



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren

Zusammenfassender Bericht

des Unterausschusses

"Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen
Bundesausschusses über die Bewertung der

**Laserinduzierten Interstitiellen Thermotherapie
(LITT) bei malignen Tumoren** gemäß § 135 Abs. 1
SGB V

04.11.2005

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

Tel.: 02241 9388-24

Inhaltsverzeichnis

1.	Kurzzusammenfassung / Abstract	1
2.	Abkürzungen	5
3.	Aufgabenstellung	7
4.	Formaler Ablauf der Beratungen	8
4.1	Antragstellung	8
4.2	Antragsbegründung	8
4.3	Prioritätenfestlegung durch den Unterausschuss	8
4.4	Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen	8
4.5	Fragenkatalog	9
4.6	Eingegangene Stellungnahmen	9
4.7	Beratung im Unterausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur	9
4.8	Zeitlicher Beratungsverlauf	10
4.9	Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung	10
5.	Methodik der Verfahrensbewertung	12
5.1	Informationsgewinnung	12
5.1.1	Informationsgewinnung und -auswahl	12
5.1.2	Zielparameter	13
5.1.3	Stellungnahmen	13
5.1.4	Recherche nach Primärstudien	14
5.1.5	Leitlinienrecherche	14
5.1.6	Referenzlisten und „Handsuche“	14
5.2	Informationsbewertung	14
5.2.1	Informationssynthesen	15
5.2.2	Primärstudien	15
5.2.3	Stellungnahmen	16
5.2.4	Eingrenzung der Beratungsindikationen	16
6.	Allgemeiner Hintergrund	18
6.1	Hauptanwendungsgebiet: Primäre Lebertumore und Lebermetastasen	18
6.1.1	Risikofaktoren	18
6.1.2	Epidemiologie	19
6.1.3	Stadieneinteilung	19
6.1.4	Klinische Symptomatik	21
6.1.5	Diagnostik	21
6.1.6	Therapieoptionen	21

6.1.7	Überlebensraten und Prognose	22
6.2	Lokal destruierende Therapieoptionen bei Lebertumoren	23
6.3	Verfahren der laserinduzierten Thermotherapie	23
6.3.1	Technische Varianten	24
6.3.2	Bildgebendes Monitoring und Follow up	25
6.3.3	Überwachung der Patienten bei der Durchführung	26
6.4	Zusammenfassung zur Darstellung des allgemeinen Hintergrundes	26
7.	Ergebnisse der Literaturrecherche	28
7.1	HTA-Berichte	28
7.2	systematische Reviews	28
7.3	Leitlinien	29
7.4	Primärliteratur	29
7.5	Gesamtübersicht über die ausgewertete Literatur	30
7.6	Stellungnahme	30
8.	Indikationsbezogene Auswertung	31
8.1	Lebertumore und Lebermetastasen	31
8.1.1	Kommentierte Literaturliste zur Indikation Lebertumore und Lebermetastasen	31
8.1.2	HTA-Berichte	39
8.1.3	Systematische Reviews	40
8.1.4	Leitlinien	41
8.1.5	Primärliteratur	41
8.1.6	Stellungnahme	46
8.1.7	Fazit zur Indikation Lebertumoren und Lebermetastasen	46
8.2	Mammakarzinom	48
8.2.1	Kommentierte Literaturliste zur Indikation Mammakarzinom	48
8.2.2	HTA-Berichte	51
8.2.3	systematische Reviews	51
8.2.4	Leitlinien	51
8.2.5	Primärliteratur	53
8.2.6	Stellungnahme	53
8.2.7	Fazit zur Indikation Mammakarzinom	53
8.3	Kopf-Hals-Tumore	55
8.3.1	Kommentierte Literaturliste zur Indikation Kopf-Hals-Tumore	55
8.3.2	HTA-Berichte	60
8.3.3	systematische Reviews	60
8.3.4	Leitlinien	60
8.3.5	Primärliteratur	62
8.3.6	Stellungnahme	63

8.3.7	Fazit zur Indikation Kopf-Hals-Tumore	63
8.4	Hirntumore	64
8.4.1	Kommentierte Literaturliste zur Indikation Hirntumore	64
8.4.2	HTA-Berichte	65
8.4.3	systematische Reviews	66
8.4.4	Leitlinien	66
8.4.5	Primärliteratur	67
8.4.6	Stellungnahme	67
8.4.7	Fazit zur Indikation Hirntumore	67
8.5	Lungentumore	68
8.5.1	Kommentierte Literaturliste zur Indikation Lungentumore	68
8.5.2	HTA-Berichte	71
8.5.3	systematische Reviews	71
8.5.4	Leitlinien	71
8.5.5	Primärliteratur	73
8.5.6	Stellungnahme	74
8.5.7	Fazit zur Indikation Lungentumore	74
9.	Sicherheit der Methode und unerwünschte Effekte	75
9.1	Ergebnisse aus den HTA-Berichten von BÄK/KBV und MDS	75
9.2	Erkenntnisse aus der aktuellen Literaturliste	77
9.3	Fazit zur Sicherheit der Methode und den unerwünschten Effekte	78
10.	Zusammenfassung	79
11.	Anhang A	81
11.1	Literaturrecherche	81
11.1.1	Berücksichtigte Datenbanken	81
11.1.2	Berücksichtigte Institutionen	81
11.1.3	Suchstrategien	81
11.2	Gesamtliteraturliste	89
11.3	Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)	103
11.4	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt	105
11.5	Fragenkatalog	107
11.6	Stellungnahme Prof. Dr. T. Vogl	110
11.7	Standardisierte Auswertungsbögen	112
11.8	Einzelbewertungen der relevanten HTA-Berichte	119
11.9	Einzelbewertungen zur Primärliteratur für die Indikation Lebertumoren und Lebermetastasen	126
11.10	Einzelbewertungen zur Primärliteratur für die Indikation Mammakarzinom	164

11.11	Einzelbewertungen zur Primärliteratur für die Indikation Kopf-Hals-Tumore	164
11.12	Einzelbewertungen zur Primärliteratur für die Indikation Hirntumore	165
11.13	Einzelbewertungen zur Primärliteratur für die Indikation Lungentumore	165
11.14	Bewertungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen	167
11.15	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses	171
11.16	Begründung	172
11.17	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	175
11.18	Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt	176
12.	HTA-Bericht LITT bei malignen Tumoren von BÄK/KBV vom 18.01.2002	
13.	Grundsatzgutachten LITT des MDS vom 05.02.2003	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Beispiel für den Aufbau der Recherchestrategie in der Datenbank Medline

29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Zeitlicher Verlauf der Beratungen zum Thema LITT	10
Tabelle 2	Stadiengruppierung (aus MANUAL Gastrointestinale Tumoren © 2001 Tumorzentrum München):	20
Tabelle 3	5-Jahres-Überlebensraten operabler Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen (aus MANUAL Gastrointestinale Tumoren © 2001 Tumorzentrum München)	22
Tabelle 4	Indikationsbezogene Fundstellen für Leitlinien (Recherchezeitraum ab Januar 2000)	29
Tabelle 5	Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Publikationen	30
Tabelle 6	Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Lebertumoren und Lebermetastasen	41
Tabelle 7	Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Mammakarzinom	51
Tabelle 8	Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Kopf- und Halstumoren	60
Tabelle 9	Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Hirntumore	66
Tabelle 10	Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Lungentumore	71
Tabelle 11	Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen/Nebenwirkungen nach Behandlung mit der LITT	78

1. Kurzzusammenfassung / Abstract

Kurzzusammenfassung

Beim Gemeinsamen Bundesausschuss war mit Schreiben der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Datum vom 12.03.2004 beantragt worden, die laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V als neue Behandlungsmethode zu überprüfen. Das Beratungsthema wurde am 04.03.2005 im Bundesanzeiger und am 01.07.2005 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

Beratung im Ausschuss

Die Beratung erfolgte indikationsbezogen (siehe Kapitel 8) und stützte sich auf eine umfassende Recherche der wissenschaftlichen Literatur. In die Bewertung wurde eine eingegangene Stellungnahme einbezogen, die dem Bundesausschuss eingereicht wurde. Der Ausschuss konnte bei der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Laserinduzierten Interstitiellen Thermotherapie (LITT) auf zwei systematische Auswertungen jüngeren Datums zurückgreifen (HTA der BÄK/KBV, 2002 sowie Grundsatzgutachten des Kompetenzzentrums Onkologie der MDK-Nordrhein, 2003). Beide Berichte erwiesen sich nach kritischer Auswertung als methodisch und qualitativ so hochwertig, dass der damit aufgearbeitete Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die damaligen Bewertungsergebnisse zur LITT als zutreffende Grundlage angesehen wurde. Zur Aktualisierung der Bewertung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse hat der Ausschuss eine systematische Literaturrecherche und –bewertung für den Zeitraum 01/2000 bis 7/2005 durchgeführt.

Beraten wurden die Anwendungsindikationen, die sich in der Fachdiskussion befinden oder in den eingegangenen Stellungnahmen ggf. zusätzlich benannt wurden:

- Primäre Lebertumoren
- Lebermetastasen
- Mammakarzinom
- Kopf-Hals-Tumoren
- Hirntumoren
- Lungentumoren

Ergebnis der Überprüfung gemäß 135 Abs. 1 SGB V

Durch die aktuelle Recherche konnten zusätzlich zu den Ergebnissen der HTA-Berichte von KBV/BÄK aus dem Jahr 2002 und des Kompetenzzentrums Onkologie aus dem Jahr 2003 keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen oder palliativen Nutzens einer LITT-Anwendung, weder bei Lebertumoren und -metastasen, die zahlenmäßig die

weitaus größte Gruppe der bisherigen Erprobungen darstellt, noch bei einer der anderen überprüften Indikationen.

Der Stellenwert der LITT zur Behandlung der oben genannten Tumoren oder Metastasen ist im Vergleich zu den jeweiligen Standardtherapien weiterhin unklar, sodass die LITT unverändert als experimentelles Verfahren angesehen werden muss. Das Verfahren beinhaltet zudem erhebliche Risiken für die Patienten, schwerwiegende bis hin zu tödlichen Komplikationen zu erleiden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer LITT-Behandlung sind bei allen überprüften Indikationen nicht belegt, sodass eine Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V nicht ausgesprochen werden kann.

Grundsätzlich sollten Erprobungen solcher experimentellen Therapien 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 LITT fanden am 18. Oktober 2005 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss, die laserinduzierte interstitielle Thermotheapie (LITT) bei malignen Tumoren der Anlage B der BUB-Richtlinien („nicht anerkannte Methoden“) zuzuweisen. Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 12.01.2006 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 11.17) und am 17.02.2006 im Deutschen Ärzteblatt (siehe Anhang 11.18) bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 13.01.2006 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 National Association of Statutory Health Insurance Physicians (Kassenärztliche Bundesvereinigung, [KBV]) dated from 12.03.2004, the effectiveness, medical necessity and costoutcome-relationship of "laserinduced interstitial thermotherapy (LITT) of malignant tumors" was reviewed according to federal law (SGB V, § 135 [1]). In March 2005, the topic of the review was published by the Federal Joint Committee (G-BA). From January 2005 to September 2005, the detailed review process took place.

Review Process of the G-BA

The LITT was subject to consultation and comprehensive review, based on two detailed Health Technology Reports (1. HTA by the German Medical Association (Bundesärztekammer [BÄK]) and the National Association of Statutory Health Insurance Physicians (Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV], 2002. 2. Survey by the Oncology Competence Center of the Medical Service of health insurances of Northrhine (Kompetenzzentrum Onkologie des MDK-Nordrhein), 2003; see appendix 12 and 13) and an additional extensive search of the scientific literature where all available publications on clinical evaluation studies from January 2000 up to July 2005 were selected and appraised. Moreover, written statements to the G-BA on LITT received from scientific, patients' and other associations as well as from individuals were integrated into the review process.

Subjekt to consultation were those indications for LITT which had a notable value in the scientific discussion of the method or were mentioned in any of the written statements:

- primary tumors of the liver
- liver metastases
- breast cancer
- head an neck tumors
- brain tumors
- lung tumors

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

For the method of “laserinduced interstitial thermotherapy (LITT) of malignant tumors” 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 18.10.2005. The G-BA decided on an exclusion of “laserinduced interstitial thermotherapy (LITT) of malignant tumors” (Directive: BUB-Richtlinien, Anlage B, „43. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)“; see Appendix 11.15). This directive was not objected to by the German Ministry of Health, and was published on 12.01.2006 in the Federal Register of Germany (“Bundesanzeiger”; see Appendix 11.17) and on 17.02.2006 in the Journal of the German Medical Association (“Deutsches Ärzteblatt”, Appendix 11.18). Since 13.01.2005 the directive has been in force.

2. Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BSG	Bundessozialgericht
CA	Carcinoma (Karzinom)
CCC	Cholangiocelluläres Carcinom
CEA	Carcino-embryonales Antigen (Tumor-Marker)
CR	Complete Remission (Vollremission)
CT	Computer-Tomografie
DG	Deutsche Gesellschaft
DLR	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt, Projektträger des BMBF
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
ECRI	Emergency Care Research Institute (USA)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FDG	(18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAI	Hepatic Artery Infusion (Infusion in die Leberarterie)
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
HTA	Health Technology Assessment
HTAR	Health Technology Assessment Report
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
ISTO	Informationszentrum für Standards in der Onkologie
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LITT	Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MDS	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
NCI	National Cancer Institute (USA)
Nd:YAG	Neodymium: Yttrium-aluminium-garnet (-Laser)
NGC	National Guideline Clearing House (USA)
NHS	National Health Services (Großbritannien)
NIR	Near Infrared (Nahes Infrarot)
NNT	Number Needed to Treat (notwendige Zahl zu behandelnder Patienten)

OPS	Operationsschlüssel nach § 301 SGB V
PD	Progress of Disease (Krankheitsprogress)
PEI	Perkutane Ethanol-Injektion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	Partielle Remission
R ₀	Kein Nachweis eines Tumorrestes bei der mikroskopischen Untersuchung des Resektionspräparates
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Stable Disease (stabiler Krankheitsverlauf)
SE	Sonderentgelt
SGB	Sozialgesetzbuch
SN	Stellungnahme
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
ÜZ	Überlebenszeit
WB	Wissenschaftlicher Beirat (der BÄK)
ZNS	Zentralnervensystem

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 anerkannter (vergüteter) GKV-Leistungen dahingehend, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit anerkannt 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 11.14).

4. Formaler Ablauf der Beratungen

4.1 Antragstellung

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. Auch die Patientenvertreter sind gemäß der Patientenbeteiligungsverordnung (auf der Grundlage von § 140g in Verbindung mit § 140f Abs. 2 Satz 3 SGB V) berechtigt, einen Beratungsantrag zu stellen.

Einen entsprechenden Antrag hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung mit Datum vom 12.03.2004 dem Ausschuss vorgelegt.

(Anhang 11.3: Beratungsantrag)

4.2 Antragsbegründung

Gemäß § 4 Abs. 1 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen (siehe Anhang 11.3). Die Begründung wurde mit der Antragstellung vom 12.03.2004 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 hat in der Ausschusssitzung am 10.12.2004 stattgefunden. Der Ausschuss hat in dieser Sitzung die Themen benannt, die prioritär beraten und deswegen als Beratungsthemen veröffentlicht werden.

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 Ärztesellschaften, 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 wurde am 04.03.2005 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 01.07.2005 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 11.4: Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 44 (S. 3149) vom 04.03.2005, im Deutschen Ärzteblatt Nr.26/A 1915 vom 01.07.2005).

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, im Deutschen Ärzteblatt und darüber hinaus im Internet (www.g-ba.de) erfahren die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen einen großen Verbreitungsgrad. Es obliegt den Dachverbänden der Ärztegesellschaften oder anderen Sachverständigengruppen, 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

Für Stellungnahmen hat der Unterausschuss 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 zur Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der Fragenkatalog wurde auf der Grundlage der geltenden Verfahrensrichtlinie vom Unterausschuss am 27.01.2005 verabschiedet. Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 11.5 Fragenkatalog)

4.6 Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung ist eine Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Vogl, Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität Frankfurt eingegangen.

(Anhang 11.6: Stellungnahme Prof. Vogl)

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

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

(Anhang 11.2: Gesamtliteraturliste)

Der Unterausschuss hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite sowie Patientenvertretern

einberufen. In der 18. Sitzung des Unterausschusses am 23.06.2005 wurde zunächst der allgemeine Sachstand zur Antragstellung, zur Methode, zu den Stellungnahmen und zu den sonstigen verschickten Unterlagen referiert.

In die eingehende Erörterung der LITT in den Folgesitzungen wurden die eingegangenen Stellungnahmen, die Ergebnisse der HTA-Gutachten, Empfehlungen aus Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen und in den HTA-Gutachten benannt sowie durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert, detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung des Ausschusses bewertet.

In der 21. Sitzung des Unterausschusses am 29.09.2005 wurde das Beratungsthema abschließend zusammenfassend diskutiert und die daraus resultierende Beschlussvorlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss konsentiert.

4.8 Zeitlicher Beratungsverlauf

Tabelle 1 Zeitlicher Verlauf der Beratungen zum Thema LITT

	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung des Unterausschusses	10.12.2004	Priorisierung des Beratungsthemas LITT
Sitzung des Unterausschusses	27.01.2005	Einsetzung der Arbeitsgruppe LITT
	04.03.2005	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
Sitzung des Unterausschusses	23.06.2005	Einführungsvortrag
	01.07.2005	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt
Sitzung des Unterausschusses	25.08.2005	Konsentierung der Literaturrecherche und der Auswertung der HTA und Leitlinien
Sitzung des Unterausschusses	29.09.2005	Konsentierung der Auswertung der Einzelpublikationen, Diskussion zur kurativen oder palliativen Anwendung, zu den Anwendungsergebnissen und Risiken und abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Sitzung des G-BA	18.10.2005	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
	12.01.2006	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	17.02.2006	Veröffentlichung im Deutschen.Ärzteblatt

4.9 Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zur Methode der Laserinduzierten Interstitiellen Thermotherapie (LITT) fanden am 18.10.2005 im

Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss die LITT der Anlage B (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der BUB-Richtlinien zuzuweisen (siehe Anhang 11.15). Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 12.01.2006 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 11.17) und am 17.02.2006 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 13.01.2006 in Kraft.

5. Methodik der Verfahrensbewertung

5.1 Informationsgewinnung

5.1.1 Informationsgewinnung und -auswahl

Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden die Publikationen zum derzeit relevanten und gesicherten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand identifiziert.

In einem ersten Suchvorgang wurde eine indikationsoffene, auf das Verfahren der Laserinduzierten Interstitiellen Thermotheapie (LITT) bezogene Recherche durchgeführt, um mögliche Anwendungsgebiete der LITT herauszufinden.

Nach Sichtung der recherchierten Literatur und Auswertung der identifizierten HTA-Berichte und anderen systematischen Informationssynthesen wurde im Unterausschuss festgelegt, die Beratungen zu beschränken auf die Indikationen, die sich in der Fachdiskussion befinden oder in den eingegangenen Stellungnahmen ggf. zusätzlich benannt wurden:

- Primäre Lebertumoren
- Lebermetastasen
- Mammakarzinom
- Kopf-Hals-Tumoren
- Hirntumoren
- Lungentumoren

In einem zweiten Suchvorgang erfolgten anschließend indikationsspezifische Recherchen für die vom Unterausschuss festgelegten zu beratenden Indikationen. 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.

Die bei der Auswertung der Informationssynthesen gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen wurden zusätzlich zu den Ergebnissen der systematischen Recherchen in die Beratungen des Ausschusses miteinbezogen.

Alle Fundstellen wurden nach zuvor festgelegten Filterkriterien wie den u.a. Zielparametern von zwei unabhängigen Bewertern hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft, die relevanten Fundstellen wurden ausgewählt und einer methodisch-qualitativen Auswertung unterzogen.

Die Auswahl der Primärliteratur wurde anhand von Abstracts, im Zweifel anhand der Volltexte wie folgt durchgeführt:

Ausschlusskriterien Primärliteratur

1. Anderes Verfahren (LITT nicht behandelt)
2. nicht beratungsrelevante Indikationen
3. Publikationen vor 01/2000
4. Tierstudien/Grundlagenforschung
5. keine klinische Studie
6. Abstracts und Poster ohne Vollpublikation z.B. Kongressabstracts
7. Sonstiges (z.B. keine engl./deutsch. Publikation)

Publikationen mit weniger als fünf Beobachtungsfällen wurden ebenfalls ausgeschlossen.

5.1.2 Zielparameter

Die Zielparameter zur Auswahl und Auswertung von Publikationen zur LITT wurden a priori definiert. Als patientenrelevante Endpunkte wurden angesehen:

1. Überlebenszeiten: mediane oder mittlere ÜZ; 3- oder 5-Jahres-ÜZ-Raten
 - 1.1 Überlebenszeit insgesamt [overall survival]
 - 1.2 erkrankungsfreie Überlebenszeit [disease-free survival]
 - 1.3 rezidivfreie Überlebenszeit [event-free survival]
 - 1.4 progressionsfreie Überlebenszeit [progression-free survival]
- 2.1 Lebensqualität
- 2.2 Organ(funktions)erhalt
- 2.3 Vermeidung ästhetisch verstümmelnder Operationen
- 2.4 Verträglichkeits- bzw. Toxizitätsparameter

Publikationen ohne Berücksichtigung zumindest eines der oben genannten Zielparameter wurden nicht ausgewertet.

5.1.3 Stellungnahmen

Sowohl die eingereichte Stellungnahme als auch die damit benannte Literatur ging in die Bewertung ein. In der Stellungnahme angeführte klinische Studien

wurden im Einzelnen in den Literatursuche und -bewertungsprozess einbezogen.

5.1.4 Recherche nach Primärstudien

Um die für die Fragestellung relevante Literatur zu identifizieren, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Ziel der Recherche war es, klinische Studien über den Nutzen der Laserinduzierten Interstitiellen Thermotherapie (LITT) für Patienten mit Tumoren oder Metastasen der Leber, der Lunge, der weiblichen Brust, des Gehirns und des Hals-Kopf-Bereiches zu identifizieren. Zusätzlich wurden systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema erfasst.

Folgende Datenbanken wurden zur Informationsgewinnung herangezogen: Cancer Care Ontario, Trip Database, Medline, Embase und CancerLit.

