8

**Kommentar:** Editorial zu Publikation von Klop et al. 1996

94. **Kremenz ET, Sutherland CM, Muchmore JH.** Isolated hyperthermia chemotherapy perfusion for limb melanoma. *Surg Clin N Am* 1996; 76 (6): 1313-30

**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung

95. **Krige JE, King HS, Strover RM.** Prophylactic hyperthermic limb perfusion in stage I melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14 (4): 321-6

**Kommentar:** Fragestellung besser bearbeitet in Koops et al. 1998

96. **Kroon BB, Bergman W, Coebergh JW, Ruiter DJ.** Consensus on the management of malignant melanoma of the skin in The Netherlands.



- Dutch Melanoma Working Party. Melanoma Res 1999; 9 (3): 207-12  
**Kommentar:** Konsensusreport aus den Niederlanden
97. **Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.** Conceptrichtlijn melanoom van de huid. Versie 25 maart 2004. Utrecht: CBO. 2004  
**Kommentar:** Hintergrund (Leitlinienentwurf)
98. **Lagendijk JJW, van Rhoon GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, van Dijk JD, van der Zee J, Van Heek-Romanowski R, Rahman SA, Gromoll C.** ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. Int J Hyperthermia 1998; 14 (2): 125-33  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Qualitätssicherungsleitlinie bei regionaler Hyperthermie
99. **Lejeune F, Lienard D, Eggermont A, Schraffordt Koops H, Rosenkaimer F, Gerain J, Klaase J, Kroon B, Vanderveken J, Schmitz P.** Administration of high-dose tumor necrosis factor alpha by isolation perfusion of the limbs. Rationale and results. J Infus Chemother 1995; 5 (2): 73-81  
**Kommentar:** narrativer Review ohne eigene Daten
100. **Lens MB, Dawes M.** Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet Oncol 2003; 4 (6): 359-64  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
101. **Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ .** High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. J Clin Oncol 1992; 10 (1): 52-60  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
102. **Lienard D, Lejeune FJ, Ewalenko P.** In transit metastases of malignant melanoma treated by high dose rTNF alpha in combination with interferon-gamma and melphalan in isolation perfusion. World J Surg 1992; 16 (2): 234-40  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung Lienard et al. 1992, hier nur Daten von Teilkollektiv
103. **Lienard D, Eggermont AM, Koops HS, Kroon B, Towse G, Hiemstra S, Schmitz P, Clarke J, Steinmann G, Rosenkaimer F, Lejeune FJ.** Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. Melanoma Res 1999; 9 (5): 491-502  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
104. **Lingam MK, Byrne DS, Aitchison T, MacKie RM, McKay AJ.** A single centre's 10 year experience with isolated limb perfusion in the treatment of Recurrent malignant melanoma of the limb. Eur J Cancer 1996; 32

(10): 1668-73

**Kommentar:** s. Kurzbewertung

105. **Lingam MK, McKay AJ, MacKie RM, Aitchison T.** Single-centre prospective study of isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of subungual malignant melanoma. *Br J Surg* 1995; 82 (10): 1343-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
106. **Luk KH, Francis ME, Perez CA, Johnson RJ.** Radiation therapy and hyperthermia in the treatment of superficial lesions: preliminary analysis: treatment efficacy, and reaction of skin, tissues subcutaneous. *Am J Clin Oncol* 1983; 6 (4): 399-406  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
107. **Manning MR, Cetas TC, Miller RC, Oleson JR, Connor WG, Gerner EW.** Clinical hyperthermia: results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. *Cancer* 1982; 49 (2): 205-16  
**Kommentar:** bei 8 Patienten mit Melanomen 3 verschiedene Protokolle angewandt
108. **Manning MR, Cetas TC, Gerner EW.** Interstitial thermoradiotherapy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 61: 357-60  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
109. **Medical Services Advisory Committee.** M-VAX(TM) - a treatment for patients with advanced stage III melanoma. Canberra: MSAC. 2002  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
110. **Meyer T, Gohl J, Haas C, Hohenberger W.** Hyperthermic isolated limb perfusion - 23 years' experience and improvement of results by modification of technique. *Onkologie* 1998; 21 (3): 198-202  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
111. **Monson JR, Donohue JH.** Long-term results of a randomized trial of hyperthermic limb perfusion (HLP) with chemotherapy for extremity melanoma. *World J Surg* 1990; 14 (6): 845-6  
**Kommentar:** Diskussionsbeitrag
112. **Münch F, Reuther T, Weyand M, Göhl J, Meyer T.** Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion: Indikation, Technik, Ablauf und Ergebnisse. [Hyperthermic isolated limb perfusion: Indication, techniques, course and results]. *Kardiotechnik* 2003; 12 (1): 18-21  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
113. **Nakayama J, Takeuchi M, Mayumi H, Nagae S, Matsuda K, Yasui H, Takahashi S, Hori Y.** Hyperthermic isolated limb perfusion with intra-arterial administration of carboplatin and/or interferon-beta for the treatment of malignant melanoma of the leg. *J Dermatol* 1994; 21 (11): 915-22

**Kommentar:** bei 8 Patienten mit Melanomen 3 verschiedene Protokolle angewandt

114. **National Cancer Institute.** Melanoma (PDQ®): Treatment. Last modified 9. April 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/melanoma/healthprofessional/>  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
115. **National Cancer Institute.** Phase I/II/III Hyperthermia with radiotherapy in the Treatment of Metastatic of Recurrent Malignancy Involving Skin, Mucosa, Subcutaneous Tissues, or Superficial Lymph Nodes (Summary Last Modified 12/87).  
<http://www.nci.nih.gov/s/psrv.aspx?cid=23105&protocolsearchid=882699>  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
116. **National Health and Medical Research Council.** Clinical practice guidelines. The management of cutaneous melanoma. Canberra: NHMRC. 1999  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
117. **National Horizon Scanning Centre.** Oblimersen for advanced malignant melanoma and refractory chronic lymphocytic leukemia - horizon scanning review. January 2003. Birmingham: NHSC. 2003  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
118. **National Horizon Scanning Centre.** Oncophage for renal cell carcinoma and malignant melanoma - horizon scanning review. January 2003. Birmingham: NHSC. 2003  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
119. **National Institute for Clinical Excellence.** Guidance on cancer services: Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma (Final scope). London: NICE. 2004  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
120. **New Zealand Guidelines Group.** New Zealand guidelines on the general management of malignant melanoma (2004). Discussion document for those caring for patients with melanoma. Wellington: NZGG. 2004  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
121. **Noorda EM, Takkenberg B, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AM, Hart GA, Kroon BB.** Isolated limb perfusion prolongs the limb recurrence-free interval after several episodes of excisional surgery for locoregional recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (5): 491-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
122. **Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, Klaase JM, van der ZJ, Kroon BB.** Long-term results of a double perfusion schedule using high

- dose hyperthermia and melphalan sequentially in extensive melanoma of the lower limb. *Melanoma Res* 2003; 13 (4): 395-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
123. **Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB.** Prognostic factors for survival after isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29 (10): 916-21  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
124. **Olieman AF, Schraffordt Koops H, Geertzen JH, Kingma H, Hoekstra HJ, Oldhoff J.** Functional morbidity of hyperthermic isolated regional perfusion of the extremities. *Ann Surg Oncol* 1994; 1 (5): 382-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
125. **Olieman AF, Lienard D, Eggermont AM, Kroon BB, Lejeune FJ, Hoekstra HJ, Koops HS.** Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. *Arch Surg* 1999; 134 (3): 303-7  
**Kommentar:** andere Indikation, andere maligne Hauttumore
126. **Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM.** Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 1996; 12 (1): 3-20  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
127. **Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM.** Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. *Lancet* 1995; 345 (8949): 540-3  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung Overgaard et al. 1996 (identisches Studienkollektiv)
128. **Overgaard J.** The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12 (6): 867-72  
**Kommentar:** radiobiologische Studie, kein Hyperthermieverfahren
129. **Pace M, Galli A, Bellacci A.** Local and systemic toxicity in 'borderline true' hyperthermic isolated perfusion for lower limb melanoma. *Melanoma Res* 1995; 5 (5): 371-6  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
130. **Pace M.** Optimization of the vascular isolation in isolated regional perfusion of the limbs. *Reg Cancer Treat* 1990; 3 (2): 90-7  
**Kommentar:** kein Hyperthermieverfahren, Hintergrundinformation zur chirurgischen Technik

131. **Papa MZ, Klein E, Karni T, Koller M, Davidson B, Azizi E, Ben-Ari G.** Regional hyperthermic perfusion with cisplatin following surgery for malignant melanoma of the extremities. *Am J Surg* 1996; 171 (4): 416-20  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
132. **Rau B, Benhidjeb T, Wust P, Schlag PM.** Stellenwert der Hyperthermie für die chirurgische Onkologie. [Hyperthermia in surgical oncology]. *Viszeralchirurgie* 2002; 37 (6): 379-84  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
133. **Reintgen DS, Cruse CW, Wells KE, Saba HI, Slingluff CL, Jr.** Isolated limb perfusion for recurrent melanoma of the extremity. *Ann Plast Surg* 1992; 28 (1): 50-4  
**Kommentar:** besser bearbeitet von Koops et al. 1998 (s. hierzu ausführliche Einzelauswertung)
134. **Richtig E, Hoff M, Rehak P, Kapp K, Hofman-Wellenhof R, Zalaudek I, Poschauko J, Uggowitz M, Kohek P, Smolle J.** Efficacy of superficial and deep regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy and radiotherapy in metastatic melanoma. *JDDG - J Germ Soc Dermatol* 2003; 1 (8): 635-42  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
135. **Robins HI, Rushing D, Kutz M, Tutsch KD, Tiggelaar CL, Paul D, Spriggs D, Kraemer C, Gillis W, Feierabend C, Arzoomanian RZ, Longo W, Alberti D, D'Oleire F, Qu RP, Wilding G, Stewart JA.** Phase I clinical trial of melphalan and 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 158-64  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
136. **Robins HI, Cohen JD, Schmitt CL, Tutsch KD, Feierabend C, Arzoomanian RZ, Alberti D, D'Oleire F, Longo W, Heiss C.** Phase I clinical trial of carboplatin and 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11 (9): 1787-94  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
137. **Romanova D, Netrova J, Bozek P, Ovesna Z, Kroupa K, Valovicova E, Vachalkova A.** Rapid HPLC analysis of melphalan applied to hyperthermic isolation limb perfusion. *Neoplasma* 2003; 50 (2): 120-4  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, Grundlagenforschung
138. **Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Lise M.** Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (2): 173-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
139. **Rossi CR, Lejeune FJ, Pontes L, Foletto M, De Salvo GL, Pilati PL, Mocellin S, Ribeiro M, Lopes M, Lise M.** Phase I-II study on isolation antitumor perfusion after dacarbazine chemosensitization

- for advanced melanoma of the extremities. *Melanoma Res* 2003; 13 (3): 293-7  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt, keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
140. **Santinami M.** Isolated perfusion for stage IIIa-IIIab melanoma: TNF +L-PAM and L-PAM + hyperthermia. *Eur J Cancer* 1995; 31 (Suppl.5): 47 Abs.216  
**Kommentar:** Abstract ohne Folgepublikation
141. **Sapozink MD, Corry PM, Kapp DS, Myerson RJ, Dewhirst MW, Emami B, Herman T, Prionas S, Ryan T, Samulski T.** RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deep-seated malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (5): 1109-15  
**Kommentar:** Qualitätsguidelines
142. **Saraiya M, Glanz K, Briss P, Nichols P, White C, Das D.** Preventing skin cancer: findings of the Task Force on Community Preventive Services On reducing Exposure to Ultraviolet Light. *MMWR Recomm Rep* 2003 Oct 17;52(RR-15):1-12.  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
143. **Schaadt J, Crowley R, Miller D, Kavanah M.** Isolated limb perfusion: a literature review. *J Extra Corpor Technol* 2002; 34 (2): 130-43  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
144. **Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD.** Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkörperhyperthermie. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. *Radiologe* 2004; 44 (4): 301-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
145. **Schmidt M, Hölzel D.** Klinisch-epidemiologische Daten zum malignen Melanom aus dem Bereich des Tumorzentrums München. München: *Manual Maligne Melanome.2000*, S.2-182  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
146. **Schmidt O, Meyer T, Göhl J, Hohenberger W.** Metastasen Chirurgie beim malignen Melanom der Haut. [Metastasis surgery in malignant melanoma of the skin]. *Chir Prax* 2003; 61 (1): 47-54  
**Kommentar:** Narrativer Review
147. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN.2003  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
148. **Seegenschmiedt MH.** Randomisierte multizentrische ESHO-Studie: Hyperthermie verbessert Ergebnis beim rezidierten und metastasierten malignen Melanom. [Randomized multicenter ESHO-study: Hyperthermia improves results in recurrent and metastatic malignant melanoma]. *Strahlenther Onkol* 1996; 172 (5): 276-8

- Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung Overgaard et al. 1996 (gleiches Kollektiv)
149. **Shepherd J, Milne R.** The use of interferon alfa in the treatment of metastatic cutaneous melanoma. Southampton: WIHRD. 1999  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
150. **Skene AI, Bulman AS, Williams TR, Thomas JM, Westbury G.** Hyperthermic isolated perfusion with melphalan in the treatment of advanced malignant melanoma of the lower limb. Br J Surg 1990; 77 (7): 765-7  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
151. **Sleijfer S, van Ginkel RJ, van der Mark TW, Hoekstra HJ, Zwaveling JH, Schraffordt KH, Mulder NH.** Effects of hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan on pulmonary function assessments. J Immunother 1997; 20 (3): 202-7  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
152. **Spanknebel K, Temple L, Hiotis S, Yeh A, Coit DG.** Randomized clinical trials in melanoma. Surg Oncol Clin N Am 2002; 11 (1): 23-52  
**Kommentar:** Review
153. **Storm FK, Silberman AW, Ramming KR, Kaiser LR, Harrison WH, Elliott RS, Haskell CM, Sarna G, Morton DL.** Clinical thermochemotherapy. A controlled trial in advanced cancer patients. Cancer 1984; 53 (4): 863-8  
**Kommentar:** n=4 Patienten mit Hyperthermie behandelt
154. **Storm FK, Morton DL.** Value of therapeutic hyperthermic limb perfusion in advanced recurrent melanoma of the lower extremity. Am J Surg 1985; 150 (1): 32-5  
**Kommentar:** besser bearbeitet von Ghussen et al. 1989 (s. hierzu ausführliche Einzelauswertung)
155. **Sutherland CM, Kremenz ET, Carter RD, Muchmore JH.** Randomized trials of heated perfusion of extremity melanoma. Cancer Treat Res 1988; 43: 173-6  
**Kommentar:** Werkstattbericht zur EORTC-WHO-SWOG- Studie zu Konzept und Initiation
156. **Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.** Fotodynamisk behandling vid hudcancer. [Photodynamic treatment of skin cancer]. Stockholm: SBU. 2001  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
157. **Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.** Tumor vaccination. Findings by SBU Alert. Stockholm: SBU. 2003  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt

158. **Taber SW, Polk HC Jr.** Mortality, major amputation rates, and leukopenia after isolated limb perfusion with phenylalanine mustard for the treatment of melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 1997; 4 (5): 440-5  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
159. **Thom AK, Alexander HR, Andrich MP, Barker WC, Rosenberg SA, Fraker DL.** Cytokine levels and systemic toxicity in patients undergoing isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor, interferon gamma, and melphalan. *J Clin Oncol* 1995; 13 (1): 264-73  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, Grundlagenforschung
160. **Thompson JF, Good PD, Kam PCA.** Hyperthermic isolated limb perfusion in the treatment of melanoma: Technical aspects. *Reg Cancer Treat* 1994; 7 (3-4): 147-54  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Technik der isolierten Extremitätenperfusion
161. **Thompson JF, Gianoutsos MP.** Isolated limb perfusion for melanoma: effectiveness and toxicity of cisplatin compared with that of melphalan and other drugs. *World J Surg* 1992; 16 (2): 227-33  
**Kommentar:** Studie von Design ungeeignet, Überlegenheit von Cisplatin gegenüber Melphalan zu demonstrieren
162. **Thompson JF, Eksborg S, Kam PC, Ingvar C, Yau DF, Lai DT, Ramzan I.** Determinants of acute regional toxicity following isolated limb perfusion for melanoma. *Melanoma Res* 1996; 6 (3): 267-71  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
163. **Thompson JF, Lai DT, Ingvar C, Kam PC.** Maximizing efficacy and minimizing toxicity in isolated limb perfusion for melanoma. *Melanoma Res* 1994; 4 (Suppl 1): 45-50  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
164. **U.S.Preventive Services Task Force.** Counseling to prevent skin cancer: recommendations and rationale of the U.S. Preventive Services Task Force. *MMWR Recomm Rep* 2003 Oct 17;52(RR-15):13-7.  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
165. **UKCCCR National Register of Clinical Trials.** A Collaborative Study to Evaluate the Effect of Adjuvant Hyperthermic Perfusion with Melphalan in Clinical Stage I Melanoma as Assessed by Loco-Regional Recurrence and Survival. *Trial Report* 1987. S 1-2.  
[http://212.219.75.228/scripts/ukccr\\_test/ibmhbj/bin/IdenDetail.exe?ME01:0:user:guest](http://212.219.75.228/scripts/ukccr_test/ibmhbj/bin/IdenDetail.exe?ME01:0:user:guest)  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
166. **Vaglini M, Belli F, Ammatuna M, Inglese MG, Manzi R, Prada A, Persiani L, Santinami M, Santoro N, Cascinelli N.** Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high-dose



- alpha-tumor necrosis factor, gamma-interferon, and melphalan. *Cancer* 1994; 73 (2): 483-92  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
167. **Vaglini M, Belli F, Marolda R, Prada A, Santinami M, Cascinelli N.** Hyperthermic antitlastic perfusion with DTIC in stage IIIA-IIIAB melanoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13 (2): 127-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
168. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1173-84  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
169. **van der Zee J, Kroon BB, Nieweg OE, van de Merwe SA, Kampinga HH.** Rationale for different approaches to combined melphalan and hyperthermia in regional isolated perfusion. *Eur J Cancer* 1997; 33 (10): 1546-50  
**Kommentar:** Review
170. **van Ginkel RJ, Limburg PC, Piers DA, Koops HS, Hoekstra HJ.** Value of continuous leakage monitoring with radioactive iodine-131-labeled human serum albumin during hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4): 355-63  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
171. **Vertrees RA, Leeth A, Girouard M, Roach JD, Zwischenberger JB.** Whole-body hyperthermia: a review of theory, design and application. *Perfusion* 2002; 17 (4): 279-90  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
172. **Vrouenraets BC, Klaase JM, van Geel AN, Eggermont AMM, van der Zee J.** Regional isolated limb perfusion in patients with malignant melanoma. *Onkologie* 1993; 16 (3): 163-9  
**Kommentar:** Review
173. **Vrouenraets BC, Eggermont AMM, Hart AAM, Klaase JM, van Geel AN, Nieweg OE, Kroon BBR.** Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor-(alpha) versus toxicity after melphalan alone. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27 (4): 390-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
174. **Vrouenraets BC, Hart GA, Eggermont AM, Klaase JM, van Geel BN, Nieweg OE, Kroon BB.** Relation between limb toxicity and treatment outcomes after isolated limb perfusion for recurrent melanoma. *J Am Coll Surg* 1999; 188 (5): 522-30  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
175. **Vrouenraets BC, in't Veld GJ, Nieweg OE, van Slooten GW, van Dongen JA, Kroon BB.** Long-term functional morbidity after mild hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan. *Eur J Surg Oncol*

1999; 25 (5): 503-8

**Kommentar:** s. Kurzbewertung

176. **Wurl P, Eichfeld U, Pauer HD, Glaser A, Rose U, Dralle H** . Technique and results of regional hyperthermic cytostatic arm perfusion for malignant melanoma. Surg Today 1997; 27 (8): 719-25

**Kommentar:** vorwiegend operativ technische Aspekte bearbeitet

177. **Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM**. Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol 2002; 3 (8): 487-97

**Kommentar:** Review

### 10.21.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei malignen Melanom (ohne Uveamelanom)

<b>Quelle</b>	<b>Fenn NJ, Horgan K, Johnson RC, Hughes LE, Mansel RE.</b> A randomized controlled trial of prophylactic isolated cytotoxic perfusion for poor-prognosis primary melanoma of the lower limb. Eur J Surg Oncol. 1997 Feb;23(1):6-9.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<b>Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</b>
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	<b>I: Evidenz aus einer randomisierten, kontrollierten Studie</b>
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Stellenwert der prophylaktischen isolierten Extremitätenperfusion für primäre Melanome der unteren Extremität mit schlechter Prognose
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	33 Patienten von 1987 bis 1992, ursprünglich multizentrischer MRC-Trial, wegen mangelnder Rekrutierung dann als monozentrische Studie des University Department of Surgery, University of Wales College of Medicine, Health Park, Cardiff, UK weitergeführt. 2 Patienten verweigerten die Behandlung, 1 Patient entwickelte zwischen OP und Perfusion Metastasen. Damit 30 Patienten auswertbar. Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärtumor untere Extremität (exklusive Zehen) Stadium I</li> <li>• Keine Satellitenknoten</li> <li>• Breslow-Dicke <math>\geq</math> 1,7 mm</li> <li>• Alter &lt; 70 Jahre</li> <li>• Guter Allgemeinzustand</li> <li>• Keine andere Tumorerkrankung in der Anamnese</li> <li>• Keine Zeichen der peripheren Gefäßerkrankung</li> </ul> Trotz der kleinen Zahl gelungene Randomisierung nach Geschlecht, Alter, Lokalisation und Breslow-Dicke, relevante Differenz bei der Histologie (SSM vs. Nodulär)
<b>Prüfintervention</b>	Tumorexzision mit Sicherheitsabstand 3cm, ggf. Reexzision. Isolierte Extremitäten-Perfusion innerhalb von 4 Wochen nach OP. ILP-Charakteristika: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melphalan 2 mg/kg KG</li> <li>• Dosierung fraktioniert zum Zeitpunkt 0, 15, 30 Minuten</li> <li>• Perfusatemperatur 40 °C</li> <li>• Erste Dosis bei Beginn (37 °C)</li> <li>• Dauer 1 Stunde</li> </ul>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Tumorexzision mit Sicherheitsabstand 3cm, ggf. Reexzision.

<b>Prüfplan</b>	Prospektive kontrollierte randomisierte multizentrische MRC-Studie, wegen mangelnder Rekrutierung monozentrisch weitergeführt. Randomisation mittels versiegelter Umschläge, initial durch das MRC, später durch die British Association of Surgical Oncology
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Enrollment 1987 – 1992, follow-up 63 Monate (16 – 108) im Kontrollarm und 80 (37 – 113) im Verum-Arm
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Überleben mittels Kaplan-Meier-Kurven, Vergleich mittels Fishers' exact test.
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<b>Krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben:</b> Mit ILP ca. 87%, ohne ILP ca. 33%, Differenz signifikant (p=0,003) <b>5-Jahres-Gesamtüberleben:</b> Mit ILP ca. 83%, ohne ILP ca. 60%, Differenz signifikant (p=0,04)
<b>Fazit der Autoren</b>	Die Daten unterstützen die Anwendung der adjuvanten isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion bei Hochrisiko-Melanomen der unteren Extremität
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Obwohl ursprünglich sehr gut angelegt, ist diese ambitionierte Studie mit einem Recruitment von 6 Patienten pro Jahr gescheitert. Im Hinblick auf den ursprünglich multizentrischen Ansatz ist das Fehlen von Angaben zur Fallzahlplanung und den ihr zugrunde liegenden Annahmen kritisch zu bewerten. Die Ergebnisse sind angesichts der Größe der Kollektive nur sehr vorsichtig zu interpretieren. Sie sind im Widerspruch zu Koops, allerdings in Übereinstimmung mit Ghussen 1989. Diese Studie ist daher – auch im Kontext der anderen randomisierten Studien – als Wirksamkeitsbeleg nicht geeignet

<b>Quelle</b>	<b>Ghussen F, Nagel K, Groth W, Muller JM, Stutzer H.</b> A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. Ann Surg. 1984 Dec;200(6):764-8.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<b>Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</b>
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	<b>I: Evidenz aus einer randomisierten, kontrollierten Studie</b>
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Evaluation der Wirksamkeit einer zusätzlichen postoperativen regionalen zytostatischen Perfusion der Extremitäten bei Patienten mit malignem Melanom
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operabilität</li> <li>• Keine arterielle Obstruktion</li> <li>• Keine vorangegangene Lymphadenektomie</li> <li>• Alter &lt; 70 Jahre</li> <li>• Kein Hinweis auf Fernmetastasierung</li> <li>• Primärtumor in den distalen zwei Dritteln der Extremität</li> <li>• Tumordicke &gt; 1,5 mm / Clark-Level &gt; III</li> <li>• Histologie im Referenzlabor (Pathologie, Uniklinik Köln) bestätigt</li> <li>• Einwilligung des Patienten</li> </ul> <p>Im Zeitraum 1.10.1980 bis März 1983 wurden 115 Patienten eingeschlossen, von denen 107 auswertbar waren. 8 Patienten wurden postoperativ ausgeschlossen, da sie den Einschlusskriterien nicht genügten.</p>

<b>Prüfintervention</b>	Weite Resektion und regionale Lymphknotendisektion, gefolgt von hyperthermer isolierter Extremitätenperfusion mit Melphalan ILP-Technik: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heparinisiertes Vollblut</li> <li>• Fluß 250 – 400 ml/min obere Extremität (OE), 350 – 600 ml/min untere Extremität (UE)</li> <li>• Perfusat-Temperatur 42,5 °C</li> <li>• Extremitätentemperatur 42 °C, invasives Monitoring</li> <li>• Melphalandozis 1,0 mg / kg KG (OE), 1,5 mg / kg KG (UE)</li> <li>• Keine Bolusgabe, sondern 4 Fraktionen zum Zeitpunkt 0, 15, 30 und 45 Minuten</li> <li>• Dauer 1 Stunde</li> <li>• Leckmessung mittels Indikatorverdünnungsmethode (Evans-Blau)</li> </ul>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Weite Resektion und regionale Lymphknotendisektion, keine Extremitätenperfusion
<b>Prüfplan</b>	Prospektive randomisierte kontrollierte Interventionsstudie. Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Verum-Gruppe 25 % Bei einem erlaubten Fehler 1. Art von 5 % und Fehler 2. Art von 10 % ergab sich bei einseitigem Test eine notwendige Patientenzahl von 67 pro Behandlungsgruppe. Zwischenauswertungen nach 50 % und 75 % der angestrebten Patienten, angegebenes Alpha für diese Zwischenauswertungen 0,005 bzw. 0,0001 Keine Angaben zu Art und Ablauf der Randomisation und des Concealment
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer 10/1980 – 3/1983. Follow up im Mittel 550 Tage.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Primäres Zielkriterium war krankheitsfreies Überleben. Retrospektive (i.e., ungeplante) Subgruppenanalyse nach Tumordicke (1,5-3,0 mm vs. > 3,0 mm)
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Überlebensdaten nach Kaplan-Meier, Survival-Raten nonparametrisch nach Mantel berechnet.
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	Randomisation erfolgreich, keine Differenz der relevanten klinischen Parameter Alter, Geschlecht, Lokalisation, Breslow-Dicke oder MD-Anderson-Stadium. Daten können nur aus Kaplan-Meier-Plot abgeleitet werden, keine zahlenmäßige Darstellung. <b>2-Jahre-krankheitsfreies Überleben (jeweils Perfusion / keine Perfusion)</b> Gesamtkollektiv: 92 % vs. 58 %, p = 0,0001 Die Studie wurde nach Erreichen der Abbruchkriterien nach einer geplanten Zwischenauswertung wegen klarer Überlegenheit des Verum-Arms abgebrochen.
<b>Fazit der Autoren</b>	Die Ergebnisse zeigen den Benefit der zusätzlichen hyperthermen zytostatischen Perfusion, die Patienten werden aber weiter nachbeobachtet
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	siehe Bewertung der abschließenden Publikation Ghussen et al.1989

<b>Quelle</b>	<b>Ghussen F, Kruger I, Smalley RV, Groth W.</b> Hyperthermic perfusion with chemotherapy for melanoma of the extremities. World J Surg. 1989 Sep-Oct;13(5):598-602.
---------------	--

<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<b>Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</b>
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	<b>I: Evidenz aus einer randomisierten, kontrollierten Studie</b>
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Evaluation der Wirksamkeit einer zusätzlichen postoperativen regionalen zytostatischen Perfusion der Extremitäten bei Patienten mit malignem Melanom
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operabilität</li> <li>• Keine arterielle Obstruktion</li> <li>• Keine vorangegangene Lymphadenektomie</li> <li>• Alter &lt; 70 Jahre</li> <li>• Kein Hinweis auf Fernmetastasierung</li> <li>• Primärtumor in den distalen zwei Dritteln der Extremität</li> <li>• Tumordicke &gt; 1,5 mm / Clark-Level &gt; III</li> <li>• Histologie im Referenzlabor (Pathologie, Uniklinik Köln) bestätigt</li> <li>• Einwilligung des Patienten</li> </ul> <p>Im Zeitraum 1.10.1980 bis März 1983 wurden 115 Patienten eingeschlossen, von denen 107 auswertbar waren. 8 Patienten wurden postoperativ ausgeschlossen, da sie den Einschlusskriterien nicht genügten.</p> <p><b>Stadienverteilung:</b> I: n = 37, II: n = 37, III n = 33, davon IIIA 4, IIIB 9, IIIC 20 (Anmerkung: nach dem Text der Publikation ergibt sich, dass das Stadium IIIC mit dem sonst gebräuchlichen Stadium III AB nach MD-Anderson identisch ist)</p>
<b>Prüfintervention</b>	Weite Resektion und regionale Lymphknotendissektion, gefolgt von hyperthermer isolierter Extremitätenperfusion mit Melphalan ILP-Technik: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heparinisiertes Vollblut</li> <li>• Fluß 250 – 400 ml/min obere Extremität (OE), 350 – 600 ml/min untere Extremität (UE)</li> <li>• Perfusat-Temperatur 42,5 °C</li> <li>• Extremitätentemperatur 42 °C, invasives Monitoring</li> <li>• Melphaladosis 1,0 mg / kd KG (OE), 1,5 mg / kg KG (UE)</li> <li>• Keine Bolusgabe, sondern 4 Fraktionen zum Zeitpunkt 0, 15, 30 und 45 Minuten</li> <li>• Dauer 1 Stunde</li> </ul>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Weite Resektion und regionale Lymphknotendissektion, keine Extremitätenperfusion
<b>Prüfplan</b>	Prospektive randomisierte kontrollierte Interventionsstudie. In dieser Publikation keine Angaben zu Art und Ablauf von Randomisation und Concealment oder zur Fallzahlplanung und Power-Abschätzung.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer 10/1980 – 3/1983. Follow up median 71 Monate.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Primäres Zielkriterium war Krankheitsfreies Überleben. Retrospektive (i.e., ungeplante) Subgruppenanalyse nach Tumordicke (1,5-3,0 mm vs. > 3,0 mm)
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Überlebensdaten nach Kaplan-Meier, Survival-Raten nach nonparametrisch Mantel berechnet.

<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	Randomisation erfolgreich, keine Differenz der relevanten klinischen Parameter Alter, Geschlecht, Lokalisation, Breslow-Dicke oder MD-Anderson-Stadium Daten können nur aus Kaplan-Meier-Plot abgeleitet werden, keine zahlenmäßige Darstellung <b>5-Jahre-Krankheitsfreies Überleben (jeweils Perfusion / keine Perfusion)</b> Gesamtkollektiv: 87,5 % vs. 50 %, p < 0,001 > 3mm Tumordicke: 85 % vs. 50 %, p < 0,001 < 3mm Tumordicke: 90 % vs. 60 %, p < 0,001 <b>5-Jahre-Gesamtüberleben</b> Gesamtkollektiv: 90 % vs. 60 %, p < 0,01  Die Studie wurde nach Erreichen der Abbruchkriterien nach einer geplanten Zwischenauswertung wegen klarer Überlegenheit des Verum-Arms abgebrochen Dabei waren die Ergebnis am signifikantesten im Stadium III (p = 0,003), im Stadium II war p = 0,03, im Stadium I hingegen mit p = 0,09 keine Signifikanz.
<b>Fazit der Autoren</b>	Die Ergebnisse zeigen klar den Benefit der zusätzlichen hyperthermen zytostatischen Perfusion.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Es handelt sich um die Schlussergebnisse der randomisierten Studie von Ghussen et al. 1984. Obwohl Mängel bei der Darstellung angemerkt werden müssen (insbesondere zu Art und Ablauf der Randomisation), kann dem Fazit der Autoren zugestimmt werden. Die Arbeit ist als Wirksamkeitsnachweis für die adjuvante ILP bei Hochrisiko-Melanomen (Tumordicke > 1,5 mm / Clark-Level > III) der Extremitäten geeignet, da ein klarer Vorteil des krankheitsfreien Überlebens und auch des Gesamtüberlebens für die MD-Anderson-Stadien II und III demonstriert werden kann, der aufgrund der Größenordnung auch zweifelsfrei klinisch relevant ist. Die scheinbare Diskrepanz zum negativen Gesamtergebnis der Arbeit von Koops et al 1998 ergibt sich aus den unterschiedlichen Tumorstadien der eingeschlossenen Patienten. Koops schloss nur Patienten des Stadiums I ein, es wurde kein Vorteil durch die ILP gesehen. Dies trifft auch für diese Studie zu.

<b>Quelle</b>	<b>Hafstrom L, Rudenstam CM, Blomquist E, Ingvar C, Jonsson PE, Lagerlof B, Lindholm C, Ringborg U, Westman G, Ostrup L.</b> Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group. J Clin Oncol. 1991 Dec;9(12):2091-4.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<b>Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</b>
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	<b>I: Evidenz aus einer randomisierten, kontrollierten Studie</b>
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Stellenwert der isolierten Extremitätenperfusion beim Rezidiv-Extremitäten-Melanom oder bei in-Transit-Metastasen nach Chirurgie
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	80 Patienten von 1981 – 1989 rekrutiert. <b>Einschlusskriterien</b> Extremitäten-Melanom-Rezidiv oder in-transit-Metastasen nach chirurgischer Resektion Von den 80 Patienten wurden 4 wegen disseminierter Erkrankung und 7 wegen nicht radikaler Operation des Rezidives ausgeschlossen

<b>Prüfintervention</b>	Radikale Operation + Lymphknotendisektion inguinal und iliacal, so noch nicht erfolgt, gefolgt von ILP ILP-Charakteristika: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatur Perfusat 41,5 – 41,8 °C</li> <li>• Temperatur Gewebe 41,3 C</li> <li>• Perfusat: 700 ml Dextran 40 + 450 ml Vollblut</li> <li>• Fluss 500 – 700 ml/min</li> <li>• Melphalan 0,45 mg/kg KG (Obere Extremität) und 0,9 mg/kg KG (Untere Extremität) als Bolus, sobald 40 °C erreicht.</li> </ul>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Radikale Operation + Lymphknotendisektion inguinal und iliacal, so noch nicht erfolgt, keine ILP
<b>Prüfplan</b>	Monozentrische prospektive kontrollierte randomisierte Studie. Einzige Angaben sind randomisierte Zuordnung zu den Behandlungsgruppen und Stratifikation nach oberer/unterer Extremität Keine Angaben zu Power, Fallzahlplanung, Art und Durchführung der Randomisation, Ethikvotum oder Patientenaufklärung und –einwilligung.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Rekrutierung 1981 – 1989. Mittlere „rohe Beobachtungsdauer“ 39 Monate, mehr als 5 Jahre für die Hälfte der Patienten, mehr als 3 Jahre für 75% der Patienten
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Tumorfrees Überleben und Überleben (keine Angabe des primären Zielkriteriums)
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Überlebensdaten nach Kaplan-Meier, Konfidenzintervalle nach Greenwood und Unterschiede mittels log-rank-Test untersucht
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<b>Medianes Tumorfrees Überleben</b> mit ILP 17 Monate, ohne ILP 10 Monate, <b>Differenz signifikant</b> ( $p = 0,04$ ) <b>Medianes Gesamtüberleben</b> mit ILP 57 Monate, ohne ILP 39 Monate, <b>Differenz nicht signifikant</b> ( $p=0,28$ )
<b>Fazit der Autoren</b>	Regionale hypertherme Perfusion nach Chirurgie rezidivierender Extremitätenmelanome sollte nur in prospektiven kontrollierten Studien durchgeführt werden, bis ihr Wert in mehreren randomisierten Studien belegt ist.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Die Studie leidet an zu kleinen Fallzahlen und an Mängeln der Darstellung, insbesondere bei Randomisation und Concealment sowie der statistischen Planung. Dennoch ist dem Fazit der Autoren zuzustimmen.