Die in den unterschiedlichen Datenbanken verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 11.1 aufgelistet.

Die Recherche wurde im Mai, Juni und Juli 2005 durchgeführt, der Recherchzeitraum erstreckte sich von Januar 2000 bis Juli 2005.

5.1.5 Leitlinienrecherche

In einer Leitlinien-Recherche wurden die Publikationsverzeichnisse der nationalen und internationalen Fachgesellschaften und sonstiger relevanter Institutionen nach aktuellen und evidenzbasierten Leitlinien, Gutachten u.ä. gesichtet. Durchsucht wurden die Datenbanken der Cochrane Library (einschließlich NHS CRD-Datenbanken), AWMF, GIN, DAHTA, INAHTA, PDQ/NCI, Tumorzentrum Tübingen und Tumorzentrum München. Alle sowohl in der indikationsoffenen als auch in der indikationsbezogenen Recherche gefundenen Leitlinien wurden in die Auswertung einbezogen (siehe indikationsbezogene Kapitel).

5.1.6 Referenzlisten und „Handsuche“

Zusätzlich zu den genannten Datenbanken und Institutionen wurden die Publikationsverzeichnisse der weltweit bestehenden HTA-Institutionen nach vorliegenden relevanten Publikationen und/oder laufenden Projekten durchsucht.

Im Rahmen eines Handsearch-Prozesses wurden zusätzlich auch die Literaturverzeichnisse der identifizierten Übersichtsarbeiten auf von diesen einbezogene relevante weitere Publikationen hin durchsucht. Die so zusätzlich identifizierten Publikationen wurden ebenfalls in die Auswertung einbezogen.

5.2 Informationsbewertung

Für die Bearbeitung des Themas LITT hat der Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses eine Arbeitsgruppe einberufen, zu der Patientenvertreter, Vertreter der Kassenseite und Ärzteseite

eingeladen waren, und die zur Aufgabe hatte, die Stellungnahmen und die Literatur auszuwerten und dem Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ vorzutragen. Dies erfolgte zunächst in Form eines einführenden Vortrages und anschließend durch die Darstellung der Literaturrecherche und -auswahl sowie die Darstellung der Auswertungen der gefundenen HTA-Berichte, Leitlinien, Einzelstudien und der Stellungnahmen zur LITT.

Die Auswertungen wurden dem Unterausschuss vorgestellt, dort diskutiert und konsentiert. Jede vorgestellte Unterlage wurde den Ausschussmitgliedern als Beratungsunterlage ausgehändigt. 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.

Die Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Unterausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die LITT – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, sodass die LITT als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

5.2.1 Informationssynthesen

Zunächst wurden in einer systematischen Recherche Informationssynthesen (HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten, Leitlinien) gesucht, ausgewertet (siehe Anhang 11.7 a) und im Unterausschuss vorgetragen. Auf dieser Grundlage erfolgte eine zusätzliche indikationsspezifische Recherche nach aktuellen Primärstudien.

5.2.2 Primärstudien

Die Auswertung einzelner Primärstudien erfolgte anhand standardisierter Auswertungsbögen im Rahmen einer detaillierten Einzelauswertung oder einer Kurzauswertung (siehe Anhang 11.7 b und c), 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 auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, in der Beratung berücksichtigt. Dabei wurden solche Publikationen, die von ihrem methodischen Ansatz her nicht geeignet waren, einen Wirksamkeitsnachweis oder einen patientenbezogenen Nutznachweis zu führen nicht verworfen, sondern einer Kurzauswertung zugeführt, wenn sie zumindest die in 5.1.2 genannten Zielparameter (patientenrelevante Endpunkte) beschrieben.

Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Fazit des Auswerters detailliert benannt. Die Einordnung in die Evidenzhierarchie und die Bewertung der Ergebnisse der einzelnen Publikationen erfolgte abschließend durch eine detaillierte Diskussion im Unterausschuss.

5.2.3 Stellungnahmen

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

5.2.4 Eingrenzung der Beratungsindikationen

Nach Sichtung der recherchierten Literatur und Auswertung der gefundenen HTA und anderer systematischer Informationssynthesen wurde im Unterausschuss festgelegt, die Beratungen auf die Indikationen zu beschränken, die sich in der Fachdiskussion befinden oder in den eingegangenen Stellungnahmen ggf. zusätzlich benannt wurden:

- Primäre Lebertumoren
- Lebermetastasen
- Mammakarzinom

- Kopf-Hals-Tumoren
- Hirntumoren
- Lungentumoren

Die vorliegenden HTA-Berichte berichten über diese onkologischen Indikationen hinaus weitere Anwendungsbereiche, in denen die Erprobung der LITT beschrieben wird. Für diese 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.

Deshalb wurden nur die oben aufgelisteten Indikationen überprüft.

6. Allgemeiner Hintergrund

Bei der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) handelt es sich um ein Verfahren zur lokalen Tumordestruktion. Dabei wird über einen perkutan in den Tumor vorgeschobenen Lichtleiter eine Zerstörung der Gewebes (Koagulation, „thermale Ablation“, „Thermoablation“) hervorgerufen.

Aus der Literatur lässt sich als Hauptanwendungsgebiet der Einsatz bei primären Lebertumoren und vor allem bei den viel häufigeren Lebermetastasen ableiten. Es sind jedoch auch Anwendungen bei Mammakarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, Hirntumoren, Lungentumoren und - noch seltener - bei Tumoren des Auges, der Gallenblase, Knochen, Pankreas, Magen-Darm-Trakt, Niere, und Urogenitaltrakt berichtet.

6.1 Hauptanwendungsgebiet: Primäre Lebertumore und Lebermetastasen

Zur Darstellung des Hauptanwendungsgebietes wird auszugsweise aus dem Abschlussbericht des Unterausschusses Ärztliche Behandlung zur Hyperthermie (Juni 2005) rekapituliert:

Primärtumore der Leber entwickeln sich entweder aus Leberzellen oder aus den Epithelien der Gallengänge. 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). Damit ist in Deutschland mit ca. 1.000 bis 3.000 Neuerkrankungen jährlich zu rechnen. 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.

6.1.1 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.

6.1.2 Epidemiologie

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, so dass die Inzidenz von Lebermetastasen insgesamt ca. 15/100.000 Einwohner im Jahr beträgt.

Anhand dieser Zahlen wird deutlich, dass es sich weltweit sowohl beim hepatozellulären Karzinom als auch beim kolorektalen Karzinom mit Lebermetastasen wie bei auch Lebermetastasen insgesamt um sehr häufige Krankheitsbilder handelt, bei denen weltweit jeweils mit mehr als einer Million Neuerkrankungen 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.

6.1.3 Stadieneinteilung

Die TNM – Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms ist folgende:

T Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Solitärer Tumor 2 cm oder weniger im größten Durchmesser ohne Gefäßinvasion
- T2 Solitärer Tumor 2 cm oder weniger im größten Durchmesser mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren auf einen Lappen begrenzt, nicht größer als 2cm im größten Durchmesser ohne Gefäßinvasion oder

Solitärtumor größer als 2cm im größten Durchmesser ohne Gefäßinvasion

- T3 Solitärtumor größer als 2 cm im größten Durchmesser mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner mehr als 2cm im größten Durchmesser mit Gefäßinvasion *oder* 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 viszerale 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 Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht festgestellt werden
- N0 Keine regionären Lymphknoten-Metastasen
- N1 Regionäre 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 2 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.

6.1.4 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.

6.1.5 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 Leberfunktionsparameter zu untersuchen. Bei Verdacht auf Lebermetastasierung schließlich ist ein Staging in Abhängigkeit von der Grunderkrankung erforderlich.

6.1.6 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 5 cm oder drei Herde kleiner/gleich 3 cm).

Kommt eine Operation nicht mehr Betracht, so können eine transarterielle Chemoembolisation (TACE), eine perkutane Alkoholinjektion, ein (lokal) ablatives Verfahren oder schließlich die systemische Therapie erwogen werden.

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 Lokaltherapie verwendet.

6.1.7 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 eine 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 3mg/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 (aus MANUAL Gastrointestinale Tumoren[©] 2001 Tumorzentrum München):

Tabelle 3 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	multizentrische
Rosen, 1992	280	28	15	
Nordlinger, 1996	1568	25	-	multizentrische
Bakalacos, 1998	345	29	-	Nur R0
Fong, 1999	1001	37	-	multizentrische
Iwatsuki, 1999	305	32	23	
Scheele, 2001	597	38	28	Nur R0

Zur Hintergrunddarstellung dieser Erkrankungen verwendete Literaturquellen s. Abschlussbericht des G-BA zur Hyperthermie:

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) (2002)

Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe
Saarbrücken
<http://www.rki.de/GBE/KREBS/BROSCHUERE2002/BROSCHUERE2002.HTM>

Dt. Krebsgesellschaft

Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002: Lebermetastasen
<http://www.leitlinien.net> (Stand Januar 2004)

Dt. Krebsgesellschaft

Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002: Primäre Leberkarzinome
<http://www.leitlinien.net> (Stand Januar 2004)

Tumorzentrum München

MANUAL Gastrointestinale Tumoren © 2001 Primäre und sekundäre Lebermalignome. L. Gerbes, T. Helmberger, R. Schauer, T. Waggershauer, M. Stangl, D. Jüngst, M. Bilzer, H.-G. Rau, A. Schalhorn, <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/gastro/760-16-Gerbes.pdf>

6.2 Lokal destruierende Therapieoptionen bei Lebertumoren

Neben der Standardbehandlung der chirurgischen Entfernung der Lebertumore, ggf. in Kombination mit Chemotherapie, oder der Strahlentherapie werden insbesondere bei fortgeschrittenen „inoperablen“, rekurrenten oder metastasierenden Verläufen unterschiedliche, lokal den Tumor oder die Metastasen destruierende Verfahren eingesetzt. Dies sind u.a. die Alkoholinjektion, die Kälteapplikation, oder verschiedene thermal-ablative Verfahren wie z.B. mittels Mikrowellen- oder Radiowellenapplikation (Radiofrequenz-Ablation, RFA), oder auch die Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT).

6.3 Verfahren der laserinduzierten Thermotherapie

Zur Darstellung des Verfahrens der LITT werden im wesentlichen Texte aus dem HTA der Bundesärztekammer und KBV vom Februar 2002 verwendet. Die vom Unterausschuss eingesetzte Arbeitsgruppe hat diesen HTA inhaltlich bewertet und qualitativ für so gut befunden, dass der Unterausschuss konsenterte, hierauf die weitere Bearbeitung zu fußen.

Die LITT wurde 1983 erstmals von Bown beschrieben [Bown, S. G. Phototherapy of tumors. World J Surg. 7, 700-709. 1983]. Nachdem in einem frühen Entwicklungsstadium einfache Lichtleiterkabel beispielsweise in Lebermetastasen eingeführt wurden, verwenden neuere Systeme hochentwickelte Appli-

katoren mit selektiver Abstrahlcharakteristik und integrierten Kühlsystemen mit dem Ziel einer Vergrößerung des koagulierten Volumens. Die Applikatoren können per Laparatomie, laparoskopisch oder perkutan eingeführt werden. Zur Lokalisationskontrolle wird Unterschall, CT oder MRT eingesetzt.

Wie aus der Literatur zu entnehmen, wird als Energiequelle aufgrund seiner guten Penetrationseigenschaften in biologischen Geweben vorwiegend ein Nd:YAG-Laser genutzt. Durch die Laseranwendung könne eine simultane Temperatursteigerung im ganzen bestrahlten Volumen erreicht werden. Dies sei ein großer Vorteil gegenüber der Kryotherapie und anderen thermalen Prozeduren, die ausschließlich auf dem Prinzip der Wärmeleitung basierten. Der maximale Durchmesser, der bei der Behandlung erreicht werden könne, würde jedoch durch den Blutfluss limitiert, der einen großen Teil der Wärme abführe. Es könnten Koagulations-Volumina von 35 mm Durchmesser erreicht werden. Die Koagulationszone könne mittels Ultraschall, CT oder MRT kontrolliert werden.

Als Vorteile werden von den Befürwortern dieser Therapie u.a. angegeben, dass Komplikationen wie Blutungen, Infektionen und Leberversagen nach der LITT in geringerer Frequenz als nach der chirurgischen Resektion vorkämen. Aufgrund des intensiven Wärmetransports durch den Blutstrom würde die Gefäßwand durch die Wärmestrahlung nicht beeinträchtigt, so dass sogar der die großen Lebergefäße umgebende Bereich behandelt werden könne. Deshalb könnten sogar Metastasen behandelt werden, die nah an der Vena cava oder den Portalvenen liegen.

6.3.1 Technische Varianten

Der HTA der Bundesärztekammer und KBV von 2002 weist auf technische Varianten und eine fehlende Standardisierung des Verfahrens hin:

Die in den Veröffentlichungen beschriebenen Techniken der Laseranwendung lassen keinen einheitlichen Standard erkennen. Vogl beschrieb 1995 einen speziell für die LITT entwickelten, diffus streuenden Applikator (scattered light emitter), der das Licht gleichmäßig in alle Raumrichtungen verteilt. Des Weiteren beschreibt Vogl in einer Übersichtsarbeit zur LITT im Deutschen Ärzteblatt, dass neben Mono-Applikator-Anwendungen auch Multi-Applikator-Anwendungen zum Einsatz kämen, wobei bis zu vier Laserapplikatoren simultan in einer großen oder mehreren kleinen Metastasen eingesetzt würden.

Taylor und Gillams geben in ihrem Übersichtsartikel aus 2000 an, dass über die ersten Laseranwendungen zur Ablation von Lasermetastasen vor ca. 10 Jahren berichtet worden wäre. Sowohl Nd:YAG-Laser als auch sog. solid-state-Laser wären effektiv. Es würden entweder bare-tip-Laser genutzt, die eine Punktquelle für Laserlicht darstellen und eine sphärische Nekrose auslösen, oder es kommen diffuser-Laser zur Anwendung. Eine wichtige Entwicklungsstelle die interne Kühlung des Applikators dar, die Verkohlungen vorbeugt (die eine Gewebeerwärmung behindert) und eine höhere Energieleistung erlaubt.

In den für die detaillierte Einzelauswertung des HTA der Bundesärztekammer und KBV ausgewählten Studien, die die derzeitige beste Evidenz zur LITT aus

klinischen Studien abbilden, kam die LITT u.a. in folgenden Varianten zur Anwendung:

- Nd:YAG-Laser, Spickung der Tumoren mit bis zu 8 Lasersonden, 2 W für 500 sec (Amin 1993a)
- Nd:YAG-Laser, maximal 12 Lasersonden pro Sitzung (Amin 1993b)
- Einzelne Lasersonde (Schröder 1994)
- Nd:YAG-Laser, 5 W über 20 Min. (Vogl 1995)
- Nd:YAG-Laser, 3,3-8,8 W, 10-30 Min., Laserstrahlweiche (Vogl 1996b)
- Nd:YAG-Laser, Einbringung von 1 bis 6 Lasersonden (Caspani 1997)
- Nd:YAG-Laser, 5-8 W, im Mittel 840 sec (Albrecht 1998)
- Nd:YAG-Laser, 5-6 W (konventioneller Laser) und 25-31 W (Power-Laser), ca. 20 Min. (Vogl 1998)
- Nd:YAG-Laser, 5-6 W, ca. 20 Min. (Vogl 1999)
- Nd:YAG-Laser (Gillams 2000)
- bis zu 8 Lasersonden pro Sitzung (Shankar 2000)
- gekühlte Lasersonden (Wacker 2001)

Außerdem wird in dem HTA berichtet, dass sich für die extrahepatischen Lokalisationen besondere Applikationsformen herausgebildet hätten, so dass nicht von *der* LITT gesprochen werden könne, da unterschiedliche technische Varianten nebeneinander existierten.

6.3.2 Bildgebendes Monitoring und Follow up

Die Verfahrensbeschreibung im HTA der BÄK/KBV führt aus, dass zur Sondenplatzierung (je nach Lokalisation) Sonografie, MRT und CT zur Anwendung komme. Bei Lebertumoren stelle nach Vogl die MRT-Untersuchung das diagnostische Verfahren der ersten Wahl zur Planung der LITT dar. Dafür verantwortlich wäre die dreidimensionale Abbildungsmöglichkeit, der hohe Weichteilkontrast und die Robustheit und Geschwindigkeit der Datenerstellung. Eine Überwachung des Therapieverlaufs nahezu in Echtzeit wäre obligat, da mit identischen Lasereinstellungen bei unterschiedlichen Patienten und Metastasen Nekrosevolumina erzielt werden, die sich um den Faktor 3 unterscheiden könnten. Die Durchführung einer Bestrahlungsplanung bei LITT-Anwendungen wäre aufwendig, da die zu erwartende Schädigungszone von verschiedenen Parametern in komplexer Weise abhängt. Einflussfaktoren wären dabei Laserleistung, Kühlrate an der Applikatorspitze, Bestrahlungszeit, Applikatorgeometrie, optische und thermische Gewebeparameter wie Gewebepfusion und Blutfluss durch größere Gefäße.

Entsprechend der Zugänglichkeit der zu behandelnden Gewebe (z.B. Kopf-Hals-Tumoren, ZNS-Tumoren) kommen verschiedene weitere bildgebende Verfahren zum Einsatz.

6.3.3 Überwachung der Patienten bei der Durchführung

Zur Durchführung der LITT wird in der Literatur angegeben, dass die Patienten mindestens 6 Stunden nach der LITT von Lebertumoren / -metastasen Bettruhe in einem Überwachungsbereich einhalten müssen und dass nach 24 bis 48 Stunden eine Kontroll-MRT erfolgen soll, die einerseits eine Beurteilung des Erfolgs der Therapie ermöglicht, andererseits aber auch Hinweise auf potentielle Spät komplikationen erbringt.

6.4 Zusammenfassung zur Darstellung des allgemeinen Hintergrundes

Bei der LITT handelt es sich um eines der zahlreichen Verfahren zur lokalen Tumordestruktion, das insbesondere für die Behandlung von Lebermetastasen eingesetzt wird. Die LITT konkurriert dabei, neben dem jeweiligen Goldstandard der Behandlung (z.B. chirurgische Resektion, Chemotherapie, Bestrahlung etc.), mit anderen, auch oft nur in Fallserien oder Kasuistiken beforschten Verfahren wie beispielsweise der Alkoholinjektion, der Kälte- oder Mikrowellenapplikation. Hierbei trifft für die LITT wie für die anderen Verfahren zu, dass je nach Lokalisation und Art des Tumors oder der Metastase besondere Anwendungsbedingungen gelten, die eine differenzierte Betrachtung erfordern, ob jeweils patientenrelevante Therapieergebnisse erreicht wurden, und mit welchen Risiken diese verknüpft sind. Die Ergebnisse können deshalb nur für die jeweilige Indikation gelten und nicht ohne weiteres auf andere Anwendungsgebiete extrapoliert werden.

Zur Verfahrensbeschreibung der LITT verwendete Literaturquellen s. HTA der Bundesärztekammer und KBV, 2002:

Adam A.

Percutaneous treatment of liver metastases. *Acta Gastroenterol. Belg.* 63(2), 163-164. 2000

Gutzler F.

Lokoregionäre Therapie bei malignen Tumoren. *Endo Praxis* 1, 6-8. 1997.

Bown SG.

Phototherapy of tumors. *World J Surg.* 7, 700-709. 1983

Russ D, Orth K, Steiner R.

The potential of laser-induced interstitial thermotherapy to treat liver metastases. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 7(6), 519-525. 1998.

Vogl TJ, Mack MG, Roggan A.

Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen. *Deutsches Ärzteblatt* 97 (37-A):2386-2390, 2000.

Taylor I, Gillams AR.

Colorectal liver metastases: alternatives to resection. *J R.Soc.Med.* 93(11), 576-579. 2000.

Vogl TJ, Muller P, Hirsch H, Philipp C, Hammerstingl R, Bottcher H, Riess H, Beuthan J, Felix R.

Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen unter MRT-Kontrolle. Prospektive Ergebnisse eines optimierten Therapieverfahrens. *Radiologe* 35 (3):188-199, 1995.

Vogl TJ, Mack MG, Roggan A.

Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen. *Deutsches Ärzteblatt* 97 (37-A):2386-2390, 2000.

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.

7. Ergebnisse der Literaturrecherche

7.1 HTA-Berichte

Bei der methodenbezogenen, zeitlich nicht eingegrenzten Recherche wurden zwei Health Technology Assessments (HTA) zum Thema LITT gefunden:

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002

Kompetenzzentrum Onkologie, MDK Nordrhein

Grundsatzgutachten LITT, nicht publiziert, jedoch auf Anfrage erhältlich, 05.02.2003 (der Bericht beschäftigt sich ausschließlich mit der LITT bei Lebertumoren oder Lebermetastasen)

Beide Berichte wurden ausführlich ausgewertet (Anhang 11.8 Einzelauswertungen) im Unterausschuss vorgestellt und insgesamt als methodisch und qualitativ so hochwertig angesehen, dass der damit aufgearbeitete Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die damaligen Bewertungsergebnisse zur LITT als zutreffende Grundlage angesehen und nur ergänzende Auswertungen aktuellerer Publikationen als notwendig erachtet wurden. Um dabei keine Publikationen für den Zeitraum der Bearbeitung der HTA-Berichte zu übersehen, wurde die Recherche nach aktuelleren Veröffentlichungen sicherheitshalber überlappend bis zurück zum 01.01.2000 angelegt.

Da beide HTA-Berichte vom Unterausschuss als Grundlage für die eigene Bewertung des Verfahrens angesehen werden, sind sie im Anhang vollständig abgebildet (Kapitel 12 und 13 im Anhang).

Die Ergebnisse dieser HTA-Berichte sind jeweils in den indikationsbezogenen Kapiteln dargestellt.

7.2 systematische Reviews

In der Recherche wurde ein systematischer Review gefunden, der sich allerdings ausschließlich mit der Therapie von Lebertumoren beschäftigt. Die Auswertung ist im indikationsbezogenen Kapitel dargestellt.

7.3 Leitlinien

In der methodenbezogenen, zeitlich nicht eingegrenzten Recherche zu Leitlinien konnte keine Leitlinie identifiziert werden, die sich gezielt mit der Anwendung der Laserinduzierten Interstitiellen Thermotheapie beschäftigt.

In der indikationsbezogenen, zeitlich ab Januar 2000 (nach Auswertung der vorliegenden HTA) befristeten Recherche wurden eine größere Anzahl Leitlinien identifiziert und ausgewertet:

Tabelle 4 Indikationsbezogene Fundstellen für Leitlinien (Recherchezeitraum ab Januar 2000)

Indikationen	Fundstellen
Lebertumore und Lebermetastasen:	6 Leitlinien
Mammakarzinome	14 Leitlinien
Kopf-Hals-Tumoren	19 Leitlinien
Hirntumoren	7 Leitlinien
Lungentumoren	17 Leitlinien

Die Auswertungsergebnisse sind in den indikationsbezogenen Kapiteln dargestellt.

7.4 Primärliteratur

Zur Illustration der in den verschiedenen Datenbanken durchgeführten Literaturrecherchen ist hier beispielhaft der Aufbau der Recherchestrategie und Anzahl aufgefundener Studien in der Literaturdatenbank Medline dargestellt.

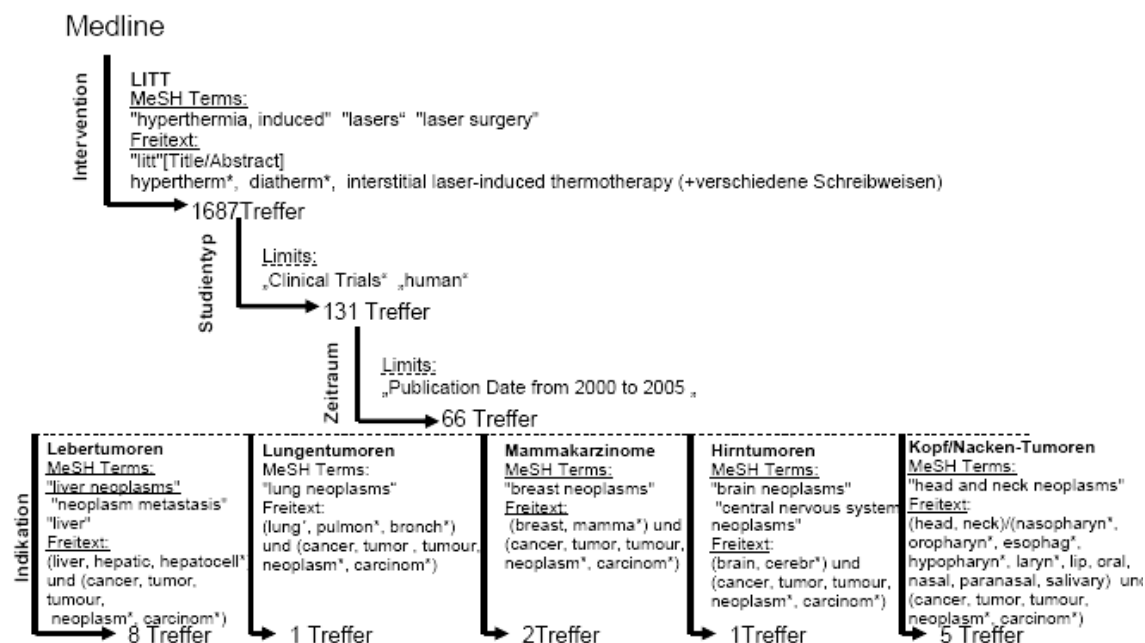


Abbildung 1 Beispiel für den Aufbau der Recherchestrategie in der Datenbank Medline

Die in der indikationsbezogenen, zeitlich ab Januar 2000 befristeten Recherche gefundenen Publikationen zu Primärstudien wurden anhand der in Kapitel 5.1. angeführten Kriterien als relevant identifiziert und ausgewertet.

7.5 Gesamtübersicht über die ausgewertete Literatur

Insgesamt wurde durch die indikationsoffenen und die indikationsbezogene Recherche folgende Literatur gefunden und ausgewertet:

Tabelle 5 Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Publikationen

	HTA, syst. Review	Leitlinien	Einzel- publikationen
Lebertumore u. - metastasen	2 HTA 1 Review	6	17
Mammakarzinome	1 HTA	14	keine
Kopf-Hals-Tumore	1 HTA	19	2
Hirntumore	1 HTA	7	keine
Lungentumore	1 HTA	17	2

Die Ergebnisse der Auswertungen sind in den indikationsbezogenen Kapiteln dargestellt.

7.6 Stellungnahme

Insgesamt ist nur die Stellungnahme von Herrn Prof. Vogl, Frankfurt (Anhang 11.6) eingegangen, die sich kurz zu den Indikationen der primären und sekundären Lebermetastasen sowie der Lungentumore äußert. Hierauf wird in den indikationsbezogenen Kapiteln Bezug genommen.

8. Indikationsbezogene Auswertung

8.1 Lebertumore und Lebermetastasen

8.1.1 Kommentierte Literaturliste zur Indikation Lebertumore und Lebermetastasen

Altundag K, Altundag O, Morandi P, Gunduz M, Mack MG, Straub R, Eichler K, Söllner O, Lehnert T, Vogl TJ.

Hormone receptor status in patients with breast cancer and liver metastases treated with laser-induced interstitial thermotherapy [4] (multiple letters). *Radiology* 2005; 235 (1): 339-40.

Kommentar: hier keine eigene Auswertung (Diskussion zu Mack MG et al., *Radiology* 2004; 233 (2): 400-9)

Catalano O, Lobianco R, Esposito M, Siani A.

Hepatocellular carcinoma recurrence after percutaneous ablation therapy: Helical CT patterns. *Abdom Imaging* 2001; 26 (4): 375-83.

Kommentar: methodische Arbeit zur CT-Diagnostik von Leberveränderungen, nicht zur LITT, keine weitere Auswertung

Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V.

Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg* 2004; 28 (10): 987-94.

Kommentar: s. Auswertung

Christophi C, Muralidharan V.

Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous laser hyperthermia. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 (5): 548-52.

Kommentar: s. Auswertung

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.

Lebermetastasen. (Letzte Überarbeitung Oktober 2003). <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-019.htm>, Zugriff am 13.05.2005.

Kommentar: Leitlinie mit lediglich einer Erwähnung der LITT, eine Evaluierung wird empfohlen, keine weitere Auswertung

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.

Primäre Leberkarzinome. (Letzte Überarbeitung Oktober 2003). <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/032-018.htm>, Zugriff am 13.05.2005.

Kommentar: Leitlinie mit lediglich einer Erwähnung der LITT, eine Beschränkung auf klinische Studien wird empfohlen, keine weitere Auswertung

Dick EA, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Gedroyc WM.

Ablative therapy for liver tumours. Gut 2002; 50 (5): 733-9.

Kommentar: narrative Beschreibung verschiedener ablativer Techniken, keine weitere Auswertung

Dick EA, Joarder R, de JM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Foster GR, Gedroyc WM.

MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours. Clin Radiol 2003; 58 (2): 112-20.

Kommentar: s. Auswertung

Dodd GD, III, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H.

Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. Radiographics 2000; 20 (1): 9-27.

Kommentar: Narrativer Review ohne eigene Daten, keine weitere Auswertung

Eichler K, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Vogl TJ.

Oligonodulares hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotheapie (LITT). [Oligonodular hepatocellular carcinoma (HCC): MR-controlled laser-induced thermotherapy]. Radiologe 2001; 41 (10): 915-22.

Kommentar: s. Auswertung

Engelmann K, Mack MG, Eichler K, Straub R, Zangos S, Vogl TJ.

Interstitielle Photodynamische Lasertherapie zur Behandlung von Lebermetastasen: Erste Ergebnisse einer in vivo Phase I-Studie. [Interstitial photodynamic laser therapy for liver metastases: first results of a clinical phase I-study]. Rofo 2003; 175 (5): 682-7.

Kommentar: andere Methode als im Beratungsauftrag, keine weitere Auswertung

Fiedler VU, Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, Muller FP, Schoepp C, Verreet PR.

Laser-induced interstitial thermotherapy of liver metastases in an interventional 0.5 Tesla MRI system: technique and first clinical experiences. J Magn Reson Imaging 2001; 13 (5): 729-37.

Kommentar: Beschreibung von Technik und ersten Ergebnissen an wenigen Patienten ohne Bericht patientenrelevanter Outcomes, keine weitere Auswertung

Gaiani S, Celli N, Cecilioni L, Piscaglia F, Bolondi L.

Review article: percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17 (Suppl 2): 103-10.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne eigene Daten, keine weitere Auswertung

Gerbes AL, Helmberger T, Schauer R, Wagershauser T, Stangl M, Jüngst.D., Bilzer M, Rau HG, Schalhorn A,

Tumorzentrum München (TZM). Primäre und sekundäre Lebermalignome. In: Tumorzentrum München (Eds). Manual Gastrointestinale Tumoren. München: TZM. 2001, S. 147-65.

Kommentar: nur cursorische Erwähnung der LITT in Kapitel 22, in Kapitel 16 Erwähnung mit Forderung nach randomisierter Überprüfung, keine weitere Auswertung

Gillams AR, Lees WR.

Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2000; 43 (5): 656-61.

Kommentar: s. Auswertung

Giorgio A, Tarantino L, de SG, Farella N, Catalano O, Cusati B, Del VL, Alaia A, Caturelli E.

Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. Eur J Ultrasound 2000; 11 (3): 181-8.

Kommentar: s. Auswertung

Hargreaves GM, Adam R, Bismuth H.

Results after nonsurgical local treatment of primary liver malignancies. Langenbeck's Archives of Surgery 2000; 385 (3): 185-93.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Darstellung klinisch relevanter Daten, keine weitere Auswertung

Helmberger T, Holzknacht N, Schopf U, Kulinna C, Rau H, Stabler A, Reiser M.

Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. Technik und erste Ergebnisse. [Radiofrequency ablation of liver metastases. Technique and initial results]. Radiologe 2001; 41 (1): 69-76.

Kommentar: andere Methode als im Beratungsauftrag, keine weitere Auswertung

Huang G-T, Liang J-D, Sheu J-C.

Current role of local ablative treatments for hepatocellular carcinoma. J Formos Med Assoc 2004; 103 (6): 403-10.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Darstellung klinisch relevanter Daten, keine weitere Auswertung

Huo T-I, Huang Y-H, Wu J-C.

Percutaneous ablation therapy for hepatocellular carcinoma: Current practice and future perspectives. Journal of the Chinese Medical Association 2005; 68 (4): 155-9.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Darstellung klinisch relevanter Daten, keine weitere Auswertung

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).

Tumoren des hepatobiliären Systems. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 1. Auflage 1997 (keine Neuauflage verfügbar). Tübingen: ITZ. 1997, Zugriff am 14.07.2005.

Kommentar: Leitlinie mit lediglich einer kursorischen Erwähnung der LITT, keine weitere Auswertung

Jansen MC, van HR, Chamuleau RAFM, van Delden OM, Gouma DJ, van Gulik TM.

Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: A collective review. Eur J Surg Oncol 2005; 31 (4): 331-47.

Kommentar: narrativer Review ohne Darstellung eigener Daten, keine weitere Auswertung

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002

Kommentar: s. Auswertung

Khatri VP, McGahan J.

Non-resection approaches for colorectal liver metastases. Surg Clin North Am 2004; 84 (2): 587-606.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Darstellung eigener Daten, keine weitere Auswertung

Kompetenzzentrum Onkologie, MDK Nordrhein

Grundsatzgutachten LITT, nicht publiziert, jedoch auf Anfrage erhältlich, 05.02.2003

Kommentar: s. Auswertung

Kress O, Klose K-J, Wagner H-J.

Lokal-ablative Therapie-Verfahren neuroendokriner Lebermetastasen. [Local ablative treatment modalities for neuroendocrine hepatic metastases]. Onkologie 2004; 10 (10): 1079-91.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Darstellung eigener Daten, keine weitere Auswertung

Lencioni R, Cioni D, Cricetti L, Bartolozzi C.

Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: State-of-the-art. Liver Transplantation 2004; 10 (2): S91-S97.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Darstellung der LITT, keine weitere Auswertung

Livraghi T.

Guidelines for treatment of liver cancer. Eur J Ultrasound 2001; 13 (2): 167-76.

Kommentar: kurze Diskussion des Verfahrens unter Bezug auf eine Publikation von Vogl et al. 2000, aber keine Empfehlung, keine weitere Auswertung

Mack MG, Straub R, Eichler K, Sollner O, Lehnert T, Vogl TJ.

Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. Radiology 2004; 233 (2): 400-9.

Kommentar: s. Auswertung

Mohammed Y, Verhey JF.

A finite element method model to simulate Laser Interstitial ThermoTherapy in anatomical inhomogeneous regions. BioMedical Engineering Online 2005; 4 (-): 16p.

Kommentar: Grundlagenforschung, keine weitere Auswertung

National Cancer Institute (NCI). Adult Primary Liver Cancer (PDQ®):

Treatment. Health Professional Version. Last modified: 02/02/2005.
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-primary-liver/healthprofessional/allpages>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine Erwähnung der LITT, keine weitere Auswertung

Ng KK, Lam CM, Poon RT, Ai V, Tso WK, Fan ST.

Thermal ablative therapy for malignant liver tumors: a critical appraisal. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18 (6): 616-29.

Kommentar: Übersichtsartikel mit Darstellung älterer Publikationen (vor 2001), keine weitere Auswertung

Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P, Caspani B, Magnolfi F, Bianchini A, Anelli V, Pacella S, Rossi Z.

Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization. Radiology 2001; 219 (3): 669-78.

Kommentar: wegen der Kombination verschiedener Verfahren nicht zum Nachweis des Nutzens der LITT geeignet, keine weitere Auswertung

Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F, Cecconi P, Caspani B, Anelli V, Bianchini A, Valle D, Pacella S, Manenti G, Rossi Z.

Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. Radiology 2001; 221 (3): 712-20.

Kommentar: s. Auswertung

Puccini S, Bär N-K, Bublat M, Kahn T, Busse H.

Simulations of thermal tissue coagulation and their value for the planning and monitoring of laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). *Magn Reson Med* 2003; 49 (2): 351-62.

Kommentar: Grundlagenforschung, keine weitere Auswertung

Puls R, Stroszczyński C, Gaffke G, Hosten N, Felix R, Speck U.

Laser-induced thermotherapy (LITT) of liver metastases: MR-guided percutaneous insertion of an MRI-compatible irrigated microcatheter system using a closed high-field unit. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17 (6): 663-70.

Kommentar: keine patientenrelevanten Endpunkte (follow-up 24 Stunden nach Eingriff), keine weitere Auswertung

Qian J, Feng G-S, Vogl T.

Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2003; 9 (9): 1885-91.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Darstellung eigener Daten, keine weitere Auswertung

Reither K, Wacker F, Ritz JP, Isbert C, Germer CT, Roggan A, Wendt M, Wolf KJ.

Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen in einem offenen 0,2T MRT. [Laser-induced thermotherapy (LITT) for liver metastasis in an open 0.2T MRI]. *Rofo* 2000; 172 (2): 175-8.

Kommentar: methodische Arbeit zur Machbarkeit der LITT am offenen MRT, keine weitere Auswertung

Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez HE, Felix R.

CT-gesteuerte Brachytherapie. Eine neue perkutane Technik zur interstitiellen Ablation von Lebermetastasen. [CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases]. *Strahlenther Onkol* 2004; 180 (5): 274-80.

Kommentar: Teilpublikation zu Ricke J et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (5): 1496-505), keine weitere Auswertung

Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Hanninen EL, Felix R.

CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (5): 1496-505.

Kommentar: s Auswertung

Ritz J-P, Buhr HJ.

Grenzen und Perspektiven ablativer Verfahren bei Lebertumoren. [Limitations and Perspectives of Ablative Procedures in Liver Tumors]. *Viszeralchirurgie* 2004; 39 (2): 129-37.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne klinisch relevante Daten, keine weitere Auswertung

Roggan A, Knappe V, Ritz J-P, Germer C-T, Isbert C, Wacker F, Muller G.

3D-Bestrahlungsplanung fuer die laserinduzierte Thermotherapie (LITT). [3D-treatment planning for laser-induced thermotherapy (LITT)]. Zeitschrift fur Medizinische Physik 2000; 10 (3): 157-67.

Kommentar: Grundlagenforschung, keine weitere Auswertung

Shankar A, Lees WR, Gillams AR, Lederman JA, Taylor I.

Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. Br J Surg 2000; 87 (3): 298-300.

Kommentar: s. Auswertung

Siebeck M, Aust D, Gross M, Lau-Werner U, Lersch C, Ruppert R, Sackmann M, Schalhorn A, Schmidbauer S, Wilkowski R, Zimmermann F

Tumorzentrum München (TZM). Rektumkarzinome. In: Tumorzentrum München (Eds). Manual Gastrointestinale Tumoren. München: TZM. 2001, S. 244-65.

Kommentar: nur kursorische Erwähnung der LITT in Kapitel 22, in Kapitel 16 Erwähnung mit Forderung nach randomisierter Überprüfung, keine weitere Auswertung

Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, Puls R, Hosten N, Speck U, Ricke J, Oettle H, Hohenberger P, Felix R.

Aktueller Stand und Entwicklungen der Laserablation in der Tumorthherapie. [Current concepts and recent developments of laser ablation in tumor therapy]. Radiologe 2004; 44 (4): 320-9.

Kommentar: Übersichtsarbeit ohne eigene klinische Daten, keine weitere Auswertung

Stroszczyński C, Gretschel S, Gaffke G, Puls R, Kretzschmar A, Hosten N, Schlag PM, Felix R.

Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) bei malignen Lebertumoren: Einsatz der Sonographie zur Katheterplatzierung und Prozessbeobachtung. [Laser-induced thermotherapy (LITT) for malignant liver tumours: The role of sonography in catheter placement and observation of the therapeutic procedure]. Ultraschall Med 2002; 23 (3): 163-7.

Kommentar: methodische Arbeit zur Bildkontrolle der LITT, keine weitere Auswertung

Sturm JW, Keese MA, Bönninghoff RG, Wüstner M, Post S.

Lokal ablative Therapien des hepatozellulären Karzinoms. [Locally ablative therapies of hepatocellular carcinoma]. Onkologie 2001; 24 (Suppl): 35-45.

Kommentar: Übersichtsarbeit ohne eigene klinische Daten, keine weitere Auswertung

Sutherland LM, Williams JAR, Padbury RTA, Gotley DG, Stokes B, Maddern GJ.

A systematic review of radiofrequency ablation for the treatment of liver tumours. (Report no.28). Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S) 2002; 64.

Kommentar: Der systematische Review beschäftigt sich mit der Radiofrequenzablation im Vergleich zu chirurgischer Therapie und lokal destruierenden Verfahren (u.a. LITT). Zur LITT lagen nur Studien der Evidenzklasse 3 vor. Es erfolgt keine Empfehlung für die LITT, keine weitere Auswertung

Usatoff V, Habib NA.

Update of laser-induced thermotherapy for liver tumors. Hepatogastroenterology 2001; 48 (38): 330-2.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten, keine weitere Auswertung

Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Thalhammer A, Mack MG.

Transarterielle Chemoembolisation von Lebermetastasen: Indikationsstellung, Technik, Ergebnisse. [Transarterial chemoembolization of liver metastases: Indication, technique, results]. Rofo 2002; 174 (6): 675-83.

Kommentar: s. Auswertung

Vogl TJ, Eichler K, Zangos S, Mack M, Hammerstingl R.

Das hepatozelluläre Karzinom. Rolle der Bildgebung zur Detektion, Therapieplanung und Therapiekontrolle. [Hepatocellular carcinoma: Role of imaging diagnostics in detection, intervention and follow-up]. Rofo 2002; 174 (11): 1358-68.

Kommentar: Narrativer Review ohne eigene Daten, keine weitere Auswertung

Vogl TJ, Eichler K, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Böttger M, Mack MG.

Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: General principals, equipment(s), procedure(s) - Side effects, complications and results. Eur J Ultrasound 2001; 13 (2): 117-27.

Kommentar: s. Auswertung

Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, Engelmann K, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Zangos S.

Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. Radiology 2003; 229 (2): 457-64.

Kommentar: s. Auswertung

Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Woitazek D,

MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of malignant liver and soft tissue tumours. Med Laser Appl. 2001; 16: 91-102.

Kommentar: s. Auswertung

Vogl TJ, Straub R, Zangos S, Mack MG, Eichler K.

MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: experimental and clinical data. *Int J Hyperthermia* 2004; 20 (7): 713-24.

Kommentar: s. Auswertung

Vogl TJ, Mack M, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Weitazek D.

MR guided laser-induced thermotherapy (LITT) of malignant liver and soft tissue tumours. *Med Laser Appl* 2001; 16 (2): 91-102.

Kommentar: s. Auswertung

Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Zangos S, Engelmann K, Eichler K.

Perkutane Laserablation von malignen Lebertumoren. [Percutaneous laser ablation of malignant liver tumors]. *Zentralbl Chir* 2001; 126 (8): 571-5.

Kommentar: s. Auswertung

Wiedemann GJ.

Ist die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) bei Tumorerkrankungen angezeigt? [Is laser-induced thermotherapy (LITT) necessary in cancer?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127 (6): 286.

Kommentar: Kommentar zur LITT (dem Verfahren wird derzeit der Wirksamkeitsnachweis abgesprochen), keine weitere Auswertung

Wietzke-Braun P, Schindler C, Raddatz D, Braun F, Armbrust T, Nolte W, Ramadori G.

Quality of life and outcome of ultrasound-guided laser interstitial thermo-therapy for non-resectable liver metastases of colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (4): 389-95.

Kommentar: s. Auswertung

8.1.2 HTA-Berichte

Eine ausführliche Auswertung beider HTA-Berichte mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Die HTA-Berichte kommen zusammenfassend zu folgenden Ergebnissen:

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002

Lebertumore und Lebermetastasen:

- Kurative Option grundsätzlich nur bei Lebermetastasen eines Kolorektal-CA
- Zur LITT bisher ausschließlich unkontrollierte Fallserien
- Benefit der LITT für Patienten unklar

- BMBF-Studie zur kurativen Therapie von Lebermetastasen mit LITT bis 2007
- LITT im experimentellen Stadium
- Kurativ: Ausschließlich in kontrollierten Studien mit Vergleich zum Goldstandard „Operative Resektion“ vertretbar
- Palliativ: Potentiell bei unbeherrschbaren Schmerzen bei Lebermetastasen (unter Studienbedingungen)
- 24-stündige stationäre Überwachung postinterventionell erforderlich

Kompetenzzentrum Onkologie, MDK Nordrhein

Grundsatzgutachten LITT, nicht publiziert, jedoch auf Anfrage erhältlich, 05.02.2003

Hepatozelluläres Karzinom (HCC):

- Mit Resektion, Transplantation und perkutane Alkoholinjektion (PEI) sind Verfahren gesicherter Wirksamkeit vorhanden. Der Nutzen der LITT ist auch in der palliativen Situation nicht belegt.