<b>Quelle</b>	<b>Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, Eggermont AM, Di Filippo F, Kremetz ET, Ruiter D, Lejeune FJ.</b> Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. J Clin Oncol. 1998 Sep;16(9):2906-12.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<b>Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</b>
<b>Evidenzeinstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	<b>I: Evidenz aus einer randomisierten, kontrollierten Studie</b>
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Stellenwert der zusätzlichen isolierten Extremitätenperfusion nach Resektion lokalisierter Hoch-Risiko-Melanome der Extremitäten

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Zwischen 1984 und 1994 wurden 852 Patienten randomisiert (422 nur OP, 430 OP + ILP). 12 wurden retrospektiv ausgeschlossen (nicht ausreichende Pathologie oder Staging), 5 wurden wegen Therapieverweigerung oder lost to follow-up ausgeschlossen. Bei drei Patienten war der Status der Lymphknotendisektion unklar, 2 Patienten waren älter als 75 Jahre. Somit verblieben 832 auswertbare Patienten: 412 ohne und 420 mit ILP. <b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extremitätenmelanom <math>\geq</math> 1,5 mm Dicke ohne klinischen Hinweis auf Satelliten- oder in-transit-Metastasen, regionale Lymphknotenmetastasen oder systemische Metastasen (i.e., MD-Anderson-Stadien I bzw. AJCC/TNM-Stadien II (pT2N0M0) und III (pT4N0M0))</li> <li>• Lokalisation in den distalen zwei Dritteln der Extremität</li> <li>• Alter 15 – 75 Jahre</li> <li>• Keine vorangegangene Radio- oder Chemotherapie</li> <li>• Keine Malignome in der Anamnese (außer Tis)</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	Exzisionsbiopsie mit einem Abstand von 2 – 5 mm, definitive Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 3cm, gefolgt von ILP. Elektive Lymphknotendisektion war optional, jedoch musste ein Zentrum während der Studiendauer bei einem Vorgehen bleiben. <b>ILP-Charakteristika:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melphalan-Dosis 10 mg/l (untere Extremität) bzw. 13 mg/l (obere Extremität)</li> <li>• Bolusinjektion zum Zeitpunkt 0 Minuten</li> <li>• Dauer 60 Minuten</li> <li>• Milde Hyperthermie (39 – 40 °C)</li> <li>• Leckkontrolle mit Indikatorverdünnung (131-Jod- oder 99m-Tc-Albumin)</li> </ul>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Exzisionsbiopsie mit einem Abstand von 2 – 5 mm, definitive Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 3cm, keine ILP.
<b>Prüfplan</b>	Prospektiv randomisierte kontrollierte Multicenterstudie. Randomisation: Zentrale Randomisation bei der EORTC, stratifiziert nach Zentrum, Geschlecht, Lokalisation, Dicke, Vorliegen einer Ulzeration. Keine Angaben zu Art und genauem Ablauf der Randomisation und zum Concealment. Keine Angaben zur Fallzahlplanung und Powerabschätzung
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Enrollment 1984 – 1994, medianes Follow-up 6,4 Jahre
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Überlebensdaten nach Kaplan-Meier analysiert, Differenzen mittels log-rank-Test und Wilcoxon-Test geprüft. Subgruppenanalyse nach Tumordicke (< 3 mm oder $\geq$ 3 mm) Alle Auswertungen nach dem intention-to-treat-Prinzip
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<b>Signifikante Differenz</b> zugunsten eines <b>längeren krankheitsfreien Intervalls</b> nur für Patienten, bei denen keine Lymphknotendisektion durchgeführt worden war ( $p = 0,011$ ), mit signifikanter Reduktion der in-transit-Metastasen (6,6 % auf 3,3%) und der regionalen Lymphknotenmetastasen (16,7 auf 12,6 %). Der Unterschied war jedoch nach 8 Jahren nicht mehr nachweisbar (62 % in beiden Armen) <b>Keine signifikanten Differenzen des krankheitsfreien Überlebens</b> bei Patienten mit elektiver Lymphknotendisektion <b>Kein Unterschied bei der Zeit bis zur Metastasierung</b> <b>Kein Unterschied beim Gesamtüberleben</b> , weder im Gesamtkollektiv noch bei der Subgruppenanalyse nach Lymphknotendisektionsstatus.



<b>Fazit der Autoren</b>	Prophylaktische ILP mit Melphalan kann nicht als adjunktive Therapie zur Standardchirurgie bei Hochrisikomelanomen empfohlen werden.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Trotz einiger kleiner Mängel (Darstellung der Randomisation) ist dies die eindeutig wichtigste Studie zu diesem Thema. Der Stellenwert der adjunktiven Therapie im Stadium I ist bis auf weiteres geklärt: Durch ILP kann bei Hochrisikomelanomen der Extremitäten im Stadium I nach MD-Anderson kein zusätzlicher Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie (chirurgische Exzision + Lymphknotendissektion) erzielt werden.

<b>Quelle</b>	<b>Krementz ET, Sutherland CM, Muchmore JH.</b> Isolated hyperthermia chemotherapy perfusion for limb melanoma. Surg Clin North Am. 1996 Dec;76(6):1313-30.																																												
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<b>Fallserie</b>																																												
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	<b>III: Fallserien und Einzelfallberichte, Meinungen anerkannter Experten / Konsensus-Konferenzen, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Studien</b>																																												
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Darstellung der Ergebnisse des Department of Surgery, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana, USA, bei der isolierten Extremitätenperfusion bei Extremitäten-Melanom.																																												
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	Zwischen 1957 und 1992 wurden 1.088 Patienten mit Melanom der Extremitäten mittel ILP behandelt (384 obere Extremität, 704 untere Extremität).																																												
<b>Prüfintervention</b>	Isolierte Extremitätenperfusion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als Adjunkt zur Resektion</li> <li>• Präoperativ zum Downstaging, insbesondere bei inoperabler Erkrankung zur Herstellung der Operabilität</li> <li>• Palliativ zum Extremitätenerhalt bei metastasierter Erkrankung</li> </ul> <p>Schemata:</p> <p><b>Table 1. TULANE DOSAGE FOR HEATED PERFUSION FOR LIMB MELANOMA*</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Drug</th> <th colspan="2">Upper Limb</th> <th colspan="2">Lower Limb</th> </tr> <tr> <th>Range (mg/kg)</th> <th>Maximum (mg)</th> <th>Range (mg/kg)</th> <th>Maximum (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Single drug</b></td> </tr> <tr> <td>Melphalan</td> <td>0.6–1.0</td> <td>80</td> <td>0.8–1.2</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>TSPA</td> <td>0.3–0.6</td> <td>30</td> <td>0.4–0.8</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Three-drug combination</b></td> </tr> <tr> <td>Melphalan or TSPA</td> <td>0.5–0.7</td> <td>45</td> <td>0.5–0.8</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Actinomycin D</td> <td>0.006–0.01</td> <td>0.5</td> <td>0.008–0.12</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>Nitrogen mustard</td> <td>0.07–0.11</td> <td>10</td> <td>0.08–0.15</td> <td>0.12</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Fractional doses into the arterial line. Reservoir volume of 500 ml of 250 mg whole blood and 250 ml balanced electrolyte solution. Safe range is calculated in mg/kg of ideal or actual body weight, whichever is less. TSPA = triethylene thiophosphoramide.</p>	Drug	Upper Limb		Lower Limb		Range (mg/kg)	Maximum (mg)	Range (mg/kg)	Maximum (mg)	<b>Single drug</b>					Melphalan	0.6–1.0	80	0.8–1.2	100	TSPA	0.3–0.6	30	0.4–0.8	45	<b>Three-drug combination</b>					Melphalan or TSPA	0.5–0.7	45	0.5–0.8	60	Actinomycin D	0.006–0.01	0.5	0.008–0.12	0.75	Nitrogen mustard	0.07–0.11	10	0.08–0.15	0.12
Drug	Upper Limb		Lower Limb																																										
	Range (mg/kg)	Maximum (mg)	Range (mg/kg)	Maximum (mg)																																									
<b>Single drug</b>																																													
Melphalan	0.6–1.0	80	0.8–1.2	100																																									
TSPA	0.3–0.6	30	0.4–0.8	45																																									
<b>Three-drug combination</b>																																													
Melphalan or TSPA	0.5–0.7	45	0.5–0.8	60																																									
Actinomycin D	0.006–0.01	0.5	0.008–0.12	0.75																																									
Nitrogen mustard	0.07–0.11	10	0.08–0.15	0.12																																									
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Keine Vergleichsgruppe																																												
<b>Prüfplan</b>	Kein prospektiver Prüfplan, retrospektive Analyse eines Zentrums																																												

<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Kein prospektiver Prüfplan																																																																																																																																																				
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Kein prospektiver Prüfplan																																																																																																																																																				
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Siehe Ergebnisse, kein prospektiver Prüfplan																																																																																																																																																				
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p><b>Table 2. REGIONAL PERFUSION FOR 1088 LIMB MELANOMA PATIENTS: SURVIVAL RATES BY STAGE, 1957-1992</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Stage</th> <th rowspan="2">No. of Patients</th> <th colspan="4">Cumulative Survival</th> </tr> <tr> <th>5-yr (%)</th> <th>10-yr (%)</th> <th>15-yr (%)</th> <th>20-yr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Primary</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Male</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Upper</td> <td>75</td> <td>86</td> <td>71</td> <td>59</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>    Lower</td> <td>84</td> <td>62</td> <td>45</td> <td>37</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>    Totals</td> <td>159</td> <td>73</td> <td>57</td> <td>47</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>  Female</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Upper</td> <td>105</td> <td>88</td> <td>78</td> <td>73</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>    Lower</td> <td>194</td> <td>89</td> <td>77</td> <td>69</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>    Totals</td> <td>299</td> <td>89</td> <td>77</td> <td>70</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>  All with RLND</td> <td>310</td> <td>87</td> <td>74</td> <td>66</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>  All without RLND</td> <td>148</td> <td>76</td> <td>61</td> <td>52</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>  Totals (I)</td> <td>458</td> <td>83</td> <td>70</td> <td>61</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td><b>Local recurrence</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Male</td> <td>12</td> <td>83</td> <td>31</td> <td>17</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>  Female</td> <td>24</td> <td>78</td> <td>78</td> <td>69</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>  Totals (II)</td> <td>36</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Regional metastases</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  (A) Intransit</td> <td>143</td> <td>36</td> <td>30</td> <td>22</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>  (B) Nodes</td> <td>180</td> <td>45</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>  (AB) Intransit and nodes</td> <td>145</td> <td>23</td> <td>17</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>  Totals (III)</td> <td>468</td> <td>36</td> <td>29</td> <td>23</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td><b>Distant Metastases</b></td> <td>126</td> <td>10</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td><b>TOTAL (I, II, III, IV)</b></td> <td><b>1088</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>RLND = regional lymph node dissection.</p>	Stage	No. of Patients	Cumulative Survival				5-yr (%)	10-yr (%)	15-yr (%)	20-yr	<b>Primary</b>						Male						Upper	75	86	71	59	56	Lower	84	62	45	37	32	Totals	159	73	57	47	43	Female						Upper	105	88	78	73	66	Lower	194	89	77	69	62	Totals	299	89	77	70	63	All with RLND	310	87	74	66	63	All without RLND	148	76	61	52	42	Totals (I)	458	83	70	61	56	<b>Local recurrence</b>						Male	12	83	31	17	17	Female	24	78	78	69	61	Totals (II)	36					<b>Regional metastases</b>						(A) Intransit	143	36	30	22	18	(B) Nodes	180	45	39	32	30	(AB) Intransit and nodes	145	23	17	10	10	Totals (III)	468	36	29	23	21	<b>Distant Metastases</b>	126	10	8	8	8	<b>TOTAL (I, II, III, IV)</b>	<b>1088</b>				
Stage	No. of Patients			Cumulative Survival																																																																																																																																																	
		5-yr (%)	10-yr (%)	15-yr (%)	20-yr																																																																																																																																																
<b>Primary</b>																																																																																																																																																					
Male																																																																																																																																																					
Upper	75	86	71	59	56																																																																																																																																																
Lower	84	62	45	37	32																																																																																																																																																
Totals	159	73	57	47	43																																																																																																																																																
Female																																																																																																																																																					
Upper	105	88	78	73	66																																																																																																																																																
Lower	194	89	77	69	62																																																																																																																																																
Totals	299	89	77	70	63																																																																																																																																																
All with RLND	310	87	74	66	63																																																																																																																																																
All without RLND	148	76	61	52	42																																																																																																																																																
Totals (I)	458	83	70	61	56																																																																																																																																																
<b>Local recurrence</b>																																																																																																																																																					
Male	12	83	31	17	17																																																																																																																																																
Female	24	78	78	69	61																																																																																																																																																
Totals (II)	36																																																																																																																																																				
<b>Regional metastases</b>																																																																																																																																																					
(A) Intransit	143	36	30	22	18																																																																																																																																																
(B) Nodes	180	45	39	32	30																																																																																																																																																
(AB) Intransit and nodes	145	23	17	10	10																																																																																																																																																
Totals (III)	468	36	29	23	21																																																																																																																																																
<b>Distant Metastases</b>	126	10	8	8	8																																																																																																																																																
<b>TOTAL (I, II, III, IV)</b>	<b>1088</b>																																																																																																																																																				
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Regionale Chemotherapie der Extremitäten ist heute sicher. Die Methode erzielt regional begrenzte hohe Medikamentenspiegel in umschriebenen Gebieten. Die besten Ergebnisse wurden bei Extremitätenmelanomen mit Rezidiven oder in-transit-Metastasen gesehen. Chemotherapie als Adjunkt zur Chirurgie reduziert die Lokalrezidivraten und die Häufigkeit regionaler Lymphknotenmetastasen. Unsere Überlebensdaten für die adjunktive Perfusion im Stadium I mit Level V und Läsionen dicker als 5 mm sind besser als üblicherweise berichtet. Regionale Chemotherapie spielte eine wichtige Rolle bei der Reduktion von Amputationen zur Kontrolle von Extremitätenmelanomen. Multiple Extremitätenperfusionsen können das Überleben von Patienten mit Rezidiven weiter verlängern.</p>																																																																																																																																																				
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Aufgrund der riesigen Zahl und der Erfahrung von fast einem halben Jahrhundert relevante retrospektive Serie ohne Kontrolle. Sie ist isoliert für einen Wirksamkeitsnachweis nicht geeignet. Die Daten sind aber insoweit wertvoll, als sie mit den Ergebnissen der randomisierten Studien konsistent sind (u.a. Stellenwert der Lymphknotendisektion, Erreichen von Langzeitüberleben nach lokregionaler Metastasierung)</p>																																																																																																																																																				

<b>Quelle</b>	<b>Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM.</b> Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. Int J Hyperthermia. 1996 Jan-Feb;12(1):3-20.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<b>Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</b>
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	<b>I: Evidenz aus einer randomisierten, kontrollierten Studie</b>
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Überprüfung des Stellenwertes der adjuvanten Hyperthermie zusätzlich zu Strahlentherapie bei rezidiviertem oder metastasiertem Melanom
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	70 Patienten mit 134 Tumoren wurden randomisiert, wobei Läsionen und nicht Patienten randomisiert wurden (!). Auswertbar 128 Läsionen bei 68 Patienten Einschluss Januar 1986 – Mai 1992. Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortgeschrittenes, rezidiviertes oder metastasiertes Melanom (bzw. dessen Läsionen)</li> <li>• Kein Lentigo-Melanom</li> <li>• Kandidaten für Radiotherapie</li> <li>• Lebenserwartung &gt; 3 Monate</li> <li>• Keine andere Anti-Tumor-Therapie, insbesondere keine Chemotherapie</li> <li>• Keine Vorbestrahlung im Zielvolumen</li> <li>• Alle Läsionen technisch mittels Hyperthermie zu behandeln</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	Radiotherapie 24 – 27 Gy Dosis (Gross Tumour Volume) in drei Fraktionen à 8 oder 9 Gy mit 4 Tagen Intervall zwischen den Fraktionen, nach jeder Fraktion innerhalb 30 Minuten Hyperthermie bis minimal 43,0 °C in 60 Minuten. Mikrowelle oder Radiofrequenz erlaubt, keine Einschränkung hinsichtlich des Gerätes. Invasive Thermometrie.
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Radiotherapie 24 – 27 Gy Dosis (Gross Tumour Volume) in drei Fraktionen à 8 oder 9 Gy mit 4 Tagen Intervall zwischen den Fraktionen.
<b>Prüfplan</b>	Multizentrische multinationale prospektive randomisierte kontrollierte Interventionsstudie Telefon- oder Fax-Randomisation. Jeder Tumor wird einzeln randomisiert! Dabei wird aber bei einem Patienten mit mehreren Tumoren immer abwechselnd + Hyperthermie / - Hyperthermie randomisiert (im Sinne eines gepaarten Experimentes, allerdings liegen hier dann keine unabhängigen Beobachtungen vor!)
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Einschluss Januar 1986 – Mai 1992. Nachuntersuchungen nach 2 und 4 Wochen, dann monatlich für die nächsten drei Monate.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Primärer Endpunkt war Lokalkontrolle nach 3 Monaten. Weitere Endpunkte waren Ansprechraten, Überleben sowie akute und Spättoxizität.
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Vorausgesetzt wurde eine 30%-Verbesserung der Lokalkontrolle von 50 % auf 80%. Unter dieser Voraussetzung ist die notwendige Fallzahl für eine Power von 90% bei einem alpha von 5 % 120 auswertbare Läsionen. Die Studie wurde daher so angelegt, dass sie geschlossen wurde, sobald 120 auswertbare Läsionen die 3-Monats-Nachbeobachtungsgrenze erreicht hatten.

<p><b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</p>	<p>Die <b>Randomisation</b> gelang und ergab keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Größe, Tiefe, Strahlendosis, Anzahl der Tumor pro Patient, Lokalisation, Anteile Lokalrezidive und Metastasen, Zeit bis zum Rezidiv, Nachbeobachtungsdauer, Geschlecht und Alter.</p> <p>Der <b>initiale Tumorresponse</b> zeigte eine signifikant höhere Rate von CR in der Kombinationsgruppe (62 % vs. 35 %, <math>p = 0,003</math>) und eine insgesamt höhere OR (= CR + PR) – Rate (89 % vs. 72 %, <math>p = 0,02</math>)</p> <p>Dabei waren in der <b>multivariaten Analyse</b> die Tatsache der Durchführung einer Hyperthermie, der Tumordurchmesser, die Strahlendosis sowie bei einem der beiden Modelle das Geschlecht signifikante Parameter.</p> <p>Die <b>Lokal-Kontrollrate nach 2 und 5 Jahren</b> betrug jeweils 46 % in der Kombinationsgruppe und 28 % in der Bestrahlungsgruppe, der <b>Unterschied war signifikant (<math>p = 0,0056</math>)</b></p> <p>Der <b>Test auf Unabhängigkeit der Ergebnisse mehrerer Tumore eines Patienten</b> ergab, dass eine <b>signifikante Korrelation</b> der Ergebnisse der Lokalkontrolle mit der Behandlungsmodalität auch innerhalb eines Patienten gegeben war (<math>p = 0,014</math>)</p> <p>Schließlich zeigte sich <b>kein Unterschied</b> in den lokalen und späten <b>Toxizitäten</b>.</p> <p>Die <b>Lokalkontrolle war signifikant von der Qualität der Hyperthermie abhängig</b> (5-Jahres-Lokalkontrolle 54 % (hohe Temperaturen erreicht) vs. 36 % (keine hohen Temperaturen erreicht) vs. 28 % (Nur Bestrahlung), <math>p = 0,029</math>).</p> <p>Die <b>multivariate Analyse des Gesamtüberlebens</b> ergab als signifikante Parameter das Erreichen einer Lokalkontrolle, weibliches Geschlecht und singulären Tumor. Insbesondere betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Erreichen einer Lokalkontrolle 38 %, ohne Lokalkontrolle 10 % (<math>p = 0,0025</math>).</p>
<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>Hyperthermie steigert den Effekt der Radiotherapie mit signifikanter Verbesserung der Lokalkontrolle mit konsekutivem Überlebensvorteil.</p>
<p><b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b></p>	<p>Die Schwäche des Konzeptes liegt in der Randomisation auf Tumorbasis, auch wenn Unabhängigkeit demonstriert werden konnte. Die Daten scheinen zunächst suggestiv für einen Stellenwert der Hyperthermie ergänzend zur Strahlentherapie. Aufgrund der kleinen Zahlen bedürfen die Ergebnisse der Bestätigung anhand größerer Fallzahlen mit Randomisation auf Patienten- und nicht auf Läsions-Basis Die multivariate Analyse des Gesamtüberlebens ist angesichts der Randomisation auf Tumor-Niveau nicht aussagekräftig, so dass ein Rückschluss auf den Nutzen der Hyperthermie nicht möglich ist.</p>

## 10.22 Mammakarzinom

### 10.22.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Mammakarzinom

1. Phase III randomised study of hyperthermia plus radiotherapy vs radiotherapy alone in patients with superficial localised primary and recurrent breast cancer. ECCTR 1997 ([telescan.nki.nl/register.html](http://telescan.nki.nl/register.html))  
**Kommentar:** nicht zugänglich
2. **Arcicasa M, Franchin G, Bassignano G, Sartor G, Drigo A, Bortolus R, Roncadin M, De Paoli A, Trovo MG.** Hyperthermia in clinical practice: preliminary results and current problems in the treatment of 21 patients. *Tumori* 1992; 78 (4): 262-5  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
3. **Basu S, Ravi B, Kant R.** Interstitial laser hyperthermia, a new method in the management of fibroadenoma of the breast: A pilot study. *Lasers Surg Med* 1999; 25 (2): 148-52  
**Kommentar:** Ziel-Patientengruppe nicht berücksichtigt
4. **Bornstein BA, Zouranjian PS, Hansen JL, Fraser SM, Gelwan LA, Teicher BA, Svensson GK.** Local hyperthermia, radiation therapy, and chemotherapy in patients with local-regional recurrence of breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (1): 79-85  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
5. **Bremer K, Meyer A, Lohmann R.** Pilot study of whole-body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with metastasised pretreated progressive breast, ovarian, and colorectal carcinomas. *Tumor Diagn Ther* 2001; 22 (6): 115-20  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
6. **Brigham and Women's Hospital.** Breast disease. Guide to prevention, diagnosis, and treatment. 2001.  
[http://www.brighamandwomens.org/medical/handbookarticles/breast\\_frame.asp](http://www.brighamandwomens.org/medical/handbookarticles/breast_frame.asp) , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** HTA-Bericht
7. **Datsenko VS.** Evoliutsiia metodik preoperatsionnoi luchevoi terapii pri rake molochnoi zhelezy. [Development of the methods of preoperative radiotherapy in breast cancer]. *Vopr Onkol* 1990; 36 (12): 1448-54  
**Kommentar:** Publikation in russischer Sprache
8. **DuBois JB.** L'hyperthermie dans le traitement des recidives parietales thoraciques du cancer du sein. [Hyperthermia treatment in thoracic parietal recurrence after breast cancer]. *Sein* 1994; 4 (4): 307-12  
**Kommentar:** Zweitpublikation der 1990 veröffentlichten Daten in französischer Sprache

9. **DuBois JB, Hay M, Bordure G.** Superficial microwave-induced hyperthermia in the treatment of chest wall recurrences in breast cancer. *Cancer* 1990; 66 (5): 848-52  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
10. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC)** . Richtlijn Behandeling van het Mammacarcinoom. [Mammacarcinoom - Breast Cancer - Evidence based National Guideline]. 2002. <http://www.ikc.nl/vvik/pdf/mammacarcinoom2002.pdf> , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
11. **Egawa S, Tsukiyama I, Watanabe N, Ohno Y, Morita K, et al.** A randomised trial of hyperthermia and radiation versus radiation alone for superficially located cancers. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 1989; 1: 135-40.  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
12. **Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Komarnicky L, Mansfield CM, Leeper DB.** 'Patchwork' fields in thermoradiotherapy for extensive chest wall recurrences of breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 27 (3): 263-70  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
13. **Engin K.** Biological rationale and clinical experience with hyperthermia. *Control Clin Trials* 1996; 17 (4): 316-42  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
14. **Engin K.** Hyperthermia in cancer treatment (I). *Neoplasma* 1994; 41 (5): 269-76  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
15. **Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Komarnicky L, Mansfield CM, Hussain N, Hoh LL, McFarlane JD, Leeper DB.** Multiple field hyperthermia combined with radiotherapy in advanced carcinoma of the breast. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (5): 587-603  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
16. **Engin K, Leeper DB, Tupchong L, Waterman FM.** Thermoradiotherapy in the management of superficial malignant tumors. *Clin Cancer Res* 1995; 1 (2): 139-45  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
17. **Falk MH, Issels RD.** Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (1): 1-18  
**Kommentar:** narrativer Review
18. **Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jager B, Vesely H, Mahlmann B, Richter E.** Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49 (5): 1317-25

**Kommentar:** s. Kurzbewertung

19. **Feyerabend T, Steeves R, Wiedemann GJ, Weiss C, Wagner T, Richter E, Robins HI.** Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies. *Oncology* 1996; 53 (3): 214-20  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
20. **Gannon W.** Phase II randomized neoadjuvant study of Cytoreductive Doxorubicin and Cyclophosphamide with or without focused microwave thermotherapy in women with locally advanced breast cancer in an intact breast. PDQ Clinical Trials: CELSION-10200201, OU-09533, Fassung vom 26.03.2004  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
21. **Gardner RA, Vargas HI, Block JB, Vogel CL, Fenn AJ, Kuehl GV, Doval M.** Focused microwave phased array thermotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4): 326-32  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
22. **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].** Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998  
**Kommentar:** HTA-Bericht
23. **Gonzalez Gonzalez D., Van Dijk JDP, Blank LECM.** Chestwall recurrences of breast cancer: results of combined treatment with radiation and hyperthermia. *Radiother Oncol* 1988; 12 (2): 95-103  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
24. **Gosselin TK.** Thermal wounds following heating pad use. *Clin J Oncol Nurs* 2003; 7 (1): 87-8  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
25. **Hand JW, Machin D, Vernon CC, Whaley JB.** Analysis of thermal parameters obtained during phase III trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. *Int J Hyperthermia* 1997; 13 (4): 343-64  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
26. **Harari PM, Hynynen KH, Roemer RB, Anhalt DP, Shimm DS, Stea B, Cassady JR.** Development of scanned focussed ultrasound hyperthermia: clinical response evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (3): 831-40  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
27. **Hartmann KA, Waap I, Audretsch W, Muskalla K, Rezai M, von der Haar J, Schmitt G.** Induction chemotherapy and radiotherapy to avoid mastectomy in stage IIA-III A breast cancer. *Oncol Reps* 1998; 5 (2): 503-6  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt

28. **Hartmann KA, Audretsch W, Carl UM, Gripp S, Kolotas C, Muskalla K, Rezai M, Schnabel T, Waap I, Zamboglou N, Schmitt G.** Präoperative Bestrahlung mit interstitiellem Radio-hyperthermie-Boost bei Mammatumoren > or = 3 cm. Düsseldorfer Ergebnisse. [Preoperative irradiation and interstitial radiotherapy-hyperthermia boost in breast tumors > or = 3 cm. The Düsseldorf experience]. *Strahlenther Onkol* 1997; 173 (10): 519-23  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
29. **Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Additiver Einsatz der Hyperthermie. Wärme macht Krebstherapie wirksamer. [Addition of hyperthermia. Heat potentiates cancer therapy]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143 (25): 28-32  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
30. **Hehr T, Lamprecht U, Glocker S, Classen J, Paulsen F, Budach W, Bamberg M.** Thermoradiotherapy for locally recurrent breast cancer with skin involvement. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (4): 291-301  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
31. **Herman TS, Jochelson MS, Teicher BA, Scott PJ, Hansen J, Clark JR, Pfeffer MR, Gelwan LE, Molnar Griffin BJ, Fraser SM.** A phase I-II trial of cisplatin, hyperthermia and radiation in patients with locally advanced malignancies. [see comments.] [retraction in Herman TS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (3): 897-8.]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (6): 1273-9  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
32. **Herman TS, Teicher BA.** Summary of studies adding systemic chemotherapy to local hyperthermia and radiation. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (3): 443-9  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
33. **Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Abe M, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M.** Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (3): 403-10  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
34. **HTA Unit Ministry of Health Malaysia (HTA-DoH MY).** Management of Breast Cancer. 2002.  
<http://www.moh.gov.my/medical/HTA/Web%20CPG/Management%20of%20Breast%20Cancer.pdf> , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
35. **Iaremchuk Ala, Kravchenko AV, Kapustnik VI.** Primenenie modifikatorov v lechenii otechno-infil'trativno [Latin small letter i with breve] formy raka molochno [Latin small letter i with breve] zhelezy. [Use of modifiers in the treatment of the edematous-infiltrative form of breast cancer]. [Russian]. *Klin Khir* 1994; (7): 65  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt



36. **Iemwananonthachai N, Pattaranutaporn P, Chansilpa Y, Sukkasem M.** Hyperthermia in combination with radiation therapy for treatment of advanced inoperable breast cancer. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (8): 715-21  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
37. **Informationszentrum für Standards in der Onkologie - ISTO, Deutsche Krebsgesellschaft.** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Eine Nationale S3-Leitlinie. Version Juni 2004. <http://www.leitlinien.net/> , Zugriff am 18.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
38. **Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ (Eds).** Breast cancer treatment. 1996. Update 2003 (45 p.).  
<http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=29&itemID=154> , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
39. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinie
40. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Mammakarzinom. 3. Auflage 2003. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html> , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
41. **Kapp DS.** Efficacy of adjuvant hyperthermia in the treatment of superficial recurrent breast cancer: confirmation and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (5): 1117-21  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
42. **Kapp DS, Cox RS.** Thermal treatment parameters are most predictive of outcome in patients with single tumor nodules per treatment field in recurrent adenocarcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33 (4): 887-99  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
43. **Kapp DS, Cox RS, Barnett TA, Ben-Yosef R.** Thermoradiotherapy for residual microscopic cancer: elective or post-excisional hyperthermia and radiation therapy in the management of local-regional recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24 (2): 261-77  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
44. **Katschinski DM, Wiedemann GJ, Mentzel M, Mulkerin DL, Touhidi R, Robins HI.** Optimization of chemotherapy administration for clinical 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett* 1997; 115 (2): 195-9  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt

45. **Keilholz L.** Prospective randomized study to compare once versus twice weekly hyperthermia applications and conventional radiotherapy for chestwall recurrences of breast cancer: 10 year results (Abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 265 Abstract 2050  
**Kommentar:** Abstract ohne Folgepublikation
46. **Klautke G, Seegenschmiedt MH.** Recurrent breast cancer: Thermo-radiotherapy once versus twice weekly hyperthermia - A prospective randomized study (Abstract). *Proc Eur Cancer Conf (ECCO) 1997*; Abstract No.659  
**Kommentar:** Abstract ohne Folgepublikation
47. **Kouloulis VE, Dardoufas CE, Kouvaris JR, Gennatas CS, Polyzos AK, Gogas HJ, Sandilos PH, Uzunoglu NK, Malas EG, Vlahos LJ.** Liposomal doxorubicin in conjunction with reirradiation and local hyperthermia treatment in recurrent breast cancer: a phase I/II trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8 (2): 374-82  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
48. **Lee HK, Antell AG, Perez CA, Straube WL, Ramachandran G, Myerson RJ, Emami B, Molmenti EP, Buckner A, Lockett MA.** Superficial hyperthermia and irradiation for recurrent breast carcinoma of the chest wall: prognostic factors in 196 tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (2): 365-75  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
49. **Lindholm CE, Kjellen E, Nilsson P, Weber L, Hill S.** Prognostic factors for tumour response and skin damage to combined radiotherapy and hyperthermia in superficial recurrent breast carcinomas. *Int J Hyperthermia* 1995; 11: 337-55  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
50. **Liu FF, Bezjak A, Levin W, Cooper B, Pintilie M, Sherar MD.** Assessment of palliation in women with recurrent breast cancer. *Int J Hyperthermia* 1996; 12 (6): 825-6  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
51. **Masunaga S, Hiraoka M, Takahashi M, Jo S, Akuta K, Nishimura Y, Nagata Y, Abe M.** Clinical results of thermoradiotherapy for locally advanced and/or recurrent breast cancer--comparison of results with radiotherapy alone. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (3): 487-97  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
52. **Monakhov AG, Sumina TV, Davydova LV, Rumiantsev AB, Piatova ED.** Morfometricheskii analiz regressii raka molochnoi zhelezy posle luchevoi i termoluchevoi terapii. [Morphometric analysis of regression of breast cancer after radiotherapy and thermoradiotherapy]. *Med Radiol (Mosk)* 1991; 36 (2): 20-2  
**Kommentar:** Publikation in russischer Sprache

53. **Muravskaia GV, Pantiushenko TA, Fradkin SZ, Zhabrid EA, Moiseenko VV.** [Comparison of the effectiveness of preoperative radiation and thermoradiation therapy in treating breast cancer]. *Med Radiol (Mosk)* 1984; 29 (4): 50-5  
**Kommentar:** nicht zugänglich
54. **National Cancer Institute.** Breast Cancer (PDQ®): Treatment. 2004. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/healthprofessiona/> , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
55. **National Federation of Cancer Centres (FNCLCC).** Standards, Options et Recommendations : cancers du sein non infiltrants non métastatiques. [Non Metastatic Breast Cancer]. 2001. [http://www.fnclcc.com/fr/sor/pdf/rapport\\_integral/sein\\_integrale\\_0101.pdf](http://www.fnclcc.com/fr/sor/pdf/rapport_integral/sein_integrale_0101.pdf) , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
56. **National Health and Medical Research Council (NHMRC).** Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. 2003. Update 2004. <http://nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp101.pdf> , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
57. **National Health and Medical Research Council (NHMRC).** Clinical Practice Guidelines For The Management Of Early Breast Cancer. 2001. <http://nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp74.pdf> , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
58. **NIH Consens Statement Online.** Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consens Statement Online 2000. [http://consensus.nih.gov/cons/114/114\\_statement.pdf](http://consensus.nih.gov/cons/114/114_statement.pdf) , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
59. **Pattaranutaporn P, Chansilpa Y, Suntornpong N, Damrongkitudom N.** Hyperthermia conjunction with radiation therapy in breast cancer with chest wall recurrence: a preliminary report. *J Med Assoc Thai = Chotmaihet Thangphaet* 1996; 79 (5): 288-93  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
60. **Perez CA, Kopecky W, Rao DV, Baglan R, Mann J.** Local microwave hyperthermia and irradiation in cancer therapy: preliminary observations and directions for future clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7 (6): 765-72  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
61. **Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P.** Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology

- Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (3): 551-8  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
62. **Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P.** Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1991; 14 (2): 133-41  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
63. **Perez CA, Kuske RR, Emami B, Fineberg B.** Irradiation alone or combined with hyperthermia in the treatment of recurrent carcinoma of the breast in the chest wall: a nonrandomized comparison. *Int J Hyperthermia* 1986; 2 (2): 179-87  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
64. **Pettigrew RT, Galt JM, Ludgate CM, Smith AN.** Clinical effects of whole-body hyperthermia in advanced malignancy. *BMJ* 1974; 4 (5946): 679-82  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
65. **Pontiggia P, Rizzo S, Cuppone-Curto F, Sabato A, Rotella G, Silvotti MG, Martano F.** Higher survival of refractory metastasizing breast cancer after thermotherapy and autologous specific antitumoral immunotherapy. *Anticancer Research* 1996; 16 (5B): 3071-4  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
66. **Pontiggia P, Curto FC, Sabato A, Rotella GB, Alonso K.** Is metastatic breast cancer, refractory to usual therapy, curable? *Biomed Pharmacother* 1995; 49 (2): 79-82  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
67. **Rafila S, Parikh K, Tchelebi M, Youssef E, Selim H, Bishay S.** Recurrent tumors of the head and neck, pelvis, and chest wall: treatment with hyperthermia and brachytherapy. *Radiology* 1989; 172 (3): 845-50  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
68. **Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW, Jr., Whelan TJ, Pfister DG.** Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1539-69  
**Kommentar:** Leitlinie
69. **Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI).** Breast Cancer Management Clinical Guidelines. 2000.  
[http://www.rcsi.ie/postgraduate\\_surgery/surgical\\_guidelines\\_protocols/Breast\\_Cancer\\_Guidelines\\_/bc.pdf](http://www.rcsi.ie/postgraduate_surgery/surgical_guidelines_protocols/Breast_Cancer_Guidelines_/bc.pdf) , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie

70. **Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD.** Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkoerperhyperthermie. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. Radiologe 2004; 44 (4): 301-9  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
71. **Schumacher K, Stoll G.** Das integrative Konzept Onkologie: Ein Vorschlag zur Therapieoptimierung. [The integrative concept oncology: A proposal for therapy optimization]. Dtsch Z Onkol 2003; 35 (1): 37-51  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
72. **Scott R, Gillespie B, Perez CA, Hornback NB, Johnson R, Emami B, Bauer M, Pakuris E.** Hyperthermia in combination with definitive radiation therapy: Results of a Phase I/II RTOG study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15 (3): 711-16  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
73. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Breast Cancer in Women 1998. Stand 2000. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign29.pdf> , Zugriff am 05.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
74. **Seegenschmiedt MH, Feldmann HJ, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part II: Clinical fundamentals and results in superficial tumors. Strahlenther Onkol 1993; 169 (11): 635-54  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
75. **Sherar M, Liu FF, Pintilie M, Levin W, Hunt J, Hill R, Hand J, Vernon C, van Rhoon G, van der Zee J, Gonzalez DG, van Dijk J, Whaley J, Machin D.** Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39 (2): 371-80  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
76. **Tarutinov VI, Skliar Slu, Krivorotov AA, Kravchenko AV.** Lechenie otechno-infil'trativnykh form raka molochnoi zhelezy s ispol'zovaniem termokhimio- i termoradioterapii. [The treatment of edematous-infiltrative forms of breast cancer by using thermochemo- and thermoradiotherapy]. Vopr Onkol 1992; 38 (1): 50-4  
**Kommentar:** Publikation in russischer Sprache
77. **Taylor ME.** Breast cancer: chest wall recurrences. Current Treat Options Oncol 2002; 3 (2): 175-7  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
78. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? Ann Oncol 2002; 13 (8): 1173-84  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

79. **van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, van Rhoon GC.** Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer* 1999; 79 (3-4): 483-90  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
80. **van der Zee J, van Rhoon GC, Wijnmaalen AJ, Koper PC, van Putten WL.** Reïrradiatie met hyperthermie bij patiënten met een recidiefmammacarcinoom. [Re-irradiation with hyperthermia in patients with recurrent breast cancer]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (2): 80-4  
**Kommentar:** Publikation in niederländischer Sprache
81. **van der Zee J., Treurniet-Donker AD, The SK, Helle PA, Seldenrath JJ, Meerwaldt JH, Wijnmaalen AJ, van den Berg AP, van Rhoon GC, Broekmeyer-Reurink MP, .** Low dose reirradiation in combination with hyperthermia: a palliative treatment for patients with breast cancer recurring in previously irradiated areas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (6): 1407-13  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
82. **van der Zee J, Rietveld PJM, Broekmeyer-Reurink MP, Wielheesen DHM, van Rhoon GC.** Hyperthermia in recurrent breast cancer: From experimental oncology to standard practice. *Exp Oncol* 2002; 24 (1): 45-50  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
83. **Vernon CC, van der Zee J, Liu FF.** Collaborative phase III hyperthermia trial in breast cancer (MRC/ESHO/DDHK/PMH) (Abstract). *Eur J Cancer* 1994; 30 (Suppl.2): S27 Abs.5  
**Kommentar:** Abstract ohne Folgepublikation
84. **Vernon CC, Harrison M.** Hyperthermia with low-dose radiotherapy for recurrent breast carcinoma. *Lancet* 1991; 337 (8732): 59  
**Kommentar:** klinisch relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
85. **Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, Gonzalez Gonzalez D, Liu FF, Goodman P, Sherar M.** Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. [see comments.]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (4): 731-44  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
86. **Von Minckwitz G, Brunnert K, Costal SD, Dall P, Diel I, Fersis N, Friedrich M, Friedrich K, Gerber B, Göring UJ, Harbeck N, Hanf V, Nitz U, Schaller G, Scharl A, Schmutzler R, Simon WE, Thomssen C, Untch M.** Evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von lokoregionär rezidivierten und distant metastasierten Mammakarzinomen - Der Konsens der AGO-Organisationskommission 2002. [Evidence-based

recommendations for treatment of locally relapsing and metastasized breast cancer - Consensus of the AGO-Organisationskommission 2002]. *Pravent Rehabil* 2002; 14 (2): 60-71

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

87. **Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML, NHS Centre for Reviews and Dissemination.** Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. (**Provisional record**). *J Clin Oncol* 2000; 18 (6): 1220-9

**Kommentar:** Leitlinie

88. **Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM.** Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3 (8): 487-97

**Kommentar:** narrativer Review

### 10.22.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei Mammakarzinom

<b>Quelle</b>	<b>Perez CA, Gillespie B.</b> Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 1989; 16(3):551-558.  Studie von der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) initiiert, Protokoll-Nr. 81-04 (Beginn 02/1981); Zwischenauswertung. Finanzielle Unterstützung durch das National Cancer Institute. Studienauswertung und Publikationsvorbereitung durch die Autoren.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Prospektive Studie mit randomisierter Vergleichsgruppe;  keine Verblindung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	Formale Evidenzstufe I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit einer lokalen Hyperthermie additiv zur Radiatio hinsichtlich initialer Tumorremission und Rezidivfreiheit.
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	Einschlusskriterien: Patienten mit oberflächlichen, messbaren malignen Tumoren epithelialen oder mesenchymalen Ursprungs mit einem Durchmesser < 5 cm. Zwischen 02/1981 und 08/1987 wurden 300 Pat. randomisiert, 243 mit einzelnen, 57 mit multiplen Läsionen, Rezidiven von Primärtumoren oder Metastasen. . Lt. tabellarischer Übersicht keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. Sitz des Primärtumors, Vorbehandlung, Histologie, Alter etc. Differenzierte Angaben zu den einzelnen Tumorentitäten (Kopf-Hals, Brust und Thoraxwand, Stamm inkl. Becken und Extremitäten) fehlen, ebenso Angaben zu den jeweiligen Tumorstadien. Strukturgleichheit ist somit fraglich. Drop-outs werden angegeben und begründet
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus - lokaler Hyperthermie in „externer Mikrowellentechnik“ (915 MHz), 42,5° C über 60 min (Temperaturmessung im Zentrum des Tumors und auf der Haut); unmittelbar (15 – 30 min) nach der Radiatio,

	<p>2 x wöchentlich, und</p> <p>- Radiatio mit unterschiedlichen Verfahren: 32 Gy in 8 Fraktionen á 4 Gy, 2 x wöchentlich</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	<p>Radiatio wie oben beschrieben.</p> <p>Unterschiede in den Behandlungsgruppen nicht erkennbar.</p>
<b>Prüfplan</b>	<p>Zweiarmige Studie (abgebrochener 3. Behandlungsarm wird nur erwähnt).</p> <p>Randomisierung nur erwähnt (nach Perez 1991 telefonische Randomisierung); Stratifizierung nach Tumorgröße.</p> <p>Keine Angaben zur Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung.</p> <p>Multicenter-Studie, keine nach Zentren aufgeschlüsselten Daten.</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>Dauer der Intervention 4 Wochen</p> <p>Nachbeobachtung bis zu 24 Wochen (Zeitabstände unklar)</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p><i>Primäre Zielkriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erfolgsrate, eine adäquate Behandlung durchzuführen;</li> <li>- initiales Tumorsprechen, definiert als vollständiges Verschwinden aller Tumorzeichen am Ort der Behandlung („complete response“);</li> <li>- lokale Tumorkontrolle</li> </ul> <p><i>Sekundäre Zielkriterien:</i> Überlebenszeiten (n. Kaplan-Meier)</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>218/243 Pat. mit Einzelläsionen waren auswertbar, 25 wurden aus verschiedenen Gründen (angegeben) ausgeschlossen.</p> <p>Prüfbedingung 111 Pat. (40 mit Ca der Brust/Thoraxwand)</p> <p>Kontrollbedingung: 107 Pat. (34 mit Ca der Brust/Thoraxwand).</p> <p>Zwischenauswertung ohne Angaben zum Signifikanzniveau bei Interimsanalyse.</p> <p>Unterschiede zwischen beiden Armen hinsichtlich des initialen kompletten Ansprechens wurden mit Chi-Quadrat-Test, bei kleinen Fallzahlen mit Fisher-exact-Test ermittelt, hinsichtlich der Verteilung mittels Log rank-Test. Die Dauer des lokalen Ansprechens („CR“) wurde nach Kaplan-Meier ermittelt. Die Wahrscheinlichkeit einer lokalen Tumorkontrolle nach 12 Monaten (PBR) wurde graphisch dargestellt nach Temkin 1978 (nicht gebräuchlich).</p>
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>Dargestellt werden nur Daten zu Tumoren der Brust/Thoraxwand (1 + 2):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Anzahl der Pat., die mindestens 4 (von geplanten 8) „guten“ Hyperthermiebehandlungen erhalten hatten, betrug bei Tumoren &lt; 3 cm Durchmesser 11 (64 %), &gt; 3 cm Durchmesser 29 (31 %);</li> <li>2. Komplettes lokales Ansprechen, Prüfintervention vs. Kontrollgruppe: &lt; 3 cm: 6/11 (55 %) vs. 3/9 (33 %); p= 0,62 &gt; 3 cm: 7/29 (24 %) vs. 6/25 (24 %),</li> <li>3. Lokale Tumorkontrollraten 12 Monate nach CR: keine Aufschlüsselung nach Tumorarten. Wahrscheinlichkeit für Tumoren &lt; 3cm = 80 % nach kombinierter Behandlung, 15 % nach alleiniger Radiatio. [Da nur einzelne Pat. nach 6 Monaten, d.h. als sich ein „Vorteil“ zeigte, noch „at risk“ waren, ist dies nicht aussagekräftig]</li> <li>4. Überlebenszeiten ohne Unterschied zwischen den Studienarmen (Studien- vs. Kontrollgruppe), keine Aufschlüsselung nach Tumorentitäten: 1-JÜR 24 vs. 23 %; 2-JÜR 9/111 vs. 2/107.</li> </ol>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Aus den vorläufigen Daten dieser Studie ergebe sich bei Tumoren &lt; 3cm Durchmesser ein positiver Trend nach kombinierter Therapie mit Radiatio und lokaler Hyperthermie hinsichtlich initialem komplettem Ansprechen und Langzeitkontrolle.</p>



	<p>Es habe sich als schwierig erwiesen, Hyperthermie in guter Qualität zu erzielen: Nur 42 % der Tumoren &lt; 3cm und 31 % &gt; 3cm Durchmesser erhielten wenigstens 4 „gute“ Hyperthermiebehandlungen.</p> <p>Leitlinien für eine strenge Auswahl von Patienten und Tumoren für klinische Studien mit Hyperthermie und sorgfältige Qualitätssicherungsmaßnahmen seien erforderlich, um eine bessere Behandlung zu erzielen und die optimalen Bedingungen für die Anwendung von Strahlentherapie und Hyperthermie zu dokumentieren.</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Die bei Patienten mit oberflächlichen Tumoren additiv zur Radiatio eingesetzte lokale Mikrowellenhyperthermie führte zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung der klinisch relevanten Outcomes (langfristige) Tumorkontrolle und Überlebenszeit/-raten. Ein großer Anteil der Patienten befand sich in einem weit fortgeschrittenem Stadium des Tumorleidens und verstarb an anderen Manifestationen des Tumors, so dass die Zielparameter dieser Studie nur noch bei wenigen P. erfassbar waren.</p> <p>Zweifel bestehen hinsichtlich der Qualität der Hyperthermie (inhomogene Erwärmung, ausreichende Temperaturerhöhung, Zahl der Behandlungen) und der Strahlendosis.</p> <p>Die abschließende Auswertung findet sich in einer weiteren Publikation der Arbeitsgruppe (Perez, C. A. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. American journal of clinical oncology, 1991; 14 (2): 133-41).</p>

<b>Quelle</b>	<p><b>Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P</b> Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. American Journal of Clinical Oncology, 1991; 14 (2): 133 - 41</p> <p>Folgepublikation von Perez CA, Gillespie B. Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1989; 16(3):551-558.</p> <p>Studie von der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) initiiert, Protokoll-Nr. 81-04 (Beginn 02/1981, Ende 11/1987).</p> <p>Finanzielle Unterstützung durch das National Cancer Institute.</p> <p>Studienauswertung und Publikationsvorbereitung durch die Autoren.</p>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Prospektive Studie mit randomisierter Vergleichsgruppe; keine Verblindung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	Formale Evidenzstufe I
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. initiales Ansprechen der behandelten Läsion</li> <li>2. dauerhafte Tumorkontrolle</li> <li>3. Durchführung der Behandlung</li> </ol>

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	Patienten mit - oberflächlichen Tumoren < 5 cm Durchmesser und - nur 1 Läsion Zwischen 02/1981 und 11/1987 wurden 307 Pat. registriert. 250 Pat. hatten eine und 57 multiple Läsionen. Diese Publikation bezieht sich auf 245 auswertbare Patienten mit einer einzelnen Läsion. Die Gründe für den Ausschluß von 8 Pat. werden detailliert angegeben. 119 P. wurden dem Studien-, 117 dem Kontrollarm zugeteilt. In 45 bzw. 44 Fällen handelte es sich um ein Lokalrezidiv, in 54 bzw. 56 Fällen um Metastasierung. Etwa 50 % der behandelten Läsionen waren vorbestrahlt (50 – 60 Gy). Durchmesser der Tumore: 22 % unter 3 cm, 78 % waren größer.
<b>Prüfintervention</b>	Kombination aus - lokaler Hyperthermie in „externer Mikrowellentechnik“ (915 MHz), 42,5° C über 60 min (Temperaturmessung im Zentrum des Tumors und auf der Haut); unmittelbar (15 – 30 min) nach der Radiatio, 2 x wöchentlich, und - Radiatio mit unterschiedlichen Verfahren: 32 Gy in 8 Fraktionen á 4 Gy, 2 x wöchentlich
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Radiatio wie oben beschrieben. Keine Unterschiede in der Behandlung, abgesehen von der Prüfintervention, zu erkennen.
<b>Prüfplan</b>	Zweiarmlige Studie (abgebrochener 3. Behandlungsarm wird nur erwähnt), telefonische Randomisierung nur erwähnt; Stratifizierung nach Art der Läsion, Histologie, Tumorgröße und -lokalisierung. Keine Angaben zu Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung. Multicenter-Studie, keine nach Zentren aufgeschlüsselten Daten.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Dauer der Intervention 4 Wochen Nachbeobachtung > 30 Monate
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<i>Primäre Zielkriterien:</i> 1. „initiale Response“ (auch als „complete response“ – CR – bezeichnet), i.S. eines vollständigen Verschwindens des Tumors. 2. lokale Tumorkontrollraten. Definition eines Therapieversagens: Pat. ohne CR an Tag 1 oder mit CR-Versagen am Tag des erstmaligen Wiederauftretens. <i>Sekundäre Zielkriterien:</i> 3. Überlebenszeiten (n. Kaplan-Meier) 4. Komplikationshäufigkeit.
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den initialen „CR“-Raten wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder bei kleinen Fallzahlen mit dem Fisher-exact-Test ermittelt, Unterschiede in den Raten für lokale Kontrolle und Überleben mittels log rank-test. Es erfolgte Intention-to-treat-Auswertung: 8/117 Pat., die der Strahlentherapiegruppe zugeteilt worden waren, erhielten zusätzlich Hyperthermie (1 Läsion < 3 cm, 7 > 3 cm). 5/119 Pat. der kombinierten Studiengruppe erhielten keine Hyperthermie (alle Läsionen > 3 cm). Die Wahrscheinlichkeit einer lokalen Tumorkontrolle nach 12 Monaten (PBR) wurde graphisch dargestellt nach Temkin 1978 (nicht gebräuchlich). Keine Auswertung der Zielkriterien nach Tumorentitäten.

<p><b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</p>	<p>Wegen des sehr schlechten Gesamtzustandes vieler Patienten und Unverträglichkeit der Therapie erhielten 35 P. (30 %) &lt; 90 % der vorgeschriebenen Strahlendosis (32 Gy). Nur 52 % der Studiengruppe erhielten die volle Strahlendosis und 8 Hyperthermiesitzungen (32 Gy und mindestens 4 „gute“ Hyperthermiesitzungen mit 42,5° C über 45 min am Temperaturreferenzpunkt). Nur 56 % der Läsionen &lt; 3 cm Durchmesser und 36 % der größeren Tumore erhielten eine „angemessene“ Therapie (<math>\geq 29</math> Gy, 42,5° C über mindestens 45 min). Bei Einschluß aller Pat. erhielten 42 % der Läsionen &lt; 3 cm „gute“ Hyperthermie im Vergleich zu 31 % der <math>\geq 3</math> cm.</p> <p><u>CR-Raten</u> (Studien- vs. Kontrollgruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle Tumoren: 32 % (38/119) vs. 30 % (35/117).</li> <li>- Mammatumore: 62 % (8/13) vs. 40 % (4/10).</li> <li>- Tumore <math>\geq 3</math> cm: in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied.</li> </ul> <p>- Analyse aller Läsionen, die Hyperthermie und volle Strahlendosis erhielten: keine Korrelation zwischen der CR-Rate und der Zahl der Hyperthermiesitzungen mit einer durchschnittlichen Temperatur von <math>&gt; 42,5^\circ</math> C am Referenzpunkt.</p> <p><u>Lokale Tumorkontrolle</u> (kein Rückfall) [Studien- vs. Kontrollgruppe]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle auswertbaren Pat. kein statistisch signifikanter Unterschied (<math>p = 0,12</math>).</li> <li>- Alle Tumore &lt; 3 cm: initiale CR-Rate 52 vs. 39 % (<math>p = 0,02</math>), niedrigere Rezidivraten nach CR mit 7 % (1/15) vs. 45 % (5/11). PBR nach 12 Monaten (nach Temkin): 82 vs. 12 % (unüblich).</li> <li>- Alle Tumore <math>\geq 3</math> cm: kein Unterschied hinsichtlich initialer CR- und Rückfallrate.</li> </ul> <p><u>Überlebensraten aller Patienten:</u></p> <p>43 % überlebten 6 Monate, 23 % für 1 Jahr, &lt; 10 % für 2 Jahre. Diskutierte Erklärung: Es handelte sich um fortgeschrittene metastasierte oder rezidierte Tumore.</p> <p><u>Einfluß der Strahlendosis auf die Tumorkontrolle:</u></p> <p>Da 17 % d. Pat. innerhalb von 2 Monaten verstarben, beschränkt sich der Vergleich auf 139 P., die länger als 2 Monate überlebten und <math>\geq 90</math> % der protokollgemäßen Strahlendosis erhielten (<math>\geq 29</math> Gy). 12-Monats PBR, basierend auf ca 60 % d. P. in beiden Gruppen: 53 % vs. 28 %.</p> <p><u>Nebenwirkungen, nicht nach Tumorarten differenziert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>akute Komplikationen</i> (innerhalb von 6 Monaten): vergleichbar, abgesehen von Brandblasen in der Studiengruppe bei 30 % der Pat..</li> <li>- <i>Langzeiteffekte</i>, hauptsächlich Fibrosen, Teleangiektasien und Hautatrophien mit Depigmentierung: annähernd gleich.</li> </ul>
<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>Initiale Response- und lokale Tumorkontrollraten nach 12 Monaten unterscheiden sich nicht bei oberflächlichen Tumoren, die mit Hyperthermie plus Strahlentherapie oder mit Strahlentherapie allein behandelt wurden.</p> <p>Patientinnen mit Mammatumoren &lt; 3 cm Durchmesser (22 % der Gesamtpopulation) profitierten signifikant von der additiven lokalen Hyperthermie hinsichtlich Ansprechen und Tumorkontrolle. Die auf Grund biologischer Überlegungen gewählte Strahlendosis von 32 Gy werde im Nachhinein für zu niedrig gehalten.</p> <p>In dieser Studie sei erstmals gezeigt worden, welchen Einfluß Tumorgöße und – lokalisation sowie Schwierigkeiten in der Durchführung der Hyperthermie und des Temperaturmonitorings auf den Therapieerfolg haben könnten. Weitere, sorgfältig geplante Studien und Qualitätssicherung seien notwendig, um den Beitrag der Hyperthermie in der Behandlung von Tumorpatienten besser zu evaluieren.</p>

<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Von allen in dieser Studie behandelten oberflächlichen Tumoren profitierten nur die Mammatumore &lt; 3 cm Durchmesser von einer additiven lokalen Hyperthermie hinsichtlich Ansprechen und lokaler Tumorkontrolle.. Allerdings sind die Fallzahlen klein und die Nachbeobachtungszeiten kurz, so dass der wirkliche Nutzen für die Pat. nicht sicher zu beurteilen ist.</p> <p>In 30% der Anwendungen wurden Verbrennungen gesehen.</p> <p>Hinsichtlich der vom Ausschluß bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung als relevant angesehenen Parameter (Überlebenszeit, Überlebensraten) oder zumindest der Lebensqualität kann ein Nutzen nicht als erwiesen angesehen werden.</p>
--	---

<b>Quelle</b>	<p><b>Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin JB, van der Zee J, van Putten WLJ, van Rhoon GC, van Dijk JDP, Gonzales DG.</b> Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. International journal of radiation oncology, biology, physics; 1996; 35 (4): 731-44</p> <p><b>Beteiligte Arbeitsgruppen:</b> Dutch Hyperthermia Group am Academic Medical Center in Amsterdam und dem Daniel den Hoed Cancer Center in Rotterdam (DHG-Studie); Medical Research Council Hyperthermia Group am Hammersmith Hospital, London/UK (MRC BrI- und MRC BrR-Studie); European Society of Hyperthermic Oncology (ESHO-Studie); Hyperthermia Group at the Princess Margaret Hospital/Ontario, Kanada (PMH-Studie).</p> <p>Die Gruppen in Rotterdam und London koordinierten Multicenter-Studien. Finanzielle Unterstützung durch: - Medical Research Council (MRC-Studien,UK) - The Netherlands Cancer Foundation (Dutch Hyperthermia Group-Studien) - Concerted Action Program (ESHO-Studie, EU) - Princess Margaret Hospital Trust Foundation, Canadian Breast Cancer Foundation, Ontario Cancer Treatment and Research Foundation)</p>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<p>Auswertung von 5 Therapiestudien mit randomisierten Vergleichsgruppen, unabhängig voneinander initiiert von 4 Arbeitsgruppen. Die Entscheidung, die Daten der ESHO- und MRC-Studien zusammenzuführen fiel 10/1990, als deutlich wurde, dass die Rekrutierungsraten der Einzelstudien zu niedrig waren, um die jeweiligen Studienziele zu erreichen. Nach erneuter Fallzahlplanung waren 280 Pat. erforderlich. Dieses Ziel konnte erreicht werden durch den Einschluß der DHG- und PMH-Studien 1992. In einzelnen Studien erfolgte Stratifizierung nach vorangegangener Radiatio ja/nein, Durchmesser und /oder Dicke der Läsion.</p>
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	Formale Evidenzstufe I
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Nutzen einer Hyperthermiebehandlung zusätzlich zur Strahlentherapie bei Brustkrebs.

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p>Messbare Manifestationen von Brustkrebs, bei denen Lokalmaßnahmen erforderlich waren, aber Chirurgie nicht durchführbar war. Außerdem musste Radiatio nach einem vorgeschriebenen Protokoll und Hyperthermie entspr. den Richtlinien der ESHO bzw. der Radiation Oncology Group (RTOG) möglich sein.</p> <p>In die MRC-Studien wurden Pat. mit progressiver Erkrankung unter Chemo- oder Hormontherapie, in die DHG-, ESHO- und PMH-Studien keine Pat. unter systemischer Chemo-, aber unter Hormontherapie eingeschlossen.</p> <p>In den kombinierten Studien wurden 3 verschiedene Pat.-Gruppen behandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- unbehandeltes primäres Mammakarzinom,</li> <li>- Rezidivtumore ohne vorangegangene Bestrahlung,</li> <li>- Rezidivtumore mit vorangegangener Bestrahlung.</li> </ul> <p>Die Charakteristika zu Studienbeginn (Alter, Krankheitsstadium, vorangegangene Radiatio, frühere systemische Therapie, aktuell oder früher Fernmetastasen, Lokalisation, Größe und Ausdehnung der Läsionen) sind detailliert aufgeführt. Bei 152 Pat. (50%) gab es keinen Hinweis auf Fernmetastasen (aktuell oder früher); allerdings wurde nur in der PMH-Studie ein umfassendes Staging vor der Randomisation durchgeführt. 216 Läsionen (71%) betrafen die Brustwand, 79 (26%) das Brustgewebe. 159 Pat. (52%) hatten eine einzelne Läsion. Entspr. d. Einschlusskriterien finden sich Unterschiede zwischen den einzelnen Studien.</p> <p>Im kombinierten Behandlungsarm hatten mehr Pat. vor der Randomisation Chemotherapie erhalten, und die Läsionen waren im Median größer.</p>
<b>Prüfintervention</b>	<p><u>Hyperthermie (HT)</u> entsprechend den Richtlinien der ESHO bzw. der RTOG:</p> <p>Thermometrie im Tumor, an der Tumoroberfläche und an normaler Haut; in der PMH-Studie Mapping. Mikrowellenhyperthermie mit verschiedenen Geräten, meist mit einer Frequenz von 435 MHz (vereinzelt 915 MHz, 1x 2450 MHz).</p> <p>DHG, MRC, ESHO: Mindesttemperatur an allen intratumoralen Sensoren 43° C über 60 min; PMH-Studie 42,5° C über 30 min.</p> <p><u>Radiatio (RT)</u>: Hochvolt-Photonen- oder Elektronen-Bestrahlung. Außer in der ESHO-Studie wurden palliative (nach vorausgegangener Radiatio im Feld) und radikale Schemata definiert. Die Dosis pro Fraktion betrug je nach Zielsetzung 1,8 – 4 Gy.</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	<p>Radiatio wie oben beschrieben. Keine weiteren Unterschiede in der Therapie ersichtlich.</p>
<b>Prüfplan</b>	<p>Jede Einzelstudie umfasste 2 parallel behandelte Arme.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte jeweils per Telefon über ein zentrales Büro.</p> <p>Verblindung ist bei Hyperthermie nicht möglich.</p> <p>Für jede Einzelstudie und für die Kombination erfolgte Fallzahlplanung auf der Basis einer angenommenen Rate kompletter Remissionen (CR) nach RT allein und einer angenommenen höheren Responderate für RT + HT zusammen mit Testgröße <math>\alpha = 0,05</math> und Power <math>1-\beta = 0,8</math>.</p> <p>Um die verschiedenen RT-Behandlungen vergleichen zu können, wurden per Computer „effektive Dosen“ für jede Modalität berechnet (Einzelheiten genannt). Für die durchgeführten HT-Behandlungen wurden die 90. und 50. Perzentile aller während einer Sitzung erzielten Temperaturen (<math>T_{90}</math> bzw. <math>T_{50}</math>) sowie das Maximum (<math>T_{max}</math>) berechnet.</p>

<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Eine Behandlungsserie dauerte je nach Schema zwischen 2 und 5 Wochen. Die Auswertung erfolgte 6/1994: Mindest-Follow-up = 5 Monate für alle Pat.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<i>Primäres Zielkriterium:</i> Lokale Tumorkontrolle (entspr. WHO-Kriterien) <i>Sekundäre Zielkriterien:</i> Progressionsfreie Zeit (lokal, distal), Überlebenszeit, Nebenwirkungen
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Randomisiert wurden 317 Läsionen bei 307 Patientinnen. 1 Pat. erfüllte die Einschlusskriterien nicht, 10 sekundäre Läsionen wurden ausgeschlossen (Gründe detailliert angegeben). Ausgewertet wurden 306 Läsionen bei 306 Pat. Ein gemeinsamer Datensatz wurde definiert für die kombinierten Interims- (1x jährlich) und Endanalysen (gewisse Modifikation am Ende), Extraktion aus den Daten der Einzelstudien; Auswertung in Rotterdam. Intention-to-Treat-Analyse. Logistic Regression zur Auswertung von Unterschieden hinsichtlich CR-Rate und für die Berechnung von OR und der 95%-Konfidenz-Intervalle (CI); OR > 1 = Nutzen durch zusätzliche Hyperthermie. – Die Zeiten bis zum Lokalrezidiv bzw. für das Überleben wurden nach Kaplan-Meier, dem logrank-Test und dem Cox-proportional-hazard-Modell berechnet. Die relative Wirksamkeit der beiden Therapiemodalitäten wurde über die Hazard Ratio (HR) und 95%-CI ermittelt, eine HR > 1 = Nutzen durch zusätzliche Hyperthermie. Die o.g. Unterschiede zwischen den Studien wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

<p><b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</p>	<p>95% der Pat. erhielten die Therapie entspr. der Randomisation. 11 Pat. (5 der RT- und 6 der RT+HT-Gruppe) erhielten keine Therapie wegen Progression. 1 Pat. der RT-Gruppe verweigerte die Behandlung, 1 erhielt RT + HT. – Die angestrebte Temperatur wurde in der Mehrzahl der Behandlungen nicht erreicht.</p> <p>CR: 55/135 P. der RT-Gruppe (41%) und 101/171 der RT+HT-Gruppe (59%),  <math>p &lt; 0,001</math>. <math>OR_{\text{stratifiziert}} = 2,3</math>; beträchtl. Variation dieser Parameter i. d. 5 Studien. Die beiden größten Studien (ESHO, MRC BrR) zeigen einen signifikanten Vorteil für die kombinierte Therapie, die anderen nicht (bedingt durch geringe Fallzahlen?). Univariate Analyse eines Einflusses der Baseline-Charakteristika auf die CR-Rate ergab einen deutlichen Zusammenhang mit der Tumorgroße (CR 70% bei Tumorfläche <math>&lt; 16 \text{ cm}^2</math> vs. 45% bei <math>\geq 16 \text{ cm}^2</math>), der Dicke (Tiefe ?) der Läsion (CR 60% bei Dicke <math>&lt; 3 \text{ cm}</math> vs. 38% <math>\geq 3 \text{ cm}</math>), frühere oder aktuelle Metastasierung außerhalb des behandelten Areals (CR 39 % vs. 63%). Der letzte Faktor bedingte einer höhere Sterberate in der betreffenden Gruppe.</p> <p>Multiple Regressionsanalyse, stratifiziert nach Studie und adjustiert für die Baseline-Charakteristika für die individuelle Prognose (maximaler Durchmesser und Fläche der Läsion, systemische Erkrankung) bestätigte den Nutzen der Hyperthermie zusätzlich zur Radiatio, <math>OR_{\text{adjustiert}} = 3,0</math> - 95% CI 1,7 – 5,1 (<math>p = 0,0001</math>).</p> <p>CR bei Primärtumoren oder Rezidiven in nicht vorbestrahlten Arealen 61% vs. 46% bei Rezidiven in vorbestrahlten Arealen. – Die Strahlengesamtdosis in vorbestrahlten Arealen betrug etwa 28 Gy vs. <math>&gt; 40 \text{ Gy}</math> in 80% d. Areale ohne frühere Radiatio.</p> <p>Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Hyperthermieeffektes in Abhängigkeit von den o.g. Prognosefaktoren, jedoch bei palliativer oder radikaler Bestrahlung (<math>p &lt; 0,01</math>): CR bei Läsionen in nicht vorbestrahlten Regionen, die generell radikal bestrahlt wurden, nach RT 60% (45 P.) vs. 63% (51 P.) nach RT + HT, <math>OR 1,24</math> (95% CI 0,46-3,32). CR nach Vorbestrahlung und palliativer Radiatio 31% (90 P.) vs. 57% (120 P.) n.. RT+HT, <math>OR 4,7</math> (95% CI 2,4-9,5).</p> <p>Rezidivrate bei CR nach RT 31% vs. 17% nach RT+HT, dieser positive Effekt bleibt wd. des Follow-up bestehen.</p> <p><i>Distale Progression und Überleben:</i> ca 50% der Pat. litten früher oder aktuell an Metastasen außerhalb des Behandlungsareals. Bei 74% (227/306) entwickelte sich eine Progression während des F-u mit Einfluß auf das Überleben. Daher korrelierte die höhere CR-Rate nach HT nicht mit einem Überlebensvorteil. Von den CR-Pat. starben 64 an distalen Metast., 56 noch mit lokaler CR. 112 Pat. ohne CR starben, 91% von ihnen mit distalen Metastasen. Das mediane Überleben betrug 18 Monate, unabhängig von der Therapie, die akutarische 2-Jahres-Überlebensrate für alle Pat. nahe 40%.</p> <p><i>Nebenwirkungen und Toxizität:</i> Die Behandlung wurde gut vertragen. Die HT erhöhte die akute oder verzögerte Toxizität gegenüber alleiniger RT nicht relevant, selbst bei den Pat., die früher radikale Radiatio erhalten hatten.</p>
<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>Die zusammengefassten Ergebnisse der 5 Studien hätten die Wirksamkeit der Hyperthermie als Ergänzung der Strahlentherapie in der Behandlung des rezidivierten Mammakarzinoms belegt. Aus diesen ermutigenden Ergebnissen folgte, dass die Hyperthermie offensichtlich eine wesentliche Rolle in der Behandlung dieser Krankheit spielte. Zweifellos würden weitere Studien zur Durchführung der Hyperthermie benötigt, auch um den Nutzen der HT in Kombination mit radikaler Radiatio zu belegen.</p>

<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Analyse der Ergebnisse von 5 gut geplanten RCTs, die stufenweise zusammengeführt wurden, mit gewissen Unterschieden hinsichtlich Einschlusskriterien, Behandlungsprotokollen und Fallzahlen. Die beiden größten Studien (ESHO, MRCBrR) zeigten signifikant höhere CR-Raten in der Studiengruppe mit RT+HT vs. RT allein, nach multivariater Analyse jedoch nur bei Patientinnen mit Rezidiven in vorbehandelten Arealen, bei denen lediglich palliative Radiatio mit erniedrigten Strahlendosen möglich war. In nicht vorbestrahlten Arealen fand sich nach radikaler Radiatio mit voller Strahlendosis kein Vorteil hinsichtlich CR.</p> <p>Die Autoren wiesen ausdrücklich darauf hin, dass die erhöhte CR-Rate nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden war.</p> <p>Hinsichtlich der vom Ausschluß bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung als relevant angesehenen Parameter (Überlebenszeit, Überlebensraten) oder zumindest der Lebensqualität kann ein Nutzen nicht als erwiesen angesehen werden.</p>
--	--

---



## 10.23 Pleuramesotheliom

### 10.23.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Pleuramesotheliom

1. **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).** Hyperthermia in conjunction with cancer chemotherapy. Rockville: AHCPR. 1991  
**Kommentar:** HTA-Bericht
2. **Ariza F, Casado E, Macbeth F.** Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma (Protocol for a Cochrane Review). 2002. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
3. **Ariza F, Macbeth F.** Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma (Protocol for a Cochrane Review). 2002. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
4. **Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, Robins HI, Eberhardt K, Demedts A, Kaukel E, Koschel G, Gatzemeier U, Kohlmann T, Dalhoff K, Ehlers EM, Gruber Y, Zumschlinge R, Hegewisch-Becker S, Peters SO, Wiedemann GJ.** Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2003; 39 (3): 339-45  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
5. **Bruns I, Kohlmann T, Wiedemann GJ, Bakhshandeh A.** Bewertung des therapeutischen Gewinns von Patienten mit Pleuramesotheliom unter Therapie mit 41,8 °C Ganzkörperhyperthermie plus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) anhand des Modifizierten Brunner-Score (MBS). [Evaluation of the Therapeutic Benefit of 41.8 °C Whole Body Hyperthermia plus Ifosfamide, Carboplatine and Etoposide (ICE) for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Using the Modified Brunner-Score (MBS)]. Pneumologie 2004; 58 (4): 210-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
6. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** ES 7-14-1: Chemotherapy for Mesothelioma (in development). [http://www.cancercare.on.ca/access\\_1100.htm](http://www.cancercare.on.ca/access_1100.htm) , Fassung vom 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
7. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** ES 7-14-2: Surgical Management of Malignant Pleural Mesothelioma (in development). [http://www.cancercare.on.ca/access\\_1100.htm](http://www.cancercare.on.ca/access_1100.htm) , Fassung vom 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
8. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** ES 7-14-3: The Role of Radiation Therapy in Malignant Mesothelioma of the