Lebermetastasen:

- **Kolorektale Karzinome:**
Kein Nachweis eines Nutzens der LITT, weder im Vergleich zur Metastasenchirurgie noch im Vergleich zur Chemotherapie und auch nicht für nicht-resektable, chemotherapie-refraktäre oder aufgrund von Kontraindikationen nicht chemotherapeutisch behandelbare Fälle von Lebermetastasen.
- **Nicht-kolorektale Karzinome:**
Keine ausreichenden Daten für die Beurteilung des Nutzens der LITT.
- **Neuroendokrinen Tumoren:**
Falls Tumormassenreduktion nicht anders als mittels LITT zu erreichen ist, sollte diese, trotz geringer Evidenz aus palliativen Gründen erwogen werden.

Risiken:

- Aus den Auswertungen der publizierten Studien geht hervor, dass das Verfahren keineswegs frei von Risiken und Komplikationen ist. Vielmehr kommt es zu therapieassoziierten Todesfällen, die Rate schwerer Komplikationen beträgt 4,7% (n=899).

8.1.3 Systematische Reviews

Sutherland LM, Williams JAR, Padbury RTA, Gotley DG, Stokes B, Maddern GJ.

A systematic review of radiofrequency ablation for the treatment of liver tumours. (Report no.28). Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S). 2002

Der systematische Review beschäftigt sich mit der Radiofrequenzablation im Vergleich zu chirurgischer Therapie und lokal destruierenden Verfahren (u.a.

LITT). Zur LITT lagen nur Studien der Evidenzklasse 3 vor. Es erfolgt keine Empfehlung für die LITT.

Zitat:

“The theoretical disadvantages of these methods are that they may produce adverse side effects, and none have yet demonstrated a long-term survival advantage.” „Complications appeared to be less common after RFA treatment than LITT treatment. Residual viable tumour was reported to be present in a lower proportion of nodules after RFA although there were no comparative data for the rates of complete ablation between the two treatment groups. “

8.1.4 Leitlinien

In der indikationsbezogenen Recherche wurden folgende Leitlinien identifiziert und ausgewertet:

Tabelle 6 Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Lebertumoren und Lebermetastasen

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Lebermetastasen. (Letzte Überarbeitung Oktober 2003)	Leitlinie mit lediglich einer Erwähnung der LITT, eine Evaluierung wird empfohlen.
Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Primäre Leberkarzinome (Letzte Überarbeitung Oktober 2003).	Leitlinie mit lediglich einer Erwähnung der LITT, eine Beschränkung auf klinische Studien wird empfohlen.
Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ). Tumoren des hepatobiliären Systems. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 1. Auflage 1997 (keine Neuauflage verfügbar).	Leitlinie mit lediglich einer kursorischen Erwähnung der LITT
Livraghi T. Guidelines for treatment of liver cancer. Eur J Ultrasound 2001; 13 (2): 167-76.	kurze Diskussion des Verfahrens unter Bezug auf eine Publikation von Vogl et al. 2000 aber keine Empfehlung
National Cancer Institute (NCI) . Adult Primary Liver Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 02/02/2005.	keine Erwähnung der LITT
Tumorzentrum München (TZM). Manual Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: TZM. 2001, Kapitel 16 + 22	nur kursorische Erwähnung der LITT in Kapitel 22, in Kapitel 16 Erwähnung mit Forderung nach randomisierter Überprüfung
Fazit: 6 Leitlinien ausgewertet, keine Empfehlungen für die LITT	

8.1.5 Primärliteratur

Die - gemäß den in Kapitel 5.1 genannten Kriterien - relevanten Fundstellen ergaben in der Auswertung die folgenden Ergebnisse:

Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V.

Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg* 2004; 28 (10): 987-94.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Kleine Fallserie ohne Kontrollgruppe. Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie daher nicht zu bewerten.

Christophi C, Muralidharan V.

Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous laser hyperthermia. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 (5): 548-52.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Präliminäre Fallserie ohne Kontrollgruppe. Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie daher nicht zu bewerten.

Dick EA, Joarder R, de JM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Foster GR, Gedroyc WM.

MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours. *Clin Radiol* 2003; 58 (2): 112-20.

Eine standardisierte Kurzauswertung findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. 5/35 Pat. mit geringfügigen und 3/35 Patienten mit schweren Komplikationen.

Eichler K, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Vogl TJ.

Oligonodulares hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT). [Oligonodular hepatocellular carcinoma (HCC): MR-controlled laser-induced thermotherapy]. *Radiologe* 2001; 41 (10): 915-22.

Eine standardisierte Kurzauswertung findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. Keine Komplikationen berichtet.

Gillams AR, Lees WR.

Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (5): 656-61.

Eine standardisierte Kurzauswertung findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. Ein Todesfall sowie 3,2% schwere und 12% leichtere Komplikationen (bezogen auf Interventionen, nicht Patienten!) berichtet. Bei 2,8 Interventionen pro Patient kann damit die Komplikationsrate auf bis zu 9% schwere und 34% leichtere Komplikationen geschätzt werden.

Giorgio A, Tarantino L, de SG, Farella N, Catalano O, Cusati B, Del VL, Alaia A, Caturelli E.

Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. Eur J Ultrasound 2000; 11 (3): 181-8.

Eine standardisierte Kurzauswertung findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. 6/104 Patienten mit schweren Komplikationen.

Mack MG, Straub R, Eichler K, Sollner O, Lehnert T, Vogl TJ.

Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. Radiology 2004; 233 (2): 400-9.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Retrospektive Fallserie ohne Kontrollgruppe. Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie daher nicht zu bewerten

Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F, Cecconi P, Caspani B, Anelli V, Bianchini A, Valle D, Pacella S, Manenti G, Rossi Z.

Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. Radiology 2001; 221 (3): 712-20

Eine standardisierte Kurzauswertung findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. 3/74 Patienten mit schweren Komplikationen.

Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Hanninen EL, Felix R.

CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58 (5): 1496-505.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Stellenwert der LITT allein aus diesen Daten nicht ableitbar, da alle LITT-Patienten zusätzlich über denselben Zugang in einer Sitzung Brachytherapie erhielten. Stellenwert der Arbeit liegt darin, dass hier ein weiterer Hinweis gegeben ist, dass der Stellenwert der LITT in Abgrenzung zu anderen Verfahren (Hier: Brachytherapie) nicht abschließend geklärt ist.

Shankar A, Lees WR, Gillams AR, Lederman JA, Taylor I.

Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. Br J Surg 2000; 87 (3): 298-300.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Kleine nicht kontrollierte Fallserie, die nicht geeignet ist, einen Wirksamkeitsnachweis für die Methode zu führen.

Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Thalhammer A, Mack MG.

Transarterielle Chemoembolisation von Lebermetastasen: Indikationsstellung, Technik, Ergebnisse. [Transarterial chemoembolization of liver metastases: Indication, technique, results]. Rofo 2002; 174 (6): 675-83.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Aufgrund der methodischen Mängel der Darstellung und der gewählten retrospektiven Betrachtungsweise kann über den Stellenwert der LITT im Rahmen dieser Kombinationstherapie keine Aussage gemacht werden.

Vogl TJ, Eichler K, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Böttger M, Mack MG.

Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: General principals, equipment(s), procedure(s) - Side effects, complications and results. Eur J Ultrasound 2001; 13 (2): 117-27.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Fehlende Kontrolle gegen etablierte Standardtherapie erlaubt keine Beurteilung des therapeutischen Nutzens. Die Bezugnahme auf LITT-Sitzungen bei der Angabe der Komplikationen ist nicht haltbar, da vom Standpunkt eines Patienten nicht relevant ist, in welcher Zahl von Interventionen seine Erkrankung behandelt werden kann. Die Schätzung der Komplikationsrate muss korrigiert werden und ergibt eine Rate von max. 27,8% Komplikationen in der Bildgebung und – 3,5% schwerer klinisch relevanter interventionsbedürftiger bzw. letaler Komplikationen.

Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, Engelmann K, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Zangos S.

Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. Radiology 2003; 229 (2): 457-64.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Phase-I/II-Studie, die prinzipiell keinen Wirksamkeitsnachweis erlaubt. Weitere Evaluation in kontrollierten Studien erforderlich.

Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Zangos S, Engelmann K, Eichler K.

Perkutane Laserablation von malignen Lebertumoren. [Percutaneous laser ablation of malignant liver tumors]. Zentralbl Chir 2001; 126 (8): 571-575

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Mangels Kontrollgruppe und wegen fehlender Einordnung in einen therapeutischen Kontext (unterschiedliche Prognosen von medizinisch Inoperablen und Operationsverweigerern etc.) hinsichtlich der Wirksamkeit des Verfahrens nicht beurteilbarer Bericht. Kontrollierte Studien erforderlich.

Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Woitazek D,

MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of malignant liver and soft tissue tumours. Med Laser Appl. 2001; 16: 91-102.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Retrospektive Fallserie ohne Angaben zur Qualität des follow-up. Mangels Kontrolle kann die von den Autoren postulierte Überlebensverlängerung so nicht bestätigt werden. Ungebräuchliche Angabe der Komplikationen (Bezug auf Therapiesitzungen, nicht auf Patienten), die darüber hinaus mangels Angabe der Zahl der Therapiesitzungen auch nicht validiert und/oder auf Rate pro Patient umgerechnet werden kann. Studie ist nicht zum Wirksamkeitsbeleg geeignet.

Vogl TJ, Straub R, Zangos S, Mack MG, Eichler K.

MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: experimental and clinical data. Int J Hyperthermia 2004; 20 (7): 713-24.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Auch dieser Serie fehlt eine Kontrollgruppe und kann daher keinen Wirksamkeitsnachweis erbringen. Es handelt sich um ein sehr heterogenes Kollektiv, dessen Gesamtergebnis nicht weiter differenziert wird. Damit können nicht einmal Vergleiche mit historischen Daten umschriebener Kollektive definierter onkologischer Sachverhalte gezogen werden. Eine Nutzenbewertung ist damit weiterhin unmöglich.

Wietzke-Braun P, Schindler C, Raddatz D, Braun F, Armbrust T, Nolte W, Ramadori G.

Quality of life and outcome of ultrasound-guided laser interstitial thermo-therapy for non-resectable liver metastases of colorectal cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16 (4): 389-95.

Eine ausführliche Auswertung mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Auch diese Serie kann mangels Kontrollgruppe keinen Wirksamkeitsnachweis der Methode erbringen. Erstmaliger Bericht von Quality-of-Life-Daten.

8.1.6 Stellungnahme

Herr Prof. Vogl äußert sich in seiner Stellungnahme wie folgt:

„Derzeit werden von uns folgende Indikationskriterien für die Durchführung der LITT beantragt:

1. Anzahl der Metastasen ≤ 5 Läsionen
2. Lebermetastasen ≤ 5 cm (bei größeren Lebermetastasen vorausgehende Chemotherapie zum Downsizen)
3. Ausschluss einer weiteren klinisch relevanten Organmanifestierung, z.B. nicht behandelbare Lungenmetastasen oder Knochenmetastasen“

Nähere Erläuterungen werden von Prof. Vogl nicht gegeben, auf Publikationen wird verwiesen.

8.1.7 Fazit zur Indikation Lebertumoren und Lebermetastasen

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

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

LITT bei Lebertumoren und Lebermetastasen

Durch die aktuelle Recherche konnten zusätzlich zu den Ergebnissen der HTA-Berichte von KBV/BÄK aus dem Jahr 2002 und des Kompetenzzentrums Onkologie aus dem Jahr 2003 keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

Die vom BMBF geförderte Studie zur Nutzenbewertung der LITT im Vergleich zur Standardtherapie bei Lebermetastasen mit der geplanten Laufzeit bis 2007 wurde ohne Ergebnis eingestellt. Die recherchierten neueren Publikationen sind methodisch und inhaltlich unzureichend.

Derzeit ist der Stellenwert der LITT bei Lebertumoren und -metastasen im Vergleich zu Standardtherapien der chirurgischen Resektion sowie zur Chemotherapie und ggf. deren Kombinationen, weiterhin unklar.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen oder palliativen Nutzens einer LITT-Anwendung bei Lebertumoren und -metastasen, sodass die LITT auch bei dieser Indikation, die zahlenmäßig die weitaus größte Gruppe der bisherigen Erprobungen darstellt, weiterhin als experimentelles Verfahren angesehen werden muss.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer LITT-Behandlung bei Lebertumoren und -metastasen 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 Mammakarzinom

8.2.1 Kommentierte Literaturliste zur Indikation Mammakarzinom

Altundag K, Altundag O, Morandi P, Gunduz M, Mack MG, Straub R, Eichler K, Söllner O, Lehnert T, Vogl TJ.

Hormone receptor status in patients with breast cancer and liver metastases treated with laser-induced interstitial thermotherapy [4] (multiple letters). *Radiology* 2005; 235 (1): 339-40.

Kommentar: hier keine eigene Auswertung (Diskussion zu Mack MG et al., *Radiology* 2004; 233 (2): 400-9)

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).

Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Practice Guideline Report #1-10. Hamilton: PEBC 2003, Zugriff am 18 07 2005

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

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

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Stand 2004. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-045.htm>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Dowlatshahi K, Francescatti DS, Bloom KJ.

Laser therapy for small breast cancers. *Am J Surg* 2002; 184 (4): 359-63.

Kommentar: Grundlagenforschung, LITT keine eigenständige Intervention, sondern Ergebnis der LITT am konventionellen Operationspräparat im Sinne einer Phase-I Studie, keine weitere Auswertung

Dowlatshahi K, Fan M, Gould VE, Bloom KJ, Ali A.

Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: work-in-progress report. *Arch Surg* 2000; 135 (11): 1345-52.

Kommentar: Grundlagenforschung, LITT keine eigenständige Intervention, sondern Ergebnis der LITT am konventionellen Operationspräparat im Sinne einer Phase-I-Studie, keine weitere Auswertung

HTA Unit Ministry of Health Malaysia (HTA-DoH MY).

Management of Breast Cancer. Malaysia: Ministry of Health 2002, Zugriff am 18 07 2005

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Huston TL, Simmons RM.

Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. Am J Surg 2005; 189 (6): 694-701.

Kommentar: Übersichtsarbeit ohne Report klinisch relevanter Daten, keine weitere Auswertung

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ (Eds).

Breast cancer treatment. Seventh edition, September 2004. Bloomington, MN: ICSI. 2004, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).

Mammakarzinom. 3. Auflage 2003. Tübingen: ITZ. 2003, Zugriff am 14.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002

Kommentar: s. Auswertung

Mack MG, Straub R, Eichler K, Sollner O, Lehnert T, Vogl TJ.

Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. Radiology 2004; 233 (2): 400-9.

Kommentar: s. Auswertung im Kapitel Lebertumore und –metastasen

National Cancer Institute (NCI).

Breast Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 06/22/2005. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Health and Medical Research Council (NHMRC).

Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. Canberra: NHMRC. 2003, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Health and Medical Research Council (NHMRC).

Clinical Practice Guidelines For The Management Of Early Breast Cancer. Canberra: NHMRC. 2001, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Health and Medical Research Council (NHMRC).

Clinical Practice Guidelines for the Management of Advanced Breast Cancer. Canberra: NHMRC. 2001, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. London: NICE. 2004, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Institute of Clinical Excellence.

Interstitial laser therapy for breast cancer. London: NICE. 2004, Zugriff am 13.05.2005.

Kommentar: s. Auswertung in Kapitel 8.2.4

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: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Sabel MS, Edge SB.

In-situ ablation of breast cancer. Breast Disease 2001; 12: 131-40.

Kommentar: Übersichtsarbeit ohne Report klinisch relevanter Daten

Singletary SE. Minimally invasive ablation techniques in breast cancer treatment. Ann Surg Oncol 2002; 9 (4): 319-20.

Kommentar: andere Methode als im Beratungsauftrag, keine weitere Auswertung

Sommer H, Helmberger T, Lindner H, Löhe F, Rau H, Richter-Turtur M, von Rottkay P, Schaffer P, Schramm A, Würschmidt F, Wuttge-Hannig A.

Palliative Strahlentherapie und/oder Operationen im metastasierten Stadium. In: **Tumorzentrum München (Eds).** Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt. 2003, S. 213-6.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Bericht über klinisch relevante Endpunkte, keine weitere Auswertung

Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, Engelmann K, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Zangos S.

Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology* 2003; 229 (2): 457-64.

Kommentar: s. Auswertung im Kapitel Lebertumore und –metastasen

**Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (Eds.),
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ).**

Leitlinien-Clearingbericht "Mammakarzinom". [Guideline Clearingreport Breast Cancer 2003]. *ÄZQ Schriftenreihe Band 16*. 2003. Köln: ÄZQ 2003, Zugriff am 18 07 2005

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

8.2.2 HTA-Berichte

Eine ausführliche Auswertung des HTA-Berichtes mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Der HTA-Bericht kommt für die Indikation Mammakarzinom zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002

- LITT im experimentellen Stadium
- Kurativ / Palliativ: Wissenschaftlich belegte, operative Standardverfahren verfügbar
- Palliativ: Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der LITT gegenüber einer Tumorexcision ist bisher nicht belegt

8.2.3 systematische Reviews

Systematische Reviews zur Anwendung der LITT bei dieser Indikation konnten nicht identifiziert werden.

8.2.4 Leitlinien

In der indikationsbezogenen Recherche wurden folgende Leitlinien identifiziert und ausgewertet:

Tabelle 7 Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Mammakarzinom

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI). Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Practice Guideline Report #1-10. Hamilton: PEBC.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

2003	
Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Stand 2004.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
HTA Unit Ministry of Health Malaysia (HTA-DoH MY). Management of Breast Cancer. Malaysia: Ministry of Health 2002	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ (Eds). Breast cancer treatment. Seventh edition, September 2004.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ). Mammakarzinom. 3. Auflage 2003. Tübingen: ITZ. 2003	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
National Cancer Institute (NCI). Breast Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 06/22/2005.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. Canberra: NHMRC. 2003	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical Practice Guidelines For The Management Of Early Breast Cancer. Canberra: NHMRC. 2001,	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical Practice Guidelines for the Management of Advanced Breast Cancer. Canberra: NHMRC. 2001	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
National Institute for Clinical Excellence (NICE). Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. London: NICE. 2004	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
National Institute of Clinical Excellence. Interstitial laser therapy for breast cancer. London: NICE. 2004	Die Leitlinie sieht keine adäquate Evidenz für einen Routineeinsatz und fordert die Beschränkung der LITT auf klinische Studien.
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.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird

<p>Tumorzentrum München (TZM). Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: TZM. 2003 hieraus: Sommer H, Helmberger T, Lindner H, Löhe F, Rau H, Richter-Turtur M, von Rottkay P, Schaffer P, Schramm A, Würschmidt F, Wuttge-Hannig A. Palliative Strahlentherapie und/oder Operationen im metastasierten Stadium. In: Tumorzentrum München (Eds). Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt. 2003, S. 213-6.</p>	<p>es handelt sich um eine aus mehreren Kapiteln zusammengesetzte Leitlinie. Ausgewertet wurde nach Durchsicht nur das hier als relevant identifizierte Kapitel: Kommentar: Übersichtsartikel ohne Bericht über klinisch relevante Endpunkte</p>
<p>Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (Eds.), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Mammakarzinom". [Guideline Clearingreport Breast Cancer 2003]. ÄZQ Schriftenreihe Band 16. 2003. Köln: ÄZQ. 2003</p>	<p>Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird.</p>
<p>Fazit: 14 Leitlinien ausgewertet, keine Empfehlungen für die LITT</p>	

8.2.5 Primärliteratur

Unter Berücksichtigung der in Kapitel 5.1 beschriebenen Auswahlkriterien konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden.

8.2.6 Stellungnahme

Stellungnahmen zu dieser Indikation liegen nicht vor.

8.2.7 Fazit zur Indikation Mammakarzinom

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

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

LITT bei Mammakarzinom

Durch die aktuelle Recherche konnten zusätzlich zum Ergebnis des HTA-Berichts der KBV/BÄK aus dem Jahr 2002 keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

Derzeit ist der Stellenwert der LITT beim Mammakarzinom im Vergleich zu Standardtherapien, wie Operation, Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie weiterhin unklar.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen oder palliativen Nutzens einer LITT-Anwendung beim Mammakarzinom, sodass die LITT bei dieser Indikation weiterhin als experimentelles Verfahren angesehen werden muss.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer LITT-Behandlung beim Mammakarzinom (und dessen lokaler Rezidive) 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 Kopf-Hals-Tumore

8.3.1 Kommentierte Literaturliste zur Indikation Kopf-Hals-Tumore

Barr H.

Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus and early cancer.
Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2004; 1 (3): 195-201.

Kommentar: anderes Verfahren, andere Anwendungsindikation, keine weitere Auswertung

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).

Accelerated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. (2000). online update 2002. Hamilton: PEBC. 2002, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP, Thephamongkhon K, Browman G, Hodson I, Oliver T, Zuraw L, Members of Head and Neck Cancer Disease Site Group.

Chemotherapy with Radiotherapy for Nasopharyngeal Cancer. Evidence-based Series #5-7. Hamilton: PEBC. 2004, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).

Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer (Excluding Nasopharynx). Practice Guideline #5-6a. Hamilton: PEBC. 2000, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).

Hyperfractionated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 2000. online update 2003. Hamilton: PEBC. 2003, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Management of head and neck cancers. Eff Health Care 2004; 8 (5): 1-12.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Dellian M, Schaffer M.

Neue Therapieverfahren. Laserchirurgie, interstitielle Thermotherapie, photodynamische Therapie (PDT), PDT kombiniert mit Strahlentherapie, antivaskuläre Therapie. In: Tumorzentrum München (Eds). Manual Kopf-Hals-Malignome. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag. 3. Auflage 2003, S. 60-3.

Kommentar: Hintergrundinformation (kein eigenes Datenmaterial), keine weitere Auswertung

Hoffmann J, Westendorff C, Troitzsch D, Ernemann U, Reinert S.

Bilddatengestuetzte Navigation zur Steuerung der interstitiellen Lasertherapie von vaskulaeren Malformationen im Kopf- und Halsbereich. [Image-guided navigation for the control interstitial laser therapy of vascular malformations in the head and neck region]. Biomed Tech (Berl) 2004; 49 (7-8): 199-201.

Kommentar: Grundlagenforschung ohne konkrete Darstellung von Daten zu klinisch relevanten Endpunkten, keine weitere Auswertung

Ingrams DR, Evans PR.

Strategies for the management of recurrent head and neck squamous cell carcinoma. Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery 2001; 9 (2): 109-13.

Kommentar: narrativer Review, in dem zwei Publikationen zur LITT erwähnt werden (nur eine der Originalpublikationen von Paiva wird ausgewertet, die andere ist eine tierexperimentelle Arbeit)

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).

Pharynx- und Larynxtumoren. 1. Auflage 2003. Tübingen: ITZ. 2003, Zugriff am 14.07.2005.

Kommentar: Zielverfahren nicht erwähnt (Erwähnung der Laserchirurgie, jedoch nicht der interstitiellen Lasertherapie), keine weitere Auswertung

Journée-de Korver HG, Midena E, Singh AD.

Infrared thermotherapy: From laboratory to clinic. Ophthalmology Clinics of North America 2005; 18 (1): 99-110.

Kommentar: andere, nicht beratungsrelevante Indikation, keine weitere Auswertung

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002

Kommentar: s. Auswertung

Midena E, Pilotto E, De B, V, Zaltron S, Doro D, Segato T, Piermarocchi S.

Choroidal Vascular Changes after Transpupillary Thermotherapy for Choroidal Melanoma. Ophthalmology 2003; 110 (11): 2216-22.

Kommentar: andere, nicht beratungsrelevante Indikation, keine weitere Auswertung

National Cancer Institute (NCI). Esophageal Cancer (PDQ®):

Treatment. Health Professional Version. Last modified: 04/13/2005.

<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: Zielverfahren nicht erwähnt (Erwähnung der endoskopischen Laserchirurgie auch mit PDT, jedoch nicht der insterstitiellen Lasertherapie), keine weitere Auswertung

National Cancer Institute (NCI). Hypopharyngeal Cancer (PDQ®):

Treatment. Health Professional Version. Last modified: 08/03/2004.

<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/hypopharyngeal/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Cancer Institute (NCI). Laryngeal Cancer (PDQ®):

Treatment. Health Professional Version. Last modified: 02/01/2005.

<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/laryngeal/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: Zielverfahren nicht erwähnt (Erwähnung der Laserchirurgie, jedoch nicht der insterstitiellen Lasertherapie), keine weitere Auswertung

National Cancer Institute (NCI). Lip and Oral Cavity Cancer (PDQ®):

Treatment. Health Professional Version. Last modified: 06/17/2005.

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/lip-and-oral-cavity/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Cancer Institute (NCI). Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary (PDQ®):

Treatment. Health Professional Version. Last modified: 08/15/2003. <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/metastatic-squamous-neck/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Cancer Institute (NCI). Oropharyngeal Cancer (PDQ®):

Treatment. Health Professional Version. Last modified: 05/17/2005.

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/oropharyngeal/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Cancer Institute (NCI). Paranasal Sinus and Nasal Cavity Cancer (PDQ®):

Treatment. Health Professional Version. Last modified: 05/20/2005.

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/paranasalsinus/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Cancer Institute (NCI). Salivary Gland Cancer (PDQ®):

Treatment. Health Professional Version. Last modified: 12/22/2003.

<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/salivarygland/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Improving outcomes in head and neck cancers - The Manual. 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Improving outcomes in head and neck cancers - The research evidence. Draft Spring 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am 28.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Improving outcomes in head and neck cancers - The Manual. NICE Website Consultation Version. Draft 6, Spring 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am 28.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Improving outcomes in head and neck cancers - The Manual. Draft 5, January 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am 28.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Ondráček O, Uncovská E.

Visual acuity results after management of retinoblastoma in children. Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae 2003; 76 (2): 103-10.

Kommentar: andere, nicht beratungsrelevante Indikation, keine weitere Auswertung

Paiva MB, Saxton RE, Blackwell KE, Buechler P, Cohen A, Liu CD, Calcaterra TC, Ward PH, Castro DJ.

Combined cisplatinium and laser thermal therapy for palliation of recurrent head and neck tumors. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* 2000; 6 (3): 133-40.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Calcaterra TC, Ward PH, Soudant J, Castro DJ.

Palliative laser therapy for recurrent head and neck cancer: a Phase II clinical study. *Laryngoscope* 1998; 108 (9): 1277-83.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Pacella CM.

Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pract* 2004; 10 (3): 276-83.

Kommentar: andere, nicht beratungsrelevante Indikation, keine weitere Auswertung

Sampliner RE.

Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: Current status. *Gastrointest Endosc* 2004; 59 (1): 66-9.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Darstellung klinisch relevanter Daten, keine weitere Auswertung

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Head and neck cancer. (In development). Edinburgh: SIGN. 2006, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine Auswertung, da noch nicht publiziert (erscheint erst 2006)

Spechler SJ.

Dysplasia in Barrett's esophagus: Limitations of current management strategies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (4): 927-35.

Kommentar: andere, nicht beratungsrelevante Indikation, keine weitere Auswertung

Tanaka H, Hashimoto K, Yamada I, Masumoto K, Ohsawa T, Murai M, Hirano T.

Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers. *Cancer* 2001; 91 (9): 1791-6.

Kommentar: andere, nicht beratungsrelevante Indikation, keine weitere Auswertung

Urosevic P, Kiroff GK.

Ablation of Barrett's epithelium: The promise and the problems. *Dis Esophagus* 2002; 15 (1): 30-8.

Kommentar: narrativer Review zu einer nicht beratungsrelevanten Indikation, keine weitere Auswertung

8.3.2 HTA-Berichte

Eine ausführliche Auswertung des HTA-Berichtes mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Der HTA-Bericht kommt bei der Indikation Kopf-Hals-Tumore zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002

- LITT im experimentellen Stadium
- Kurativ: Keine Studien, keine vergleichenden Untersuchungen mit der Standardtherapie
- Palliativ: Potentiell bei unbeherrschbaren Schmerzen oder obstruktiven Prozessen; Vergleich mit palliativen Standardverfahren erforderlich

8.3.3 systematische Reviews

Systematische Reviews zur Anwendung der LITT bei dieser Indikation konnten nicht identifiziert werden.

8.3.4 Leitlinien

In der indikationsbezogenen Recherche wurden folgende Leitlinien identifiziert und ausgewertet:

Tabelle 8 Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Kopf- und Halstumoren

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI). Accelerated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. (2000). online update 2002. Hamilton	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird
Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP, Thephamongkhol K, Browman G, Hodson I, Oliver T, Zuraw L, Members of Head and Neck Cancer Disease Site Group. Chemotherapy with Radiotherapy for Nasopharyngeal Cancer. Evidence-based Series #5-7. Hamilton: PEBC. 2004	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI). Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer (Excluding Nasopharynx). Practice Guideline #5-6a. Hamilton: PEBC. 2000,	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI). Hyperfractionated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.

Neck. 2000. online update 2003. Hamilton: PEBC. 2003	
Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Management of head and neck cancers. Eff Health Care 2004; 8 (5): 1-12.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Dellian M, Schaffer M. Neue Therapieverfahren. Laserchirurgie, interstitielle Thermotherapie, photodynamische Therapie (PDT), PDT kombiniert mit Strahlentherapie, antivaskuläre Therapie. In: Tumorzentrum München (Eds). Manual Kopf-Hals-Malignome. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag. 3. Auflage 2003, S. 60-3	Hintergrundinformation (kein eigenes Datenmaterial)
Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ). Pharynx- und Larynx-tumoren. 1. Auflage 2003. Tübingen: ITZ. 2003, Zugriff am 14.07.2005	Zielverfahren nicht erwähnt (Erwähnung der Laserchirurgie, jedoch nicht der interstitiellen Lasertherapie)
National Cancer Institute (NCI) . Esophageal Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 04/13/2005.	Zielverfahren nicht erwähnt (Erwähnung der endoskopischen Laserchirurgie auch mit PDT, jedoch nicht der interstitiellen Lasertherapie)
National Cancer Institute (NCI) . Hypopharyngeal Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 08/03/2004.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Cancer Institute (NCI) . Laryngeal Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 02/01/2005.	Zielverfahren nicht erwähnt (Erwähnung der Laserchirurgie, jedoch nicht der interstitiellen Lasertherapie)
National Cancer Institute (NCI) . Lip and Oral Cavity Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 06/17/2005.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Cancer Institute (NCI) . Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 08/15/2003.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Cancer Institute (NCI) . Oropharyngeal Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 05/17/2005.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Cancer Institute (NCI). Paranasal Sinus and Nasal Cavity Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 05/20/2005.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Cancer Institute (NCI). Salivary Gland Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 12/22/2003.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Improving outcomes in head and neck cancers - The Manual. 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am 18.07.2005	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Institute for Clinical Excellence (NICE). Improving outcomes in head and neck cancers - The research evidence. Draft Spring 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am 28.07.2005	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Institute for Clinical Excellence (NICE). Improving outcomes in head and neck cancers - The Manual. NICE Website Consultation Version. Draft 6, Spring 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am 28.07.2005	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Institute for Clinical Excellence (NICE). Improving outcomes in head and neck cancers - The Manual. Draft 5, January 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am 28.07.2005	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Head and neck cancer. (In development). Edinburgh: SIGN. 2006, Zugriff am 18.07.2005	Keine Auswertung, da noch nicht publiziert (erscheint erst 2006)
Fazit: 19 Leitlinien ausgewertet, keine Empfehlungen für die LITT	

8.3.5 Primärliteratur

Die - gemäß den in Kapitel 5.1 genannten Kriterien - relevanten Fundstellen ergaben in der Auswertung die folgenden Ergebnisse:

Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Calcaterra TC, Ward PH, Soudant J, Castro DJ.

Palliative laser therapy for recurrent head and neck cancer: a Phase II clinical study. Laryngoscope 1998; 108 (9): 1277-83.

Eine standardisierte Kurzauswertung findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle und mangels Erhebung relevanter Endpunkte zur Palliation kein Wirksamkeitsnachweis.

Paiva MB, Saxton RE, Blackwell KE, Buechler P, Cohen A, Liu CD, Calcaterra TC, Ward PH, Castro DJ.

Combined cisplatinium and laser thermal therapy for palliation of recurrent head and neck tumors. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy 2000; 6 (3): 133-40

Eine standardisierte Kurzauswertung findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Diese Pilotstudie gibt Hinweise auf die palliative Effektivität einer Kombination von LITT und Chemotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Randomisierte klinische Studien mit größerer Pa-

tientenzahl werden als zur Validierung dieser wenig invasiven Therapieoption notwendig angesehen.

8.3.6 Stellungnahme

Stellungnahmen zu dieser Indikation liegen nicht vor.

8.3.7 Fazit zur Indikation Kopf-Hals-Tumore

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

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

LITT bei Kopf-Hals-Tumoren

Die Auswertung der Literatur seit 2000 gibt keine neuen Erkenntnisse im Vergleich zum Stand der Aussagen im HTA-Bericht von BÄK/KBV von 2002.

Auch unter Berücksichtigung der neueren Literatur stellt die LITT bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren nach wie vor ein experimentelles Verfahren dar.

Ein valider Nutznachweis mit dem patientenrelevanten Outcome „Verlängerung der Überlebenszeit“ wurde bisher nicht geführt.

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 patientenrelevanten Nutzen zu belegen.

8.4 Hirntumore

8.4.1 Kommentierte Literaturliste zur Indikation Hirntumore

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).

Management of Brain Metastases: Role of Radiotherapy Alone or in Combination with Other Treatment Modalities PG #13-4. Hamilton: PEBC. 2004, Zugriff am 18.07.2005

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).

Treatment of Single Brain Metastases PG #9-1. Hamilton: PEBC. 2004, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft.

Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-099.htm>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft.

Diagnostik und Therapie zerebraler Metastasen. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-047.htm>, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).

Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 4. Auflage 2003. Tübingen: ITZ. 2003, Zugriff am 14.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002

Kommentar: s. Auswertung

National Cancer Institute (NCI).

Adult Brain Tumors (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 03/24/2005. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird

National Institute for Clinical Excellence.

Tumours of the brain and central nervous system (in development). London: NICE. 2006, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: noch nicht publiziert, daher keine Auswertung (wird erst 2006 publiziert)

Peller M, Muacevic A, Reinl H, Sroka R, Abdel-Rahman S, Issels R, Reiser MF.

MRT-gestützte Thermometrie in der regionalen Tiefenhyperthermie und interstitiellen Laserthermotherapie. [MRI-assisted thermometry for regional hyperthermia and interstitial laser thermotherapy]. Radiologe 2004; 44 (4): 310-9.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da weniger als 5 Fälle berichtet (hier: Beschreibung eines Falles)

Tumorzentrum München (TZM).

Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: TZM. 2004, Zugriff am 14.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird

Vitzthum HE, Winkler D, Strauss G, Lindner D, Krupp W, Schneider JP, Schober R, Meixensberger J.

NEUROGATE®: A new MR-compatible device for realizing minimally invasive treatment of intracerebral tumors. Comput Aided Surg 2004; 9 (1-2): 45-50.

Kommentar: Beschreibung einer neuen Methode zur Optimierung minimal invasiver Therapieansätze, keine patientenrelevanten Endpunkte, keine weitere Auswertung

8.4.2 HTA-Berichte

Eine ausführliche Auswertung des HTA-Berichtes mit Datenextraktionsbogen findet sich im Anhang.

Der HTA-Bericht kommt zusammenfassend für die Indikation Hirntumore zu folgendem Ergebnis:

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002

- LITT im experimentellen Stadium
- Bisherige Erprobung nur an kleinen Patientenzahlen

- Risiken nicht abschätzbar
- Hirntumoren: 1998 letzte Veröffentlichung

8.4.3 systematische Reviews

Systematische Reviews zur Anwendung der LITT bei dieser Indikation konnten nicht identifiziert werden.

8.4.4 Leitlinien

In der indikationsbezogenen Recherche wurden folgende Leitlinien identifiziert und ausgewertet:

Tabelle 9 Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Hirntumore

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI). Management of Brain Metastases: Role of Radiotherapy Alone or in Combination with Other Treatment Modalities	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI). Treatment of Single Brain Metastases	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft. Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft. Diagnostik und Therapie zerebraler Metastasen.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ). Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 4. Auflage 2003.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Cancer Institute (NCI) . Adult Brain Tumors (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 03/24/2005	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Institute for Clinical Excellence. Tumours of the brain and central nervous system (in development).	noch nicht publiziert, daher keine Auswertung (wird erst 2006 publiziert)
Tumorzentrum München (TzM). Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: TzM. 2004	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Fazit: 7 Leitlinien ausgewertet, keine Empfehlungen für die LITT	

8.4.5 Primärliteratur

Unter Berücksichtigung der in Kapitel 5.1 beschriebenen Auswahlkriterien konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden.

8.4.6 Stellungnahme

Stellungnahmen zu dieser Indikation liegen nicht vor.

8.4.7 Fazit zur Indikation Hirntumore

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

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

Fazit – LITT bei Hirntumoren

Durch die aktuelle Recherche konnten zusätzlich zum Ergebnis des HTA-Berichts der KBV/BÄK aus dem Jahr 2002 keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

Der Stellenwert der LITT bei Hirntumoren ist derzeit im Vergleich zur Standardtherapie, die chirurgisches Vorgehen, externe Strahlen- und Chemotherapie umfasst, weiterhin unklar.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen oder palliativen Nutzens einer LITT-Anwendung bei Hirntumoren, sodass die LITT bei dieser Indikation weiterhin als experimentelles Verfahren angesehen werden muss.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer LITT-Behandlung bei Hirntumoren 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 Lungentumore

8.5.1 Kommentierte Literaturliste zur Indikation Lungentumore

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).

Unresected Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Practice Guideline Report #7-3. Hamilton: PEBC. 2003, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS.

Lung cancer. Special treatment issues. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 244S-58S.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Stand 2004. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/032-006.htm>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

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 2004. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/032-007.htm>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Hosten N, Stier A, Weigel C, Kirsch M, Puls R, Nerger U, Jahn D, Stroszczyński C, Heidecke CD, Speck U.

Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) von Lungenmetastasen: Beschreibung eines miniaturisierten Applikators, Optimierung und erste Patientenbehandlungen. [Laser-induced thermotherapy (LITT) of lung metastases: description of a miniaturized applicator, optimization, and initial treatment of patients]. Rofo 2003; 175 (3): 393-400.

Kommentar: technische Beschreibung des Verfahrens ohne patientenrelevante Endpunkte, keine weitere Auswertung

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ).

Bronchialkarzinom. 2. Auflage 1999, bestätigt 2001. Tübingen: ITZ. 1999, Zugriff am 14.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

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: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM.

Treatment of early stage non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 176S-80S.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Cancer Institute (NCI).

Non-Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 06/21/2005. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Cancer Institute (NCI).

Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 05/17/2005. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Health and Medical Research Council (NHMRC).

Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer (CP 97). Canberra: NHMRC. 2004, Zugriff am 18.07.2005

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Lung cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer. London: NICE. 2005, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR.

American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004; 22 (2): 330-53.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Robinson LA, Wagner H, Jr., Ruckdeschel JC.

Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 202S-20S

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Scott WJ, Howington J, Movsas B.

Treatment of stage II non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 188S-201S

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Management of Patients with Lung Cancer. Edinburgh: SIGN. 2005, Zugriff am 18.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Simon GR, Wagner H.

Small cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 259S-71S.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, Puls R, Hosten N, Speck U, Ricke J, Oettle H, Hohenberger P, Felix R.

Aktueller Stand und Entwicklungen der Laserablation in der Tumorthherapie. [Current concepts and recent developments of laser ablation in tumor therapy]. Radiologe 2004; 44 (4): 320-9.

Kommentar: Übersichtsartikel ohne Darstellung klinisch relevanter Daten, keine weitere Auswertung

Tumorzentrum München (TZM).

Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: TZM. 2003, Zugriff am 14.07.2005.

Kommentar: keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT nicht erwähnt wird

Vogl TJ, Fieguth HG, Eichler K, Straub R, Lehnert T, Zangos S, Mack M.

Laserinduzierte Thermoablation von Lungenmetastasen und primären Lungentumoren. [Laser-induced thermotherapy of lung metastases and primary lung tumors]. Radiologe 2004; 44 (7): 693-9.

Kommentar: s. Auswertung

Vogl TJ, Straub R, Lehnert T, Eichler K, Luder-Luhr T, Peters J, Zangos S, Sollner O, Mack M.

Perkutane Thermoablation von Lungenmetastasen - Erfahrungen mit dem Einsatz der LITT, der Radiofrequenzablation (RFA) und Literaturreuebersicht. [Percutaneous thermoablation of pulmonary metastases. Experience with the application of laser-induced thermotherapy (LITT) and radiofrequency ablation (RFA), and a literature review]. Rofo 2004; 176 (11): 1658-66.

Kommentar: s. Auswertung

Wiedemann GJ.

Ist die laserinduzierte Thermoablation (LITT) bei Tumorerkrankungen angezeigt? [Is laser-induced thermotherapy (LITT) necessary in cancer?]. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127 (6): 286.

Kommentar: Kommentar zur LITT (dem Verfahren wird derzeit der Wirksamkeitsnachweis abgesprochen), keine weitere Auswertung

8.5.2 HTA-Berichte

HTA-Berichte zur Anwendung bei Lungentumoren konnten nicht identifiziert werden.

8.5.3 systematische Reviews

Systematische Reviews zur Anwendung der LITT bei dieser Indikation konnten nicht identifiziert werden.

8.5.4 Leitlinien

In der indikationsbezogenen Recherche wurden folgende Leitlinien identifiziert und ausgewertet:

Tabelle 10 Übersicht der im Beratungsverlauf identifizierten und ausgewerteten Leitlinien zur Indikation Lungentumore

Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI). Unresected Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Practice Guideline Report #7-3. Hamilton: PEBC. 2003	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. Lung cancer. Special treatment issues. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 244S-58S	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.

Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Stand 2004.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
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 2004.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ). Bronchialkarzinom. 2. Auflage 1999, bestätigt 2001. Tübingen: ITZ. 1999	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
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.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 176S-80S.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Cancer Institute (NCI) . Non-Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 06/21/2005.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Cancer Institute (NCI) . Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 05/17/2005.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer (CP 97). Canberra: NHMRC. 2004	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
National Institute for Clinical Excellence (NICE). Lung cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer. London: NICE. 2005	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004; 22 (2): 330-53.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Robinson LA, Wagner H, Jr., Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 202S-20S.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.

Scott WJ, Howington J, Movsas B . Treatment of stage II non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 188S-201S.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Patients with Lung Cancer. Edinburgh: SIGN. 2005	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 259S-71S.	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Tumorzentrum München (TZM). Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: TZM. 2003	Keine weitere Auswertung, da die Behandlungsmethode LITT in der Leitlinie nicht erwähnt wird.
Fazit: 17 Leitlinien ausgewertet, keine Empfehlungen für die LITT	

8.5.5 Primärliteratur

Die - gemäß den in Kapitel 5.1 genannten Kriterien - relevanten Fundstellen ergaben in der Auswertung die folgenden Ergebnisse:

Vogl TJ, Fieguth HG, Eichler K, Straub R, Lehnert T, Zangos S, Mack M.

Laserinduzierte Thermoablation von Lungenmetastasen und primären Lungentumoren. [Laser-induced thermotherapy of lung metastases and primary lung tumors]. Radiologe 2004; 44 (7): 693-9.

Eine standardisierte Kurzauswertung findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Das thermoablative Verfahren der LITT weist vielversprechende Ansätze zur lokalen Tumordestruktion primärer wie sekundärer Lungenmalignome auf; der exakte klinische Stellenwert muss jedoch noch definiert werden.

Komplikationen sind potentiell gravierend und bedürfen sorgfältiger Evaluation.

Vogl TJ, Straub R, Lehnert T, Eichler K, Luder-Luhr T, Peters J, Zangos S, Sollner O, Mack M.