- Pleura (in development). [http://www.cancercare.on.ca/access\\_1100.htm](http://www.cancercare.on.ca/access_1100.htm)  
, Fassung vom 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
9. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).**  
Surgical Management of Malignant Pleural Mesothelioma. Hamilton:  
PEBC. 2003, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebces7-14-2f.pdf> ,  
Fassung vom 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
10. **de Bree E, van Ruth S, Baas P, Rutgers EJ, van Zandwijk N,  
Witkamp AJ, Zoetmulder FA.** Cytoreductive surgery and intraoperative  
hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant  
pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. Chest 2002;  
121 (2): 480-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
11. **de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S.**  
Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant  
mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189  
patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43 (3): 511-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
12. **Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin  
(DGAUM).** Arbeit unter Einwirkung fibrogener, chemisch-irritativ,  
sensibilisierend oder kanzerogen wirkender Aerosole. Arbeit unter  
Einwirkung von Asbeststaub. AWMF online ([http://www.uni-  
duesseldorf.de/AWMF/II/asbest.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/asbest.htm) ), Fassung vom 03.11.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
13. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).**  
Maligne pleura exsudaat - Pleural Carcinomatosis - Regional Consensus  
Guideline (IKL). Utrecht: ACCC. 2001,  
[http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=54](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=54) , Fassung  
vom 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
14. **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].** Hyperthermie.  
[Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998  
**Kommentar:** HTA-Bericht
15. **Heidemann E (Eds.), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Onkologie.** Malignes Pleuramesotheliom (ICD 163). Stand 1996.  
[http://www.krebsinfo.de/ki/awmf/haem\\_onk/20\\_ahaem026.html](http://www.krebsinfo.de/ki/awmf/haem_onk/20_ahaem026.html) , Zugriff  
am 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
16. **Ho L, Sugarbaker DJ, Skarin AT.** Malignant pleural mesothelioma.  
Cancer Treat Res 2001; 105: 327-73  
**Kommentar:** Narrativer Review

17. **Kang M, Zhou L, Lin P.** Treatment of pleural effusion caused by lung carcinoma with circular intrapleural hyperthermic perfusion and its mechanism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001; 81 (19): 1176-9  
**Kommentar:** offene klinische Studie zur Wirksamkeit einer intrapleuralen hyperthermen Perfusion gegen Pleuraergüsse bei Lungentumoren; keine Einzelauswertung, da in chinesischer Sprache verfasst
18. **Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, Gilly FN, Mulsant P, Carry PY, Benoit M, Glehen O.** Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. *Br J Cancer* 2003; 88 (12): 1839-43  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
19. **National Cancer Institute.** Malignant Mesothelioma (PDQ®): Treatment. Last modified 4. March 2004.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/malignantmesothelioma/HealthProfessional> , Fassung vom 17.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
20. **Pass HI.** Malignant pleural mesothelioma: Surgical roles and novel therapies. *Clin Lung Cancer* 2001; 3 (2): 102-17  
**Kommentar:** Narrativer Review
21. **Shibata K, Matzuzaki Y, Maeda M.** Intrapleural Perfusion Hyperthermo-Chemotherapy for malignant pleurisy under video-assisted thoracic surgery (VATS). *Jpn J Chest Dis* 1996; 55 (11): 883-90  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
22. **Singhal S, Kaiser LR.** Malignant mesothelioma: options for management. *Surg Clin N Am* 2002; 82 (4): 797-831  
**Kommentar:** Narrativer Review
23. **van Ruth S, Baas P, Haas RL, Rutgers EJ, Verwaal VJ, Zoetmulder FA.** Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (2): 176-82  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
24. **Yellin A, Simansky D, Paley M, Friedman H, Teperberg M, Refaely Y.** Surgery and hyperthermic pleural perfusion--a new approach for malignancies with pleural involvement. *Harefuah* 2002; 141 (4): 335-9, 411  
**Kommentar:** Veröffentlichung in hebräischer Sprache
25. **Zhou QJ, Fang QF, Qiu YH, Ma SL.** Clinical study of cisplatin injected into thoracic cavity combined with hyperthermotherapy in the treatment of pleural effusion from malignant neoplasms. *J Clin Oncol* 2000; 5 (2): 114-5  
**Kommentar:** nicht beschaffbar

### **10.23.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei Pleuramesotheliom**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## 10.24 Prostatakarzinom

### 10.24.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Prostatakarzinom

1. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)**. Traitement par la chaleur de l'adenome prostatique (hyperthermie prostatique). Avis et recommandations. Paris: ANAES. 1991  
**Kommentar:** veralteter HTA-Bericht zur benignen Prostatahyperplasie
2. **Algan O, Fosmire H, Hynynen K, Dalkin B, Cui H, Drach G, Stea B, Cassady JR**. External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89 (2): 399-403  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
3. **Anscher MS, Samulski TV, Dodge R, Prosnitz LR, Dewhirst MW**. Combined external beam irradiation and external regional hyperthermia for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (5): 1059-65  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
4. **Anscher MS, Samulski TV, Leopold KA, Oleson JR**. Phase I/II study of external radio frequency phased array hyperthermia and external beam radiotherapy in the treatment of prostate cancer: technique and results of intraprostatic temperature measurements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24 (3): 489-95  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
5. **Bertaccini A, D'Amato G, Iraci F, Zaccagnino B, Bercovich E**. Ipertermia prostatica: Considerazioni dopo 4 anni di esperienza. [Prostatic hyperthermia: Considerations after four years of experience]. *Acta Urol Ital* 1993; 7 (Suppl 2): 325-6  
**Kommentar:** nicht beschaffbar
6. **Bichler KH, Strohmaier WL, Flüchter SH, Nelde HJ, Wilbert DM**. Lokale Hyperthermie beim Prostatakarzinom. [Local hyperthermia in prostate cancer]. *Urologe A* 1991; 30 (3): 196-203  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
7. **Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J**. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (4): 242-8  
**Kommentar:** keine Hyperthermieverfahren berücksichtigt
8. **Cuttano MG, Pistolesi D, Mancini P, Simonini G, Sicolo M, Giannotti P**. Carcinoma prostatico in progressione: Terapia con ipertermia combinata (transrettale e transuretrale). [Progressive prostatic carcinoma: Therapy with combined hyperthermia (transrectal

and transurethral)]. Acta Urol Ital 1993; 7 (Suppl 2): 107-8

**Kommentar:** nicht beschaffbar

9. **Deger S, Boehmer D, Roigas J, Turk I, Budach V, Loening SA.** Interstitial hyperthermia using thermoseeds in combination with conformal radiotherapy for localized prostate cancer. Front Radiat Ther Oncol 2002; 36: 171-6  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
10. **Deger S, Boehmer D, Turk I, Roigas J, Budach V, Loening SA.** Interstitial hyperthermia using self-regulating thermoseeds combined with conformal radiation therapy. Eur Urol 2002; 42 (2): 147-53  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
11. **Deger S, Boehmer D, Turk I, Franke M, Roigas J, Budach V, Loening SA.** Thermoradiotherapie mit interstitiellen Thermoseeds bei der Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms. Erste Ergebnisse einer Phase-II-Studie. [Thermoradiotherapy with interstitial thermoseeds in treatment of local prostatic carcinoma. Initial results of a phase II study]. Urologe A 2001; 40 (3): 195-8  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
12. **Freid RM, Davis NS, Weiss GH.** Prostate cancer screening and management. Med Clin North Am 1997; 81 (3): 801-22  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit über Screening, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms
13. **Gademann G.** Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. [Radiotherapy of prostatic cancer]. Radiologe 1994; 34 (3): 134-43  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit über Screening, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms
14. **Granov AM, Karelin MI, Tarazov PG, Shkol'nik MI, Shumskii IA, Polikarpov AA, Suvorova IuV, Shmonina LS.** Rentgenoéndovaskuliarnaia khirurgiia v onkourologii. [X-ray intravascular surgery in oncologic urology]. Vestn Rentgenol Radiol 1996; (1): 35-7  
**Kommentar:** Sprache Russisch
15. **Granov AM, Vinogradov VM, Metelev VV, Kozlov AA, Shkol'nik MI, Lisitsyn Iu, Karelin MI.** Sovremennye metodiki luchevoi terapii bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy: subtotal'noe obluchenie tela, lokal'naia gipertermiia. [Current methods of radiation therapy in patients with prostatic cancer: subtotal body radiation, local hyperthermia]. Vestn Rentgenol Radiol 1998; (5): 30-3  
**Kommentar:** Sprache Russisch
16. **Hehr T, Wust P, Bamberg M, Budach W.** Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours. Onkologie 2003; 26 (3): 295-302  
**Kommentar:** Übersichtsartikel, Hintergrundinformation

17. **Hirai M.** [Basic and clinical studies of local hyperthermia for prostatic cancer]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi [Jpn J Urol] 1992; 83 (5): 597-604  
**Kommentar:** Sprache Japanisch
18. **Hirai M.** [Thermochemotherapy of prostatic cancer]. Hinyokika Kiyo [Acta Urol Jpn] 1991; 37 (8): 833-6  
**Kommentar:** Sprache Japanisch
19. **Hurwitz MD, Kaplan ID, Hansen JL, Prokopios-Davos S, Topulos GP, Wishnow K, Manola J, Bornstein BA, Hynynen K.** Association of rectal toxicity with thermal dose parameters in treatment of locally advanced prostate cancer with radiation and hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53 (4): 913-8  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
20. **Hurwitz MD, Kaplan ID, Svensson GK, Hynynen K, Hansen MS.** Feasibility and patient tolerance of a novel transrectal ultrasound hyperthermia system for treatment of prostate cancer. Int J Hyperthermia 2001; 17 (1): 31-7  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
21. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinie
22. **Lotti T, Altieri V, Mirone V, Ottaviano N, Russo A.** Local hyperthermia for treatment of advanced prostatic carcinoma: preliminary results. Adv Exp Med Biol 1990; 267: 525-9  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
23. **Maciejewski B, Petrovich Z, Lange D, Borówka A.** Radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Dogmas and dilemmas. Rep Pract Oncol Radiother 2003; 8 (3): 97-110  
**Kommentar:** Übersichtsartikel, Hintergrundinformation
24. **Marino G, Pugno E, Griffa D, Cocimano V, Marten Perolino R.** Il trattamento delle patologie prostatiche con l'ipertermia locale. Analisi dei risultati da uno studio su 60 pazienti. [Treatment of prostatic pathology with local hyperthermia. Analysis of the results of a study on 60 patients]. Minerva Urol Nefrol 1992; 44 (3): 201-4  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
25. **Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, Galli L, Colombo R, Consonni P, Barbieri L, Rigatti P.** Ipertermia prostatica transrettale e cancro prostatico avanzato: risultati clinici ad 1 anno di follow-up. [Transrectal prostatic hyperthermia and advanced prostatic cancer: Clinical results of one year follow-up]. Acta Urol Ital 1992; 6 (Suppl 6): 471-4  
**Kommentar:** Sprache Italienisch

26. **Montorsi F, Guazzoni G, Colombo R, Galli L, Bergamaschi F, Rigatti P.** Transrectal microwave hyperthermia for advanced prostate cancer: long-term clinical results. *J Urol* 1992; 148 (2 Pt 1): 342-5  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
27. **Nanri K.** Our experience with hyperthermia treatment for prostatic diseases. *Nishinohon J Urol* 1995; 57 (2): 162-7  
**Kommentar:** Sprache Japanisch
28. **Nativ O, Mor Y, Leibovitch I, Halachmi S, Goldwasser B.** Transurethral hyperthermia for relieving obstructive voiding symptoms in patients with hormone refractory prostate cancer. *Isr J Med Sci* 1997; 33 (3): 182-5  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
29. **Petrovich Z, Ameye F, Baert L, Bichler KH, Boyd SD, Brady LW, Bruskewitz RC, Dixon C, Perrin P, Watson GM.** New trends in the treatment of benign prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (3): 187-200  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
30. **Prionas SD, Kapp DS, Goffinet DR, Ben Yosef R, Fessenden P, Bagshaw MA.** Thermometry of interstitial hyperthermia given as an adjuvant to brachytherapy for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 151-62  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
31. **Sherar MD, Gertner MR, Yue CK, O'Malley ME, Toi A, Gladman AS, Davidson SR, Trachtenberg J.** Interstitial microwave thermal therapy for prostate cancer: method of treatment and results of a phase I/II trial. *J Urol* 2001; 166 (5): 1707-14  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
32. **Stawarz B, Zielinski H, Szmigielski S, Rappaport E, Debicki P, Petrovich Z.** Transrectal hyperthermia as palliative treatment for advanced adenocarcinoma of prostate and studies of cell-mediated immunity. *Urology* 1993; 41 (6): 548-53  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
33. **Tilly W, Wust P, Rau B, Harder C, Gellermann J, Schlag P, Budach V, Felix R.** Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumours: predictive factors and correlations. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (2): 172-88  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
34. **Urakami S, Gonda N, Kikuno N, Shigeno K, Shiina H, Igawa M, Uchida N, Kawaguchi A, Moriyama M, Kitagaki H.** [Combined transperineal radiofrequency (RF) interstitial hyperthermia and brachytherapy for localized prostate cancer (PC)]. *Nishinohon J Urol* 2001; 63 (5): 314-23  
**Kommentar:** Sprache Japanisch



35. **Van Vulpen M, De Leeuw JR, Van Gellekom MP, Van Der HJ, De Graeff A, Van Moorselaar RJ, Van DT, I, Hofman P, Lagendijk JJ, Battermann JJ.** A prospective quality of life study in patients with locally advanced prostate cancer, treated with radiotherapy with or without regional or interstitial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (4): 402-13  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
36. **Van Vulpen M, de Leeuw AA, Raaymakers BW, Van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ, Battermann JJ.** Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results. *BJU Int* 2004; 93 (1): 36-41  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
37. **Wasson JH, Cushman CC, Bruskewitz RC, Littenberg B, Mulley AG Jr, Wennberg JE.** A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. Prostate Disease Patient Outcome Research Team. *Arch Fam Med* 1993; 2 (5): 487-93  
**Kommentar:** systematischer Review über Therapieoptionen beim lokalisierten Prostatakarzinom
38. **Watson G.** Heat and the prostate. *Eur Urol* 1993; 23 (Suppl 1): 60-2  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
39. **Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S, Schlag P, Budach V, Felix R.** Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1129-37  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
40. **Yerushalmi A, Shani A, Fishelovitz Y, Arielly J, Singer D, Levy E, Katsnelson R, Rakowsky E, Stein JA.** Local microwave hyperthermia in the treatment of carcinoma of the prostate. *Oncology* 1986; 43 (5): 299-305  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie

#### **10.24.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei Prostatakarzinom**

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## 10.25 Rektumkarzinom

### 10.25.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Rektumkarzinom

1. **Alexander HR Jr, Libutti SK, Bartlett DL, Pingpank JF, Kranda K, Helsabeck C, Beresnev T.** Hepatic vascular isolation and perfusion for patients with progressive unresectable liver metastases from colorectal carcinoma refractory to previous systemic and regional chemotherapy. *Cancer* 2002; 95 (4): 730-6  
**Kommentar:** 7 Patienten, 3 Regime
2. **Barsukov IuA, Vlasov OA, Tkachev SI, Ambartsumova GV.** Otsenka éffektivnosti predoperatsionnoi luchevoi i termoradioterapii v lechenii raka priamoi kishki. [An assessment of the efficacy of preoperative radio- and thermoradiotherapy in treating rectal cancer]. *Vopr Onkol* 1992; 38 (9): 1109-14  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, russisch
3. **Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR.** Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Surgery* 2001; 129 (2): 176-87  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
4. **Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenue J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN.** Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; 88 (11): 2512-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
5. **Becouarn Y, Blanc-Vincent MP, Ducreux M, Lasser P, DuBois JB, Giovannini M, Rougier P.** Standards, options and recommendations: Cancer of the rectum.  
[http://www.fnclcc.fr/fr/sor/pdf/rapport\\_abrege\\_anglais/sor\\_cancer\\_rectum.pdf](http://www.fnclcc.fr/fr/sor/pdf/rapport_abrege_anglais/sor_cancer_rectum.pdf) , Zugriff am 12.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
6. **Berdov BA, Menteshashvili GZ.** Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (5): 881-90  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
7. **Bremer K, Meyer A, Lohmann R.** Pilot study of whole-body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with metastasised pretreated progressive breast, ovarian, and colorectal carcinomas. *Tumor Diagn Ther* 2001; 22 (6): 115-20  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

8. **Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M.** Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284 (8): 1008-15  
**Kommentar:** HTA-Bericht
9. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Postoperative adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy for resected stage II or III rectal cancer. Practice Guideline Report #2-3. 2001.  
<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-3s.pdf> , Zugriff am 12.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
10. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** The use of preoperative radiotherapy in the management of patients with clinically resectable rectal cancer. Hamilton: PEBC. 2002,  
<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-13f.pdf> , Zugriff am 12.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
11. **Carroll NM, Alexander HR Jr.** Isolation perfusion of the liver. *Cancer J* 2002; 8 (2): 181-93  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit
12. **Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, Cosimelli M, Giannarelli D, Aloe L, Arcuri E, Aromatario C, Consolo S, Callopoli A, Laurenzi L, Tedesco M, Di Angelo P, Giunta S, Cavaliere R.** Peritonectomy and hyperthermic antineoplastic perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (5): 486-91  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
13. **Cavaliere F, Di Filippo F, Cosimelli M, Aloe L, Arcuri E, Anza M, Callopoli A, Di Lauro L, Morace E, Botti C, Natoli S, Tedesco M, Giunta S, Cavaliere R.** The integrated treatment of peritoneal carcinomatosis. A preliminary experience. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18 (2): 151-8  
**Kommentar:** Resultate in Cavaliere 2000
14. **Centre for Reviews & Dissemination (CRD).** Cancer guidance series: improving outcomes in colorectal cancer (update) - systematic review (Project). York: CRD. 2004, Zugriff am 19.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
15. **Churei H, Takeshita T, Hiraki Y, Baba Y, Hokotate H, Nakajo M, Ohkubo K, Miyaji N.** External beam radiation therapy for recurrent sigmoid colorectal cancer: Retrospective analysis by group comparison between the radiation therapy alone and the radiation therapy combined with other therapies. *J JASTRO* 1999; 11 (2): 97-102  
**Kommentar:** 6 Fälle
16. **Cintron JR, Pearl RK.** Colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis. *Semin Surg Oncol* 1996; 12 (4): 267-78  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

17. **College voor Zorgverzekeringen / Healthcare Insurance Board (CVZ).** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on the standard treatment in patients with peritoneal carcinosis of colorectal origin - Primary research (Project). Amstelveen: CVZ. 2004, Zugriff am 19.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
18. **de Bree E, Witkamp AJ, Zoetmulder FAN.** Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. J Surg Oncol 2002; 79 (1): 46-61  
**Kommentar:** narrativer Review
19. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten .** Rektumkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 4. Auflage 2004. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-rekt.htm>), Zugriff am 12.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
20. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Anuscarcinom - Anorectal Carcinoma - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2003, [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=123](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=123) , Zugriff am 12.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
21. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Rectumcarcinom - Rectum Cancer - National Consensus Guideline. Utrecht: ACCC. 2001, [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=16](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=16) , Zugriff am 12.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
22. **Elias D, Blot F, El Otmay A, Antoun S, Lasser A, Boige V, Rougier P, Ducreux M.** Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. Cancer 2001; 92 (1): 71-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
23. **Feldmann HJ, Molls M, Krümpelmann S, Stuschke M, Sack H.** Deep regional hyperthermia: comparison between the annular phased array and the sigma-60 applicator in the same patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26 (1): 111-6  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, Vergleich von 2 Systemen
24. **Feldmann HJ, Seegenschmiedt MH, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part III: Clinical rationale and results in deep seated tumors. Strahlenther Onkol 1995; 171 (5): 251-64  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

25. **Figueredo A, Germond C, Taylor B, Maroun J, Agboola O, Wong R, Zwaal C, Micucci S, The Gastro-intestinal Cancer Disease Site Group.** Post-operative adjuvant radiotherapy or chemotherapy for resected stage II or III rectal cancer. *Current Oncology* 2002; 7 (1): 37-51  
**Kommentar:** Leitlinie
26. **Fujimoto S, Takahashi M, Endoh F, Shrestha RD, Kokubun M, Takai M, Okui K.** A clinical pilot study combining surgery with intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy to prevent the local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg* 1991; 213 (1): 43-7  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
27. **Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Mutou T, Masaoka H, Ohkubo K.** Clinical outcome of treatment for recurrence of rectal cancer. With special reference to antitumor efficacy of pelvic hyperthermochemotherapy. *Reg Cancer Treat* 1994; 7 (1): 22-6  
**Kommentar:** Hyperthermiepatienten nicht isoliert ausgewertet
28. **Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N, Sato T, Fushida S, Nishimura G, Miwa K, Miyazaki I, Murakami K, Katayama K, Yamaguchi A.** Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84 (1): 60-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
29. **Furuta K, Konishi F, Kanazawa K, Saito K, Sugawara T.** Synergistic effects of hyperthermia in preoperative radiochemotherapy for rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (11): 1303-12  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
30. **Glehen O, Peyrat P, Beaujard A, Caillot JL, Francois Y, Gueugniaud PY, Garbit F, Bienvenu J, Vignal J, Gilly FN.** Abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis treated by peritonectomy procedure and intraperitoneal chemohyperthermia. *Exp Oncol* 2000; 22 (1-2): 59-63  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
31. **Goffinet DR, Prionas SD, Kapp DS, Samulski TV, Fessenden P, Hahn GM, Lohrbach AW, Mariscal JM, Bagshaw MA.** Interstitial sup(192)Ir flexible catheter radiofrequency hyperthermia treatments of head and neck and recurrent pelvic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (1): 199-210  
**Kommentar:** 5 Patienten mit Hyperthermie, Fallserie
32. **Gomez Portilla A, Deraco M, Sugarbaker PH.** Clinical pathway for peritoneal carcinomatosis from colon and rectal cancer: guidelines for current practice. *Tumori* 1997; 83 (4): 725-8  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht erwähnt
33. **Hafström L, Naredi P.** Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia TNF alpha and melphalan: Swedish experience. *Recent Results Cancer Res* 1998; 147: 120-6

**Kommentar:** Übersichtsarbeit, keine ausreichend auswertbaren Überlebensdaten

34. **Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Gallenbeck D, Stephan M, Popa C.** Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Research* 1999; 19 (4C): 3403-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
35. **Hayashida S, Eriguchi N, Naito H, Aoyagi S.** Evaluation of clinical effects of immuno-thermo-chemotherapy on colorectal carcinoma. *Biotherapy* 2002; 16 (1): 73-8  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
36. **Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Additiver Einsatz der Hyperthermie. Wärme macht Krebstherapie wirksamer. [Addition of hyperthermia. Heat potentiates cancer therapy]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143 (25): 28-32  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
37. **Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A, Hossfeld DK.** Whole-body hyperthermia (41.8(degrees)C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: A phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1197-1204  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
38. **Hehr T, Wust P, Bamberg M, Budach W.** Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours. *Onkologie* 2003; 26 (3): 295-302  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
39. **Horie H, Kashiwagi H, Konishi F, Furuta K, Ozawa A, Kanazawa K.** Improved outcome following preoperative radiochemotherapy: 40.5 Gy accelerated hyperfractionation and 5-fluorouracil suppositories for patients with carcinoma of the lower rectum. *Surg Today* 1999; 29 (10): 992-8  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
40. **Ichikawa D, Yamaguchi T, Yoshioka Y, Sawai K, Takahashi T.** Prognostic evaluation of preoperative combined treatment for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository. *Am J Surg* 1996; 171 (3): 346-50  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
41. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Kolon-, Rektum- und Analkarzinom. 2. Auflage 2003. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie

42. **Juffermans JH, Hanssens PE, van Putten WL, van Rhooon GC, van der ZJ.** Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect. *Cancer* 2003; 98 (8):1759-66  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
43. **Takehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S.** Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (4): 719-40  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
44. **Kato T, Hirai T, Yasui K.** [Recent management of metastatic colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho, Cancer & Chemotherapy* 1998; 25 (12): 1865-72  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
45. **Khatri VP, McGahan J.** Non-resection approaches for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am* 2004; 84 (2): 587-606  
**Kommentar:** narrativer Review
46. **Knorr C, Reingruber B, Meyer T, Hohenberger W, Stremmel C.** Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incidence, prognosis, and treatment modalities. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19 (3): 181-7  
**Kommentar:** narrativer Review
47. **Knysh VI, Kim FP, Goldobenko GV, Tsariuk VF, Barsukov IuA.** Opredelenie, klassifikatsiia i kompleksnoe lechenie mestnorasprostranennogo raka priamoi kishki. [Definition, classification and combined treatment of locally invasive rectal neoplasms]. *Khirurgiia* 1994; (10): 20-3  
**Kommentar:** Veröffentlichung in russischer Sprache
48. **Konishi F, Furuta K, Kanazawa K.** [The effect of the pre-operative radiation in the control of local recurrence in rectal carcinoma, and the additional effect of hyperthermia]. *J Jpn Soc Colo-Proctol* 1994; 47 (10): 1138-46  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
49. **Korenaga D, Matsushima T, Adachi Y, Mori M, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K.** Preoperative hyperthermia combined with chemotherapy and radiotherapy for patients with rectal carcinoma may prevent early local pelvic recurrence. *Int J Colorectal Dis* 1992; 7 (4): 206-9  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
50. **Lehnert T, Herfarth C.** Multimodale Therapie des Rectumcarcinoms. [Multimodal therapy of rectal carcinoma]. *Chirurg* 1998; 69 (4): 384-92  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
51. **Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR.** Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy

for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000; 66 (6): 561-8

**Kommentar:** keine Patienten mit Rektumkarzinom

52. **Maeta M, Kaibara N, Nakashima K, Kobayashi M, Yoshikawa T, Okamoto A, Sugiyama A.** A case-matched control study of intrahepatoarterial chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic hepatic tumours. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1): 51-8

**Kommentar:** Indikation Leber-Metastasen

53. **Manning MR, Cetas TC, Miller RC, Oleson JR, Connor WG, Gerner EW.** Clinical hyperthermia: results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. *Cancer* 1982; 49 (2): 205-16

**Kommentar:** keine Patienten mit Rektumkarzinom

54. **McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD.** Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27 (1): 65-73

**Kommentar:** Hintergrundinformation

55. **Mittal BB, Zimmer MA, Sathiaselan V, Benson III AB, Mittal RR, Dutta S, Rosen ST, Spies SM, Mettler JM, Groch MW.** Phase I/II trial of combined sup(131)I anti-CEA monoclonal antibody and hyperthermia in patients with advanced colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 78 (9): 1861-70

**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

56. **Moffat FL, Gilas T, Calhoun K, Falk M, Dalfen R, Rotstein LE, Makowka L, Howard V, Laing D, Venturi D, Langer JC, Falk JA, Falk RE.** Further experience with regional radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. *Cancer* 1985; 55 (6): 1291-5

**Kommentar:** keine Patienten mit Rektumkarzinom

57. **Murata T, Fujii I, Yoshino M, Nagata K, Imamura M, Uda M, Yamamoto K, Tanaka Y.** Radiation therapy with or without chemotherapy and hyperthermia for recurrent rectal cancer - Efficacy and disadvantage of combined therapy. *J JASTRO* 1997; 9 (1): 63-71

**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache

58. **Nakajima Y, Horikawa M, Kin T, Ohyama T, Kanehiro H, Hisanaga M, Nishio K, Nagao M, Sho M, Yamada T, Ohashi K, Ko S, Nakano H.** Hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases: a possible adjuvant approach. *Recent Results Cancer Res* 1998; 147: 28-41

**Kommentar:** s. Kurzbewertung



59. **National Cancer Institute**. Rectal Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 29. September 2003.  
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/rectal/healthprofessional/> , Zugriff am 12.05.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
60. **National Health and Medical Research Council (NHMRC)**. Guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Canberra: NHMRC. 1999,  
<http://nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp62syn.htm> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
61. **National Institute for Clinical Excellence**. Colorectal Cancer (in development). London: NICE. 2004,  
<http://www.nice.org.uk/cat.asp?c=20069> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
62. **Nishimura G, Fushida S, Fujimura T, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I**. Intraperitoneal treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancer. *Reg Cancer Treat* 1996; 9 (2): 60-2  
**Kommentar:** nur n = 4 Patienten mit Rektumkarzinom
63. **Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, Jo S, Nagata Y, Masunaga Si, Takahashi M, Abe M**. Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 759-68  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
64. **Ohno S, Sumiyoshi Y, Mori M, Sugimachi K**. Hyperthermia for rectal cancer. *Surgery* 2002; 131 (1 Suppl): S121-7  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
65. **Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S, Kitamura K, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K**. Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (4): 401-6  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
66. **Rau B, Wust P, Gellermann J, Tilly W, Hünerbein M, Löffel J, Stahl H, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag P**. Phase-II-Studie zur präoperativen Radio-Chemo-Thermo-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektum-Karzinom. [Phase II study on preoperative radio-chemo-thermotherapy in locally advanced rectal carcinoma]. *Strahlenther Onkol* 1998(a); 174 (11): 556-65  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung, s. auch Rau et al. (1998b)
67. **Rau B, Wust P, Hohenberger P, Löffel J, Hünerbein M, Below C, Gellermann J, Speidel A, Vogl T, Riess H, Felix R, Schlag PM**. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. *Ann Surg* 1998(b); 227

- (3): 380-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung, s. auch Rau et al. (2000)
68. **Rau B, Wust P, Tilly W, Gellermann J, Harder C, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag PM.** Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (2): 381-91  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
69. **Rau B, Gaestel M, Wust P, Stahl J, Mansmann U, Schlag PM, Benndorf R.** Preoperative treatment of rectal cancer with radiation, chemotherapy and hyperthermia: analysis of treatment efficacy and heat-shock response. *Radiat Res* 1999; 151 (4): 479-88  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung, Teilkollektiv von Rau et al. (1998a)
70. **Rau B, Wust P, Riess H, Schlag PM.** Radiochemotherapie plus Hyperthermie beim Rektumkarzinom. [Radiochemotherapy plus hyperthermia in rectal carcinoma]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90 (14): 587-92  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
71. **Rau B, Benhidjeb T, Wust P, Schlag PM.** Stellenwert der Hyperthermie für die chirurgische Onkologie. [Hyperthermia in surgical oncology]. *Viszeralchirurgie* 2002; 37 (6): 379-84  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
72. **Rau B, Hohenberger P, Gellermann J, Hunerbein M, Hildebrandt B, Schneider U, Riess H, Wust P, Schlag PM.** T4-Rektumkarzinom. Operative und multimodale Therapie. [T4 rectal carcinoma. Surgical and multimodal therapy]. *Chirurg* 2002; 73 (2): 147-53  
**Kommentar:** narrativer Review
73. **Riess H, Löffel J, Wust P, Rau B, Gremmler M, Speidel A, Schlag P.** A pilot study of a new therapeutic approach in the treatment of locally advanced stages of rectal cancer: neoadjuvant radiation, chemotherapy and regional hyperthermia. *Eur J Cancer* 1995; 31A (7-8): 1356-60  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
74. **Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI).** Colorectal Cancer Management. Dublin: RCSI. 2002,  
[http://www.rcsi.ie/postgraduate\\_surgery/surgical\\_guidelines\\_protocols/Colorectal\\_Cancer\\_Management\\_Guidelines/index.asp?id=1041&pid=1041&jid=55&jpid=1041](http://www.rcsi.ie/postgraduate_surgery/surgical_guidelines_protocols/Colorectal_Cancer_Management_Guidelines/index.asp?id=1041&pid=1041&jid=55&jpid=1041) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
75. **Schaffer M, Krych M, Pachmann S, Abdel-Rahman S, Schaffer PM, Ertl-Wagner B, Dühmke D, Issels RD.** Feasibility and morbidity of combined hyperthermia and radiochemotherapy in recurrent rectal cancer--preliminary results. *Onkologie* 2003; 26 (2): 120-4  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

76. **Schmiegel W, Adler G, Fruhmorgen P, Folsch U, Graeven U, Layer P, Petrasch S, Porschen R, Pox C, Sauerbruch T, Schmol HJ, Zeitz M.** Kolorektales Karzinom: Praevention und Frueherkennung in der asymptomatischen Bevoelkerung--Vorsorge bei Risikopatienten-- Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. [Colorectal carcinoma: prevention and early detection in an asymptomatic population--prevention in patients at risk--endoscopic diagnosis, therapy and after-care of polyps and carcinomas. German Society of Digestive and Metabolic Diseases/Study Group for Gastrointestinal Oncology]. *Z Gastroenterol* 2000; 38 (1): 49-75  
**Kommentar:** Leitlinie
77. **Schneebaum S, Lange MK, Arnold MW, Ralston J, Dumond DA, Martin EW Jr.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion for recurrent colorectal cancer - Feasibility study. *Reg Cancer Treat* 1992; 4 (5-6): 277-81  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, Machbarkeitsstudie
78. **Schneebaum S, Arnold MW, Staubus AE, Young DC, Dumond D, Martin EW Jr.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996; 3 (1): 44-50  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
79. **Schneebaum S, Arnold MW, Staubus AE, Martin EW Jr.** Peritoneal carcinomatosis and radioimmunoguided surgery. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 193-209  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht erwahnt
80. **Seegenschmiedt MH, Sauer R, Miyamoto C, Chalal JA, Brady LW.** Clinical experience with interstitial thermoradiotherapy for localized implantable pelvic tumors. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (3): 210-22  
**Kommentar:** narrativer Review
81. **Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH.** Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (8): 790-6  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
82. **Sugiyama A, Katayama M, Matsuda T, Kawai H, Tonooka M, Terasaki M, Okamoto Y, Asano E, Okamoto A.** Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with hyperthermia for metastatic liver tumors of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): S6-135-8  
**Kommentar:** Indikation Leber-Metastasen
83. **Suzuki S, Arai K, Kamiji I, Yokokawa K, Kusiro H, Fukushima M, Murakami M, Ishii H, Kawamura M.** [A study on multidisciplinary therapy for cases of unresectable hepatic metastasis from colorectal

- cancer]. J Jpn Soc Colo-Proctol 1994; 47 (1): 92-9  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache
84. **Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K.** Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. Surgery 2002; 131 (1 Suppl): S78-84  
**Kommentar:** keine eigenen Daten
85. **Takahashi M, Fujimoto S, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Ohkubo H.** Clinical outcome of intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy for patients with Dukes' C rectal cancer. Int J Hyperthermia 1994; 10 (6): 749-54  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
86. **Takahashi M, Fujimoto S, Kobayashi K, Mutou T, Kure M, Masaoka H, Shimanskaya RB, Takai M, Endoh F, Ohkubo H.** Clinical pilot study of pelvic hyperthermochemotherapy combined with operation for anastomotic recurrence following low anterior resection for rectal cancer. J Jpn Soc Cancer Ther 1996; 31 (11): 1124-30  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
87. **Tilly W, Wust P, Rau B, Harder C, Gellermann J, Schlag P, Budach V, Felix R.** Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumours: predictive factors and correlations. Int J Hyperthermia 2001; 17 (2): 172-88  
**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte zur Hyperthermie
88. **Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, Cassidy B.** Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. Australas Radiol 1996; 40 (3): 298-305  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
89. **Tsiftsis D, de Bree E, Romanos J, Petrou A, Sanidas E, Askoxylakis J, Zervos K, Michaloudis D.** Peritoneal expansion by artificially produced ascites during perfusion chemotherapy. Arch Surg 1999; 134 (5): 545-9; discussion 550  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, neue Methode
90. **Ueo H, Sugimachi K.** Preoperative hyperthermochemoradiotherapy for patients with esophageal carcinoma or rectal carcinoma. Semin Surg Oncol 1990; 6 (1): 8-13  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
91. **Ugolini D, Mela GS.** Oncological research overview in the European Union. A 5-year survey. Eur J Cancer 2003; 39 (13): 1888-94  
**Kommentar:** narrativer Review
92. **Vaira M, Scuderi S, Costamagna D, Barone R, Aghemo B, Mioli PR, De Simone M.** Chirurgia citoriduttiva e chemioipertermia intraperitoneale (CIIP) nel trattamento delle carcinosi peritoneali. [Cytoreductive surgery

and intraperitoneal hyperthermic-antiblastic therapy (HAPP) in peritoneal carcinomatosis]. *Minerva Chir* 2002; 57 (5): 597-605

**Kommentar:** narrativer Review

93. **van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA.** Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355 (9210): 1119-25  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
94. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1173-84  
**Kommentar:** Review, Hintergrundinformation
95. **van der Zee J, González GD.** The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 1-12  
**Kommentar:** keine Patienten mit Rektumkarzinom
96. **VanderMeer TJ, Callery MP, Meyers WC.** The approach to the patient with single and multiple liver metastases, pulmonary metastases, and intra-abdominal metastases from colorectal carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11 (4): 759-77  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
97. **Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA.** Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3737-43  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
98. **Verwaal VJ, Zoetmulder FAN.** Follow-up of patients treated by cytoreduction and chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 (3): 280-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
99. **Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA.** Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 85 (2): 61-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
100. **Walz MK, Peitgen K, Meyer-Schwickerath M, Hoederath A, Eigler FW.** Ergebnisse der operativen Behandlung von lokalen und lokoregionären Rektumkarzinomrezidiven--Eine Analyse von 54 Patienten. [Results of surgical treatment of local and locoregional recurrence of rectal carcinoma--an analysis of 54 patients]. *Zentralbl Chir* 1995; 120 (3): 236-42; discussion 243-4  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

101. **Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA.** Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001; 37 (8): 979-84  
**Kommentar:** wird bei Indikation Colonkarzinom berücksichtigt
102. **Witkamp AJ, de Bree E, van Goethem AR, Zoetmulder FAN.** Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27 (6): 365-74  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
103. **Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM.** Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3 (8): 487-97  
**Kommentar:** narrativer Review
104. **Wust P, Gellermann J, Rau B, Löffel J, Speidel A, Stahl H, Riess H, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM.** Hyperthermia in the multimodal therapy of advanced rectal carcinomas. *Recent Results Cancer Res* 1996; 142: 281-309  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
105. **Wust P, Rau B, Gellermann J, Pegios W, Löffel J, Riess H, Felix R, Schlag PM.** Radiochemotherapy and hyperthermia in the treatment of rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 1998; 146: 175-91  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
106. **Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S, Schlag P, Budach V, Felix R.** Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1129-37  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
107. **Wust P, Hegewisch-Becker S, Issels R.** Hyperthermie - Aktueller Stand und therapeutische Ergebnisse. [Hyperthermia: Current status and therapeutic results]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 (39): 2023-9  
**Kommentar:** narrativer Review
108. **Yamaguchi A, Tsukioka Y, Fushida S, Kurosaka Y, Kanno M, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I.** Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (10): 964-8  
**Kommentar:** wird bei Indikation Colonkarzinom berücksichtigt
109. **Yoshioka Y, Ichikawa D, Iizuka R, Hagiwara A, Sawai K, Yamaguchi T, Takahashi T.** [Clinico-pathological studies on three preoperative combined treatments for rectal cancer]. [Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22 (11): 1551-4  
**Kommentar:** Veröffentlichung in japanischer Sprache

110. **You QS, Wang RZ, Suen GQ, Yan FC, Gao YJ, Cui SR, Zhao JH, Zhao TZ, Ding L.** Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients. *Int J Hyperthermia* 1993; 9 (1): 19-24  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
111. **Zoetmulder FA, van der Vange N, Witkamp AJ, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH.** Hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij patienten met pseudomyxoma peritonei of peritoneummetastasen van colorectaal carcinoom; gunstige eerste ervaringen in het Nederlands Kanker Instituut. [Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with pseudomyxoma peritonei or peritoneal metastases of colorectal carcinoma; positive first experiences in the Netherlands Cancer Institute]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (37): 1863-8  
**Kommentar:** Veröffentlichung in niederländischer Sprache, wird bei Indikation Colonkarzinom berücksichtigt
112. **Zwischenberger JB, Vertrees RA, Woodson LC, Bedell EA, Alpard SK, McQuitty CK, Chernin JM.** Percutaneous venovenous perfusion-induced systemic hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72 (1): 234-42  
**Kommentar:** keine Patienten mit Rektumkarzinom

#### 10.25.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei Rektumkarzinom

<b>Quelle</b>	<b>Berdov BA, Menteshashvili GZ (1990)</b> Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. <i>Int J Hyperthermia</i> , 6(5):881-90 - Bericht eines Therapiezentrum - Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe, ohne Verblindung, unklare Randomisierung
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Wirksamkeit einer additiven präoperative Thermo-Hyperthermie zur Radiotherapie und anschließender Operation hinsichtlich Rezidivrate und Überleben bei der Behandlung <i>lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome</i> (T4 N0 M0)
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<u>Einschlusskriterien:</u> - lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome (T4 N0 M0) - Prüfbedingung 56 Patienten - Kontrollbedingung 59 Patienten  - Keine Angaben zum Screening, zu screening failures und drop outs - Nach dargestellten Parametern kein systematischer Unterschied zwischen Gruppen - Soweit beurteilbar wurden die beiden Patientengruppen bis auf die Prüfintervention Hyperthermie gleich behandelt (Behandlungsgleichheit).