Perkutane Thermoablation von Lungenmetastasen - Erfahrungen mit dem Einsatz der LITT, der Radiofrequenzablation (RFA) und Literaturuebersicht. [Percutaneous thermoablation of pulmonary metastases. Experience with the application of laser-induced thermotherapy (LITT) and radiofrequency ablation (RFA), and a literature review]. Rofo 2004; 176 (11): 1658-66.

Eine standardisierte Kurzauswertung findet sich im Anhang.

Fazit der Auswertung: Diese Studie berichtet ein nahezu identisches Kollektiv wie die Arbeit aus Radiologe 2004 (hier vier Patienten mehr, also

34 Patienten). Es werden jedoch nur sehr lückenhafte Angaben zu Komplikationen und Ergebnissen der LITT gemacht. Damit geht die Information nicht über die Arbeit aus Radiologe 2004 hinaus.

8.5.6 Stellungnahme

Herr Prof. Vogl. äußert sich in seiner Stellungnahme wie folgt:

„Für die LITT von Lungenmetastasen werden folgende Indikationskriterien beantragt:

1. Anzahl der Metastasen \leq 3 pro Seite
2. Größe \leq 3 cm
3. Ausschluss einer extrapulmonalen, klinisch relevanten Metastasierung“

Nähere Erläuterungen werden von Prof. Vogl nicht gegeben, auf Publikationen wird verwiesen.

8.5.7 Fazit zur Indikation Lungentumore

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

Der Ausschuss kommt zu folgendem Fazit.

Fazit – LITT bei Lungentumoren

Durch die aktuelle Recherche konnten zusätzlich zum Ergebnis des HTA-Berichts der KBV/BÄK aus dem Jahr 2002 keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

Bei Lungentumoren ist der Stellenwert der LITT im Vergleich zur Standardtherapie der Primärtumoren nicht geklärt.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen oder palliativen Nutzens einer LITT-Anwendung bei Lungentumoren, sodass die LITT bei dieser Indikation als experimentelles Verfahren angesehen werden muss.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer LITT-Behandlung bei Lungentumoren 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.

9. Sicherheit der Methode und unerwünschte Effekte

9.1 Ergebnisse aus den HTA-Berichten von BÄK/KBV und MDS

Kompetenzzentrum Onkologie, MDK Nordrhein

Grundsatzgutachten LITT, nicht publiziert, jedoch auf Anfrage erhältlich, 05.02.2003 (der Bericht beschäftigt sich ausschließlich mit der LITT bei Lebertumoren oder Lebermetastasen)

Zitat aus dem Gutachten, Seite 24 und 25:

„Die Kontraindikationen entsprechen denen, die allgemein für einen vergleichbaren operativen Eingriff an der Leber hinsichtlich Gerinnung, Aszites etc. akzeptiert sind. Die hauptsächlichen Risiken bilden Blutungen, Perforation von Hohlorganen und Infektionen. ...

... Schwere Komplikationen (zitiert wird die Arbeit von Vogl, Radiology 2002) waren definiert als Notwendigkeit der Hospitalisation, ungeplante Steigerung der Versorgungsintensität, verlängerte Hospitalisation > 48h, Fortdauern unerwünschter Erscheinungen und schließlich Tod. Folgende schwere Komplikationen traten auf:

- 3 (0,1%) Todesfälle innerhalb 30 Tagen nach LITT
- 16 (0,8%) Pleuraerguss mit der Notwendigkeit der Entlastung
- 15 (0,7%) Leberabszesse mit der Notwendigkeit der Drainage (signifikant häufiger [12%] nach Whipple-OP bei Pankreaskarzinom)
- 4 (0,2%) Gallengangsverletzungen
- 3 (0,1%) Segmentinfarkte
- 1 (0,05%) transfusionsbedürftige abdominelle Blutung.

Komplikationen wurden als leicht eingestuft, wenn sie folgenlos blieben und keine Therapie erforderten, jedoch eine Beobachtung über Nacht im Krankenhaus erforderten. Die Zahlen waren folgende:

- 710 (33,3%) Fieber > 38,5°C nach dem Eingriff
- 155 (7,3%) Pleuraerguss mit ohne Notwendigkeit der Entlastung
- 69 (3,2%) Subkapsuläre Hämatome
- 24 (1,1%) Subkutane Hämatome
- 7 (0,3%) Pneumothoraces
- 2 (0,1%) Blutungen (1 intrahepatisch, 1 abdominell)

Weiters traten an Komplikationen auf, wohl ohne den obigen Definitionen zu entsprechen:

- 1215 (57%) Schmerzen
- 448 (21%) Übelkeit
- 75 (3,5%) Luftnot
- 24 (1,1%) Biliome
- 4 (0,2%) Hautinfektionen an der Punktionsstelle

Dabei bestand kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen ambulanter Versorgung und dem Auftreten von Pleuraergüssen oder subkapsulären Hämatomen.

Seit der ambulanten Durchführung werden die Patienten in einem Hotel untergebracht und müssen selbst eine Begleitperson stellen, für die eine ebenfalls eine Kostenübernahme beantragt wird. Angesichts der erwähnten Komplikationsraten u.a. an Schmerzen, Übelkeit und Fieber stellt sich hier durchaus die Frage, ob dieses Vorgehen gerechtfertigt ist. Die Tatsache, dass es unter LITT bisher zu drei Todesfällen gekommen ist, die von den Anbietern als therapieassoziiert eingestuft werden, ist hier als Begründung nicht ausreichend. Tatsächlich sind 42 schwere Komplikationen aufgetreten, dies entspricht einer Rate von 4,7%, die Rate an leichten Komplikationen ist wesentlich höher. Wenn für die Versorgung und damit letztlich für die Sicherheit des Patienten im Hotel eine Begleitperson erforderlich ist, ist die damit Frage nach der resultierenden Qualifikation der offenbar notwendigen Überwachungsperson kritisch zu diskutieren. ...“

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002
Zitat aus dem HTA-Bericht, Seite 21:

„In der Literatur wird angegeben, dass die Patienten mindestens 6 Stunden nach der LITT von Lebertumoren oder -metastasen Bettruhe in einem Überwachungsbereich einhalten müssen und dass nach 24 bis 48 Stunden eine Kontroll-MRT erfolgen soll, die einerseits eine Beurteilung des Erfolgs der Therapie ermöglicht, andererseits aber auch Hinweise auf potentielle Spät komplikationen erbringt.

„Nach Abschluss der Laserbehandlung muss die Patientin für 6 h in einem Überwachungsbereich Bettruhe einhalten. ... Abschließend erfolgt die Kontrolle der laserinduzierten Nekrose 24-48 h nach dem Eingriff mittels kontrastverstärkter MRT zur Einschätzung des Therapieerfolgs sowie zum Ausschluss eventueller Spät komplikationen.“

Im Rahmen der BMBF - geförderten Multicenterstudie zur LITT bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms wird die LITT an der Charité in Berlin angeboten. Dort werden die Patienten 24 Stunden nach Eingriff überwacht. Die Studie hat eine voraussichtliche Laufzeit bis 2007.

„Nach der Therapie müssen Sie eine Bettruhe von 6 Stunden einhalten. Als vorbeugende Maßnahme werden Sie ca. 24 Stunden stationär überwacht, Blutdruck und Puls werden in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Eine weitere Therapiekontrolle erfolgt 48 Stunden nach dem Eingriff.“

In der zusammenfassenden Bewertung kommt der HTA-Bericht zu folgender Schlussfolgerung:

Zitat aus dem HTA-Bericht, Seite 46:

„Entsprechend dem Vorgehen bei der BMBF-Studie an der Charité in Berlin sollte auch bei diesen palliativen Anwendungen eine 24-stündige stationäre Überwachung und nach 24 bis 48 Stunden eine Kontrolluntersuchung erfolgen.“

9.2 Erkenntnisse aus der aktuellen Literaturlauswertung

Ergänzend zu der damaligen Auswertung der Nebenwirkungen durch das Grundsatzgutachten des MDK wurde eine zusammenfassende Darstellung der von der Arbeitsgruppe um Vogl vorgelegten Daten zu Nebenwirkungen und klinisch relevanten Komplikationen für den Publikationszeitraum 1999-2005 erarbeitet.

Die umfangreichste Darstellung ist dabei nach wie vor die Publikation, die bereits im Grundsatzgutachten des MDK ausgewertet wurde (Radiology 2002; 225 (2) 367).

Erwähnt werden muss, dass Prozentangaben immer bezogen auf „Therapiesitzungen“ gemacht werden. Im Mittel benötigt ein Patient jedoch zur Behandlung seiner Lebermetastasen 2,4 Therapiesitzungen. Damit ist sein kumulatives Risiko, durch die LITT-Behandlung seiner Erkrankung eine Nebenwirkung zu erleiden, wesentlich höher.¹

Es ergaben sich kumulativ folgende Daten:

- Klinisch relevante Komplikationen (Hospitalisation, ungeplante Steigerung der Versorgungsintensität bis zu Tod): ca. 1,5 – 1,9% pro Therapiesitzung entsprechend 3,8 – 4,4% pro Patient.
- Therapieassoziierte Todesfälle: bisher 3 bei 1632 Patienten.
- Nebenwirkungen, die nicht als klinisch relevant eingeordnet werden: insgesamt bis zu 47,9% der Therapiesitzungen und bis zu 78,7% der Patienten. In einzelnen waren dies folgende:

¹ Das Risiko beträgt: 1 - (Wahrscheinlichkeit, keine Komplikation zu erleiden, potenziert mit der Anzahl der Therapiesitzungen)

Tabelle 11 Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen/Nebenwirkungen nach Behandlung mit der LITT

Nebenwirkung	bezogen auf die Anzahl der Therapiesitzungen	bezogen auf die Anzahl der behandelten Patienten
Fieber	33%	61,7%
Pleuraerguss	8%	18,0%
Subkapsuläres Hämatom, Blutung	3,4%	7,8%
Subkutanes Hämatom	1,1%	2,6%
Intrahepatischer Abszess	0,7%	1,7%
Pneumothorax	0,3%	0,8%
Gallengangsverletzung	0,2%	0,4%
Segmentale Infarkte	0,1%	0,3%
Summe	max. 47,9%	max 78,7%

9.3 Fazit zur Sicherheit der Methode und den unerwünschten Effekte

Für das Verfahren der LITT werden in der Literatur eine Reihe von unerwünschten Effekten sowie schwerwiegende Komplikationen bis hin zu Todesfällen berichtet. Auch deshalb sollte dieses experimentelle Verfahren ausschließlich unter stationären Bedingungen entsprechend der Vorgaben der BMBF-Studie (24-stündige stationäre Überwachung, Nachuntersuchung nach 24-48 Stunden) angewendet werden.

10. Zusammenfassung

Der Ausschuss konnte bei der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Laserinduzierten Interstitiellen Thermotherapie (LITT) auf zwei systematische Auswertungen jüngeren Datums zurückgreifen (HTA der BÄK/KBV, 2002 sowie Grundsatzgutachten des Kompetenzzentrums Onkologie der MDK-Nordrhein, 2003). Beide Berichte erwiesen sich nach kritischer Auswertung als methodisch und qualitativ so hochwertig, dass der damit aufgearbeitete Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die damaligen Bewertungsergebnisse zur LITT als zutreffende Grundlage angesehen wurde. Zur Aktualisierung der Bewertung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse hat der Ausschuss eine systematische Literaturrecherche und –bewertung für den Zeitraum 01/2000 bis 7/2005 durchgeführt.

Beraten wurden die Anwendungsindikationen, die sich in der Fachdiskussion befinden oder in den eingegangenen Stellungnahmen ggf. zusätzlich benannt wurden:

- Primäre Lebertumoren
- Lebermetastasen
- Mammakarzinom
- Kopf-Hals-Tumoren
- Hirntumoren
- Lungentumoren

Ergebnis der Beratungen im Ausschuss

Durch die aktuelle Recherche konnten zusätzlich zu den Ergebnissen der HTA-Berichte von KBV/BÄK aus dem Jahr 2002 und des Kompetenzzentrums Onkologie aus dem Jahr 2003 keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen oder palliativen Nutzens einer LITT-Anwendung, weder bei Lebertumoren und -metastasen, die zahlenmäßig die weitaus größte Gruppe der bisherigen Erprobungen darstellt, noch bei einer der anderen überprüften Indikationen

Der Stellenwert der LITT zur Behandlung der oben genannten Tumoren oder Metastasen ist im Vergleich zu den jeweiligen Standardtherapien weiterhin unklar, sodass die LITT unverändert als experimentelles Verfahren angesehen werden muss. Das Verfahren beinhaltet zudem erhebliche Risiken für die Patienten, schwerwiegende bis hin zu tödlichen Komplikationen zu erleiden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer LITT-Behandlung sind bei allen überprüften Indikationen nicht belegt, sodass eine Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V nicht ausgesprochen werden kann.

Grundsätzlich sollten Erprobungen solcher experimentellen Therapien 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.

11. Anhang A

11.1 Literaturrecherche

11.1.1 Berücksichtigte Datenbanken

- The Cochrane Library
- Trip Database
- MEDLINE
- EMBASE
- Cancerlit
- DAHTA
- INAHTA

11.1.2 Berücksichtigte Institutionen

- AWMF
- GIN
- PDQ/NCI
- Tumorzentrum Tübingen
- Tumorzentrum München
- Cancer Care Ontario

11.1.3 Suchstrategien

HTA-Datenbanken

Datenbank: PubMed (Medline)

Recherchezeitraum: 2001-2005

Datum der Recherche: Mai 2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "hyperthermia, induced"[MeSH Terms]	13865
#2	Search "lasers"[MeSH Terms]	26055
#3	Search #1 AND #2	411
#4	Search "litt"[Title/Abstract]	155
#5	Search interstitial laser thermotherapy	216

#6	Search interstitial laser therapy	84
#7	Search laser-induced thermotherapy	192
#8	Search laser induced thermotherapy	648
#9	Search laser induced interstitial thermotherapy	188
#10	Search #4 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9	771
#11	Search #3 OR #10	900
#12	Search #3 OR #10 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2001 to 2005, Humans	259
#13	Search #12 Field: All Fields, Limits: Meta-Analysis	0
#14	Search #12 AND systematic [sb]	13

Datenbank: DIMDI HTA-Datenbanken

Recherchezeitraum: 2001-2005

Datum der Recherche: Mai 2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	CDAR94; CDSR93; DAHTA; INAHTA	12986
2	("DIATHERMY"; "HYPERTHERMIA, INDUCED") / (CT;UT;IT;SH)	36
3	(CT D "LASER SURGERY" OR UT="LASER SURGERY" OR IT="LASER SURGERY" OR SH="LASER SURGERY") OR CT D "LASERS OR UT="LASERS" OR IT="LASERS" OR SH="LASERS"	116
4	2 AND 3	4
5	((FT=LITT OR FT=laser induced thermotherapy) OR FT=interstitial laser thermotherapy) OR FT=interstitial laser therapy	10
6	4 OR 5	14
7	(S=6) AND PY=2001 to 2005	9

Literaturdatenbanken

Datenbank: Cochrane Library

Recherchezeitraum: 2000-2005

Datum der Recherche: 19.07.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	MeSH descriptor Hyperthermia, Induced explode all trees in MeSH products	590
#2	MeSH descriptor Lasers explode all trees in MeSH products	639
#3	MeSH descriptor Laser Surgery explode all trees in MeSH products	1113
#4	(#2 OR #3)	1717
#5	litt in All Fields not litt in Author in all products	5
#6	hypertherm* OR diatherm* OR thermother* in All Fields in all products	967
#7	laser* in All Fields in all products	4529
#8	(#1 OR #6)	1234
#9	(#4 OR #7)	4529
#10	laser AND induced AND thermotherap* AND interstitial in All Fields in all products	4
#11	laser induced thermotherapy OR laser-induced thermotherapy in All Fields in all products	15
#12	interstitial laser AND (thermotherap* OR therap*) in All Fields in all products	26
#13	(#8 AND #9)	119
#14	(#5 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	137
#15	(#14), from 2000 to 2005	97

Die Dokumente verteilen sich auf:

Cochrane Reviews:	[40]
DARE:	[13]
CENTRAL (RCTs):	[27]
Methodology Reviews:	[0]
CMR:	[0]
HTA:	[9]
NHS EED:	[3]
About:	[5]

Datenbank: PubMed (Medline)

Recherchezeitraum: 2000-2005

Datum der Recherche: 19.07.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "hyperthermia, induced"[MeSH Terms]	13986
#2	Search hypertherm* OR diatherm* OR thermotherap*	25500
#3	Search "lasers"[MeSH Terms] OR "laser surgery"[MeSH Terms]	47942
#4	Search laser*	99675
#5	Search #1 OR #2	30301
#6	Search #3 OR #4	99675
#7	Search #5 AND #6	1400
#8	Search "litt"[Title/Abstract]	158
#9	Search laser AND induced AND thermotherap* AND interstitial	110
#10	Search laser-induced thermotherapy OR laser induced thermotherapy	660
#11	Search interstitial laser AND (thermotherap* OR therap*)	484
#12	Search #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1687
#13	Search #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Field: All Fields, Limits: Clinical Trial, Humans	131
#14	Search #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2000 to 2005, Clinical Trial, Humans	66
#15	Search "liver neoplasms"[MeSH Terms]	78843
#16	Search "neoplasm metastasis"[MeSH Terms] AND "liver"[MeSH Terms]	1442
#17	Search (liver OR hepatic OR hepatocell*) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	149142
#18	Search #15 OR #16 OR #17	149142
#19	Search #14 AND #18	8
#20	Search "lung neoplasms"[MeSH Terms]	100895
#21	Search (lung OR pulmon* OR bronch*) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	175199
#22	Search #20 OR #21	177135
#23	Search #14 AND #22	1

#24	Search "breast neoplasms"[MeSH Terms]	122426
#25	Search (breast OR mamma*) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	191657
#26	Search #24 OR #25	191701
#27	Search #14 AND #26	2
#28	Search "brain neoplasms"[MeSH Terms]	77253
#29	Search (brain OR cerebr*) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	118037
#30	Search "central nervous system neoplasms"[MeSH Terms]	92175
#31	Search #28 OR #29 OR #30	142362
#32	Search #14 AND #31	1
#33	Search "head and neck neoplasms"[MeSH Terms]	153261
#34	Search (head OR neck) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	66466
#35	Search (nasopharyn* OR oropharyn* OR esophag* OR hypopharyn* OR laryn* OR lip OR oral OR nasal OR paranasal OR salivary) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	147185
#36	Search #33 OR #34 OR #35	239569
#37	Search #14 AND #36	5

Datenbank: DIMDI Superbase (Medline, Medline Alert, Embase, Embase Alert, CancerLit)

Recherchezeitraum: 2000-2005

Datum der Recherche: 19.07.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline Alert; Medline; CancerLit; Embase Alert; Embase	26244437
#2	("HYPERTHERMIA, INDUCED"; "HYPERTHERMIA, THERAPEUTIC"; "HYPERTHERMIAS"; "HYPERTHERMIA") / (CT;UT;IT;SH) OR FT=hypertherm* OR FT=diatherm* OR FT=thermotherap*	88557
#3	("LASER ABLATION"; "LASER"; "LASER SURGERY"; "LASERS") / (CT;UT;IT;SH) OR FT=laser*	192467
#4	2 AND 3	3458

#5	FT=litt NOT AU="litt"	437
#6	((FT=laser AND FT=induced) AND FT=thermotherap*) AND FT=interstitial	269
#7	laser-induced thermotherapy OR laser induced thermotherapy	279
#8	interstitial laser AND (thermotherap* OR therap*)	570
#9	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	3836
#10	9 AND PY>=2000 AND DT=("CLINICAL TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL") AND (pps=human)	68
#11	("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "CLINICAL TRIAL"; "META-ANALYSIS"; "META ANALYSIS"; "ROC CURVE"; "PREDICTIVE VALUE OF TESTS"; "SENSITIVITY AND SPECIFICITY") / (CT;UT;IT;SH)	773449
#12	11 AND PY>=2000	407581
#13	9 AND 12	196
#14	10 OR 13	264
#15	("CARCINOMA, HEPATOCELLULAR"; "LIVER TUMOR"; "LIVER METASTASIS"; "LIVER CANCER"; "LIVER NEOPLASMS") / (CT;UT;IT;SH)	193395
#16	("NEOPLASM SEEDING"; "NEOPLASM METASTASIS"; "LIVER METASTASIS"; "METASTASIS") / (CT;UT;IT;SH) AND (CT D "LIVER" OR UT="LIVER" OR IT="LIVER" OR SH="LIVER")	14138
#17	(liver OR hepatic OR hepatocell*) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	360688
#18	liver metastasis	21757
#19	15 OR 16 OR 17 OR 18	369244
#20	14 AND 19	45
#21	check duplicates: unique in s=20	39
#22	s=21 NOT base=me66	29
#23	(lung OR pulmon* OR bronch*) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	430285
#24	("LUNG NEOPLASMS"; "LUNG NEOPLASM"; "LUNG CARCINOMA"; "LUNG CANCER"; "LUNG TUMOR") / (CT;UT;IT;SH)	255687
#25	23 OR 24	434977

#26	14 AND 25	6
#27	check duplicates: unique in s=26	6
#28	s=27 NOT base=me66	5
#29	(breast OR mamma*) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	495463
#30	("BREAST NEOPLASMS"; "BREAST NEOPLASM"; "BREAST CARCINOMA"; "BREAST CANCER"; "BREAST TUMOR") / (CT;UT;IT;SH)	332906
#31	29 OR 30	496098
#32	14 AND 31	11
#33	check duplicates: unique in s=32	10
#34	s=33 NOT base=me66	7
#35	(brain OR cerebr*) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	230974
#36	("BRAIN NEOPLASMS"; "BRAIN NEOPLASM"; "CEREBELLAR NEOPLASMS"; "BRAIN CANCER"; "BRAIN TUMOR") / (CT;UT;IT;SH)	177877
#37	"CENTRAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASMS" / (CT;UT;IT;SH)	237432
#38	35 OR 36 OR 37	322309
#39	14 AND 38	6
#40	check duplicates: unique in s=39	6
#41	s=40 NOT base=me66	5
#42	(head OR neck) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	137833
#43	(nasopharyn* OR oropharyn* OR esophag* OR hypopharyn* OR laryn* OR lip OR oral OR nasal OR paranasal OR salivary) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm* OR carcinom*)	357157
#44	("HEAD AND NECK NEOPLASMS"; "ESOPHAGEAL NEOPLASMS"; "OTORHINOLARYNGOLOGIC NEOPLASMS"; "NASOPHARYNGEAL NEOPLASMS"; "OROPHARYNGEAL NEOPLASMS"; "PHARYNGEAL NEOPLASMS"; "MOUTH NEOPLASMS"; "SALIVARY GLAND NEOPLASMS"; "PARANASAL SINUS NEOPLASMS"; "LARYNGEAL NEOPLASMS"; "HEAD AND NECK CANCER") / (CT;UT;IT;SH)	363826
#45	42 OR 43 OR 44	576304

#46	14 AND 45	44
#47	check duplicates: unique in s=46	43
#48	s=47 NOT base=me66	39

11.2 Gesamtliteraturliste

1. **Altundag K, Altundag O, Morandi P, Gunduz M, Mack MG, Straub R, Eichler K, Söllner O, Lehnert T, Vogl TJ.** Hormone receptor status in patients with breast cancer and liver metastases treated with laser-induced intersititial thermotherapy [4] (multiple letters). *Radiology* 2005; 235 (1): 339-40.
2. **Barr H.** Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus and early cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2004; 1 (3): 195-201.
3. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Accelerated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. (2000). online update 2002. Hamilton: PEBC. 2002, Zugriff am 18.07.2005.
4. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Program in Evidence-based Care CCOP, Thephamongkhol K, Browman G, Hodson I, Oliver T, Zuraw L, Members of Head and Neck Cancer Disease Site Group.** Chemotherapy with Radiotherapy for Nasopharyngeal Cancer. Evidence-based Series #5-7. Hamilton: PEBC. 2004, Zugriff am 18.07.2005.
5. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer (Excluding Nasopharynx). Practice Guideline #5-6a. Hamilton: PEBC. 2000, Zugriff am 18.07.2005.
6. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Hyperfractionated Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 2000. online update 2003. Hamilton: PEBC. 2003, Zugriff am 18.07.2005.
7. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Management of Brain Metastases: Role of Radiotherapy Alone or in Combination with Other Treatment Modalities PG #13-4. Hamilton: PEBC. 2004, Zugriff am 18.07.2005.
8. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Practice Guideline Report #1-10. Hamilton: PEBC. 2003, Zugriff am 18.07.2005.
9. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Treatment of Single Brain Metastases PG #9-1. Hamilton: PEBC. 2004, Zugriff am 18.07.2005.
10. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** Unresected Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Practice Guideline Report #7-3. Hamilton: PEBC. 2003, Zugriff am 18.07.2005.

11. **Catalano O, Lobianco R, Esposito M, Siani A.** Hepatocellular carcinoma recurrence after percutaneous ablation therapy: Helical CT patterns. *Abdom Imaging* 2001; 26 (4): 375-83.
12. **Centre for Reviews and Dissemination (CRD).** Management of head and neck cancers. *Eff Health Care* 2004; 8 (5): 1-12.
13. **Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V.** Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg* 2004; 28 (10): 987-94.
14. **Christophi C, Muralidharan V.** Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous laser hyperthermia. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 (5): 548-52.
15. **Dellian M, Schaffer M.** Neue Therapieverfahren. Laserchirurgie, interstitielle Thermotherapie, photodynamische Therapie (PDT), PDT kombiniert mit Strahlentherapie, antivaskuläre Therapie. In: **Tumorzentrum München (Eds).** Manual Kopf-Hals-Malignome. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag. 3. Auflage 2003, S. 60-3.
16. **Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS.** Lung cancer. Special treatment issues. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 244S-58S.
17. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft.** Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-099.htm>, Zugriff am 15.07.2005.
18. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Krebsgesellschaft.** Diagnostik und Therapie zerebraler Metastasen. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-047.htm>, Zugriff am 18.07.2005.
19. **Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Stand 2004. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-045.htm>, Zugriff am 15.07.2005.
20. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Lebermetastasen. (Letzte Überarbeitung Oktober 2003). <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-019.htm>, Zugriff am 13.05.2005.
21. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.** Primäre Leberkarzinome. (Letzte Überarbeitung Oktober 2003). <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-018.htm> Zugriff am 13.05.2005.

22. **Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Stand 2004. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/032-006.htm>, Zugriff am 15.07.2005.
23. **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 2004. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/032-007.htm>, Zugriff am 15.07.2005.
24. **Dick EA, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Gedroyc WM.** Ablative therapy for liver tumours. Gut 2002; 50 (5): 733-9.
25. **Dick EA, Joarder R, de JM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Foster GR, Gedroyc WM.** MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours. Clin Radiol 2003; 58 (2): 112-20.
26. **Dodd GD, III, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H.** Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. Radiographics 2000; 20 (1): 9-27.
27. **Dowlatshahi K, Francescatti DS, Bloom KJ.** Laser therapy for small breast cancers. Am J Surg 2002; 184 (4): 359-63.
28. **Dowlatshahi K, Fan M, Gould VE, Bloom KJ, Ali A.** Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: work-in-progress report. Arch Surg 2000; 135 (11): 1345-52.
29. **Eichler K, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Vogl TJ.** Oligonodulares hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT). [Oligonodular hepatocellular carcinoma (HCC): MR-controlled laser-induced thermotherapy]. Radiologe 2001; 41 (10): 915-22.
30. **Engelmann K, Mack MG, Eichler K, Straub R, Zangos S, Vogl TJ.** Interstitielle Photodynamische Lasertherapie zur Behandlung von Lebermetastasen: Erste Ergebnisse einer in vivo Phase I-Studie. [Interstitial photodynamic laser therapy for liver metastases: first results of a clinical phase I-study]. Rofo 2003; 175 (5): 682-7.
31. **Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM.** Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg 2004; 240 (3): 438-47.

32. **Fiedler VU, Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, Muller FP, Schoepp C, Verreet PR.** Laser-induced interstitial thermotherapy of liver metastases in an interventional 0.5 Tesla MRI system: technique and first clinical experiences. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13 (5): 729-37.
33. **Gaiani S, Celli N, Cecilioni L, Piscaglia F, Bolondi L.** Review article: percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (Suppl 2): 103-10.
34. **Gerbes AL, Helmberger T, Schauer R, Waggershauser T, Stangl M, Jüngst D, Bilzer M, Rau HG, Schalhorn A, Tumorzentrum München (TZM).** Primäre und sekundäre Lebermalignome. In: **Tumorzentrum München (Eds).** Manual Gastrointestinale Tumoren. München: TZM. 2001, S. 147-65.
35. **Gillams AR, Lees WR.** Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (5): 656-61.
36. **Giorgio A, Tarantino L, de SG, Farella N, Catalano O, Cusati B, Del VL, Alaia A, Caturelli E.** Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. *Eur J Ultrasound* 2000; 11 (3): 181-8.
37. **Hargreaves GM, Adam R, Bismuth H.** Results after nonsurgical local treatment of primary liver malignancies. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2000; 385 (3): 185-93.
38. **Helmberger T, Holzknacht N, Schopf U, Kulinna C, Rau H, Stabler A, Reiser M.** Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. Technik und erste Ergebnisse. [Radiofrequency ablation of liver metastases. Technique and initial results]. *Radiologe* 2001; 41 (1): 69-76.
39. **Heyll A, Thiele KP, Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS).** Grundsatzgutachten LITT. Düsseldorf: MDS. 2003.
40. **Hoffmann J, Westendorff C, Troitzsch D, Ernemann U, Reinert S.** Bilddatengestuetzte Navigation zur Steuerung der interstitiellen Lasertherapie von vaskulaeren Malformationen im Kopf- und Halsbereich. [Image-guided navigation for the control interstitial laser therapy of vascular malformations in the head and neck region]. *Biomed Tech (Berl)* 2004; 49 (7-8): 199-201.
41. **Hosten N, Stier A, Weigel C, Kirsch M, Puls R, Nerger U, Jahn D, Stroszczyński C, Heidecke CD, Speck U.** Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) von Lungenmetastasen: Beschreibung eines miniaturisierten Applikators, Optimierung und erste Patientenbehandlungen. [Laser-induced thermotherapy (LITT) of lung metastases: description of a miniaturized applicator, optimization, and initial treatment of patients]. *Rofo* 2003; 175 (3): 393-400.

42. **HTA Unit Ministry of Health Malaysia (HTA-DoH MY)**. Management of Breast Cancer. Malaysia: Ministry of Health. 2002, Zugriff am 18.07.2005.
43. **Huang G-T, Liang J-D, Sheu J-C**. Current role of local ablative treatments for hepatocellular carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2004; 103 (6): 403-10.
44. **Huo T-I, Huang Y-H, Wu J-C**. Percutaneous ablation therapy for hepatocellular carcinoma: Current practice and future perspectives. *Journal of the Chinese Medical Association* 2005; 68 (4): 155-9.
45. **Huston TL, Simmons RM**. Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. *Am J Surg* 2005; 189 (6): 694-701.
46. **Ingrams DR, Evans PR**. Strategies for the management of recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2001; 9 (2): 109-13.
47. **Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ (Eds)**. Breast cancer treatment. Seventh edition, September 2004. Bloomington, MN: ICSI. 2004, Zugriff am 18.07.2005.
48. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ)**. Bronchialkarzinom. 2. Auflage 1999, bestätigt 2001. Tübingen: ITZ. 1999, Zugriff am 14.07.2005.
49. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ)**. Mammakarzinom. 3. Auflage 2003. Tübingen: ITZ. 2003, Zugriff am 14.07.2005.
50. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ)**. Pharynx- und Larynxtumoren. 1. Auflage 2003. Tübingen: ITZ. 2003, Zugriff am 14.07.2005.
51. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ)**. Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 4. Auflage 2003. Tübingen: ITZ. 2003, Zugriff am 14.07.2005.
52. **Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen (ITZ)**. Tumoren des hepatobiliären Systems. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 1. Auflage 1997 (keine Neuauflage verfügbar). Tübingen: ITZ. 1997, Zugriff am 14.07.2005.
53. **Jansen MC, van HR, Chamuleau RAFM, van Delden OM, Gouma DJ, van Gulik TM**. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: A collective review. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (4): 331-47.
54. **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.

55. **Journée-de Korver HG, Midenza E, Singh AD.** Infrared thermotherapy: From laboratory to clinic. *Ophthalmology Clinics of North America* 2005; 18 (1): 99-110.
56. **Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK).** Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Köln: KBV. 2002.
57. **Khatri VP, McGahan J.** Non-resection approaches for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am* 2004; 84 (2): 587-606.
58. **Kress O, Klose K-J, Wagner H-J.** Lokal-ablative Therapie-Verfahren neuroendokriner Lebermetastasen. [Local ablative treatment modalities for neuroendocrine hepatic metastases]. *Onkologe* 2004; 10 (10): 1079-91.
59. **Lencioni R, Cioni D, Cricetti L, Bartolozzi C.** Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: State-of-the-art. *Liver Transplantation* 2004; 10 (2): S91-S97.
60. **Livraghi T.** Guidelines for treatment of liver cancer. *Eur J Ultrasound* 2001; 13 (2): 167-76.
61. **Mack MG, Straub R, Eichler K, Sollner O, Lehnert T, Vogl TJ.** Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004; 233 (2): 400-9.
62. **Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM.** Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 176S-80S.
63. **Midenza E, Pilotto E, De B, V, Zaltron S, Doro D, Segato T, Piermarocchi S.** Choroidal Vascular Changes after Transpupillary Thermotherapy for Choroidal Melanoma. *Ophthalmology* 2003; 110 (11): 2216-22.
64. **Mohammed Y, Verhey JF.** A finite element method model to simulate Laser Interstitial ThermoTherapy in anatomical inhomogeneous regions. *BioMedical Engineering Online* 2005; 4: 16p.
65. **National Cancer Institute (NCI).** Adult Brain Tumors (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 03/24/2005.
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.
66. **National Cancer Institute (NCI).** Adult Primary Liver Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 02/02/2005.
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-primary-liver/healthprofessional/allpages> Zugriff am 15.07.2005.

67. **National Cancer Institute (NCI)**. Breast Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 06/22/2005.
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.
68. **National Cancer Institute (NCI)**. Esophageal Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 04/13/2005.
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.
69. **National Cancer Institute (NCI)**. Hypopharyngeal Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 08/03/2004.
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/hypopharyngeal/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.
70. **National Cancer Institute (NCI)**. Laryngeal Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 02/01/2005.
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/laryngeal/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.
71. **National Cancer Institute (NCI)**. Lip and Oral Cavity Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 06/17/2005.
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/lip-and-oral-cavity/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.
72. **National Cancer Institute (NCI)**. Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 08/15/2003.
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/metastatic-squamous-neck/healthprofessional> Zugriff am 15.07.2005.
73. **National Cancer Institute (NCI)**. Non-Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 06/21/2005.
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.
74. **National Cancer Institute (NCI)**. Oropharyngeal Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 05/17/2005.
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/oropharyngeal/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.
75. **National Cancer Institute (NCI)**. Paranasal Sinus and Nasal Cavity Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 05/20/2005.
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/paranasalsinus/healthprofessional>, Zugriff am 15.07.2005.

76. **National Cancer Institute (NCI)**. Salivary Gland Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 12/22/2003.
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/salivarygland/healthprofessional>,
Zugriff am 15.07.2005.
77. **National Cancer Institute (NCI)**. Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment. Health Professional Version. Last modified: 05/17/2005.
<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional>, Zugriff
am 15.07.2005.
78. **National Health and Medical Research Council (NHMRC)**. Clinical practice guidelines
for the management and support of younger women with breast cancer. Canberra:
NHMRC. 2003, Zugriff am 18.07.2005.
79. **National Health and Medical Research Council (NHMRC)**. Clinical Practice Guidelines
For The Management Of Early Breast Cancer. Canberra: NHMRC. 2001, Zugriff am
18.07.2005.
80. **National Health and Medical Research Council (NHMRC)**. Clinical Practice Guidelines
for the Management of Advanced Breast Cancer. Canberra: NHMRC. 2001, Zugriff am
18.07.2005.
81. **National Health and Medical Research Council (NHMRC)**. Clinical practice guidelines
for the prevention, diagnosis and management of lung cancer (CP 97). Canberra:
NHMRC. 2004, Zugriff am 18.07.2005.
82. **National Institute for Clinical Excellence (NICE)**. Familial breast cancer. The
classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary
and tertiary care. London: NICE. 2004, Zugriff am 18.07.2005.
83. **National Institute for Clinical Excellence (NICE)**. Improving outcomes in head and
neck cancers - The Manual. 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am 18.07.2005.
84. **National Institute for Clinical Excellence (NICE)**. Improving outcomes in head and
neck cancers - The research evidence. Draft Spring 2004. London: NICE. 2004, Zugriff
am 28.07.2005.
85. **National Institute for Clinical Excellence (NICE)**. Improving outcomes in head and
neck cancers - The Manual. NICE Website Consultation Version. Draft 6, Spring 2004.
London: NICE. 2004, Zugriff am 28.07.2005.
86. **National Institute for Clinical Excellence (NICE)**. Improving outcomes in head and
neck cancers - The Manual. Draft 5, January 2004. London: NICE. 2004, Zugriff am
28.07.2005.

87. **National Institute for Clinical Excellence (NICE).** Lung cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer. London: NICE. 2005, Zugriff am 18.07.2005.
88. **National Institute for Clinical Excellence.** Tumours of the brain and central nervous system (in development). London: NICE. 2006, Zugriff am 18.07.2005.
89. **National Institute of Clinical Excellence.** Interstitial laser therapy for breast cancer. London: NICE. 2004, Zugriff am 13.05.2005.
90. **Ng KK, Lam CM, Poon RT, Ai V, Tso WK, Fan ST.** Thermal ablative therapy for malignant liver tumors: a critical appraisal. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18 (6): 616-29.
91. **Ondráček O, Uncovská E.** Visual acuity results after management of retinoblastoma in children. *Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae* 2003; 76 (2): 103-10.
92. **Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P, Caspani B, Magnolfi F, Bianchini A, Anelli V, Pacella S, Rossi Z.** Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 2001; 219 (3): 669-78.
93. **Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F, Cecconi P, Caspani B, Anelli V, Bianchini A, Valle D, Pacella S, Manenti G, Rossi Z.** Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. *Radiology* 2001; 221 (3): 712-20.
94. **Paiva MB, Saxton RE, Blackwell KE, Buechler P, Cohen A, Liu CD, Calcaterra TC, Ward PH, Castro DJ.** Combined cisplatin and laser thermal therapy for palliation of recurrent head and neck tumors. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* 2000; 6 (3): 133-40.
95. **Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Calcaterra TC, Ward PH, Soudant J, Castro DJ.** Palliative laser therapy for recurrent head and neck cancer: a Phase II clinical study. *Laryngoscope* 1998; 108 (9): 1277-83.
96. **Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Pacella CM.** Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pract* 2004; 10 (3): 276-83.
97. **Peller M, Muacevic A, Reinl H, Sroka R, Abdel-Rahman S, Issels R, Reiser MF.** MRT-gestützte Thermometrie in der regionalen Tiefenhyperthermie und interstitiellen Laserthermotherapie. [MRI-assisted thermometry for regional hyperthermia and interstitial laser thermotherapy]. *Radiologe* 2004; 44 (4): 310-9.
98. **Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR.** American Society of Clinical Oncology

treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-53.

99. **Puccini S, Bär N-K, Bublat M, Kahn T, Busse H.** Simulations of thermal tissue coagulation and their value for the planning and monitoring of laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). *Magn Reson Med* 2003; 49 (2): 351-62.
100. **Puls R, Stroszczyński C, Gaffke G, Hosten N, Felix R, Speck U.** Laser-induced thermotherapy (LITT) of liver metastases: MR-guided percutaneous insertion of an MRI-compatible irrigated microcatheter system using a closed high-field unit. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17 (6): 663-70.
101. **Qian J, Feng G-S, Vogl T.** Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2003; 9 (9): 1885-91.
102. **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.
103. **Reither K, Wacker F, Ritz JP, Isbert C, Germer CT, Roggan A, Wendt M, Wolf KJ.** Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen in einem offenen 0,2T MRT. [Laser-induced thermotherapy (LITT) for liver metastasis in an open 0.2T MRI]. *Rofo* 2000; 172 (2): 175-8.
104. **Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez HE, Felix R.** CT-gesteuerte Brachytherapie. Eine neue perkutane Technik zur interstitiellen Ablation von Lebermetastasen. [CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases]. *Strahlenther Onkol* 2004; 180 (5): 274-80.
105. **Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Hanninen EL, Felix R.** CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (5): 1496-505.
106. **Ritz J-P, Buhr HJ.** Grenzen und Perspektiven ablativer Verfahren bei Lebertumoren. [Limitations and Perspectives of Ablative Procedures in Liver Tumors]. *Viszeralchirurgie* 2004; 39 (2): 129-37.
107. **Robinson LA, Wagner H, Jr., Ruckdeschel JC.** Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 202S-20S.
108. **Roggan A, Knappe V, Ritz J-P, Germer C-T, Isbert C, Wacker F, Müller G.** 3D-Bestrahlungsplanung fuer die laserinduzierte Thermotherapie (LITT). [3D-treatment

- planning for laser-induced thermotherapy (LITT)]. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 2000; 10 (3): 157-67.
109. **Sabel MS, Edge SB.** In-situ ablation of breast cancer. *Breast Disease* 2001; 12: 131-40.
110. **Sampliner RE.** Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: Current status. *Gastrointest Endosc* 2004; 59 (1): 66-9.
111. **Scott WJ, Howington J, Movsas B.** Treatment of stage II non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 188S-201S.
112. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Head and neck cancer. (In development). Edinburgh: SIGN. 2006, Zugriff am 18.07.2005.
113. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of Patients with Lung Cancer. Edinburgh: SIGN. 2005, Zugriff am 18.07.2005.
114. **Shankar A, Lees WR, Gillams AR, Lederman JA, Taylor I.** Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. *Br J Surg* 2000; 87 (3): 298-300.
115. **Siebeck M, Aust D, Gross M, Lau-Werner U, Lersch C, Ruppert R, Sackmann M, Schalhorn A, Schmidbauer S, Wilkowski R, Zimmermann F, Tumorzentrum München (TZM).** Rektumkarzinome. In: **Tumorzentrum München (Eds).** Manual Gastrointestinale Tumoren. München: TZM. 2001, S. 244-65.
116. **Simon GR, Wagner H.** Small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 259S-71S.
117. **Singletery SE.** Minimally invasive ablation techniques in breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4): 319-20.
118. **Sommer H, Helmberger T, Lindner H, Löhe F, Rau H, Richter-Turtur M, von Rottkay P, Schaffer P, Schramm A, Würschmidt F, Wuttge-Hannig A.** Palliative Strahlentherapie und/oder Operationen im metastasierten Stadium. In: **Tumorzentrum München (Eds).** Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt. 2003, S. 213-6.
119. **Spechler SJ.** Dysplasia in Barrett's esophagus: Limitations of current management strategies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (4): 927-35.
120. **Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, Puls R, Hosten N, Speck U, Ricke J, Oettle H, Hohenberger P, Felix R.** Aktueller Stand und Entwicklungen der Laserablation in der Tumorthherapie. [Current concepts and recent developments of laser ablation in tumor therapy]. *Radiologe* 2004; 44 (4): 320-9.