<b>Prüfintervention</b>	Präoperative Thermo-Hyperthermie: 40 Gy in 10 Fraktionen 3/Woche. Beginnend nach der dritten Strahlentherapiesitzung 4 oder 5 Kurse Hyperthermie 42-43°C für je eine Stunde, Aufheizzeit 10 Minuten. Elektromagnetische Wellen 915 MHz. Die Hyperthermie wurde vor der Bestrahlung gegeben, die Bestrahlung erfolgte 10 Minuten nach Ende der Hyperthermiebehandlung. Temperaturkontrolle bei weiblichen Patienten vaginal, sonst unklar („temperature controlling device“). Nach 4 Wochen Reevaluation und Entscheidung ob operabel. Falls operabel, Resektion, sonst weitere Strahlentherapie bis zu einer „Tumordosis“ von 80 Gy.
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Präoperative Strahlentherapie 40 Gy in 10 Fraktionen, 3/Woche. Nach 4 Wochen Reevaluation und Entscheidung ob operabel. Falls operabel, Resektion, sonst weitere Strahlentherapie bis zu einer „Tumordosis“ von 80Gy.
<b>Prüfplan</b>	Zwei parallele Behandlungsarme, monozentrische Studie, Randomisierung wird nicht detailliert beschrieben, kein Concealment ersichtlich, keine Verblindung, keine Fallzahlplanung oder Power-Abschätzung
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Beobachtungsdauer 5 Jahre
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primär: Überleben, Remissionsraten, Toxizität</li> <li>- Sekundär: nicht klar benannt, kein prospektives biometrisches Designs erkennbar</li> </ul>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	keine Drop-outs dokumentiert
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>Höhere CR-, PR- und MR-Raten (52/56 vs. 45/59), geringere Zahl an Therapieversagern in der Verumgruppe (kombinierte Behandlung). In der aggressiver behandelten Gruppe bessere klinische Ergebnisse als in der nur bestrahlten Gruppe.</p> <p>Wesentlich höhere Resektionsrate (36/56 vs. 16/59) in der Kombinationstherapie-Gruppe.</p> <p>Bessere Überlebensraten (5-J-ÜL 12/56 vs. 7/59) nach kombinierter Behandlung (p&lt;0.05).</p> <p><u>Unerwünschte Therapiewirkung:</u> keine höhere Rate an Strahlentherapieereaktionen nach kombinierter Therapie, keine höheren Komplikationsraten nach OP in der Kombinationsgruppe</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen ohne sonstige Kontraindikation für eine OP sollten präoperative Thermoradiotherapie zur Erhöhung der Resektionsraten erhalten</li> <li>- Die Verbesserung der Langzeitergebnisse sind hauptsächlich Folge der Erhöhung der Resektionsraten und nicht der Hyperthermotherapie direkt. Weitere Verbesserung der Methode erforderlich.</li> </ul>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Die Studie zeigt einen Vorteil für die präoperative Thermoradiotherapiegruppe, in Bezug auf Resektionsraten und Überleben, die signifikant erhöht sind. Dabei ist keine wesentliche Toxizitätserhöhung feststellbar.</p> <p>Insgesamt jedoch randomisierte Studie mit erheblichen Schwächen im biometrischen Design (nicht erkennbar) und unklarer Randomisierung sowie unklarem Umgang mit drop outs. Ebenfalls heute nicht mehr adäquate Strahlenbehandlung (40 Gy in 10 Fraktionen).</p> <p>Das Kombinationsschema ist prinzipiell kein Verfahren, das für die ambulante Therapie in Betracht kommt.</p>



<b>Quelle</b>	<b>Horie H, Kashiwagi H, Konishi F, Furuta K, Ozawa A, Kanazawa K (1999)</b> Improved Outcome following preoperative Radiochemotherapie : 40,5 Gy accelerated Hyperfraktionation and 5-Fluorouracil Suppositories for Patients with Carcinoma of the lower Rektum. Surg Today. Jpn J Surg 29: 992-998 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bericht eines Therapiezentrum</li> <li>- Studiaauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: IIc
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit der Radiochemotherapie (RCT) vor einer Operation auf das Überleben bei der Behandlung von T3 N-/N+ M0 – Rektumkarzinomen des unteren Rektums (unterhalb der peritonealen Umschlagsfalte)
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	<u>Einschlusskriterien:</u> T3 N-/N+ M0 – Rektumkarzinom des unteren Rektums (unterhalb der peritonealen Umschlagsfalte) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfbedingung (RCT + Hyperthermie): 16 Patienten</li> <li>- Kontrollbedingung OP + Radiochemo (RCT): 13 Patienten (gehört zu Prüfbedingung in der Studie!!)</li> <li>- Kontrollbedingung nur OP: 48 Patienten</li> <li>- Primär 34 RCT eingeschlossen, davon 18 mit und 16 ohne Hyperthermie. Nachträglich wegen T2 5 Patienten ausgeschlossen, es verbleiben 29 RCT, davon 16 mit und 13 ohne Hyperthermie.</li> <li>- Kein signifikanter Unterschied für die Parameter Nachbeobachtungsdauer, Geschlecht, Alter, Tumorstadium, Höhe des Tumorsitzes, OP-Art, LK-Dissektion, N-Stadium, Anzahl befallener Lymphknoten und Histologie</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	40,5 Gy Hyperfraktioniert (1,5 Gy 2 x täglich, 5 x pro Woche) + 200 mg 5-FU-Zäpfchen täglich über 17 Tage. Hyperthermie 8 MHz Radiofrequenz mit Thermotron RF-8 (Fa. Yamamoto Vinita) 2 x wöchentlich, insgesamt fünf Anwendungen während der Strahlentherapiezeit. Keine Angaben zur Thermometrie. Verweis auf andere Publikation (Dis Colon Rectum 49:1303-12). Operation 1 – 2 Wochen nach Abschluss der Behandlung.
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	40,5 Gy Hyperfraktioniert (1,5 Gy 2 x täglich, 5 x pro Woche) + 200 mg 5-FU-Zäpfchen täglich über 17 Tage. Operation 1 – 2 Wochen nach Abschluss der Behandlung. Weitere Gruppe nur Operation.
<b>Prüfplan</b>	Insgesamt 3 parallele Studienarme, keine Randomisierung (jeder zweite Patient der RCT-Gruppe erhielt zusätzlich Hyperthermie)
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	4,7 Jahre für die RCT-Gruppe, 4,9 Jahre für die reine Chirurgie-Gruppe
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Überleben, Rezidivrate (kein prospektives Design, daher keine prim./sek. Kriterien)
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	keine Drop-outs dokumentiert

<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapie-wirkungen)</b>	<p>RCT-Gruppe mit besseren Ergebnissen hinsichtlich 5-J-UL, Lokalkontrolle und Metastasenfreiheit sowohl bei N0 als bei N+-Patienten (hier nicht im Fokus).</p> <p>Die kumulative 5-J-Überlebensrate mit oder ohne Hyperthermie (79.0 vs. 80.8%), sowie das kumulative metastasenfrie 5-J-Überleben (91.7 vs. 100%) und die kumulative „local recurrence free rate“ (72.7 vs. 76.9) unterscheiden sich innerhalb der RCT-Gruppe in keinem Punkt signifikant.</p> <p>NW (postoperativ verzögerte Wundheilung) in der RCT-Gruppe signifikant erhöht, keine Angaben zur Subgruppe mit Hyperthermie in der Studie.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	Trotz verzögerter Wundheilung ist die präoperative Radiochemotherapie von Vorteil für Patienten mit tiefsitzenden Rektumkarzinomen.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Studie ungeeignet zur Beurteilung der Hyperthermie, da nur 13 von 29 Patienten der RCT-Gruppe eine Hyperthermie erhielten, Verteilung auf die Gruppe ist darüber hinaus unklar (jeder zweite Patient?) Darüber hinaus retrospektiver nicht randomisierter Vergleich. Im Endeffekt kleine, schlecht dokumentierte Serie.</p> <p>Die Frage nach dem Stellenwert der adjuvanten/neoadjuvanten Strahlentherapie ist anderweitig besser bearbeitet worden.</p>

<b>Quelle</b>	<p><b>Ichikawa D, Yamaguchi T, Yoshioka Y, Sawai K, Takahashi T (1996)</b>          Prospektive Evaluation of Preoperative Combined Treatment for advanced Cancer in the lower Rectum with Radiation, Intraluminal Hyperthermia and 5-FU-Suppository. The American Journal of Surgery 171: 346-350</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bericht eines Therapiezentrum</li> <li>- Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: IIC
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Wirksamkeit der Radiochemotherapie mit intraluminaler Hyperthermie (RCHT) vor einer Operation auf das Überleben bei der Behandlung von <i>T3/T4 Nx M0 – Rektumkarzinomen</i>
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	<p><u>Einschlusskriterien:</u>  <i>T3/T4 Nx M0 – Rektumkarzinome, die nicht bereits mittels CT und Endosonographie als inoperabel eingestuft wurden, Tumorsitz &lt; 10 proximal des Anlirings, Fixation an umliegende Strukturen war die Definition von „advanced“</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfbedingung: 35 Patienten</li> <li>- Kontrollbedingung: 41 Patienten</li> <li>- keine Differenzen der Behandlungsgruppen ersichtlich</li> </ul>

<b>Prüfintervention</b>	<p>Kombiniertes Schema aus Radiochemotherapie mit intraluminale Hyperthermie (RCHT)</p> <p>Radiatio: 4MeV-LINAC oder Cobalt-60-Bestrahlung, 30 Gy 10 Fraktionen, 3 x wöchentlich</p> <p>Hyperthermie: 2 x wöchentlich 42 – 43°C für 40 – 50 Minuten innerhalb einer Stunde nach Bestrahlung. Spezielle Rektum-Elektrode. Gerät OMRON HEH-500, Radiofrequenz. Ansonsten Verweis auf andere Literatur (Surg Today 1993;23:1043-48).</p> <p>Chemotherapie: 5-FU-Zäpfchen 100 mg täglich für 20 Tage bis 1 Woche vor OP</p> <p>nachfolgend Operation</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	nur Operation
<b>Prüfplan</b>	<p>Studiendesign unklar, höchstwahrscheinlich 2 parallele Studien oder fehlende Randomisation, dann Zuordnung nach unklaren Kriterien. Angesichts fehlender Angaben zu Ethikvotum, prospektivem Design etc. am ehesten aber retrospektive Auswertung. Kommentierende Fußnote (des Herausgebers?) bezeichnet die Studie als „nonrandomized“.</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>8 – 100 (Median 45) Monate in der RCHT-Gruppe</p> <p>8 – 99 (Median 52) Monate in der Kontroll-Gruppe</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>Rezidivraten, Überleben, Komplikationen</p> <p>Sekundäre Zielkriterien werden nicht angegeben</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Studiendesign unklar, am ehesten retrospektive Analyse
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>Keine signifikante Differenz im krankheitsfreien 5-Jahres-Überleben (81.8% in RCHT-Gruppe vs. 67.6%) , im krankheitsspezifischen Überleben sowie in der 5-Jahres-Lokalkontrolle (89.6 vs. 72.9%) zwischen beiden Gruppen.</p> <p>Unerwünschte Therapiewirkung: Höhere Infektionsrate (8/35 vs. 5/41) und höhere Anastomoseninsuffizienzrate in der RCHT-Gruppe.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	Zusammenfassend führt die präoperative RCHT zu reduzierten Lokalrezidivraten nach Operation und führt somit zu einer verbesserten Prognose, ohne Erhöhung von schwerwiegenden postoperativen Komplikationen.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Der Bewertung der Autoren wird sich nicht angeschlossen, da keine der von ihnen gezeigten Differenzen in puncto krankheitsfreies Überleben, Rezidivraten oder Lokalkontrollraten signifikant und darüber die postoperative Komplikationsrate höher war.</p> <p>Auch hier ist der additive Nutzen der Hyperthermie nicht zu isolieren, da die Vergleichsgruppe nicht bestrahlt wird und der Wert der Strahlentherapie heute gesichert ist.</p> <p>Angesichts der Design-Unsicherheiten daher ohne Wert für die Beurteilung der Hyperthermie in dieser Indikation.</p>

<b>Quelle</b>	<p><b>Korenaga D, Matsushima T, Adachi Y, Mori M, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K (1992)</b> Preoperative Hyperthermie combined with chemotherapy and radiotherapy for patients with rectal carcinoma may prevent early local pelvic recurrence. Int J Colorect Dis 7:206-209</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bericht eines Therapiezentrum</li> <li>- Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort

<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: lic
<b>Fragestellung/Indikation</b>	Untersuchung der Reduktion von Frührezidiven bei einer retrospektive Analyse aller M0-Rektumkarzinompatienten, die R0-operiert werden konnten bei T1 – T4 N0 – N2 M0 (Dukes A – C) – Rektumkarzinomen
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Retrospektive Analyse aller M0-Rektumkarzinompatienten, die R0-operiert werden konnten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfbedingung: 23 Patienten</li> <li>- Kontrollbedingung: 48 Patienten</li> <li>- 71 von 88 qualifizierten Patienten (R0-resezierte M0-Rektumkarzinome) werden berichtet. Der Verbleib des Restes wird nicht kommentiert. 23 Kombinationstherapie- und 48 OP-Patienten.</li> <li>- von den Parametern Alter, Geschlecht, Histologie (G), T-Stadium, N-Stadium, L-Stadium, V-Stadium, Dukes-Stadium und Art der Operation unterschied sich das histologische Grading signifikant (moderate diff. 65% in RCHT-Gruppe vs. 31%, poor diff. 9% vs. 15%)</li> </ul>
<b>Prüfintervention</b>	<p>Kombination aus präoperativer Radiochemotherapie mit Hyperthermie (RCHT):</p> <p>Radiotherapie 3 Gy-Fraktionen 5x/Woche bis 30 Gy</p> <p>Hyperthermie 2 x wöchentlich mit Rektumsonde, Beschreibung des Vorgehens anderswo (Dis Colon Rectum 32:316-322)</p> <p>Chemotherapie 250 mg 5-FU i.v. simultan mit Hyperthermie innerhalb 1h nach Bestrahlung.</p> <p>Anschließend OP (Latenz wird nicht angegeben)</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	nur Operation
<b>Prüfplan</b>	
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	2-Jahres-Rezidivraten werden berichtet
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	2-Jahres-Rezidivrate, Histologie, Toxizität
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	retrospektive Auswertung
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>2-Jahres-Lokalrezidivraten (0 vs. 15%) und Lungenmetastasenraten (0 vs. 10%) signifikant (<math>p &lt; 0.05</math>) niedriger in der RCHT-Gruppe.</p> <p>Es werden keine relevanten Nebenwirkungen berichtet.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	Trotz ermutigender Hinweise sind kontrollierte Studien erforderlich, um den Nachweis des Nutzens der präoperativen RCHT zu führen.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Präliminäre Daten ohne Langzeitergebnisse, retrospektiv an kleiner Gruppe. Kein Beleg für Nutzen der Methode (RCHT) aus diesen Daten zu extrahieren.</p> <p>Auch hier wäre ein additiver Nutzen der Hyperthermie nicht zu isolieren, da die Vergleichsgruppe nicht bestrahlt und mit Chemotherapie behandelt wird.</p>

<b>Quelle</b>	<b>Nishimura Y, Hioraoka M, Akuta K, Jo S, Nagata Y, Masunaga SI, Takahashi M, Abe M (1992)</b> Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 23:759-768 - Bericht eines Therapiezentrum - Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Fallserie
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: III
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Am ehesten Tätigkeitsbericht eines Zentrums bei primär irresektablen oder rezidivierten Kolorektaltumoren
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<u>Einschlusskriterien:</u> 74 Patienten im Zeitraum behandelt. Aus der Analyse ausgeschlossen: 5 Patienten, die wegen schlechten Zustandes nur 30 Gy erhalten konnten, 4 Patienten mit postoperativer Bestrahlung nach Rezidiv-OP und 3 Patienten mit intraoperativer Radiotherapie. Die verbleibenden 62 Patienten wurden eingeschlossen. Im weiteren dann aber inkonsistente Angaben (71 Patienten). - Prüfbedingung: 35 Patienten - Kontrollbedingung: 36 Patienten - Vergleichbarkeit der Gruppen ist nicht gegeben. Definition der Kontrollgruppe: alle die, bei denen Hyperthermie technisch nicht ging.
<b>Prüfintervention</b>	Radiotherapie plus Hyperthermie: Strahlentherapie: 10-MeV-LINAC, Cobalt oder Elektronen 1,6 – 2,1 Gy, 5 Tage/Woche, Dosis 40 bis 70 Gy Hyperthermie: 2 Geräte. 8-MHz kapazitives System für tiefsitzende Tumore und 430MHz Mikrowellen-System für oberflächliche Tumore. 10 – 30 Minuten nach der Strahlentherapie für 2 bis 14 Sitzungen (5,7 im Mittel) 42°C für 30 – 40 Minuten, Anwendung aber oft länger, da Temperatur nicht erreicht. Chemotherapie: 6 Patienten erhielten zusätzlich Chemotherapie (kein spez. Protokoll definiert, Subst: Cisplatin, Mitomycin C, 5-FU, Adriamycin)
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Hyperthermie wurde nicht gegeben, wenn die Temperatursonden nicht platziert werden konnten oder das Subkutanfett > 2cm war – dann nur Strahlentherapie Strahlentherapie: 10-MeV-LINAC, Cobalt oder Elektronen 1,6 – 2,1 Gy., 5 Tage/Woche, Dosis 40 bis 70 Gy
<b>Prüfplan</b>	
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	nicht klar erkennbar
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Responsraten, Lokalkontrolle, Toxizität
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	retrospektive Auswertung

<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapie-wirkungen)</b>	Response 54% vs. 26%; Lokalkontrolle 31% vs. 22 % nach 12 Monaten jeweils zugunsten der Hyperthermie-Gruppe. Höhere Langzeittoxizität (Ileus, Fistel, Perforation): 12/31 vs. 1/30 Fälle zu Ungunsten der Hyperthermiegruppe.
<b>Fazit der Autoren</b>	Zur Evaluation des Nutzens der Radiohyperthermie beim lokal fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom sind randomisierte prospektive Studien erforderlich.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Keine adäquate Kontrollgruppen. Gemischte Entitäten, kein einheitliches Konzept, sondern individualisierte Therapie, Gruppen systematisch verschieden und damit nicht vergleichbar. In Übereinstimmung mit den Autoren: Zur Evaluation des Nutzens sind randomisierte prospektive Studien erforderlich. Diese Arbeit entspricht mehr einem Tätigkeitsbericht des Zentrums.

<b>Quelle</b>	<b>Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S, Kitamura K, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K (1997)</b> Improved Surgical Results after combining preoperative Hyperthermia with Chemotherapy and Radiotherapy for Patients with Carcinoma of the Rectum. Dis Colon Rectum 1997. 40:401-406 - Bericht eines Therapiezentrum - Studienauswertung und Publikationserstellung durch Autoren selbst
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Fallserie
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: III
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Stellenwert der präoperativen Hyperthermo-Chemo-Radiotherapie beim operablen Rektumkarzinom T2 – T4 Nx M0
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	<u>Einschlusskriterien:</u> 1986 – 1988: keine präoperative Behandlung, nur OP 1989 – 1991: Hyperthermochemoradiotherapie präoperativ <u>Ausschlusskriterien:</u> - Tumor auf Mukosa beschränkt - M1 - keine Operation  - Prüfbedingung: 36 Patienten - Kontrollbedingung: 52 Patienten  - 110 Patienten im Zeitraum, davon 13 M1 und 9 mit auf die Mukosa beschränktem Tumor, verbleiben 88 Patienten. - Signifikanter Altersunterschied, sonst Vergleichbarkeit der Gruppen anhand vorliegender Daten gegeben
<b>Prüfintervention</b>	1989 – 1991: Hyperthermochemoradiotherapie präoperativ nach folgendem Schema (Beginn 21 Tage vor Operation): Radiatio mit 1.5 Gy/2x tägl. an den Tagen 1-5 und 8-12 (Gesamt 30 Gy) Hyperthermie (42-45°C für 30 min) an den Tagen 1, 4, 8 und 11 (Gesamt 4 Zyklen) Chemotherapie mit 300mg/d Carmoful an den Tagen 1-21 (Gesamt 6000mg) Am Tag 21 erfolgte die Operation
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	1986 – 1988: keine präoperative Behandlung, nur OP

<b>Prüfplan</b>	
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	nicht klar erkennbar
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Responsraten, Lokalkontrolle, Toxizität
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	retrospektive Auswertung
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	Gesamtüberleben - signifikanter Unterschied zugunsten der Vorbehandlungsgruppe (5-J-ÜL: 64,0 vs. 91,3 %)  In den Subgruppenanalysen zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Vorbehandlung jedoch nur für Tumore, die die Muskularis propria überschreiten, und nur für Lymphknoten-positive Tumore.  Zu unerwünschten Therapiewirkung finden sich keine Angaben.
<b>Fazit der Autoren</b>	Die klinischen Daten der präoperativen HTCR haben klar zeigen können, dass verbesserte Langzeitresultate erreicht werden können. Insbesondere gilt dies für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Der Stellenwert der Radiotherapie ist mittlerweile gesichert. Der additive Nutzen der Hyperthermie und der Stellenwert der Hyperthermie kann mit dieser Art von Studie nicht geklärt werden.

<b>Quelle</b>	<b>Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, Cassidy B.</b> Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. Australas Radiol 1996; 40 (3): 298-305
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektiv randomisierte Studie
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Stellenwert der Kombination von Strahlentherapie ± VHF-Hyperthermie bei lokal rezidivierten oder primär inoperablen Rektumkarzinomen
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	75 Patienten mit lokal rezidivierten oder primär inoperablen Rektumkarzinomen. Fernmetastasen kein Ausschlusskriterium. Vorbestrahlung oder vorangegangene Chemotherapie nicht erlaubt. Fortgeschrittene Lebermetastasierung oder andere lebensbedrohliche Erkrankung nicht erlaubt. n = 37 Radiotherapie allein (Standardarm), 36 Radiotherapie + Hyperthermie (Experimentalarm)
<b>Prüfintervention</b>	36 – 40 Gy. Strahlentherapie in Fraktionen à 1,5 Gy + 433,9 MHz VHF-Hyperthermie 20 Minuten vor Bestrahlung mindestens zweimal wöchentlich, bestehend aus zwei oder drei Applikationen von 10 Minuten Dauer mit 30 Minuten Pause. Keine Temperaturmessungen
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	45 Gy (max. 50 Gy) Strahlentherapie in Fraktionen à 1,8 Gy
<b>Prüfplan</b>	Ethikvotum und Patienteneinwilligung. Keine Fallzahlplanung, aber detaillierter Bericht der Statistik
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	10/1985 – 9/1991 Rekrutierung. Dauer der Nachbeobachtung nicht explizit angegeben.

<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Überleben, Ansprechen, Lebensqualität, Toxizitäten
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Detaillierte Darstellung der Statistik
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapie-wirkungen)</b>	Exp.-Gruppe Dosis med. 42,75 Gy, Kontrollarm 45 Gy medianes Überleben Exp.-Gruppe 8,5 Mon., Kontr.-Gr. 12,2 Mon, ( $p = 0,15$ ) Ebenfalls keine Unterschiede in Ansprechen, Lokalkontrolle, Lebensqualität und Toxizität sowie kumulativer Inzidenz des Beckens als Lokalisation des ersten Rezidivs.
<b>Fazit der Autoren</b>	Die Daten zeigen, dass die Anwendung der Kombination von VHF-Hyperthermie und Radiotherapie in der hier durchgeführten Art und Weise nicht effektiver ist als Radiotherapie allein.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Bis auf fehlende Thermometrie keine relevante Kritik. Studie gibt keinerlei Hinweis auf einen Stellenwert der Hyperthermie bei der Therapie des fortgeschrittenen inoperablen oder lokal rezidivierten Rektumkarzinoms.

<b>Quelle</b>	<b>van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA.</b> Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 2000; 355 (9210): 1119-25
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektiv randomisierte Phase-III-Studie
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Vergleich von Strahlentherapie mit der Kombination von Strahlentherapie und Hyperthermie bei lokal fortgeschrittenen Beckentumoren
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	nur Rektum: lokal fortgeschritten oder rezidiviert, M0 und M1 Es wurden 72 Patienten in den experimentellen und 71 in den Standardarm randomisiert. Kein Unterschied in den prognostischen Parametern zwischen den Gruppen.
<b>Prüfintervention</b>	Strahlentherapie wie in der Vergleichsgruppe, zusätzlich einmal wöchentlich für insgesamt 5 Behandlungen Hyperthermie am BSD-2000, 1 bis 4 Stunden nach Radiotherapie (auswärtige Patienten wurden monozentrisch Hyperthermie-behandelt). Therapiedauer 60 min. nach Erreichen von 42°C, insterstitiell gemessen, oder nach 90 min. unabhängig von erreichter Temperatur
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie 46 – 50 Gy. in Fraktionen à 1,8 – 2,3 Gy auf Tumor und Becken-LK, gefolgt von 10 – 24 Gy. Boost auf den Tumor, falls möglich
<b>Prüfplan</b>	Gepoolte Daten zweier identischer zeitgleicher Studien: Zielpatientenzahl 180, um mit 80% power eine Reduktion der Rate des lokalen Versagens von 30 – 75% (je nach Tumorlokalisierung) auf 15 – 50% mit einem zweiseitigen $p$ von 0,05 zu entdecken
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Rekrutierung 1990 – 1996, medianes follow-up 38 Monate (4 – 76).
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	primäre Endpunkte CR-Raten und Dauer der Lokalkontrolle



<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Intent-to-treat-Analyse, 2 geplante Zwischenauswertungen. Es wurden odds-ratios für Tod getrennt nach Tumorarten berechnet.
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	CR-Rate 15/72 in der experimentellen und 11/71 in der Kontrollgruppe, Differenz nicht signifikant. Verstorben 52/72 im experimentellen Arm und 44/71 in der Kontrollgruppe, Differenz nicht signifikant
<b>Fazit der Autoren</b>	„Results for rectal cancer were disappointing“. Dies wird den relativ geringen Strahlendosen wegen relativ großer Rezidivtumore zugeschrieben.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Ergebnisse geben keinerlei Anhalt für einen Stellenwert der Hyperthermie als zusätzlicher Behandlung zur Strahlentherapie von lokal fortgeschrittenen oder rezidierten Rektumkarzinomen.

## 10.26 Weichteilsarkome

### 10.26.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Weichteilsarkome

1. **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).** Hyperthermia in conjunction with cancer chemotherapy. Rockville: AHCPR. 1991  
**Kommentar:** HTA-Bericht
2. **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Strahlentherapie von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. Stand 1999. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/rado-r05.htm>)  
**Kommentar:** Leitlinie
3. **Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Berufsverband der Ärzte für Orthopädie (BVO) .** Weichteilsarkome. 2. Auflage 2002, AWMF-Leitlinienregister Nr. 033/035. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/orth-36.htm> ), (Zugriff am 01.09.2004)  
**Kommentar:** Leitlinie
4. **Alexander Jr HR.** Hyperthermia and its modern use in cancer treatment. Cancer 2003; 98 (2): 219-21  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte
5. **Begossi G, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Fon LJ, Sugarbaker PH.** Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. Eur J Surg Oncol 2002; 28 (1): 80-7  
**Kommentar:** Narrativer Review
6. **Bui BN.** Actualités dans les sarcomes des tissus mous.Update on soft tissue sarcomas. Bull Cancer 2002; 89 (1): 100-7  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
7. **Daryanani D, de Vries EG, Guchelaar HJ, van Weerden TW, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated regional perfusion of the limb with carboplatin. Eur J Surg Oncol 2000; 26 (8): 792-7  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
8. **Di Filippo F, Garinei R, Anza M, Cavaliere F, Giannarelli D, Cagol PP, Rossi CR, Santinami M, Deraco M, Botti C, Perri P, Di Filippo S, Piarulli L, Bruno P.** Doxorubicin in Isolation Limb Perfusion in the Treatment of Advanced Limb Soft Tissue Sarcoma. J Exp Clin Cancer Res 2003; 22 (4 Suppl): 81-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
9. **Di Filippo F.** Hyperthermic antitumor perfusion with alpha tumor necrosis factor and doxorubicin for the treatment of soft tissue limb sarcoma in candidates for amputation: results of a phase I study. J

- Immunother 1999; 22 (5): 407-14  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
10. **Di Filippo F.** Hyperthermic antiplastic perfusion for the treatment of soft tissue limb sarcoma. *Ann Oncol* 1992; 3 (Suppl 2): S71-4  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
11. **Eggermont AM.** Isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and chemotherapy for advanced extremity soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1997; 24 (5): 547-55  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
12. **Eggermont AM, van Geel AN, De Wilt JH, ten Hagen TL.** The role of isolated limb perfusion for melanoma confined to the extremities. *Surg Clin North Am* 2003; 83 (2): 371-84  
**Kommentar:** narrativer Review
13. **Eichfeld U, Glaser A, Schneider G, Kraus J, Pauer HJ, Schwarz I.** Die regionale zytostatische Extremitätenperfusion bei Patienten mit malignem Melanom und Weichteilsarkom--therapeutische Anwendungen und Ergebnisse. *Regional cytostatic perfusion of the extremities in patients with malignant melanoma and soft tissue sarcoma--therapeutic applications and results. Zentralbl Chir* 1993; 118 (2): 63-8  
**Kommentar:** Fallzahl = 5
14. **Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H, Fu K, Moros E.** Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (5): 1097-104  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
15. **Feldmann HJ, Seegenschmiedt MH, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part III: Clinical rationale and results in deep seated tumors. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (5): 251-64  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte
16. **Feyerabend T, Steeves R, Wiedemann GJ, Weiss C, Wagner T, Richter E, Robins HI.** Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies. *Oncology* 1996; 53 (3): 214-20  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
17. **Fradkin SZ, Zhavrid EA, Ismail-zade RS, Furmanchuk AV.** Kompleksnoe lechenie mestno-rasprostranennykh sarkom miagkikh tkanei konechnostei. *Complex treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs. Vopr Onkol* 1991; 37 (4): 475-9  
**Kommentar:** Artikel in russischer Sprache

18. **Goldobenko GV, Tkachev SI, Karapetian RM, Bokhian BI, Ivanov SI.** Termoradioterapiia bol'nykh mectnorasprostranennymi sarkomami miagkikh tkanei. Thermoradiotherapy in locally extensive soft tissue sarcoma. Vopr Onkol 1996; 42 (3): 67-71  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
19. **Grabenbauer GG, Roedel C, Brunner T, Schulze-Mosgau S, Strnad V.** Interstitial brachytherapy with Ir-192 low-dose-rate in the treatment of primary and recurrent cancer of the oral cavity and oropharynx. Review of 318 patients treated between 1985 and 1997. Strahlenther Onkol 2001; 177 (7): 338-44  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte
20. **Grönemeyer DHW.** Mikroinvasive CT-gesteuerte Tumorthherapie von Weichteil- und Skelettmetastasen. [Micro-invasive CT-guided cancer therapy of soft tissue and bone metastases]. Wien Med Wochenschr 1993; 143 (12): 312-21  
**Kommentar:** keine Hyperthermieverfahren erwähnt
21. **Herrmann R.** Chemotherapie von Haut- und Weichteiltumoren. [Chemotherapy of skin and soft tissue tumors]. Langenbecks Arch Chir 1990; (Suppl II): 919-21  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte
22. **Hill S, Thomas JM.** Low-dose tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. Results from a pilot study performed in the United Kingdom. Melanoma Res 1994; 4 (Suppl 1): 31-4  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
23. **Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M, Jo S, Abe M.** Clinical results of thermoradiotherapy for soft tissue tumours. Int J Hyperthermia 1995; 11 (3): 365-77  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
24. **Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Abe M, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M.** Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University. Int J Hyperthermia 1994; 10 (3): 403-10  
**Kommentar:** Daten werden ausführlich in Hiraoka 1995 dargestellt
25. **Hoekstra HJ, van Ginkel RJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion in the management of extremity sarcoma. Curr Opin Oncol 2003; 15 (4): 300-3  
**Kommentar:** Narrativer Review
26. **Hohenberger P, Tunn PU.** Isolated limb perfusion with rhTNF-alpha and melphalan for locally recurrent childhood synovial sarcoma of the limb. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25 (11): 905-9  
**Kommentar:** Fallzahl < 5

27. **Issakov J.** Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan in advanced soft-tissue sarcomas: histopathological considerations. *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (2): 155-9  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
  
28. **Issels RD, Prenninger SW, Nagele A, Boehm E, Sauer H, Jauch KW, Denecke H, Berger H, Peter K, Wilmanns W.** Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990; 8 (11): 1818-29  
**Kommentar:** Daten werden ausführlich in Issels 1991 dargestellt
  
29. **Issels RD, Mittermuller J, Gerl A, Simon W, Ortmaier A, Denzlinger C, Sauer H, Wilmanns W.** Improvement of local control by regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy (ifosfamide plus etoposide) in advanced sarcomas: updated report on 65 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117 (Suppl 4): S141-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
  
30. **Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C, Falk MH, Kurze V, Sauer H, Aydemir U, Hiddemann W.** Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37 (13): 1599-608  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
  
31. **Issels RD, Bosse D, Abdel-Rahman S, Starck M, Panzer M, Jauch KW, Stiegler H, Berger H, Sauer H, Peter K.** Preoperative systemic etoposide/ifosfamide/doxorubicin chemotherapy combined with regional hyperthermia in high-risk sarcoma: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 31 (Suppl 2): S233-7  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
  
32. **Issels RD.** Current trials and new aspects in soft tissue sarcoma of adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49 (Suppl 1): S4-8  
**Kommentar:** Narrativer Review
  
33. **Issels RD, Schlemmer M.** Current trials and new aspects in soft tissue sarcoma of adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49 (7 Suppl): S4-8  
**Kommentar:** Narrativer Review
  
34. **Issels RD.** Weichteiltumoren: Indikation und Ergebnisse der Hyperthermie. *Soft tissue tumors: indications and results of hyperthermia. Chirurg* 1993; 64 (6): 461-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
  
35. **Iwamoto Y.** Diagnosis and treatment of soft tissue tumors. *J Orthop Sci* 1999; 4 (1): 54-65  
**Kommentar:** Narrativer Review

36. **Jin-Gang S, Jin Z, Yun Y.** Complications of regional hyperthermic perfusion in the treatment of malignant tumor of the extremities: A report of 52 cases. *Chin J Clin Oncol* 1996; 23 (7): 471-2  
**Kommentar:** Artikel in chinesischer Sprache
37. **Kettelhack C, Kraus T, Hupp T, Manner M, Schlag P.** Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16 (4): 370-5  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
38. **Kettelhack C.** Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Critical Care Medicine* 2000; 28 (4): 1040-6  
**Kommentar:** Grundlagenforschung
39. **Koops HS, Eggermont AMM, Lienard D, Kroon BB, Hoekstra HJ, van Geel AN, Nieweg OE, Lejeune FJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion with tumour necrosis factor and melphalan as treatment of locally advanced or recurrent soft tissue sarcomas of the extremities. *Radiother Oncol* 1998; 48 (1): 1-4  
**Kommentar:** Narrativer Review
40. **Koops HS, Eggermont AMM, Lienard D, Kroon BB, Hoekstra HJ, van Geel AN, Nieweg OE, Lejeune FJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion for the treatment of soft tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol* 1998; 14 (3): 210-4  
**Kommentar:** Narrativer Review
41. **Lejeune F, Lienard D, Eggermont A, Schraffordt Koops H, Rosenkaimer F, Gerain J, Klaase J, Kroon B, Vanderveken J, Schmitz P.** Administration of high-dose tumor necrosis factor alpha by isolation perfusion of the limbs. Rationale and results. *J Infus Chemother* 1995; 5 (2): 73-81  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
42. **Leopold KA, Dewhirst M.** Relationships among tumor temperature, treatment time, and histopathological outcome using preoperative hyperthermia with radiation in soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (5): 989-98  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
43. **Leopold KA, Harrelson J.** Preoperative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: advantage of two vs one hyperthermia treatments per week. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (1): 107-15  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
44. **Leopold K.** Pre-operative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: continued advantage of two vs one hyperthermia treatments per week. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (Suppl 1): 205 Abs.171

- Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, siehe Leopold et al. 1989
45. **Leopold K.** Preoperative hyperthermia and radiation therapy for soft tissue sarcoma: advantage of two vs. one hyperthermia treatments per week. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13 (Suppl 1): 163 Abs.143  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie, siehe Leopold et al. 1989
46. **Lev-Chelouche D.** Multifocal soft tissue sarcoma: Limb salvage following hyperthermic isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor and melphalan. *J Surg Oncol* 1999; 70 (3): 185-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
47. **Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ .** High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10 (1): 52-60  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
48. **Lu S, Wang J, Hu Y.** Limb salvage in primary malignant bone tumors by intraoperative microwave heat treatment. *Chin Med J* 1996; 109 (6): 432-6  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
49. **Lu S, Wang J, Hu Y.** Microwave heating and neoadjuvant chemotherapy for malignant bone tumor. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi (Chin J Surg)* 1997; 35 (4): 196-9  
**Kommentar:** keine Hyperthermieverfahren berücksichtigt
50. **Maguire PD, Samulski TV, Prosnitz LR, Jones EL, Rosner GL, Powers B, Layfield LW, Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, Dewhirst MW.** A phase II trial testing the thermal dose parameter CEM43(degrees)T(sub(90)) as a predictor of response in soft tissue sarcomas treated with pre- operative thermoradiotherapy. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (4): 283-90  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
51. **Makihata E, Kuroda M, Kawai A, Ozaki T, Sugihara S, Inoue H, Joja I, Asaumi J, Kawasaki S, Hiraki Y.** Preoperative multidisciplinary treatment with hyperthermia for soft tissue sarcoma. *Acta Med Okayama* 1997; 51 (2): 93-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
52. **Manning MR, Cetas TC, Miller RC, Oleson JR, Connor WG, Gerner EW.** Clinical hyperthermia: results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. *Cancer* 1982; 49 (2): 205-16  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

53. **Münch F, Reuther T, Weyand M, Göhl J, Meyer T.** Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion: Indikation, Technik, Ablauf und Ergebnisse. [Hyperthermic isolated limb perfusion: Indication, techniques, course and results]. *Kardiotechnik* 2003; 12 (1): 18-21  
**Kommentar:** Narrativer Review
54. **Nagata Y, Mitsumori M, Okajima K, Mizowaki T, Fujiwara K, Sasai K, Nishimura Y, Hiraoka M, Abe M, Shimizu K, Kotoura Y.** Transcatheter arterial embolization for malignant osseous and soft tissue sarcomas. II. Clinical results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21 (3): 208-13  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
55. **Nakano H.** The efficacy of hyperthermia combined with radiation therapy for high-grade soft tissue sarcoma. *Anticancer Research* 1998; 18 (2B): 1319-23  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
56. **Oleson JR, Samulski TV, Leopold KA, Clegg ST, Dewhirst MW, Dodge RK, George SL.** Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: implications for thermal goals of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (2): 289-97  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
57. **Oleson JR, Dewhirst MW, Harrelson JM, Leopold KA, Samulski TV, Tso CY.** Tumor temperature distributions predict hyperthermia effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (3): 559-70  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
58. **Olieman AF, Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Molenaar WM, Koops HS.** Angiographic response of locally advanced soft-tissue sarcoma following hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor. *Ann Surg Oncol* 1997; 4 (1): 64-9  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
59. **Olieman AF, Pras E, Van Ginkel RJ, Molenaar WM, Schraffordt Koops H.** Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (4): 807-14  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
60. **Olieman AF, Van Ginkel RJ, Molenaar WM, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan as palliative limb-saving treatment in patients with locally advanced soft-tissue sarcomas of the extremities with regional or distant metastases. Is it worthwhile? *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 118 (1-2): 70-4  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung



61. **Otsuka T.** Results of surgery and radio-hyperthermo-chemotherapy for patients with soft-tissue sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2001; 6 (5): 253-8  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
62. **Plaat BE, Molenaar WM, Mastik MF, Koudstaal J, van den Berg E, Koops HS, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan in patients with locally advanced soft tissue sarcomas: treatment response and clinical outcome related to changes in proliferation and apoptosis. *Clin Cancer Res* 1999; 5 (7): 1650-7  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
63. **Prosnitz LR.** The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (4): 941-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
64. **Rossi CR.** Limb-sparing treatment for soft tissue sarcomas: influence of prognostic factors. *J Surg Oncol* 1996; 63 (1): 3-8  
**Kommentar:** Daten werden überwiegend in Rossi et al. 1999 berichtet
65. **Rossi CR.** Phase II study on neoadjuvant hyperthermic-antiblastic perfusion with doxorubicin in patients with intermediate or high grade limb sarcomas. *Cancer* 1994; 73 (8): 2140-6  
**Kommentar:** Daten werden überwiegend in Rossi et al. 1999 berichtet
66. **Rossi CR.** Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antiblastic perfusion. *Cancer* 1999; 86 (9): 1742-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
67. **Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, Nitti D, Lise M.** TNFalpha-based isolated perfusion for limb-threatening soft tissue sarcomas: state of the art and future trends. *J Immunother* 2003; 26 (4): 291-300  
**Kommentar:** Narrativer Review
68. **Sakayama K, Kidani T, Fujibuchi T, Yamamoto H, Shibata T, Fujii T, Ochi T, Kawamura M.** Definitive intraoperative radiotherapy for musculoskeletal sarcomas and malignant lymphoma in combination with surgical excision. *Int J Clin Oncol* 2003; 8 (3): 174-9  
**Kommentar:** Fallzahl = 5
69. **Santinami M.** Treatment of recurrent sarcoma of the extremities by isolated limb perfusion using tumor necrosis factor alpha and melphalan. *Tumori* 1996; 82 (6): 579-84  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
70. **Sauer H.** Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen? [Adjuvant chemotherapy in soft-tissue sarcomas?]. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (4): 185-94  
**Kommentar:** Narrativer Review

71. **Schlag PM.** Weichteilsarkome: Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion. Technik und Indikationen. Soft tissue sarcoma: isolated hyperthermic extremity perfusion. Technique and indications. Chirurg 1993; 64 (6): 455-60  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
72. **Schlemmer M, Wendtner CM, Issels RD.** Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas. Oncology 2003; 65 (Suppl 2): 76-9  
**Kommentar:** Narrativer Review
73. **Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD.** Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkörperhyperthermie. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. Radiologe 2004; 44 (4): 301-9  
**Kommentar:** Narrativer Review
74. **Schütte J, Gosheger G, Kolotas C.** Sarkome. [Sarcoma]. Onkologe 2002; 8 (Suppl): S41-3  
**Kommentar:** Hyperthermieverfahren nicht berücksichtigt
75. **Schwarzbach M.** Ergebnisse der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion bei Weichteilsarkomen im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes [Results of isolated hyperthermic extremity perfusion in soft tissue sarcomas within the scope of a multimodality treatment concept]. Chirurg 1996; 67 (12): 1237-43  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
76. **Scully SP, Oleson JR, Leopold KA, Samulski TV, Dodge R, Harrelson JM.** Clinical outcome after neoadjuvant thermoradiotherapy in high grade soft tissue sarcomas. J Surg Oncol 1994; 57 (3): 143-51  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
77. **Suk KS, Shin KH, Hahn SB.** Limb salvage using original low heat-treated tumor-bearing bone. Clin Orthop 2002; (397): 385-93  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
78. **Urano M.** For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. Int J Hyperthermia 1999; 15 (2): 79-107  
**Kommentar:** Narrativer Review
79. **Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Pruim J, Nieweg OE, Molenaar WM, Paans AM, Willemsen AT, Vaalburg W, Koops HS.** FDG-PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma. J Nucl Med 1996; 37 (6): 984-90  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
80. **Van Ginkel RJ, Koops HS, De Vries EGE, Molenaar WM, Uges DRA, Hoekstra HJ.** Hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in four patients with sarcomas of soft tissue and bone. Eur J Surg Oncol 1996; 22 (5): 528-31  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

81. **Van Ginkel RJ, Kole AC, Nieweg OE, Molenaar WM, Pruim J, Koops HS, Vaalburg W, Hoekstra HJ.** L-[1-11C]-tyrosine PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma and skin cancer. *J Nucl Med* 1999; 40 (2): 262-7  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
82. **Van Ginkel RJ, Limburg PC, Piers DA, Koops HS, Hoekstra HJ.** Value of continuous leakage monitoring with radioactive iodine-131-labeled human serum albumin during hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4): 355-63  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
83. **Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Krych, Baumert J, Lindner LH, Baur A, Hiddemann W, Issels RD.** Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002; 20 (14): 3156-64  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
84. **Wendtner C.** Treatment of primary, recurrent or inadequately resected high-risk soft-tissue sarcomas (STS) of adults: results of a phase II pilot study (RHT-95) of neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia. *Eur J Cancer* 2001; 37 (13): 1609-16  
**Kommentar:** Daten werden überwiegend in Wendtner 2002 berichtet
85. **Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, Pape H, Willers R, Engert J, Harms D, Gobel U.** An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. *Klin Padiatr* 2003; 215 (6): 303-9  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
86. **Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E, Jager D, Katschinski DM, Knuth A, Vorde S, V, Van Dijk JD, Finet J, Neumann A, Longo W, Bakhshandeh A, Tiggelaar CL, Gillis W, Bailey H, Peters SO, Robins HI.** A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group trial. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma. *Oncology* 2003; 64 (4): 312-21  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
87. **Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S, Schlag P, Budach V, Felix R.** Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1129-37  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

#### 10.26.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei Weichteilsarkome

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine ausführliche Einzelauswertung.

## 10.27 Zervixkarzinom des Uterus

### 10.27.1 Kommentierte Literaturliste Indikation Zervixkarzinom des Uterus

1. **Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Singapore Ministry of Health.** Cervical cancer. Rockville: AHRQ. 2003, [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=3747&nbr=2973&string=Singapore](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3747&nbr=2973&string=Singapore) , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
2. **Alexander HR, Jr.** Hyperthermia and its modern use in cancer treatment. *Cancer* 2003; 98 (2): 219-21  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
3. **Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK.** Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8): 1740-7  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
4. **Chen H-W, Fan J-J, Luo W.** A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Chin J Clin Oncol* 1997; 24 (4): 249-51  
**Kommentar:** Veröffentlichung in chinesischer Sprache
5. **College voor Zorgverzekeringen (CVZ) [Health Care Insurance Board].** Hyperthermy as adjunctive therapy to radiation in patients with a non-operable tumor of the pelvis - primary research. Amstelveen: CVZ. 1995  
**Kommentar:** HTA-Bericht
6. **Dahl O, Mella O.** Referee: Hyperthermia alone or combined with cisplatin in addition to radiotherapy for advanced uterine cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 25-30  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
7. **De Leeuw AAC, Van Vulpen M, van de Kamer JB, Wárlám-Rodenhuis CC, Legendijk JJW.** Increasing the systemic temperature during regional hyperthermia: Effect of a cooling strategy on tumour temperatures and side-effects. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (6): 655-63  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
8. **de Wit R, van der Zee J, van der Burg ME, Kruit WH, Logmans A, van Rhoon GC, Verweij J.** A phase I/II study of combined weekly systemic cisplatin and locoregional hyperthermia in patients with previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer* 1999; 80 (9): 1387-91  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie

9. **Dinges S, Harder C, Wurm R, Buchali A, Blohmer J, Gellermann J, Wust P, Randow H, Budach V.** Combined treatment of inoperable carcinomas of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia. Results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (10): 517-21  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
10. **Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres - ACCC (NL).** Cervixcarcinom - Cervical carcinoma - Regional consensus guideline (IKZ). Utrecht: ACCC. 2002,  
[http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=50](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=50) , Zugriff am 03.06.2004 (nicht beschaffbar)  
**Kommentar:** Leitlinie
11. **Farquhar C.** An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41 (2): 125-40  
**Kommentar:** Leitlinie
12. **Feldmann HJ, Seegenschmiedt MH, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part III: Clinical rationale and results in deep seated tumors. *Strahlenther Onkol* 1995; 171 (5): 251-64  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
13. **Fujiwara K, Kohno I, Sekiba K.** Therapeutic effect of hyperthermia combined with chemotherapy on vulvar and vaginal carcinoma. *Acta Med Okayama* 1987; 41 (2): 55-62  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
14. **Gellermann J, Wust P, Stalling D, Seebass M, Nadobny J, Beck R, Hege H, Deufilhard P, Felix R.** Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (4): 1145-56  
**Kommentar:** keine klinisch relevante Endpunkte zur Hyperthermie
15. **Gezondheidsraad [Health Council of the Netherlands].** Hyperthermie. [Hyperthermia]. Rijswijk: GR. 1998  
**Kommentar:** HTA-Bericht
16. **Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M.** Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Cochrane Review) (2001). In: *The Cochrane Library* 2003; Issue 1. Oxford: Update Software  
**Kommentar:** Cochrane Review
17. **Gupta AK, Vicini FA, Frazier AJ, Barth-Jones DC, Edmundson GK, Mele E, Gustafson GS, Martinez AA.** Iridium-192 transperineal interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (5): 1055-60  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung

18. **Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S.** A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (2): 97-105  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
19. **Harima Y, Nagata K, Harima K, Oka A, Ostapenko VV, Shikata N, Ohnishi T, Tanaka Y.** Bax and Bcl-2 protein expression following radiation therapy versus radiation plus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Cancer* 2000; 88 (1): 132-8  
**Kommentar:** Ergebnisse in Harima 2001
20. **Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK.** Additiver Einsatz der Hyperthermie. Wärme macht Krebstherapie wirksamer. [Addition of hyperthermia. Heat potentiates cancer therapy]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143 (25): 28-32  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
21. **Hehr T.** Stellenwert der primären Strahlentherapie plus regionaler Tiefenhyperthermie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom im Stadium FIGO IIb-IV. Role of primary radiotherapy plus deep regional hyperthermia in advanced stage FIGO IIb-IV cervical carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (10): 485-6  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
22. **Hehr T, Wust P, Bamberg M, Budach W.** Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours. *Onkologie* 2003; 26 (3): 295-302  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
23. **Hornback NB, Shupe RE, Shidnia H, Marshall CU, Lauer T.** Advanced stage IIIB cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol Oncol* 1986; 23 (2): 160-7  
**Kommentar:** inhomogene Patientenkollektive und ein uneinheitliches Therapieregime
24. **Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH).** Leitlinien zur Durchführung der Lokoregionalen-Hyperthermie. Berlin: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität. IAH. 2001  
**Kommentar:** Leitlinie
25. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Gynäkologische Tumoren. 2. Auflage 2003. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
26. **Jones EL, Samulski TV, Dewhirst MW, Alvarez-Secord A, Berchuck A, Clarke-Pearson D, Havrilesky LJ, Soper J, Prosnitz LR.** A pilot Phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (2): 277-82  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

27. **Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell D.** Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1154-61  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
  
28. **Lee RJ, Suh H.** Design and characterization of an intracavitary ultrasound hyperthermia applicator for recurrent or residual lesions in the vaginal cuff. *Int J Hyperthermia* 2003; 19 (5): 563-74  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
  
29. **Ministry of Health Malaysia.** Management of cervical cancer. <http://www.moh.gov.my/medical/HTA/Web%20CPG/Management%20of%20cervical%20cancer.pdf> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
  
30. **Monaghan J.** Time to add chemotherapy to radiotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1999; 353 (9161): 1288-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
  
31. **Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG.** Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1137-43  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
  
32. **National Cancer Institute.** Cervical Cancer (PDQ®): Treatment. Last modified 3. June 2003. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/healthprofessional/> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
  
33. **Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration.** Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer (Cochrane Review). 2003. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.  
**Kommentar:** Leitlinie
  
34. **Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D.** Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4): 966-72  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
  
35. **Piotrkowicz N, Zielinski J, Lyczek J, Debicki P.** 500 kHz intracavitary hyperthermia in the treatment of patients with cervical and endometrial cancer - Preliminary results and treatment description. *Nowotwory* 2002; 52 (5): 403-6  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

36. **Program in Evidence-based Care CCOPC.** Primary Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer: Concurrent Platinum-based Chemotherapy and Radiation. Ontario: PEBC.2003, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc4-5f.pdf> , Zugriff am 03.06.2004  
**Kommentar:** Leitlinie
37. **Prosnitz L, Jones E.** Counterpoint: Test the value of hyperthermia in patients with carcinoma of the cervix being treated with concurrent chemotherapy and radiation. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 13-8  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
38. **Prosnitz L.** A new phase III trial for treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 31-2  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
39. **Rietbroek RC, Schilthuis MS, van der Zee J, González González D.** Hyperthermie in combinatie met chemotherapie bij gynaecologische tumoren. *Hyperthermia in combination with chemotherapy in gynecological cancers.* *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (2): 85-8  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
40. **Rietbroek RC, Schilthuis MS, Bakker PJ, van Dijk JD, Postma AJ, González González D, Bakker AJ, van der Velden J, Helmerhorst TJ, Veenhof CH.** Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1997; 79 (5): 935-43  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
41. **Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S.** Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1144-53  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
42. **Sapozink MD, Jozsef G, Astrahan MA, Gibbs FA Jr, Petrovich Z, Stewart JR.** Adjuvant pelvic hyperthermia in advanced cervical carcinoma. I. Feasibility, thermometry and device comparison. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (6): 985-96  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
43. **Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD.** Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkoerperhyperthermie. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. *Radiologe* 2004; 44 (4): 301-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
44. **Schneider CJ, van Dijk JD, De Leeuw AA, Wust P, Baumhoer W.** Quality assurance in various radiative hyperthermia systems applying a phantom with LED matrix. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (5): 733-47  
**Kommentar:** Hintergrundinformation



45. **Seegenschmiedt MH, Sauer R, Miyamoto C, Chalal JA, Brady LW.** Clinical experience with interstitial thermoradiotherapy for localized implantable pelvic tumors. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (3): 210-22  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
46. **Seegenschmiedt MH, Feldmann HJ, Molls M.** Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part II: Clinical fundamentals and results in superficial tumors. *Strahlenther Onkol* 1993; 169 (11): 635-54  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
47. **Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS.** Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991; 17 (1): 5-12  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
48. **Sharma S, Sandhu AP, Patel FD, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS.** Side-effects of local hyperthermia: results of a prospectively randomized clinical study. *Int J Hyperthermia* 1990; 6 (2): 279-85  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
49. **Spies H, Kraussold E, Holle G.** Das "Greifswalder Therapiemodell" für das Karzinom der Zervix uteri zur klinischen Prüfung der Krebs-Mehrschritt-Therapie nach M. von Ardenne. [The "Greifswald-therapy-model" for carcinoma of the cervix uteri for clinical testing of the cancer-multistep-therapy after M. von Ardenne (author's transl)]. *Arch Geschwulstforsch* 1975; 45 (6): 581-93  
**Kommentar:** Fallzahl < 5
50. **Thomas GM.** Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1198-200  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
51. **Tilly W, Wust P, Rau B, Harder C, Gellermann J, Schlag P, Budach V, Felix R.** Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumours: predictive factors and correlations. *Int J Hyperthermia* 2001; 17 (2): 172-88  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur Hyperthermie
52. **Tsuda H, Tanaka M, Manabe T, Ikeda H, Negoro S, Ishiko O, Yamamoto K.** Phase I study of combined radiation, hyperthermia and intra-arterial carboplatin for local recurrence of cervical cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 (2): 298-303  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
53. **van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA.** Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355 (9210): 1119-25  
**Kommentar:** Ergebnisse in van der Zee et al. 2002

54. **van der Zee J.** Heating the patient: A promising approach? *Ann Oncol* 2002; 13 (8): 1173-84  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
55. **van der Zee J, Koper PC, Lutgens LC, Burger CW.** Point-counterpoint: what is the optimal trial design to test hyperthermia for carcinoma of the cervix? Point: addition of hyperthermia or cisplatin to radiotherapy for patients with cervical cancer; two promising combinations--no definite conclusions. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 19-24  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
56. **van der Zee J, González GD.** The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (1): 1-12  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
57. **Vermorken JB, Eisenhauer EA.** Current developments in the treatment of cervical cancer. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6 (1): 52-60  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
58. **Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM.** Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3 (8): 487-97  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
59. **Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S, Schlag P, Budach V, Felix R.** Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (5): 1129-37  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
60. **Wust P, Hegewisch-Becker S, Issels R.** Hyperthermie - Aktueller Stand und therapeutische Ergebnisse. [Hyperthermia: Current status and therapeutic results]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 (39): 2023-9  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
61. **Yang HD.** Study of relationship between local and systemic temperature during radiofrequency hyperthermia for cancer of cervix. *Chin J Clin Oncol* 1994; 21 (2): 98-100  
**Kommentar:** Veröffentlichung in chinesischer Sprache
62. **Zorlu CG, Seker Ari PE.** Hyperthermia in gynecologic cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24 (3-4): 282-6  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
- 10.27.2 Ausführliche Einzelauswertungen zu Hyperthermieverfahren bei Zervixkarzinom des Uterus**

<b>Quelle</b>	<p><b>Gupta AK, Vicini FA, Frazier AJ, Barth-Jones DC, Edmundson GK, Mele E, Gustafson GS, and Martinez AA.</b> Iridium-192 transperineal interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecological malignancies. Intern. journal of radiation oncology, biology, physics; 1999; 43 (5): 1055-60</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kein Auftraggeber genannt</li> <li>- Keine finanzielle Unterstützung angegeben</li> <li>- Durchführung und Auswertung der Studie durch die Autoren.</li> </ul> <p>Geprüft wurde vorrangig das vom Seniorautor entwickelte <i>Martinez Universal Perineal Interstitial Template (MUPIT)</i>, d.h. eine Applikationsschablone für niedrigdosierte Brachytherapie über perinealen Zugang.</p>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit nicht-randomisierten Vergleichsgruppen: In die Hauptstudie integrierte Phase-I-Studie mit Hyperthermie
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	Formale Evidenzstufe II a
<b>Fragestellung / Indikation</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ergebnisse bei Anwendung des MUPIT zur interstitiellen Brachytherapie in Kombination mit externer Strahlentherapie und/oder interstitieller Hyperthermie; Einfluß des Operateurs und Komplikationsraten.</li> <li>2. Zuverlässigkeit u. Sicherheit des Radiofrequenzgenerators zur Hyperthermianwendung, Wärmetoleranz und zusätzliche Toxizität durch diese Behandlung.</li> </ol> <p>Pat. mit lokal weit fortgeschrittenen oder rezidivierenden Karzinomen von Zervix, Endometrium, Vagina oder weiblicher Harnröhre.</p>
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	<p>Eingeschlossen wurden zwischen 7/85 und 6/94 insges. 69 Pat. mit lokal fortgeschrittenen oder rezidivierten Tumoren, davon 39 mit Zervixkarzinomen.</p> <p>Ausschlusskriterien werden nicht angegeben.</p> <p>Angaben in tabellarischer Form liegen nur vor für die Pat.-Charakteristika Tumorart und Primär-/Rezidivtumor, lokale Kontrolle, krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben für die einzelnen Tumorentitäten. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht dargestellt, bei jeweils kleinen Gruppen. Aufsplitterung der Gruppen für unterschiedliche Therapiekombinationen. Keine Angaben zu Begleittherapien.</p> <p>Angaben zu d. Pat. mit Zervix-Karzinom (39/69): 30 Patientinnen mit einem primären Zervix-Karzinom, Stadien IIB (9), IIIA (4), IIIB (15), IV (2); 9 Pat. mit Rezidiven, nach Op. (6) oder Radiatio (3).</p>
<b>Prüfintervention</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interstitielle Brachytherapie mit dem MUPIT. Pat. ohne vorangegangene Radiatio (54) erhielten eine Kombination aus externer Radiatio u. interstitieller Brachytherapie, 15 vorbestrahlte Pat. nur Brachytherapie. Mediane Gesamtdosis d. kombinierten Radiatio: 71 Gy (56 - 99), d. externen R. 39 Gy (30 - 74), d. Brachytherapie 32 Gy (17 - 40). Die externe R. erfolgte in 4-Feldertechnik, 5/Woche, 1,8 Gy pro Fraktion, mittels 6- oder 10-MV- Photonen. Zur Brachytherapie wurde Iridium 192 eingesetzt.</li> <li>2. Zusätzl. interstitielle Radiofrequenz-Hyperthermie (24 Pat), Applikation der Nadeln und der Katheter zur Temperatur-messung über die MUPIT- Schablone. Die Entscheidung über zusätzl. Hyperthermie lag beim Behandler: Pat. mit größerer Tumormasse, Rezidiv oder nach vorangegangener Radiatio. 2 Hyperthermie-Schemata: 17 Pat. erhielten milde kontinuierliche Hyperthermie (41°C) gleichzeitig mit der Brachytherapie, 7 P. extreme, fraktionierte H. (45 °C) je 1 h bei Beginn u. Ende der Brachytherapie.</li> </ol>

<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie, s.o.
<b>Prüfplan</b>	<p>1. Geprüft wurde vorrangig das vom Seniorautor entwickelte <i>Martinez Universal Perineal Interstitial Template (MUPIT)</i>, d.h. eine Applikationsschablone für niedrigdosierte Brachytherapie über perinealen Zugang.</p> <p>2. Ein Teil d. Pat. erhielt zusätzlich interstitielle Hyperthermie mit einem Radio frequenzgerät.</p> <p>In beiden Studien je 2 Behandlungsarme, die Kollektive überschneiden sich.</p> <p>Keine Fallzahlplanung. Keine Randomisierung. Offene Behandlung; bei Hyperthermie keine Verblindung möglich.</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Nachuntersuchungen durch den Radioonkologen oder Gynäkologen in Intervallen von 3 – 6 Mo. Alle Pat. konnten bis 9/96 nachbeobachtet werden, außer 3, die nach 17, 41 bzw. 93 Mo verloren gingen. Medianes Follow-up für alle Pat. 2,6 Jahre (2 Wo. – 9,1 J.) und 4,7 Jahre bei d. Überlebenden (1,4 – 9,1 J.)
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>Primäre Zielkriterien: Lokale Kontrolle, krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: Ansprechrate, komplette Response</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Drop-outs sind dokumentiert u. begründet (lost to follow up). Intention-to-treat-Analyse, Drop-outs mit letztem Befund ausgewertet. Keine indikationsbezogenen Angaben. Kaplan-Meier zur Bestimmung der akt. Lokalrezidivraten. Univariate Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test.</p>
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p><u>Alle Patientinnen (intention-to-treat):</u>  Lokale Kontrollrate 60% (LC), krankheitsspezifischen Überleben 55% (DSS), Gesamtüberlebensrate 41% (OS).  LC in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium: Primärtumor 50% (41 P.); Rezidiv 68 % (28 P), nach vorheriger Radiatio 49 % (15 P), ohne vorangegangene Radiatio 63 % (54 P.).  Komplette klin. Responserate 78 % (54 P.). Bei diesen Pat. nach 3 Jahren LC, DSS und OS 78 %, 79 % und 63 %.</p> <p><u>Patientinnen mit Zervix-Karzinomen nach 3 bzw. 5 Jahren:</u>  LC: alle 39 P. jeweils 55 %, Primärtumore (30) je 44 %, Stadium III B je 50%.  DSS: alle je 44 %, Primärtumore je 37 %, Stadium III B je 30 %. OS: alle 37 bzw. 28 %; Primärtumoren 27 bzw. 22 %, Stadium IIIB je 24 %.  Zwischen den Pat. mit (24) und ohne Hyperthermiebehandlung (45) fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich LC (<math>p = 0,17</math>). Die LC-3-Jahresraten betragen 45 % mit und 66 % ohne Hyperthermie. Allerdings seien die Fallzahlen klein gewesen, die Hyperthermie in einer Phase-I-Studie geprüft worden, und die Hyperthermiegruppe habe einen größeren Anteil vorbestrahlter Patientinnen enthalten (<math>p = 0,014</math>).  Hinsichtlich des mittels körperlicher Untersuchung bestimmten Tumorumfanges habe zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied bestanden.  10 Pat. (14 %) erlitten <u>Nebenwirkungen</u> des Schweregrades 4 (4x Op.-bedürftige Dünndarmobstruktion, 3x rektovesikale/-vaginale Fisteln, 3x Weichteilnekrosen) im Gesamtkollektiv. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Komplikationsrate hinsichtlich Hyperthermie ja/nein (<math>p = 0,275</math>) oder Vorbestrahlung ja/nein (<math>p = 0,885</math>). Lediglich die Dosis der Brachytherapie war ein signifikanter Prognosefaktor für Grad 4 –Komplikationen bei univariater Analyse (<math>p = 0,013</math>).</p>

<b>Fazit der Autoren</b>	Pat. mit lokal fortgeschrittenen oder rezidierten gynäkologischen Tumoren können nach Brachytherapie unter Einsatz des MUPIT-Applikators eine akzeptable Rate lokaler Kontrollen erwarten, die nicht vom Operateur abhängig ist. Zu der in der Phase-I-Studie geprüften Hyperthermie in 2 Varianten wird kein Fazit gezogen.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	In eine größere Studie an Pat. mit lokal fortgeschrittenem primären oder rezidiertem Zervix-Karzinom wurde eine Phase-I-Studie an 24 Pat. eingefügt. Diese erhielten additiv zu Brachytherapie oder kombinierter Strahlentherapie (externe Radiatio plus interstitielle Brachytherapie) interstitielle Hyperthermie nach 2 unterschiedlichen Schemata. In der Phase-I-Studie zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Prüfintervention. In dieser Gruppe ist von einem Selektionsbias auszugehen. Aufgrund schwerwiegender Mängel kann diese Studie nicht als Beleg für die Wirksamkeit der interstitiellen Hyperthermie herangezogen werden.

<b>Quelle</b>	<b>Harima, Y.</b> A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group; 2001;17 (2): 97-5
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Randomisierte prospektive klinische Studie.
<b>Evidenz-einstufung gemäß BUB-Richtlinien</b>	Formale Evidenzstufe I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Hypothese war eine Überlegenheit der Radiothermotherapie gegenüber der alleinigen Radiatio.
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	<u>Einschlusskriterien:</u> Histologisch gesichertes Zervixkarzinom , Stadium FIGO IIIB, ECOG-Performance-Status 0-2, ausreichende Funktion von Knochenmark, Leber und Nieren, informed consent. <u>Ausschlusskriterien:</u> vorangegangene Operation, Chemo- oder Strahlentherapie, Zweitmalignom, Schrittmacherimplantation, subkutane Fettschicht > 4 cm. Eingeschlossen wurden 40 Pat. mit Zervixkarzinom FIGO-Stadium IIIB, Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in demographischen und Tumor-bezogenen Kriterien. Soweit beurteilbar bestand auch Behandlungsgleichheit, abgesehen von der Prüfintervention.

<b>Prüfintervention</b>	<p>Alle Pat. erhielten eine externe Beckenbestrahlung mit einem 6 MV-Linearbeschleuniger. Die Becken-Gesamtdosis betrug 30,6 Gy, mit zusätzlicher Dosis auf die Parametrien unter zentraler Abschirmung insgesamt 52,2 Gy. Die tägliche fraktionierte Dosis von 1,8 Gy wurde an 5 Tagen/Woche verabreicht.</p> <p>Zusätzlich wurde eine Iridium 192-Hochdosis-Brachytherapie mit wöchentlicher Einzelfraktion von 7,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy auf Punkt A verabreicht.</p> <p>Die Hyperthermie wurde mit einem 8 MHz-Radiofrequenzgerät erzeugt, mit einer Leistung von 800 – 1500 W. Die elektromagnetischen Felder wurden zwischen 2 externen Plattenelektroden (Durchmesser 25-30 cm) erzeugt, an 2 gegenüberliegenden Seiten des Beckens angelegt. Die Temperaturmessung erfolgte bei allen Pat. über einen 4-Punkt-Mikrothermosensor. Dieser wurde im voraus sonografisch gesteuert über einen 21-Gauge-Katheter implantiert und bis zum Abschluß der letzten Hyperthermiebehandlung belassen. Die Hyperthermie wurde üblicherweise binnen 30 min nach der externen Radiatio über insgesamt 60 min angewandt, unabhängig vom Muster der Temperaturerhöhung – insgesamt 3 Sitzungen in wöchentlichem Abstand, erstmals nach der 3. oder 5. Fraktion der externen Radiatio.</p> <p>Die maximale Tumortemperatur (<math>T_{max}</math>) war definiert als die höchste im Tumor während des steady state oder am Behandlungs-ende erreichte Temperatur, die minimale Tumortemperatur (<math>T_{min}</math>) als die mit der selben Methode bestimmte niedrigste Temperatur. Alle Parameter wurden für jede Sitzung bestimmt, und die Mittelwerte dieser Parameter wurden über alle Behandlungen für jeden Tumor berechnet (<math>T_{ave}</math>).</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Nur Strahlentherapie, s.o.
<b>Prüfplan</b>	<p>Monozentrische Studie mit 2 parallelen Behandlungsgruppen.</p> <p>Eine Randomisation erfolgte über eine Computer-gesteuerte Liste vor Beginn der Behandlung. Keine Angaben zu Concealment oder Verblindung.</p> <p>Hypothese: CR-Rate nach Thermoradiotherapie (TRT) 80% vs. 50% nach Radiatio (RT) allein. Bei einer Gruppengröße von je 20 besteht eine Genauigkeit von 80%, mittels X-Quadratstest diesen Unterschied festzustellen. Daher waren 40 Patienten für diese Studie erforderlich.</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Die Pat. wurden nach Abschluß der Therapie 3 Jahre (?) nachbeobachtet und im ersten Jahr monatlich, dann jeden 2. Monat untersucht.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>Primäre Zielkriterien: Komplette lokale Remission, Gesamt-Überlebenszeit.</p> <p>Erfassen der Zielkriterien durch körperliche Untersuchung, MRT, Zytologie, Biopsie.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: rezidivfreies Überleben (?).</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Eingeschlossen wurden 40 Pat. mit Zervixkarzinom FIGO-Stadium IIIB, Randomisation in 2 Gruppen. Alle randomisierten Patienten wurden ausgewertet hinsichtlich klinischen Ansprechens und Überleben. Keine Drop-outs. Fisher-Exakt-Test und Student-t-Test,; tabellarische Darstellung.

<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>Klinisches Ansprechen, TRT vs. RT:  CR 80% (16/20) vs. 50% (10/20): <math>p = 0,048</math>;  PR 15% (3/20) vs. 25% (5/20), NC 5% (1/20) vs. 25% (5/20).  3-Jahres-Gesamtüberleben : 58,2 vs. 48,1% (n.s.)  krankheitsfreies Überleben: 63,6 vs. 45% (n.s.)  3-Jahres-Überleben ohne Lokalrezidiv: 79,7 vs. 48,5% (<math>p = 0,048</math>)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse:  RT-Gruppe:weder akute noch Spättoxizität.  TRT-Gruppe: 25% (5/20) akute und/oder Spättoxizität. 3x Grad 1 (2 subkutane Fettnekrosen, 1 Kolitis), 1P. 2x Grad 3-T.: akut (Diarrhoe), spät (Fistel); 1 P. Grad 3-Spät-T. (Verschlußileus).</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Thermoradiotherapie verbesserte bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium FIGO IIIB Ansprechraten und lokal rezidivfreie 3-Jahresüberlebensrate gegenüber Radiotherapie allein.  Daß kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren gefunden wurde, wird auf 2 Gründe zurückgeführt:  1. die kleinen Kollektive, 2. in beiden Gruppen Überlebensraten hauptsächlich von Fernmetastasen beeinflußt.</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Diese prospektive, randomisierte Studie wies einen additiven Effekt der Hyperthermie bei der tumorablativen Wirkung der Strahlentherapie des Zervixkarzinoms FIGO IIIB nach. Er war signifikant hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und des lokalrezidivfreien 3-Jahresüberlebens. Hinsichtlich der vom Ausschuß als relevant angesehenen klinischen Zielparameter (verlängerte Überlebenszeiten, höhere Überlebensraten) ergab sich in dieser Studie kein Nutzen für die Patientinnen.</p>

<b>Quelle</b>	<p><b>Sharma S, Sandhu AP, Patel FD, and Ghoshal.</b> Side-effects of local hyperthermia: results of a prospectively randomized clinical study. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group; 1990; 6 (2): 279-85</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein Auftraggeber genannt</li> <li>- keine Hinweise auf Interessenkonflikte</li> <li>- Studienauswertung und Publikationsvorbereitung durch die Autoren</li> </ul>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	Formale Evidenzstufe I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	<p>Akut- und Langzeittoxizität der lokalen Hyperthermie und ihr Effekt auf Häufigkeit und Schwere von Strahlenschäden.  Zervixkarzinom FIGO II und III</p>
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p><i>Einschlusskriterien:</i> Pat. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für radikale Radiatio geeignet; histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom; Tumorgroße &gt; 2 cm; FIGO-Stadium II und III; Alter &lt; 60 J.; keine Metastasen oder Rezidiv; keine vorangegangene spezifische Therapie; Karnofski-Index &gt; 60.  <i>Ausschlusskriterien</i> werden nicht explizit genannt.  Zwei Gruppen à 25 Patientinnen.  Für das Follow-up nach 18 Monaten waren 20/25 Pat. der Hyperthermie- und 22/25 der Kontrollgruppe verfügbar</p>

<b>Prüfintervention</b>	<p>1. <i>Radikale Strahlentherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- externe Radiatio über anterior-posteriore Felder, <sup>60</sup>Co-Quelle, Gesamtdosis 45 Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen;</li> <li>- einzelne intrakavitäre <sup>137</sup>Caesium-Brachytherapie, 35 Gy auf Punkt A;</li> <li>- bei ungenügendem Ansprechen auf die erste externe Radiatio und nicht durchführbarer Brachytherapie zusätzlich 20 Gy in 10 Fraktionen über 2 Wochen über die o.g. Felder.</li> </ul> <p>2. <i>Hyperthermie:</i> intraluminales Radiofrequenzsystem, bestehend aus einem intravaginalen Applikator, einer aktiven Elektrode, einer größeren, indifferenten extrakorporalen Elektrode und einem Radiofrequenzgenerator (27,12 MHz); Thermosensor fixiert an der inneren OF des Applikators. Zusätzlich Temperaturmessung intraoral und an der Haut neben der extrakorporalen Elektrode. Die Temperatur wurde allmählich auf 42-43°C gesteigert und 30 min aufrecht erhalten.</p> <p>Die Hyperthermie erfolgte jeden 2. Tag (3x wöch.) 4 Wochen lang während der externen Radiatio; Radiatio jeweils ½ h danach. Die Pat. erhielten also 5 Fraktionen externe Radiatio und 3 x Hyperthermie/Woche. Eine ggf. zusätzlich erforderliche Radiatio erfolgte ohne Hyperthermie.</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Radikale Strahlentherapie, s.o. Soweit beurteilbar wurden die beiden Gruppen, bis auf die Prüfintervention, gleich behandelt. Keine Angaben über ggf. unterschiedliche Häufigkeit einer 2. externen Bestrahlungsserie
<b>Prüfplan</b>	Zwei parallele Behandlungsarme, monozentrische Studie; Randomisation mit versiegelten Umschlägen- Keine Angaben zur Verblindung.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Dauer der Intervention 4 Wochen Dauer der Nachbeobachtung: 18 Monate
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>Komplette lokale Remission, Akut- und Spätkomplikationen der Hyperthermie und ihr Effekt auf Häufigkeit und Schwere von Strahlenschäden.</p> <p>Akut- und Spätkomplikationen waren definiert nach ihrem Auftreten vor oder nach 6 Monaten nach Therapieende. Akute Strahlenschäden wurden in 4 Schweregrade eingeteilt.</p> <p>Keine Angaben zu sekundären Zielkriterien.</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Keine Angaben zu Strukturgleichheit, Drop-outs und Intention-to-Treat-Analyse. Hinweis auf andere Publikation der Autoren über die Therapieeffekte.</p> <p>Die akuten Nebenwirkungen werden nach Art und Schweregrad ebenso in Tabellen aufgelistet wie die Spätfolgen, getrennt für die beiden Gruppen.</p>



<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	Therapieergebnisse (lok. Tumorkontrolle) anderweitig publiziert. 1. <i>Unmittelbare Nebenwirkungen der Hyperthermie</i> - <i>Toleranz:</i> Bei 23/25 Pat. wurde die angestrebte Temperatur von 43°C erreicht; 2 Pat. tolerierten max. 41,5°C. Keine Sedierung erforderlich. - <i>Akute Komplikationen:</i> Bei fast allen Pat. geringfügige Beschwerden im Hyperthermiefeld (Wärmegefühl, Missempfindungen an der Haut mit/ohne Schmerzen, Hautrötungen, Blasen). Allgemeine Schwäche und Krankheitsgefühl 23/25 P. (vs. 17/25 d. Kontrollen). - <i>außerhalb des Hyperthermiefeldes:</i> leichte Missempfindungen, keine Temperaturerhöhung systemisch (> 0,5°C) oder an der Haut neben der externen Elektrode (>0,5 – 1,5°C). - Keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich akuter Strahlenreaktionen (Radiatio vs. Radiatio plus Hyperthermie): Grad I 7 vs. 8 P.; Grad II 16 vs. 15 P.; Grad III je 2 P. Kein Patient litt an Strahlenkrankheit, Übelkeit oder Erbrechen während der Therapie. 2. <i>Spät komplikationen:</i> 22 Pat. der Gruppe I und 20 der Gruppe II konnten nach 18 Monaten nachuntersucht werden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede und keine Schäden durch die Hyperthermie per se.
<b>Fazit der Autoren</b>	Die Studie zeige die Wirksamkeit der intrakavitären Brachyhyperthermie mittels intravaginaler Elektrode zur lokalen Hyperthermie des Zervixkarzinoms. Sie sei praktikabel, sicher, nicht invasiv und führe zu besseren Langzeiteffekten. Die mit dieser Technik erzeugte Hyperthermie habe keine Akut- oder Spättoxizität und verstärkte Strahlenreaktionen nicht. Weitere randomisierte Studien an größeren Patientenzahlen, mit besserer Technik (Hyperthermie, Temperaturmessung), in Verbindung mit besserem Verständnis der Temperaturdosimetrie und der optimalen Behandlungsschemata sowie längerem Follow-up seien erforderlich.
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Diese Publikation einer prospektiven randomisierten Studie macht keine Aussagen zur Wirksamkeit der durchgeführten Brachyhyperthermie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. Die zusätzlich zur intrakavitären Brachytherapie eingesetzte lokale Hyperthermie verursachte jedoch per se keine Akut- oder Spät komplikationen und verstärkte auch nicht die Nebenwirkungen der Radiatio.

<b>Quelle</b>	<b>Sharma S and Singhal.</b> Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. Asia-Oceania journal of obstetrics and gynaecology / AOFOG; 1991; 17 (1): 5-12  - kein Auftraggeber genannt - Studienauswertung und Publikation durch die Autoren selbst.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	Formale Evidenzstufe I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus radikaler Strahlentherapie und lokaler Hyperthermie im Vergleich zu Strahlentherapie allein hinsichtlich Tumorremission.  Zervixkarzinom, FIGO-Stadium II und III

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p><i>Einschlusskriterien:</i> Pat. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für radikale Radiatio geeignet; histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom; Tumorgröße &gt; 2 cm; FIGO-Stadium II und III; Alter &lt; 60 J.; keine Metastasen oder Rezidiv; keine vorangegangene spezifische Therapie; Karnofski-Index &gt; 60.</p> <p><i>Ausschlusskriterien</i> werden nicht explizit genannt.</p> <p>Zwei parallele Behandlungsgruppe à 25 Patientinnen.</p> <p>Behandlungsgruppen differenziert dargestellt.</p> <p>Alle P. beendeten die Therapie; 2 P. in jeder Gruppe gingen unmittelbar nach Therapieende für das Follow-up verloren.</p> <p>Strukturgleichheit tabellarisch dargestellt.</p> <p>Keine Angaben zu Begleittherapien; soweit beurteilbar, ist von Behandlungsgleichheit, abgesehen von der Prüfindervention auszugehen.</p>
<b>Prüfintervention</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Radikale Strahlentherapie:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- externe Radiatio über anterior-posteriore Felder, <sup>60</sup>Co-Quelle, Gesamtdosis 45 Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen;</li> <li>- einzelne intrakavitäre <sup>137</sup>Caesium-Brachytherapie, 35 Gy auf Punkt A;</li> <li>- bei ungenügendem Ansprechen auf die erste externe Radiatio und nicht durchführbarer Brachytherapie zusätzlich 20 Gy in 10 Fraktionen über 2 Wochen über die o.g. Felder.</li> </ul> </li> <li>2. <i>Hyperthermie:</i> intraluminales Radiofrequenzsystem, bestehend aus einem intravaginalen Applikator, einer aktiven Elektrode, einer größeren, indifferenten extrakorporalen Elektrode und einem Radiofrequenzgenerator (27,12 MHz); Thermosensor fixiert an der inneren OF des Applikators. Zusätzlich Temperaturmessung intraoral und an der Haut neben der extra korporalen Elektrode. Die Temperatur wurde allmählich auf 42-43°C gesteigert und 30 min aufrechterhalten. Die Hyperthermie erfolgte jeden 2. Tag (3x wöch.) 4 Wochen lang während der externen Radiatio; Radiatio jeweils ½ h danach. Die Pat. erhielten also 5 Fraktionen externe Radiatio und 3 x Hyperthermie/Woche. Eine ggf. zusätzlich erforderliche Radiatio erfolgte ohne Hyperthermie.</li> </ol>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Radikale Strahlentherapie, s.o.
<b>Prüfplan</b>	2 parallele Behandlungsarme, monozentrische Studie, Randomisierung beschrieben (versiegelte Umschläge), offene Behandlung (bei Hyperthermie keine Verblindung möglich).  Keine Fallzahl- oder Power-Abschätzung.
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Die Behandlung dauerte 4 Wochen.  Das Follow-up nach Therapieende mindestens 18 und maximal 23 Monate.
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	Beitrag der Hyperthermie im Rahmen kombinierter Radiothermotherapie zur lokalen Tumorkontrolle des Zervixkarzinoms.  Häufigkeit von Fernmetastasen
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	Behandlungsgruppen differenziert dargestellt. Alle P. beendeten die Therapie; 2 P. in jeder Gruppe gingen unmittelbar nach Therapieende für das Follow-up verloren. Strukturgleichheit tabellarisch dargestellt. Keine Angaben zu Begleittherapien; soweit beurteilbar, ist von Behandlungsgleichheit, abgesehen von der Prüfindervention, auszugehen.

<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	Thermoradiotherapie vs. Radiotherapie allein: <i>Todesfälle:</i> 3 (Leber-, Knochenmetastasen, bilaterale Hydronephrose) vs. 1 P. (Urämie, großes Lokalrezidiv). Auswertbar nach 18 Monaten: 20/25 vs. 22/25 P. <i>Keine Tumormanifestation:</i> 14/20 (70%) vs. 11/22 (50%) <i>Resttumor:</i> 6/20 (30%) vs. 11/22 (50%) <i>Fernmetastasen:</i> 4/23 (17,39) vs. 1/23 (4,34%) Metastasenlokalisationen: 3x Leber, 2x Knochen. 1 P. der TRT-Gruppe entwickelte außer Lebermetastasen ein großes Lokalrezidiv. Die übrigen P. mit Fernmetastasen waren lokal rezidivfrei.  Die Nebenwirkungen wurden von den Autoren in einer anderen Arbeit detailliert dargestellt.
<b>Fazit der Autoren</b>	Nach Thermoradiotherapie (TRT) war die Rate kompletter lokaler Remissionen höher als nach Strahlentherapie (RT) allein: 14/20 auswertbarer Fälle vs. 11/22. Eine beunruhigende Feststellung war die erhöhte Rate an Fernmetastasen nach TRT gegenüber RT mit 4/23 vs. 1/23
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	Durch zusätzliche lokale, intrakavitäre Hyperthermie wurde der Effekt einer radikalen, kombinierten Strahlentherapie auf die lokale Tumorkontrolle signifikant verstärkt. Andererseits traten in der Interventionsgruppe mehr Fernmetastasen auf und mehr P. starben. Die Aussagekraft der Studie ist durch die kleinen Fallzahlen und die kurze Follow-up-Zeit erheblich eingeschränkt. Weitere randomisierte, prospektive Studien an größeren Kollektiven und mit längerer Beobachtungszeit sind erforderlich. Hinsichtlich der vom Ausschuss als relevant angesehenen klinischen Zielparameter (verlängerte Überlebenszeiten, höhere Überlebensraten) ergab sich in dieser Studie kein Nutzen für die Pat.

<b>Quelle</b>	<b>van der Zee J, Gonzalez GD.</b> The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. Int J Hyperthermia.2002; 18(1):31-2.  Kein Auftraggeber i.e.S. genannt Studienauswertung und Publikationserstellung durch die Autoren. Es wurden <u>drei verschiedene Hyperthermiegeräte</u> verwandt: - BSD-2000 System (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, USA), - 4-Waveguide Applicator System (ohne Herstellerangabe), - koaxialer TEM-Applikator (ohne Herstellerangabe).  Für die drei Gerätetypen war am Phantom für das menschliche Becken vergleichbare Energieverteilung nachgewiesen worden.
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Prospektive randomisierte kontrollierte Therapiestudie mit Vergleichsgruppe, multizentrisch.
<b>Evidenz-einstufung</b> gemäß BUB-Richtlinien	Formale Evidenzstufe I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus regionaler Tiefenhyperthermie und Strahlentherapie im Vergleich zu Strahlentherapie allein.  Zervixkarzinom der FIGO-Stadien II B (mit Ausbreitung in die lateralen Parametrien), III B und IV

<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	<p><i>Einschlusskriterien:</i> Histologisch gesichertes Zervixkarzinom der FIGO-Stadien II B (mit Ausbreitung in die lateralen Parametrien), III B und IV; Akzeptanz der Standardstrahlentherapie; voraussichtliche Lebenserwartung mindestens 6 Monate; WHO Performance-Score &lt; 2.</p> <p><i>Ausschlusskriterien:</i> Schrittmacherimplantation; Metallimplantate im Beckenbereich &gt; 10 cm (i.e. Hüftendoprothese).</p> <p>Anhand der mitgeteilten Parameter ist hinsichtlich der für Therapieerfolg und Prognose relevanten Parameter von Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen auszugehen.</p> <p><i>Nicht die komplette geplante RT erhielten 26 P.</i>, 16 in der RT- und 10 in der RT+HT-Gruppe. Die Gründe hierfür waren:</p> <p><i>RT+HT-Gruppe vs. RT-Gruppe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ungenügende Tumorregression (3 vs. 8 P.),</li> <li>- inakzeptabel hohe Darmdosis wd der Brachytherapie (2 vs. 1),</li> <li>- nicht zugängl. Zervixostium (2 vs. 1),</li> <li>- Tod (je 1).</li> </ul> <p>Ferner in der RT+HT-Gruppe Zervixstumpftumor (2) und in der RT-Gruppe Metastasierung (3). Bei 3 P. sind die Gründe für die unvollständige Therapie nicht bekannt.</p> <p>Mediane Gesamtstrahlendosis (nach Ausschluß von 3 P. mit weniger als 49 Gy): 67 Gy in der RT- und 68 Gy in der RT+HT-Gruppe.</p> <p><i>Nicht alle 5 geplanten Hyperthermiebehandlungen erhielten 53 % d. P.</i> der RT+HT-Gruppe.: 7 P. erhielten keinerlei H. wegen Verweigerung nach initialer Zustimmung (4) bzw. wegen Kontraindikationen (3). 11 P. erhielten 1 - 3 Hyperthermien, 40 P. 4 - 6.</p>
<b>Prüfintervention</b>	<p>1. <u>Strahlentherapie</u> erfolgte entsprechend den örtlichen Standardschemata: externe Radiatio in 23 – 28 täglichen Fraktionen von 1,8-2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 46 – 50,4 Gy auf den Tumor und die Beckenlymphknoten. Im UHR wurden routinemäßig die paraaortalen LK eingeschlossen. Pat. mit Resttumor in den Parametrien erhielten zusätzlich eine laterale Strahlendosis.</p> <p>Brachytherapie wurde, wo sie durchführbar war, bis zu einer Gesamtdosis von 17 Gy nach Hochdosisschema (38 P.) oder bis 20 – 30 Gy nach Niedrigdosisschema (53 P.) auf Punkt A gegeben. War keine Brachytherapie möglich, erfolgte eine zusätzliche externe Aufsättigung des Tumors.</p> <p>2. <u>Hyperthermie</u> erfolgte während der externen Bestrahlungsserie insgesamt 5x in wöchentlichem Abstand. In der AMC-Studie startete die Hyperthermie 1 h nach der Radiatio, in der UHR-Studie 3 - 4 h danach: Erwärmung bis auf 42°C über 60 min, Gesamtdauer max. 90 min. Temperaturmessung erfolgte in Vagina, Blase, Rektum, nur bei wenigen P. interstitiell, in der Mehrzahl der Sitzungen nicht intratumoral. P., die für die Hyperthermie randomisiert worden waren und diese an ihrer eigenen Therapieeinrichtung nicht erhalten konnten, erhielten sie in Rotterdam.</p>
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Strahlentherapie, wie oben beschrieben

<b>Prüfplan</b>	<p>Zwei parallele Behandlungsarme</p> <p>Multicenter-Studie an elf Zentren; zusammenfassende Auswertung der Daten aus zwei randomisierten prospektiven Studien:          AMC: Academic Medical Centre, Amsterdam;UHR: University Hospital Rotterdam – Daniel den Hoed Centre</p> <p>In den zusammengeführten Studien wurden Pat. mit lokal fortgeschrittenen Tumoren von Blase, Zervix und Rektum nach Protokoll behandelt. Diese Publikation enthält jedoch nur die Daten zum Zervixkarzinom.</p> <p>Die Randomisation erfolgte per Telefonanruf in einem zentralen Büro. Eine Verblindung der Hyperthermie-Anwendung ist wegen der Wärmeempfindung der Patienten nicht möglich.</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>Die mediane Gesamttherapiezeit betrug 50 T. in der RT-Gruppe, 48 in der RT+HT-Gruppe.          Mediane Follow-up-Zeit: 48 Monate.</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p><i>Primäre Zielkriterien:</i> Rate der kompletten Remissionen, Dauer der lokalen Tumorkontrolle</p> <p><i>Sekundäre Zielkriterien:</i> Gesamtüberleben, Toxizität</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>Keine Fallzahlplanung beschrieben.</p> <p>Zwischen 5/90 und 9/96 wurden insges. 114 P. mit Zervixkarzinom randomisiert: Prüfbedingung RT + HT: 58 P., medianes Alter 51 (26 - 75); Kontrollbedingung RT: 56 P, med. Alter 50 (30 - 82).          FIGO II B je 11P., III B je 40, IV 7 bzw. 4 Pat.</p> <p>Detaillierte Informationen zu Studienabbruchern und P. mit unvollständigen Behandlungsregimes werden gegeben.</p> <p>Es erfolgte eine Intention-to-treat-Analyse. p-Werte &lt; 0,05 wurden als signifikant betrachtet. Zur Bestimmung der Unterschiede bei den CR-Raten wurde eine Logistic Regression-Analyse durchgeführt. Die Cox-Regression-Analyse wurde zur Auswertung der Unterschiede in der Dauer der lokalen Kontrolle und des Überlebens angewandt. Die Analysen wurden nach Alter, Tumorgröße und Studie (AMC vs. UHR) adjustiert.</p>

<p><b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</p>	<p>RT+HT vs. RT</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>lokale Tumorkontrolle</i>: 83 vs. 57 % (<math>p = 0,003</math>), höhere CR-Rate bei älteren P. und kleineren Tumoren; nach Adjustment für diese Faktoren (logistic regression analysis) blieb die HT ein signifikanter Prognosefaktor für CR (<math>p = 0,001</math>). CR nach 3 Jahren 61 vs. 41 %.</li> <li>2. <i>Gesamtüberleben nach 3 Jahren</i>: 51 vs. 27 %. Nach Adjustment für Alter, Tumorgöße und Institution (AMC vs. UHR) blieb die HT ein signifikanter Prognosefaktor für OS (<math>p = 0,015</math>).</li> <li>3. <i>Lokalisation bei Therapieversagen</i>: Beckenrezidiv nach CR: 11/48 (23%) vs. 7/32 (22%). Metastasen bei lokaler CR: 2/37 (5 %) vs. 6/25 (24 %).</li> <li>4. <i>Subgruppenanalyse: vollständige RT ja/nein (RT+HT vs. RT)</i>: - RT wie geplant (88 P.): CR: 85 vs. 68 %; PR nach 3 J.: 65 vs. 51 %; 3-J-OS: 54 vs. 31 %. - RT unvollständig (26 P): CR: 54 vs. 31 %; PR nach 3 J.: 39 vs. 18 %; 3-J- OS: 32 vs. 19 %</li> <li>5. <i>Ökonomische Evaluation bzgl. Kosten pro gewonnenem Lebensjahr bei Interimsanalyse 1993 an 147 P. (52 mit Zervix-Ca)</i>: Bei höherer CR-Rate in der RT+HT-Gruppe und niedrigerer Hospitalisierungsrate bei Pat. mit lokaler Tumorkontrolle wurden die Maximalkosten pro gewonnenem Lebensjahr auf € 3956 geschätzt.</li> </ol> <p>Die <i>Raten akuter und später toxischer Strahlenschäden</i> wurden für das Gesamtkollektiv von 358 P. mit verschiedenen Beckentumoren (s.o.) ermittelt. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Akute Strahlenschäden Grad 3-4 fanden sich bei 4 % der P. (2,2 % nach RT+HT, 5,9 % n. RT). Die kumulative Inzidenz nach 2 J. betrug je 12 %. Je 2 P. verstarben an toxischen Spätschäden.</p> <p><i>Zusätzliche Toxizität durch die Hyperthermie</i>: subkutane Verbrennungen, die binnen 2 Wochen spontan verheilten (20/170); 5 Hautverbrennungen, 2 Verbrennungen 3. Grades (verheilt nach 2 Mo konservative Therapie), 2 tiefere Verbrennungen, die längerfristige konservative Therapie erforderten.</p>
--	---

<b>Fazit der Autoren</b>	<p><i>In der internationalen Literatur wurde die Studie wegen mehrerer Mängel kritisiert. Die Autoren gingen darauf detailliert ein:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Die Raten für lokale Tumorkontrolle und Gesamtüberleben nach 3 Jahren nach alleiniger Radiatio seien erheblich schlechter als sonst berichtet.</i> Zitiert werden 5-J-CR-Raten (lokale Kontrolle) zwischen 52-76 % nach Radiatio. Die Autoren verweisen auf eine Selektion von P. mit ungünstigen Prognosefaktoren: jüngeres Alter; größere Tumoren: bei 77 % mind. 6 cm Durchmesser; hoher Anteil pos. LK im CT.</li> <li>- <i>D. Qualität der Strahlentherapie liege unterhalb des Standards. Dies sei durch die Hyperthermie lediglich kompensiert worden:</i> Hier verweist man auf die unterschiedliche technische Ausstattung der Zentren. Auch habe man bei 26 P. (23 %) das geplante Therapieregime aus verschiedenen Gründen nicht komplett durchführen können (s.o.). P. mit kompletter Radiatio hätten eine erheblich höhere PC-Rate gehabt als die ohne. Hinsichtlich des OS sei der Unterschied zwischen beiden Subgruppen geringer. Dieser Endpunkt werde allerdings auch von den Fernmetastasen beeinflusst. In beiden Subgruppen habe die zusätzliche Hyperthermie zu höheren PC- und OS-Raten geführt. Die Subgruppenanalyse habe die Überlegenheit der kombinierten Behandlung bestätigt, auch für die einzelnen Zentren. In der RT-HT-Gruppe seien bei fortdauernder lokaler Kontrolle weniger Fernmetastasen aufgetreten als in der RT-Gruppe. Dies wurde auf mögliche Effekte von Heat-Shock-Proteinen zurückgeführt.</li> </ul> <p>Die Autoren weisen selbst darauf hin, dass die Temperaturmessung in der Mehrzahl der Fälle nicht intratumoral erfolgte.</p> <p><u><i>Fazit der Autoren:</i></u>  Bei Pat. mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen werde durch Hyperthermie zusätzlich zur Standardstrahlentherapie lokale Tumorkontrolle sowie Gesamtüberleben verbessert. Da diese Verbesserungen nicht mit einer Erhöhung der Strahlentoxizität einhergingen und die Toxizität der Hyperthermie gering und klinisch kaum relevant sei, führe die Hyperthermie eindeutig zu einem klinischen Nutzen.</p> <p>Die Ergebnisse der kompletten multizentrischen Studie an Beckentumoren wurden anderweitig veröffentlicht (Van der Zee J. et al., Lancet 2000; 355: 1119-25)</p>
--------------------------	---

<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Die mit der kombinierten Therapie erzielten Ergebnisse (nach Abschluß der Therapie und nach 3 J. Follow up) sind signifikant besser als nach alleiniger Radiatio. Diese prospektive, randomisierte Studie scheint einen Nutzen für P. mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen durch Hyperthermie-Behandlung zusätzlich zur Radiatio hinsichtlich der klinisch relevanten Zielparameter zu belegen.</p> <p>Allerdings bleiben Bedenken hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse, auch wenn die Autoren detaillierte Argumente gegen die o.g. Kritikpunkte vortragen und Subgruppenanalysen ebenfalls bessere Ergebnisse nach additiver Hyperthermie zeigen.</p> <p>Eine Überprüfung der Ergebnisse in einer weiteren Phase-III-Studie mit größeren Patientenzahlen ist wünschenswert wegen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- der begrenzten Patientenzahl (114);</li><li>- des langen Rekrutierungszeitraumes (1990 – 1996), der aufgrund der raschen Entwicklung sowohl der Bestrahlungs- als auch der Hyperthermietechnik ungünstig ist;</li><li>- des Einsatzes unterschiedlicher technischer Verfahren (unterschiedliche Brachytherapietechniken, 3 verschiedene Hyperthermiegeräte);</li><li>- nicht optimaler Temperaturmessung;</li><li>- fehlender Behandlungsgleichheit (inkomplette Radiatio und Hyperthermie).</li></ul> <p>Die Autoren geben an, seit 9/1996 werde die Hyperthermie bei P. mit fortgeschrittenem Zervix-Ca standardisiert angewandt. Seither hätten 154/200 (77 %) der im UHR-Centre behandelten P. 5 und 93% mindestens 4 Hyperthermien erhalten. Ob die Behandlung im Rahmen einer Studie erfolgt, wurde nicht angegeben. Diese Ergebnisse an einem größeren Kollektiv sollten abgewartet werden.</p>
--	--



## 10.28 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt und Bundesanzeiger

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

nannten zweiten Generation seit langem die Frage gestellt, ob nicht weiterer Handlungsbedarf für die zuständigen Behörden bzw. Institutionen geboten ist. Entsprechende mögliche Maßnahmen können sich im Hinblick auf eine effektive europäische Pharmakovigilanz dann allerdings nicht nur auf die deutsche Bundesoberbehörde beschränken, sondern müssen auf EU-Ebene (beispielsweise EMEA, CPMP) stattfinden und anschließend national umgesetzt werden. – In diesem Kontext begrüßt die AkdÄ die kürzlich bekannt gemachte ausführliche Bewertung des differenziellen thromboembolischen Risikos der verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva durch die europäische Behörde. Der ausführliche deutsche Text einschließlich einer Information für Anwenderinnen ist auf der Homepage der AkdÄ unter <http://www.akdae.de> abrufbar.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz <http://www.akdae.de> abrufen.

#### Literatur

1. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE: Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131–134.
2. Drife JO: The third generation pill controversy („continued“). *BMJ* 2001; 323: 119–120.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 18, Fax: -5 39, E-Mail: [akdae@t-online.de](mailto:akdae@t-online.de), Internet: [www.akdae.de](http://www.akdae.de) □

### Therapie-Symposium 2001

der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen  
und der Landesärztekammer Hessen

**Termin:** Mittwoch, 28. November 2001, 15.00 bis 18.45 Uhr  
**Tagungsort:** Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt, Großer Saal 1. OG  
**Teilnahmegebühr:** Kostenlos (als Fortbildungsveranstaltung anerkannt)  
**Wissenschaftliche Leitung:** Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen  
**Leitung:** Prof. Dr. med. R. Lasek

**Auskunft und Organisation:** Dr. med. H. Herholz  
Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt, Telefon: 0 69/7 95 02-5 55, Fax: 7 95 02-5 56  
J. D. Tladen, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, -5 25, Fax: 40 04-5 39 □

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

#### Bekanntmachungen

### Bekanntmachung weiterer Beratungsthemen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

vom 27. September 2001

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zulasten der GKV angewendet werden darf. Gemäß Nr. 5 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 27. September 2001 werden folgende weitere Themen indikationsbezogen beraten (in alphabetischer Reihenfolge):

1. Apheresen
2. Atlasterapie nach Arlen
3. HIV-Resistenzbestimmung
4. Ganzkörper-Hyperthermie  
Regionale Tiefenhyperthermie  
Oberflächen-Hyperthermie  
Hyperthermie in Kombination mit Radio und/oder Chemotherapie  
Hyperthermie im Rahmen der Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne
5. Nicht medikamentöse, lokale Behandlung der benignen Prostatas-Hyperplasie (z. B. VLAP, ILC, LITT, Hyperthermie, NE-TUMT, HE-TUMT, TUNA, HIFU, TULIP)
6. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung sowie Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie von Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Postfach 41 05 40, 50865 Köln, Telefon: 02 21/40 05-3 28.

Köln, den 27. September 2001

Bundesausschuss der  
Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende  
Jung

## Bekanntmachungen

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung** [1600 A]  
**weiterer Beratungsthemen des Bundesausschusses  
 der Ärzte und Krankenkassen  
 zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1  
 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 27. September 2001

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zu Lasten der GKV angewendet werden darf. Gemäß Nr. 5 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 27. September 2001 werden folgende Themen indikationsbezogen beraten (in alphabetischer Reihenfolge):

1. Apheresen
2. Atlastherapie nach Arlen
3. HIV-Resistenzbestimmung
4. Ganzkörper-Hyperthermie  
Regionale Tiefenhyperthermie  
Oberflächen-Hyperthermie  
Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie  
Hyperthermie im Rahmen der Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne
5. Nicht medikamentöse, lokale Behandlung der benignen Prostat-Hyperplasie (z. B. VLAP, ILC, LITT, Hyperthermie, NE-TUMT, HE-TUMT, TUNA, HIFU, TULIP)
6. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung, Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie von Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Postfach 41 05 40, 50865 Köln, Tel.: 02 21/40 05-3 28.

Köln, den 27. September 2001

Bundesausschuss  
 der Ärzte und Krankenkassen  
 Der Vorsitzende  
 J u n g

## 10.29 Fragenkatalog

# Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

## Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

27.09.2001

### Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Überprüfung der Hyperthermie

Der Bundesausschuss überprüft ärztliche Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V in Bezug auf ihren Nutzen, ihre medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit. Zur Strukturierung der Stellungnahmen hat der Ausschuss den beigefügten Fragenkatalog verabschiedet, der deshalb Ihrer Beantwortung zugrunde zu legen ist.

Hyperthermiebehandlungen werden bei unterschiedlichen Indikationen und mit unterschiedlicher Methodik angewendet. Beraten werden hier die

- Ganzkörper-Hyperthermie
- Regionale Tiefenhyperthermie
- Oberflächen-Hyperthermie
- Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und / oder Chemotherapie
- Hyperthermie im Rahmen der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne.

Da die Beratungen methoden- und indikationsbezogen erfolgen, ist es erforderlich, dass Sie Ihre **Stellungnahme für jede Indikation und jede Methode einzeln abgeben und diese jeweils konkret benennen, sodass für den Bundesausschuss ein eindeutiger Bezug Ihrer Aussage zur jeweiligen Indikation und Methode ersichtlich ist.** Möchten Sie zu einer Indikation Stellung nehmen, die oben nicht aufgeführt ist, so benennen Sie bitte auch diese. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Hyperthermiebehandlung in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir Sie diese zusätzlich zu erläutern.

**Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme indem Sie Ihre Antworten auf unserer Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.**

**Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wiss. Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Methode maßgeblich sind.**

**Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.**

**Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen**  
Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

---

### Fragenkatalog zur Hyperthermiebehandlung

0. Auf welche Methode und welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?

#### Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die o.g. Erkrankung eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
2. Wie ist der Spontanverlauf bei der o.g. Erkrankung?
3. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o.g. Erkrankung?
4. Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise), in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der o.g. Methode zu erreichen?
5. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?
6. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?
7. Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit der o.g. Methode im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf?
8. Ist die Behandlung mit der o.g. Methode alternativ oder additiv anzuwenden?
9. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
10. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der o.g. Methode verbunden?

#### Ergänzende Fragen zur Anwendung:

11. Gibt es verschiedene Varianten der o.g. Methode, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?
12. Welches Therapieschema muß in welchem Stadium der o.g. Erkrankung eingehalten werden und wie ist dieses belegt?
13. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

#### Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

14. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung?
15. Ist angesichts dieser Behandlungsalternativen die Behandlung mit der o.g. Methode erforderlich und wenn ja warum?

#### Fragen zur Wirtschaftlichkeit

16. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der o.g. Erkrankung in Deutschland?
17. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der o.g. Methode? (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)
18. Wie sind die Kosten einer Behandlung mit der o.g. Methode im Vergleich zu etablierten Methoden?
19. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der o.g. Methode vermieden werden?

#### Ergänzungen:

20. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

**Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen  
(z.B. Studien, wiss. Literatur)**

## 10.30 Bewertungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

### Beschluss

#### einer Neufassung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinien) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

vom 1. Dezember 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2003 (BANz. 2004 S. 5678) beschlossen, die Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinien) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BANz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert durch Bekanntmachung vom 24. März 2003 (BANz. 2003 S. 14 486), in Kraft getreten am 9. Juli 2003, wie folgt neu zu fassen (die Anlagen der Richtlinie bleiben unverändert):

#### „Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie)

##### Präambel

Diese Richtlinie sichert ein einheitliches Verfahren bei der Bewertung medizinischer Methoden und Leistungen durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Sie gewährleistet damit ein objektives, transparentes und nachprüfbares Verfahren der Bestimmung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse i. S. d. § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V zur Beurteilung von Wirksamkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit der überprüften Methode.

##### § 1

##### Geltungsbereich

(1) Die Richtlinie regelt das Bewertungsverfahren für Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, soweit zu deren Erstellung neue medizinische Methoden nach § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V, bereits erbrachte Leistungen nach § 135 Abs. 1 S. 2 SGB V oder Heilmittel nach § 138 SGB V zu bewerten sind. Eine Bewertung in diesem Sinne findet insbesondere statt bei Erlass der Richtlinien nach dem fünften Sozialgesetzbuch § 92 Abs. 1 S. 2

- Nrn. 1 und 5 (ärztliche Untersuchungs- und Behandlungsmethoden),  
- Nr. 3 (Maßnahmen zur Früherkennung von Krankheiten),

- Nr. 4 (ärztliche Betreuung bei Schwangerschaft und Mutterschaft),

- Nr. 6 (Verordnung von Heilmitteln),  
- Nr. 10 (medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft) und

- Nr. 11 (medizinische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, zum Schwangerschaftsabbruch und zur Sterilisation).

(2) Die erneute Beratung einer abgelehnten oder anerkannten Methode erfolgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

(3) Die Verfahrensordnung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Durchführung der Anhörungen auf der Grundlage von §§ 35 Abs. 2, 92 Abs. 1 b, Abs. 2, Abs. 3a, Abs. 5, Abs. 6, Abs. 7 und Abs. 7a SGB V bleibt unberührt.

##### § 2

##### Neue Methode

(1) Als „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethode können nur Leistungen gelten, die

- noch nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten sind oder die

- als ärztliche Leistungen im EBM aufgeführt sind, deren Indikation aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren.

##### Begriffe der ICF:

- *Körperfunktionen* sind die physiologischen Funktionen von Körpersystemen (einschließlich psychologischer Funktionen).

- *Körperstrukturen* sind anatomische Teile des Körpers wie Organe, Gliedmaßen und ihre Bestandteile.

- Beeinträchtigungen dieser Komponente (Körperfunktionen und/oder Körperstrukturen) werden als *Schädigungen* bezeichnet.

- Eine *Aktivität* ist die Durchführung einer Aufgabe oder einer Handlung (Aktion) durch eine Person.

- *Teilhabe* ist das Einbezogenensein in eine Lebenssituation.

- Beeinträchtigungen dieser Komponente (Aktivität und/oder Teilhabe) werden als *Beeinträchtigungen der Aktivität* bzw. *Teilhabe* bezeichnet.

##### 3. Wechselwirkungen zwischen den Komponenten der ICF

Die Funktionsfähigkeit eines Menschen bezüglich bestimmter Komponenten der Gesundheit ist als eine Wechselwirkung oder komplexe Beziehung zwischen Gesundheitsproblemen und Kontextfaktoren zu verstehen. Es besteht eine dynamische Wechselwirkung zwischen diesen Größen: Interventionen bezüglich einer Größe können eine oder mehrere der anderen Größen verändern (*siehe auch Grafik*).

##### 4. ICF und ICIDH - Zuordnung der Begrifflichkeiten

Seit Mitte der 90er-Jahre werden in der sozialmedizinischen Begutachtung der Gesetzlichen Krankerversicherung (GKV), insbesondere bezüglich von Anträgen auf Leistungen der medizinischen Rehabilitation, die Begriffe der ICIDH verwendet. Diese stellt die Grundlage für die nachfolgend genannten Empfehlungen bzw. Richtlinien dar:

1. Gemeinsame Rahmenempfehlung für ambulante und stationäre Vorsorge- und Rehabilitationsleistungen auf der Grundlage des § 111 b SGB V vom 12. Mai 1999

2. Begutachtungs-Richtlinien „Vorsorge und Rehabilitation“ des Medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS) vom 12. März 2001.

Auch den „Rahmenempfehlungen zur ambulanten Rehabilitation“ der Arbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (AR) vom 20. Oktober 2000 liegt die ICIDH als konzeptionelles und begriffliches Bezugssystem zugrunde. Es ist daher notwendig darzustellen, wie die Begriffe der ICIDH denen der ICF zuzuordnen sind. Die *Tabelle* enthält eine diesbezügliche Gegenüberstellung. □

(2) Bestehen Zweifel, ob es sich um eine „neue“ Methode im Sinne der vorangehenden Definition handelt, so ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V einzuholen.

(3) Als „neue“ Heilmittel nach § 138 SGB V können nur Maßnahmen gelten, – die zum Zeitpunkt der Prüfung durch den Bundesausschuss nach den Heilmittel-Richtlinien nicht verordnungsfähig sind, oder

– Maßnahmen, die für bestimmte Indikationen bereits nach den Heilmittel-Richtlinien verordnet werden können, deren Indikationsbereiche aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren haben.

### § 3

#### Gesetzliche Grundlagen

(1) Gemäß § 2 SGB V stellen die Krankenkassen den Versicherten Leistungen unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes zur Verfügung. Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.

(2) Gemäß § 12 SGB V müssen die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.

(3) Gemäß § 135 Abs. 1 SGB V sind durch den Bundesausschuss sowohl „neue“ als auch erbrachte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung daraufhin zu überprüfen, ob die Kriterien des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfüllt sind.

(4) Weiterhin sind die jeweilig geltenden gesetzlichen Vorschriften, insbesondere §§ 24, 24 a, 24 b, 25, 26, 27, 27 a, 28, 32, 33 und 138 SGB V zu beachten.

### § 4

#### Voraussetzungen für die Überprüfung

(1) Die Überprüfung von medizinischen Methoden hinsichtlich der Erfüllung der im SGB V gesetzlich vorgegebenen Kriterien erfolgt

a) auf Antrag eines Spitzenverbandes der Krankenkassen, der Kassenärztlichen

Bundesvereinigung oder einer Kassenärztlichen Vereinigung. Anträge sind schriftlich zu begründen und mit Unterlagen gemäß § 8 dieser Richtlinie zu belegen. Im Beratungsantrag muss die zu prüfende Methode in ihrer Art, ihrer Indikation und indikationsbezogenen Zielsetzung beschrieben sein. Angaben über die spezielle Zielpopulation und die erforderlichen organisatorischen Rahmenbedingungen der zu überprüfenden Methode können erforderlich sein. Mit der Antragstellung sind Angaben zu den Priorisierungskriterien gemäß § 5 dieser Richtlinie vorzulegen.

b) auf Initiative des Bundesausschusses, wenn fundierte Unterlagen zum Beleg des Nutzens, zur Verbreitung oder zu Zweifeln an einer bereits in der vertragsärztlichen Versorgung verbreiteten Methode vorgelegt werden.

(2) Der Bundesausschuss kann die beantragte Beratung einer Methode ablehnen, wenn offenkundig keine aussagefähigen Beurteilungsunterlagen gemäß § 8 vorliegen. Zuvor fordert der zuständige Arbeitsausschuss den Antragsteller zur Ergänzung oder Präzisierung seines Antrags innerhalb einer angemessenen Frist auf.

(3) Bei der Antragsprüfung ist zu ermitteln, welcher Arbeitsausschuss für die Vorbereitung der beantragten Entscheidung zuständig ist. Die Zuständigkeit der vom Bundesausschuss eingerichteten Arbeitsausschüsse bestimmt sich nach internen Aufgabenzuweisungen, welche die Vorbereitung der im Katalog nach § 92 Abs. 1 S. 2 SGB V aufgeführten Richtlinien jeweils einem Arbeitsausschuss zuordnen.

### § 5

#### Prioritätenfestlegung

Der zuständige Arbeitsausschuss legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Früherkennung, Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, der mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche nach § 4 zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden, soweit das Plenum des Bundesausschusses keine anderweitigen Vorgaben gesetzt hat.

### § 6

#### Ankündigung der Überprüfung

(1) Der zuständige Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger, im Deutschen Ärzteblatt und im Internet

diejenigen Methoden oder Leistungen, die zur Überprüfung anstehen.

(2) Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Die nach der Verfahrensordnung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Durchführung der Anhörungen auf der Grundlage von §§ 35 Abs. 2, 92 Abs. 1 b, Abs. 2, Abs. 3 a, Abs. 5, Abs. 6, Abs. 7 und Abs. 7 a SGB V anhörungsberechtigten Organisationen werden über die Veröffentlichung und ihr Recht zur Stellungnahme schriftlich unterrichtet.

(3) Für die Stellungnahmen ist ein vom Arbeitsausschuss entwickelter Fragebogen zugrunde zu legen. Die Stellungnahme soll durch Unterlagen nach § 8 belegt werden. Zur Abgabe der Stellungnahmen einschließlich der Belegunterlagen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll.

### § 7

#### Verfahren der Überprüfung und Entscheidungsfindung

(1) Der Arbeitsausschuss legt der Überprüfung die gemäß § 4 vorgelegten Unterlagen zugrunde und berücksichtigt die Stellungnahmen nach § 6. Für die Überprüfung führt er eigene Recherchen durch, um Unterlagen nach § 8, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien und Auswertungen medizinischer Datenbanken zu sichten.

(2) Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien folgt der in den Absätzen 1 und 2 in § 8 angegebenen Reihenfolge.

(3) Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden den Evidenzstufen gemäß § 9 Abs. 1 bis 3 zugeordnet. Sie werden hinsichtlich ihrer Durchführungsqualität gemäß § 9 Abs. 4 bewertet; es wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgungssituation geprüft und das Ergebnis in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

(4) Zur Bearbeitung kann der Arbeitsausschuss Arbeitsgruppen einsetzen, deren Ergebnisse im Arbeitsausschuss durch Berichterstatter vorgetragen werden. Soweit erforderlich, leitet der Arbeitsausschuss zusätzlich die Einholung von Gut-



achten und die Hinzuziehung von Sachverständigen ein. Die Zuständigkeit und das Entscheidungsverfahren bei kosten-auslösenden Aufträgen regelt die Geschäftsordnung des Bundesausschusses.

(5) Die Anerkennung einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode nach § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V oder eines neuen Heilmittels nach § 138 SGB V setzt voraus, dass die gesetzlich vorgegebenen Kriterien vom Bundesausschuss als erfüllt angesehen werden.

(6) Eine zulasten der Krankenkassen bisher erbrachte vertragsärztliche Leistung ist nach § 135 Abs. 1 S. 2 SGB V auszuschließen, wenn eines oder mehrere der Kriterien nach § 135 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 SGB V nicht erfüllt werden.

(7) Der Nutzen einer Methode ist in der Regel durch qualitativ angemessene Unterlagen der Evidenzklasse 1 mit klinisch relevanten Endpunkten zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor oder lassen kein eindeutiges Ergebnis zu, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

(8) Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre ansetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in § 8 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung durch ein Modellvorhaben i. S. der §§ 63 bis 65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Die Aussetzung kann verlängert werden.

(9) Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

#### § 8 Unterlagen zur Überprüfung der medizinischen Methoden

(1) Leistungen der Früherkennung werden wie folgt überprüft:

1. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 1 SGB V, ob es sich um eine Krankheit handelt, die wirksam behandelt werden kann, erfolgt insbesondere auf der Basis von

a) Unterlagen zu klinischen Wirksamkeitsstudien mit geeigneten Outcome-Parametern (efficacy) und

b) Studien unter Alltagsbedingungen (effectiveness), die die Wirksamkeit und die damit verbundenen Risiken therapeutischer Interventionen belegen, vorzugsweise im Zusammenhang mit der Durchführung der Screening-Untersuchungen.

2. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 2 SGB V, ob Vor- oder Frühstadien dieser Krankheiten durch diagnostische Maßnahmen erfassbar sind, erfolgt insbesondere auf der Basis von

a) Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und zum Verlauf mit Intervention,

b) Diagnosestudien, die die Aussagekraft der diagnostischen Maßnahmen in einem Früherkennungs-Setting nachweisen, und

c) Unterlagen dazu, ob die in Studien gezeigte Aussagekraft und Qualität auch bei flächendeckendem Einsatz gewährleistet werden kann.

3. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 3 SGB V, ob die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sind, erfolgt insbesondere auf der Basis von

a) Unterlagen zur Dokumentation einer hinreichenden Trennschärfe von Befundkategorien und

b) Studien zur technischen Güte des Diagnoseverfahrens.

4. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 4 SGB V, ob genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln, erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur

a) Häufigkeit der abzuklärenden Fälle,

b) Häufigkeit der zu behandelnden Fälle,

c) Zahl und Qualifikation der Leistungserbringer (insbesondere Register, wie zum Beispiel Bundesarztregister, Krankenhausadressbuch, Landeskrankenhausplan der Länder, Register anderer, spezifischer Leistungserbringer) und

d) notwendigen Organisation der gesamten Screeningkette, einschließlich der Behandlung und

e) Struktur der Behandlung.

5. Die Einschätzung der Wirtschaftlichkeit i. S. des § 12 Abs. 1 S. 1 SGB V einer Maßnahme erfolgt möglichst auf der Basis von Unterlagen zu

a) Kosten pro entdecktem Fall,

b) Kosten pro Verhinderung einer Erkrankung, einer Behinderung und eines Todes,

c) Kosten und Einsparung der aus der Früherkennung resultierenden Therapie,

d) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten oder Versicherten,

e) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung und

f) Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Maßnahmen.

(2) Diagnostische und therapeutische Leistungen werden wie folgt überprüft:

1. Die Überprüfung des Nutzens einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen

a) zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen,

b) zum Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode,

c) zur Abwägung des Nutzens gegen die Risiken,

d) zur Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen (outcomes) und

e) zum Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung.

2. Die Überprüfung der medizinischen Notwendigkeit einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen

a) zur Relevanz der medizinischen Problematik,

b) zum Spontanverlauf der Erkrankung und

c) zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen.

3. Die Überprüfung der Wirtschaftlichkeit einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur

a) Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten oder Versicherten,

b) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten oder Versicherten,

c) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung und

d) Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden.

#### § 9 Klassifizierung und Bewertung der Unterlagen

(1) Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu Methoden der Früherkennung gelten folgende Evidenzstufen:

I Systematische Übersichtsarbeiten (z. B. systematische Reviews, Metaanalysen) prospektiver, kontrollierter, randomisierter Interventionsstudien in der Anwendung als Screeningtest.

II Einzelne prospektive, kontrollierte, randomisierte Interventionsstudien in der Anwendung als Screeningtest.

III Kontrollierte Studien, die nicht II. entsprechen (z. B. Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien).

IVa Prospektive Diagnosestudien (ungeschichtet) in der Anwendung als Screeningtest, aus deren Ergebnissen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen werden können.

IVb Prospektive Diagnosestudien (ungeschichtet) außerhalb der Anwendung als Screening-Maßnahme, sonst wie IVa.

IVc Diagnosestudien (geschichtet), aus deren Ergebnissen Berechnungen von Sensitivität und Spezifität vorgenommen werden können.

V Pathophysiologische Überlegungen oder Forschungsergebnisse, deskriptive Darstellungen und Spezifität ohne Studiencharakter, Konsensuskonferenzen, Expertenmeinungen, Einzelfallberichte.

(2) Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu diagnostischen Methoden gelten folgende Evidenzstufen:

Ia Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

Ib Randomisierte kontrollierte Studien

IIa Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe IIb

IIb Prospektive, insbesondere vergleichende Kohortenstudien mit validierten Zielgrößen (sog. Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden, wobei Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden und der Einfluss auf diagnostisch-therapeutische Entscheidungen dokumentiert ist.

IIIa Prospektive Kohortenstudien oder retrospektive Fallsammlungen an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (sog. Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben.

IIIb Prospektive Kohortenstudien oder retrospektive Fallsammlungen an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben.

IV Evidenz außerhalb von Studien: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkommitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

(3) Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu therapeutischen Methoden gelten folgende Evidenzstufen:

Ia Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

Ib Randomisierte vergleichende klinische Studien

IIa Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe IIb

IIb Prospektive, insbesondere vergleichende Kohortenstudien

III Retrospektive Studien

IV Evidenz außerhalb von Studien: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkommitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

(4) Der Arbeitsausschuss prüft die Aussagekraft der vorgelegten Unterlagen. Im Einklang mit internationalen Empfehlungen bewertet er die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Unterlagen und überprüft die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext. Bei der Bewertung sollen insbesondere auch die Verwendung patienten-relevanter Zielgrößen oder die eingesetzten Maßnahmen zur Vermeidung von verzerrten Studienergebnissen berücksichtigt werden.

#### § 10

##### Empfehlungen zur Qualitätssicherung

(1) Zu Methoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, sollen nach den Vorgaben in § 135 Abs. 1 SGB V Empfehlungen abgegeben werden über

- die notwendige Qualifikation der Ärzte,
- die apparativen Anforderungen,
- die Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und
- die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

(2) Zu neuen Heilmitteln, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, sollen nach den Vorgaben in § 138 SGB V Empfehlungen abgegeben werden für die Sicherung der Qualität bei der Leistungserbringung.

#### § 11

##### Zusammenfassender Bericht

Die Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend wie folgt dokumentiert:

- a) der Antrag oder die Initiative zur Überprüfung und die Begründung

b) die der Beschlussempfehlung zugrunde liegenden Unterlagen und ihre Bewertung

c) Beschlussempfehlung und Begründung.

#### § 12

##### Beschlussfassung des Bundesausschusses

(1) Der Bundesausschuss entscheidet durch Beschluss auf Grundlage einer schriftlichen Begründung über das Ergebnis des Bewertungsverfahrens einschließlich der Empfehlungen nach § 11 in Form von Richtlinien. Der Bundesausschuss kann die Beschlussvorlage mit verbindlichen Bestimmungen zum weiteren Vorgehen an den Arbeitsausschuss zurückverweisen oder eigene Erkundigungen anstellen.

(2) Näheres zur Beschlussfassung wird durch die Geschäftsordnung des Bundesausschusses geregelt.

#### § 13

##### Veröffentlichung der Ergebnisse

(1) Der Bundesausschuss legt den Richtlinienbeschluss gemäß § 94 Abs. 1 SGB V dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung vor. Nicht beanstandete Beschlüsse werden im Bundesanzeiger veröffentlicht.

(2) Der Bundesausschuss gibt mit der Veröffentlichung des Beschlusses den zugehörigen zusammenfassenden Bericht zur Veröffentlichung frei.

#### § 14

##### In-Kraft-Treten

(1) Die Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung in Kraft.

(2) Bewertungen, die vor In-Kraft-Treten der Richtlinienänderung nach § 5 eingeleitet wurden, können nach dem vor der Richtlinienänderung geltenden Verfahren durchgeführt werden.

Köln, den 1. 12. 2003

Bundesausschuss der Ärzte  
und Krankenkassen  
Der Vorsitzende  
J u n g

*Erläuterung der KBV: Der vorstehende Beschluss des Bundesausschusses ist am 23. März 2004 im Bundesanzeiger veröffentlicht und damit am Folgetag in Kraft gesetzt worden.* □



### 10.31 Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)

AOK-Bundesverband · Postfach 20 03 44 · 53170 Bonn

Geschäftsführung des  
Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung"  
Herrn Dr. Rheinberger  
Kassenärztliche Bundesvereinigung  
Herbert-Lewin-Straße 3

50931 Köln

#### AOK-Bundesverband

Postfach 20 03 44  
53170 Bonn

Kortfiker Straße 1  
53177 Bonn  
Telefon (02 28) 8 43-0  
Telefax (02 28) 84 35 02  
Internet www.aok.de  
E-Mail AOK-Bundesverband@bv.aok.de

Gesprächspartner  
Herr Dr. Egger  
Durchwahl  
(02 28) 8 43-3 49  
Abteilungslelefax  
(02 28) 8 43-7 26  
E-Mail  
Bernhard.Egger@bv.aok.de  
Zeichen / Doku  
I 1 A (2) S - 814.130  
Datum  
13.09.2001

Sehr geehrter Herr Dr. Rheinberger,

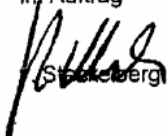
hiermit beantragen wir gemäß § 135 Abs. 1 SGB V die Überprüfung der

**Ganzkörper-Hyperthermie  
Regionalen Tiefenhyperthermie  
Oberflächen-Hyperthermie  
Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie  
Hyperthermie im Rahmen der Systemischen Krebsmehrschritt-  
therapie nach von Ardenne**

als neue Behandlungsmethoden durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Detaillierte Angaben zu den einzelnen Anwendungsformen sowie Literaturangaben sind als Anlage beigefügt.

Es handelt sich bei den aufgeführten Therapien um eingreifende Verfahren, die u.a. bei onkologischen Indikationen von den Anwendern als den herkömmlichen Therapieansätzen in bestimmten Fällen eindeutig überlegen dargestellt werden. Die Behandlung wird sowohl stationär als auch ambulant durchgeführt. Eine indikationsbezogene Bewertung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dieser neuen Verfahren ist deshalb erforderlich.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

  
Peter Kirch

Anlagen

Vorsitzende des Verwaltungsrates  
Peter Kirch + Gert Nachtigal  
im jährlichen Wechsel

Vorstand  
Dr. Hans Jürgen Ahrens (Vorsitzender)  
Dr. Rolf Moberg (stellv. Vorsitzender)

**AOK**  
Die Gesundheitskasse

## Ganzkörperhyperthermie

### Beschreibung der Methode

Temperaturen von 42,5 bis 43 °C (=höchste in vivo einsetzbare Temperatur) können bei einer Einwirkungszeit von 40-60 Minuten bösartige Zellen abtöten. Bei Temperaturen zwischen 41 und 42 °C wird ein strahlen- und chemo- sensibilisierender Effekt erzielt. Bei der thermischen Zellschädigung spielen Veränderungen an Zellmembran und -kern sowie hitzeinduzierte Einweißstoffe eine Rolle.

Hyperthermie wird in verschiedenen Modifikationen und mit unterschiedlichen Methoden eingesetzt. Die wichtigsten Verfahren sind die regionale Tiefenhyperthermie und die Ganzkörperhyperthermie.

Exakte (invasive) Temperaturmessung ist unabdingbar. Hyperthermie allein erzielt die angestrebten Effekte nicht. Sie wird daher mit Strahlentherapie oder Zytostatika, die von ihrer Wirksamkeit bei erhöhten Temperaturen her geeignet sind, kombiniert.

Die Behandlung wird mehrfach (bis zu 10 mal) wiederholt.

### Indikationen der Anwender

In der Onkologie werden mit der Ganzkörperhyperthermie ausgedehnte Tumoren mit mehr als einer Manifestation behandelt.

In den letzten Jahren wird zunehmend eine sog. "moderate" Hyperthermie mit Temperaturen bis max. 39°C zur "Entgiftung" bei angenommenen Vergiftungen (sog. komplementäre Umweltmedizin) oder zur "Immunmodulation" angeboten.

### Begründung der Beratungsnotwendigkeit

Die Ganzkörperhyperthermie wird derzeit weltweit in zahlreichen Multi-Center-Studien bei verschiedenen Tumorentitäten und in sehr unterschiedlichen Designs hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft.

Andererseits wird das Verfahren in Modifikationen in bestimmten Kliniken (auch teilstationär) und Praxen in großem Umfang eingesetzt.

Zum Schutz der Patienten vor gesundheitlichen Schäden und finanziellen Verlusten wird eine Überprüfung für erforderlich gehalten.

Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode können anhand der aufgefundenen Daten nicht mit der erforderlichen Sicherheit bewertet werden.

## lokoregionäre Tiefenhyperthermie

### Beschreibung der Methode

Temperaturen von 42,5 bis 43 °C (=höchste in vivo einsetzbare Temperatur) können bei einer Einwirkungszeit von 40-60 Minuten bösartige Zellen abtöten. Bei Temperaturen zwischen 41 und 42 °C wird ein strahlen- und chemo- sensibilisierender Effekt erzielt. Bei der thermischen Zellschädigung spielen Veränderungen an Zellmembran und -kern sowie hitzeinduzierte Einweißstoffe eine Rolle.

Hyperthermie wird in verschiedenen Modifikationen und mit unterschiedlichen Methoden eingesetzt. Die wichtigsten Verfahren sind die lokoregionäre Tiefenhyperthermie und die Ganzkörperhyperthermie.

Die lokoregionäre Tiefenhyperthermie im Bereich von Abdomen, Becken und Extremitäten wird mittels kreisförmig angeordneten multiplen Antennen unter Phasen- und Amplitudenkontrolle bei der Feldeinstrahlung erzeugt.

Exakte (invasive) Temperaturmessung ist unabdingbar. Hyperthermie allein erzielt die angestrebten Effekte nicht. Sie wird daher mit Strahlentherapie oder Zytostatika, die von ihrer Wirksamkeit bei erhöhten Temperaturen her geeignet sind kombiniert.

Die Behandlung wird mehrfach (bis zu 10 mal) wiederholt.

### Indikationen der Anwender

Behandlung von ausgedehnten oder in die tiefe penetrierenden Tumoren.

### Begründung der Beratungsnotwendigkeit

Die lokoregionäre Tiefenhyperthermie wird derzeit weltweit in zahlreichen Multi-Center-Studien bei verschiedenen Tumorentitäten und in sehr unterschiedlichen Designs hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft.

Andererseits wird das Verfahren in Modifikationen in bestimmten Kliniken (auch teilstationär) und Praxen in großem Umfang eingesetzt.

Zum Schutz der Patienten vor gesundheitlichen Schäden und finanziellen Verlusten wird eine Überprüfung für erforderlich gehalten.

Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode können anhand der aufgefundenen Daten nicht mit der erforderlichen Sicherheit bewertet werden.

## Systemische Krebsmehrschritt-Therapie nach von Ardenne

### Beschreibung der Methode

Temperaturen von 42,5 bis 43 °C (=höchste in vivo einsetzbare Temperatur) können bei einer Einwirkungszeit von 40-60 Minuten bösartige Zellen abtöten. Bei Temperaturen zwischen 41 und 42 °C wird ein strahlen- und chemo- sensibilisierender Effekt erzielt. Bei der thermischen Zellschädigung spielen Veränderungen an Zellmembran und -kern sowie hitzeinduzierte Einweißstoffe eine Rolle.

Bei der von dem Physiker Manfred von Ardenne entwickelten sog. systemischen Krebs- Mehrschritt-Therapie (sKMT) wird die Hyperthermie mit Glukoseinfusionen zur Erzeugung einer Hyperglykämie und Hyperoxygenierung durch Sauerstoffinhalation kombiniert.

Erst in den letzten Jahren wurde die sKMT mit Chemotherapie kombiniert.

### Indikationen

Tumoren unterschiedlicher Lokalisation und Ausdehnung, unabhängig von der Art des Primärtumors und der Vorbehandlung.

### Begründung der Beratungsnotwendigkeit

Die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie wird in speziellen Kliniken (auch teilstationär) und Praxen in zunehmenden Umfang bei Tumorpatienten eingesetzt.

Es liegen keine Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien vor, die eine therapeutische Wirksamkeit der Methode mit hinreichender Sicherheit belegen würden.

Zum Schutz der Patienten vor gesundheitlichen Schäden und finanziellen Verlusten wird eine Überprüfung der Methode für erforderlich gehalten.

Über Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wurden keine Daten gefunden.

### **10.32 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Beschluss

über eine Änderung der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien)  
in Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“

vom 18. Januar 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21.12.2004 beschlossen, die Anlage B der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 01. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 989) wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt  
  
„42. Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächenhyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie)“.

---

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

---

Siegburg, den 18.01.2005

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Dr. Hess

## **10.33 Begründung**

### **Beschlussbegründung**

#### **zur Änderung der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien vom 18. Januar 2005**

#### **Bewertung der Hyperthermie (u.a. Ganzkörperhyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächenhyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie)**

Hyperthermieverfahren sind bisher durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen anerkannt, sie sind auch nicht Bestandteil des vertragsärztlichen Leistungskataloges (Einheitlicher Bewertungsmaßstab - EBM). Die Überprüfung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperthermieverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag des AOK Bundesverbandes vom 13.09.2001. Das Beratungsthema wurde am 27.09.2001 im Bundesanzeiger veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärzteverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die detaillierte indikationsbezogene Beratung erfolgte von September 2002 bis Dezember 2004.

Die Beratung erfolgte indikationsbezogen unter Einbeziehung aller eingegangenen Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und Auswertung der internationalen, wissenschaftlichen Veröffentlichungen.

#### **Zur Methode**

Zu den Hyperthermie-Verfahren zählen verschiedene technische Methoden, die eine lokale, regionale oder systemische Erwärmung des Körpers über die normale Körpertemperatur hinaus hervorrufen. Über eine zeitlich befristete Einwirkung, entweder in alleiniger Anwendung der Hyperthermie oder in Kombination mit anderen Verfahren, wie z.B. Strahlentherapie, sollen Heilungsvorgänge eingeleitet oder beschleunigt werden.

Von Anwendern wird die Wirksamkeit der Hyperthermie auf molekulare und physiologische Effekte von Wärme auf Zell- und Gewebeebene zurückgeführt. Dabei wird u.a. eine Sensibilisierung von Tumorzellen gegenüber Radiotherapie und/oder Zytostatika postuliert, ebenso eine „physiologische Umstimmung im Tumorgebiet in Abhängigkeit von der speziellen Tumorbilogie und der erzielten Temperatur“ (aus der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie).

### **In die Beratung einbezogene Methoden der Hyperthermie**

Bei Aufarbeitung der internationalen Literatur wurden über 100 verschiedene Bezeichnungen (zum Teil Synonyme) für verschiedene nicht-ablative Hyperthermieverfahren und ihre technischen Varianten gefunden.

In die indikationsbezogene Auswertung wurden alle Publikationen zu nicht-ablativen Hyperthermieverfahren einbezogen, unabhängig davon, welche technische Variante angewandt wurde.

Thermoablative Verfahren (wie z.B. HIFU, HITT, LITT), die auf eine Abtötung (Koagulation) des Zielgewebes mit Temperaturen von etwa 80 - 100°C abzielen, wurden in diese Beratung der Hyperthermieverfahren nicht einbezogen. Hierzu liegen separate Beratungsanträge beim Gemeinsamen Bundesausschuss vor.

Wärmeanwendungen der physikalischen und rehabilitativen Therapie benignen muskuloskelettaler Erkrankungen und Beschwerden standen nicht zur Beratung.

Eine spezielle Form der Hyperthermieanwendung, die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) nach von Ardenne, die indikationsübergreifend eingesetzt wird, wurde methodenbezogen separat geprüft und bewertet (siehe Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.09. 2004).

### **In die Beratungen einbezogene Indikationen**

Durch den Ausschuss wurden vorrangig und detailliert die in den Stellungnahmen benannten Anwendungsindikationen geprüft. Hierbei handelt es sich ausschließlich um bösartige Tumorerkrankungen:

Bronchialkarzinom  
Cholangiozelluläres Karzinom  
Keimzelltumoren  
Kolonkarzinom  
Magenkarzinom  
Maligne Beckentumoren  
Maligne Blasentumoren  
Maligne hirneigene Tumoren  
Maligne knocheneigene Tumoren  
Maligne Kopf-Hals-Tumoren  
Maligne Lebertumoren/-metastasen  
Maligne Ovarialtumoren  
Maligne Pankreastumoren  
Malignes Melanom (ohne Uveamelanom)  
Mammakarzinom  
Pleuramesotheliom  
Prostatakarzinom  
Rektumkarzinom  
Weichteilsarkome  
Zervixkarzinom des Uterus

Die indikationsoffene Literaturrecherche ergab über diese onkologischen Indikationen hinaus zahlreiche Fundstellen, in denen die Erprobung der

Hyperthermie bei vielfältigen anderen (rund 200) Indikationen beschrieben wird. Für diese Indikationen gibt es jedoch keine Empfehlungen in den eingereichten Stellungnahmen, keine Hinweise auf eine breite Resonanz in der Fachdiskussion und keine Hinweise auf eine Anwendung durch eine erhebliche Zahl von Ärzten. Diese nicht-onkologischen Indikationen wurden deshalb nicht aufgearbeitet.

### **Ergebnis der Überprüfung zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit**

Für alle überprüften o.g. Anwendungsindikationen hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V erbracht, dass der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der hier beratenen Hyperthermieverfahren - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht valide belegt sind, so dass eine Anerkennung und Einführung für die vertragsärztliche Versorgung nicht empfohlen werden kann.

Die Vielzahl der technischen Varianten der Hyperthermie ist, wie bei anderen medizinischen Entwicklungen, Ausdruck dafür, dass sich die Technologie noch im Stadium der Forschung und Entwicklung befindet. Hierfür spricht auch, dass bisher in den einschlägigen Fachdisziplinen, die an der Behandlung der o.g. Tumorerkrankungen beteiligt sind, noch kein medizinisch-wissenschaftlicher Konsens hinsichtlich der Bewertung der Therapieergebnisse und der notwendigen Standardisierung (z.B. Temperatur, Einwirkdauer, Thermometrie, begleitende Therapieprotokolle) erreicht werden konnte.

Bei solchen experimentellen Therapien, auch in den Indikationen, in denen die Forschung schon weiter fortgeschritten ist, sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

Siegburg, den 18. Januar 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess



**10.34 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger****Bekanntmachungen****■ Bundesministerium für Gesundheit  
und Soziale Sicherung****Bekanntmachung [1429 A]  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Anlage B  
„Nicht anerkannte Untersuchungs-  
und Behandlungsmethoden“  
der Richtlinie zur Bewertung medizinischer  
Untersuchungs- und Behandlungsmethoden  
(BUB-Richtlinie)****Vom 18. Januar 2005**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2005 beschlossen, die Anlage B der Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie) in der Fassung vom 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 5678), zuletzt geändert am 21. September 2004 (BAnz. 2005 S. 5), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt:  
„42. Hyperthermie (u. a. Ganzkörperhyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächenhyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie)“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 18. Januar 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende  
Dr. jur. R. H e s s

## 10.35 Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt

### Beschluss

#### über eine Änderung der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden – (BUB-Richtlinie)

vom 18. Januar 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2005 beschlossen, die Anlage B der Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie) in der Fassung vom 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 5678) zuletzt geändert am 21. September 2004 (BAnz 2005 S. 5) wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt:

„42. Hyperthermie (u. a. Ganzkörperhyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächenhyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie)“.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 18. Januar 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

*Erläuterung der KBV:*

*Der vorstehende Beschluss ist am 14. Mai 2005 im Bundesanzeiger (Nr. 90, S. 7485) veröffentlicht worden und am Folgetag in Kraft getreten.* □

A 1768

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 102 | Heft 24 | 17. Juni 2005