121. **Stroszczyński C, Gretschel S, Gaffke G, Puls R, Kretzschmar A, Hosten N, Schlag PM, Felix R.** Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) bei malignen Lebertumoren: Einsatz der Sonographie zur Katheterplatzierung und Prozessbeobachtung. [Laser-induced thermotherapy (LITT) for malignant liver tumours: The role of sonography in catheter placement and observation of the therapeutic procedure]. *Ultraschall Med* 2002; 23 (3): 163-7.
122. **Sturm JW, Keese MA, Bönninghoff RG, Wüstner M, Post S.** Lokal ablativ Therapien des hepatozellulären Karzinoms. [Locally ablative therapies of hepatocellular carcinoma]. *Onkologie* 2001; 24 (Suppl): 35-45.
123. **Sutherland LM, Williams JAR, Padbury RTA, Gotley DG, Stokes B, Maddern GJ.** A systematic review of radiofrequency ablation for the treatment of liver tumours. (Report no.28). Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S) 2002; 64.
124. **Tanaka H, Hashimoto K, Yamada I, Masumoto K, Ohsawa T, Murai M, Hirano T.** Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers. *Cancer* 2001; 91 (9): 1791-6.
125. **Tumorzentrum München (TZM).** Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: TZM. 2004, Zugriff am 14.07.2005.
126. **Tumorzentrum München (TZM).** Kopf-Hals-Malignome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: TZM. 2003, Zugriff am 14.07.2005.
127. **Tumorzentrum München (TZM).** Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: TZM. 2003, Zugriff am 14.07.2005.
128. **Urosevic P, Kiroff GK.** Ablation of Barrett's epithelium: The promise and the problems. *Dis Esophagus* 2002; 15 (1): 30-8.
129. **Usatoff V, Habib NA.** Update of laser-induced thermotherapy for liver tumors. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (38): 330-2.
130. **Vitzthum HE, Winkler D, Strauss G, Lindner D, Krupp W, Schneider JP, Schober R, Meixensberger J.** NEUROGATE®: A new MR-compatible device for realizing minimally invasive treatment of intracerebral tumors. *Comput Aided Surg* 2004; 9 (1-2): 45-50.
131. **Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Thalhammer A, Mack MG.** Transarterielle Chemoembolisation von Lebermetastasen: Indikationsstellung, Technik, Ergebnisse. [Transarterial chemoembolization of liver metastases: Indication, technique, results]. *Rofo* 2002; 174 (6): 675-83.

132. **Vogl TJ, Eichler K, Zangos S, Mack M, Hammerstingl R.** Das hepatozelluläre Karzinom. Rolle der Bildgebung zur Detektion, Therapieplanung und Therapiekontrolle. [Hepatocellular carcinoma: Role of imaging diagnostics in detection, intervention and follow-up]. *Rofo* 2002; 174 (11): 1358-68.
133. **Vogl TJ, Eichler K, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Böttger M, Mack MG.** Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: General principals, equipment(s), procedure(s) - Side effects, complications and results. *Eur J Ultrasound* 2001; 13 (2): 117-27.
134. **Vogl TJ, Fieguth HG, Eichler K, Straub R, Lehnert T, Zangos S, Mack M.** Laserinduzierte Thermotherapie von Lungenmetastasen und primären Lungentumoren. [Laser-induced thermotherapy of lung metastases and primary lung tumors]. *Radiologe* 2004; 44 (7): 693-9.
135. **Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, Engelmann K, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Zangos S.** Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology* 2003; 229 (2): 457-64.
136. **Vogl TJ, Straub R, Zangos S, Mack MG, Eichler K.** MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: experimental and clinical data. *Int J Hyperthermia* 2004; 20 (7): 713-24.
137. **Vogl TJ, Mack M, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Woitazek D.** MR guided laser-induced thermotherapy (LITT) of malignant liver and soft tissue tumours. *Med Laser Appl* 2001; 16 (2): 91-102.
138. **Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Zangos S, Engelmann K, Eichler K.** Perkutane Laserablation von malignen Lebertumoren. [Percutaneous laser ablation of malignant liver tumors]. *Zentralbl Chir* 2001; 126 (8): 571-5.
139. **Vogl TJ, Straub R, Lehnert T, Eichler K, Luder-Luhr T, Peters J, Zangos S, Sollner O, Mack M.** Perkutane Thermoablation von Lungenmetastasen - Erfahrungen mit dem Einsatz der LITT, der Radiofrequenzablation (RFA) und Literaturuebersicht. [Percutaneous thermoablation of pulmonary metastases. Experience with the application of laser-induced thermotherapy (LITT) and radiofrequency ablation (RFA), and a literature review]. *Rofo* 2004; 176 (11): 1658-66.
140. **Wiedemann GJ.** Ist die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) bei Tumorerkrankungen angezeigt? [Is laser-induced thermotherapy (LITT) necessary in cancer?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127 (6): 286.
141. **Wietzke-Braun P, Schindler C, Raddatz D, Braun F, Armbrust T, Nolte W, Ramadori G.** Quality of life and outcome of ultrasound-guided laser interstitial thermo-therapy for

non-resectable liver metastases of colorectal cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16 (4): 389-95.

142. **Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (Eds.), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ).** Leitlinien-Clearingbericht "Mammakarzinom". [Guideline Clearingreport Breast Cancer 2003]. ÄZQ Schriftenreihe Band 16. 2003. Köln: ÄZQ. 2003, Zugriff am 18.07.2005.

11.3 Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

An die Geschäftsführung
des gemeinsamen Bundesausschusses

Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Gemeinsamer Bundesausschuss						
Abteilung I						
Eingang: 15. März 2004						
Original	Dr. Fleming					
Kopie	Schwadorf					
Vorsitzender	GF	StSt Recht	StSt Methodik	P/O	Verw.	Abt. II

Dezernat 1
Leistungsévaluation
Dr. Paul Rheinberger
Herbert-Lewin-Str. 3, 50931 Köln
Postfach 41 05 40, 50865 Köln

Tel.: 02 21 / 40 05 – 328
Fax: 02 21 / 40 05 – 176
www.kbv.de/hta

Dr.R. / AZ L 18
12. März 2004

Beratungsantrag gem. §135 Abs.1 SGB V zur sog. „laserinduzierten, interstitiellen Thermotheapie (LITT) bei malignen Tumoren“

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragt die Kassenärztliche Bundesvereinigung eine Überprüfung der sog. „laserinduzierten, interstitiellen Thermotheapie (LITT) bei malignen Tumoren“ gemäß § 135 Abs.1 SGBV.

Hintergrund:

Bei der LITT handelt es sich um ein sog. minimal-invasives Verfahren, das derzeit in einigen Zentren zur lokalen Tumor/Metastasendestruktion eingesetzt und teilweise für die „ambulante“ Anwendung propagiert wird. Dabei wird unter bildgebender Kontrolle (z.B. Sonographie/ MRT) der Tumor punktiert, eine (oder mehrere) Laserfaser(n) in den Tumorherd eingebracht und dieser durch thermische Energie verödet. (Zur detaillierten Darstellung der Anwendungsgebiete, der eingesetzten Technik usw. wird auf den beigefügten HTA-Bericht verwiesen.)

Aufgrund einer Reihe von Anfragen von Ärzten, Patienten und Gerichten hatten die Vorstände der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ihre gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe beauftragt, eine Bewertung zum strittigen Stellenwert dieser Therapie anhand einer Auswertung des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen.

KBV und Bundesärztekammer haben vor Beginn der Auswertungen mit einer entsprechenden Veröffentlichung insbesondere Sachverständige, Patientenverbände und Hersteller zu Stellungnahmen aufgefordert. Der HTA-Bericht wurde unter Einbeziehung der Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und evidenzbasierten Auswertung der wissenschaftlichen Literatur erstellt, abschließend

einem Peer Review durch vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer benannte Sachverständige unterzogen, und am 18. Januar 2002 von KBV und BÄK im Internet veröffentlicht.

Ergebnisse des HTA von BÄK/KBV zum aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse: (Zitat aus der Zusammenfassung)

„Die größte Anzahl an Behandlungen ist für den Bereich der *Lebermetastasierung* dokumentiert. Sofern ein kurativer Behandlungsansatz möglich ist, stellt sich die offene, chirurgische Resektion derzeit unverändert als der Goldstandard der Behandlung dar. Ob die LITT in Bezug auf diesen kurativen, lebensverlängernden Ansatz vergleichbare Ergebnisse liefert, ist noch unklar und wird gegenwärtig im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht (BMBF-Studie).

Soll die LITT zur Versorgung inoperabler, klinisch asymptomatischer Metastasen mit dem Ziel der Überlebenszeitverlängerung angewendet werden, so ist zunächst die Prognose der Grunderkrankung als Entscheidungskriterium heranzuziehen: Bei Lebermetastasen eines Mamma-, Pankreas- oder Lungenkarzinoms sind aufgrund der infausten Prognose alle lokal-destruierenden Therapieverfahren, auch die LITT, grundsätzlich fraglich. Bei inoperablen, klinisch nicht symptomatischen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms oder Lokalrezidiven eines Leberkarzinoms, für die tendenziell bessere prognostische Aussichten bestehen, sollte die LITT nur im Rahmen prospektiver Studien angewendet werden, um den Nutzen des Verfahrens im Vergleich zu anderen therapeutischen Strategien hinreichend klären zu können.

Die gegenwärtig vorliegenden klinischen Fallserien weisen zwar auf einen möglichen lebensverlängernden Effekt hin, sind jedoch sowohl von der Studienanlage wie -durchführung nicht geeignet, diesen verlässlich zu belegen.

Für alle anderen Tumorarten (z.B. *Kopf-Hals- und Hirntumoren, Mamma-Karzinome*) liegen aufgrund kleiner Fallzahlen und oft retrospektiver Studienanlage nur sehr eingeschränkte Kenntnisse zum Nutzen der LITT vor. Die LITT stellt hier ein experimentelles Verfahren dar, das ausschließlich im Rahmen kontrollierter, prospektiver Studien eingesetzt werden sollte.“

Als Ausnahme wird in dem HTA lediglich ein palliativer Einsatz als ultima ratio bei bestimmten Indikationen, jedoch nur unter speziellen Bedingungen diskutiert.

Hinweise zur Priorisierung:

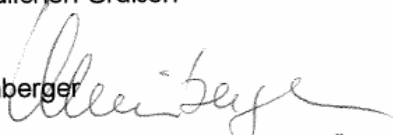
KBV und Bundesärztekammer haben nicht nur diesen HTA-Bericht veröffentlicht, sondern auch in einem gesonderten Artikel im Dt. Ärzteblatt am 24. Mai 2002 explizit auf die Ergebnisse hingewiesen.

Leider gibt es verschiedene Hinweise, dass diese experimentelle Therapie weiterhin auch außerhalb von klinischen Studien erbracht und für die ambulante Anwendung beworben wird.

Deshalb sollte nach Auffassung der KBV zu dieser Therapie baldmöglichst eine eindeutige Beschlussfassung des Bundesausschusses erfolgen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rheinberger



Anlage: HTA-Bericht der KBV/BÄK vom 18. Januar 2002,
zusätzliche Veröffentlichung im Dt. Ärzteblatt vom 24. Mai 2002

11.4 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt

BAnz. Nr. 44 (S. 3149) vom 04.03.2005

Bekanntmachungen

■ **Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung**

**Bekanntmachung [1291 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 5
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
über weitere Beratungsthemen
zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V**

Vom 27. Januar 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob eine neue Methode zu Lasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 27. Januar 2005 werden folgende Themen indikationsbezogen beraten:

- „Balneophototherapie bei dermatologischen Indikationen“
- „Phototherapeutische Keratektomie (PTK) mit dem Excimer-Laser bei den Indikationen Erosio cornea, Oberflächliche Hornhautnarben, Hornhautdystrophie und Hornhautdegeneration und Oberflächliche Hornhautirregularität“
- „Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)“

Mit dieser Veröffentlichung soll 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 werden.

Stellungnahmen zu oben genannten Themen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende Adresse zu senden:

für Balneophototherapie – bpt@g-ba.de

für Phototherapeutische Keratektomie – ptk@g-ba.de

für Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie – litt@g-ba.de

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Geschäftsführung

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Siegburg, den 27. Januar 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Dr. H e s s

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 5 SGB V über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1. SGB V

vom 27. Januar 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zulasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 27. Januar 2005 werden folgende Themen indikationsbezogen beraten:

„Balneophototherapie bei dermatologischen Indikationen“

„Phototherapeutische Keratektomie (PTK) mit dem Excimer-Laser bei den Indikationen Erosio cornea, Oberflächliche Hornhautnarben, Hornhautdystrophie und Hornhautdegeneration und Oberflächliche Hornhautirregularität“

„Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)“

Mit dieser Veröffentlichung soll 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 werden.

Stellungnahmen zu o. g. Themen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende Adresse zu senden.

für Balneophototherapie – bpt@g-ba.de

für Phototherapeutische Keratektomie – ptk@g-ba.de

für Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie – litt@g-ba.de

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 27. Januar 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Dr. Hess

11.5 Fragenkatalog

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Überprüfung der laserinduzierten interstitielle Thermotherapie (LITT)

Der Gemeinsame 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.

Die **laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)** wird bei unterschiedlichen Indikationen und mit unterschiedlicher Methodik angewendet.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss ein eindeutiger Bezug Ihrer Aussage zur jeweiligen Indikation und Methode ersichtlich ist. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie 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.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z.B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail (E-Mail-Adresse: LITT@g-ba.de) zu übersenden.

Selbstverständlich ist auch weiterhin eine Stellungnahme in Papierform möglich.

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Abschlussbericht wiedergegeben wird, der mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschusses zu jedem Thema erstellt wird und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich ist.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“

Fragenkatalog zur laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT)

Frage zur Konkretisierung von Methode und Indikation

1. Auf welche Behandlungsmethode und auf welche Erkrankung bezieht sich Ihre Stellungnahme?
2. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der von Ihnen o.g. Erkrankung in Deutschland?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

3. Welche Wirkung(en) der Methode sind beim Menschen gesichert; wie und womit können die gesicherten Wirkungen gemessen werden?
4. Ist die Wirksamkeit der Methode bei der von Ihnen o.g. Erkrankung durch kontrollierte Studien nachgewiesen?
5. Wie ist der Spontanverlauf der von Ihnen o.g. Erkrankung?
6. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o.g. Erkrankungen?
7. Welche dieser Ziele sind - ggf. teilweise - mit dieser Methode zu erreichen?
8. Ist die Methode alternativ oder additiv anzuwenden?
9. Wie ist der Nutzen der Methode im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf?
10. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Methode verbunden?

Ergänzende Fragen zur Anwendung:

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

11. Welches Therapieschema muss eingehalten werden und durch wen ist dieses standardisiert?
12. Gibt es verschiedene gleichwertige Verfahren und welche ist als optimal anzusehen?
13. Welche apparativen Anforderungen sind einzuhalten, durch wen sind die Standards festgelegt?
(Bitte beschreiben Sie detailliert die zur Anwendung kommenden Geräte und den Ablauf der Behandlung)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“

14. Kann die Behandlung nur unter gleichzeitigem Einsatz bildgebender Verfahren erfolgen? Welche Untersuchungen sind vor und nach der Behandlung erforderlich? Ist die Notwendigkeit aufwendiger Verfahren (z.B. MRT) im Vergleich z.B. zur Sonografie wissenschaftlich belegt worden?
15. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit:

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

16. In wieweit ist die von Ihnen o.g. Erkrankung unter Berücksichtigung der derzeitigen Kenntnisse zur Prognose und zur Therapie behandlungsbedürftig?
17. Welche Methoden stehen zur Behandlung der von Ihnen o.g. Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung?
18. Welche Vorteile liegen angesichts der Behandlungsalternativen in dieser Methode?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

19. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der Methode? (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)
20. Wie sind die Kosten dieser Methode im Vergleich zu etablierten Methoden?
21. Welche Kosten könnten durch den alternativen Einsatz der genannten Therapie vermieden werden?

Ergänzungen

Gibt es zusätzliche Aspekte (z.B. geschlechtsspezifische und altersspezifische Besonderheiten, besondere Aspekte bei Begleiterkrankungen)?

Offenlegung Ihrer Interessen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z.B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie Angaben zu Interessen Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie sprechen.

Schlussbemerkung

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch eine Liste der zitierten Literatur und eine Liste der Anlagen.

11.6 Stellungnahme Prof. Dr. T. Vogl

Universitätsklinikum · Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt-ZRad-Haus 23a
Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg



**Institut für
Diagnostische und
Interventionelle Radiologie**

Direktor:
Prof. Dr. T. Vogl

Prof. Dr. T. Vogl
Tel.: 069 / 63 01-72 77
Fax: 069 / 63 01-72 59
E-Mail: t.vogl@
em.uni-frankfurt.de
Bearbeiter: S. Potapczuk
Datum: 09.03.05

Stellungnahme zu den Bekanntmachungen vom 04.03.2005 Thema: Laserinduzierte interstitielle Thermoerapie (LITT)

Sehr geehrte Damen und Herren,

wie ich aus den Bekanntmachungen des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung erfahren habe, wird demnächst indikationsbezogen die laserinduzierte interstitielle Thermoerapie (LITT) verhandelt. Die bislang gewonnenen Erfahrungen aus über 12 Jahren, die auch in der Publikationsphase in Ergebnisse gemündet sind, belegen weiterhin unseren Vorschlag zu Indikationskriterien für die Behandlung von primären und sekundären Lebermetastasen.

Derzeit werden von uns folgende Indikationskriterien für die Durchführung der LITT beantragt:

1. Anzahl der Metastasen ≤ 5 Läsionen
2. Lebermetastasen ≤ 5 cm (bei größeren Lebermetastasen vorausgehende Chemotherapie zum Downsizen)
3. Ausschluss einer weiteren klinisch relevanten Organmanifestierung, z.B. nicht behandelbare Lungenmetastasen oder Knochenmetastasen

Terminvergabe

Allgemeindiagnostik

Tel.: 069 / 63 01 – 72 91

Fax: 069 / 63 01 – 52 52

- Thorax und Skelett
- Magen-Darm-Diagnostik
- Ultraschall
- Urologische Diagnostik
- Osteodensitometrie

Terminvergabe

Spezialdiagnostik

Tel.: 069 / 63 01 – 72 95

- CT 1 kardiovaskulär
- CT 2 Intervention

Tel.: 069 / 63 01 – 61 15

- MRT 1 Symphony Quantum
 - MRT 2
 - MRT Open
- Tel.: 069 / 63 01 – 72 74
- Angiographie

Bildadministration

Tel.: 069 / 63 01 – 72 60

Interventionsambulanzen:

Tel.: 069 / 63 01 – 47 36

Fax: 069 / 63 01 – 72 88

- LITT
 - Chemoembolisation
- Tel.: 069 / 63 01 – 72 74
Tel.: 069 / 63 01 – 72 79
Fax: 069 / 63 01 – 72 68
- Laserangioplastie

Radiologische Forschung

Tel.: 069 / 63 01 – 72 92

Fax: 069 / 63 01 – 72 88

Brustklinik

- Mammographie
 - Sonographie
 - Mamotome-Biopsie
- Haus 14 A
Tel.: 069 / 63 01 – 51 74

Pädiatrische Radiologie

Haus 32

Tel.: 069 / 63 01 – 52 48

Für die LITT von Lungenmetastasen werden folgende Indikationskriterien beantragt:

1. Anzahl der Metastasen ≤ 3 pro Seite
2. Größe ≤ 3 cm
3. Ausschluss einer extrapulmonalen, klinisch relevanten Metastasierung

Für weitere Anfragen verweise auf die anbei liegenden Publikationen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Th. Vogl

2. Seite

Prof. Dr. T. Vogl
Bearbeiter: S. Potapczuk
Datum: 9.3.2005

11.7 Standardisierte Auswertungsbögen

a) Datenextraktionsbogen für detaillierte Auswertungen von Informationssynthesen

Nr.	Feld	Hinweise für den Bearbeiter
1	Quelle	<i>Genauere Literaturangabe der Informationssynthese Wurde die Informationssynthese in einer Zeitschrift mit einem Gutachterverfahren (Peer review) veröffentlicht?</i>
2	Dokumenttyp	<i>Zuordnung zu den folgenden Dokumenttypen:</i> <input type="checkbox"/> HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse) <input type="checkbox"/> Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese <input type="checkbox"/> Evidenzbasierte Leitlinie <input type="checkbox"/> Narrativer Review <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuordenbar
3	Bezugsrahmen	<i>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Besonders relevant bei HTA-Berichten und Leitlinien. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte?</i>
4	Indikation	<i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<i>z. B. Überlegenheit / Äquivalenz? Nutzen / Risiko?</i>
6	Methodik	<i>Systematisches Vorgehen: Literaturrecherche. Berücksichtigte Datenbanken, Zeitraum. Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudien. Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen? Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien? Umgang mit methodisch problematischen Primärstudien. Sind die wichtigsten Merkmale der eingeschlossenen Primärstudien beschrieben (u. a. Studiendesign, Patientencharakteristika, Einzelheiten der Interventionen, Messung der Zielkriterien), z. B. in einer tabellarischen Übersicht? Wird die Extraktion der Daten aus den eingeschlossenen Studien beschrieben?</i>

		<p>Verfahren zur Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse der Primärstudien: qualitativ (z. B. tabellarische Übersichten), quantitativ (Meta-Analyse)?</p> <p>Bei Meta-Analysen: Durchführung von Heterogenitätstests und Konsequenzen? Abschätzung eines Publikations-Bias? Durchführung von Sensitivitätsanalysen?</p> <p>Möglichst stichprobenartige Überprüfung der verwendeten Primärliteratur.</p>
7	Ergebnisse / Schlussfolgerungen	Sind die wichtigsten Ergebnisse tabellarisch dokumentiert?
8	Ökonomische Evaluation (sofern erfolgt)	
8.1	Methodik der ökonomischen Evaluation	<p><i>Studiendesign der ökonomischen Evaluation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Kosten-Analyse (Cost Analysis) <input type="checkbox"/> Kosten-Minimierungs-Analyse (Cost-Minimization Analysis) <input type="checkbox"/> Kosten-Effektivitäts-Analyse (Cost-Effectiveness Analysis) <input type="checkbox"/> Kosten-Nutzwert-Analyse (Cost-Utility Analysis) <input type="checkbox"/> Kosten-Nutzen-Analyse (Cost-Benefit Analysis) <input type="checkbox"/> Nicht zuzuordnen <p><i>Sind alle relevanten therapeutischen Alternativen berücksichtigt ggf. einschl. der Option <u>keine</u> Intervention?)</i></p> <p><i>Ist die Perspektive der gesundheitsökonomischen Bewertung (z. B. Krankenkassen, Gesellschaft, Patienten) definiert?</i></p> <p><i>Sind alle relevanten Kosten- und Nutzenaspekte berücksichtigt?</i></p> <p><i>Sind Kosten und Nutzen in geeigneten Einheiten erfasst?</i></p> <p><i>Sind Kosten und Nutzen auf einen gemeinsamen Zeitpunkt bezogen?</i></p>
8.2	Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	<p><i>Wurde eine Inkrementalanalyse (Grenzkosten und Grenznutzen) der Kosten und Konsequenzen durchgeführt?</i></p> <p><i>Wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt?</i></p> <p><i>Lassen sich die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Bewertung auf das deutsche Versorgungssystem übertragen?</i></p>

9	Fazit der Autoren	
10	Abschließende Bewertung der Auswerter	

b) Datenextraktionsbogen für detaillierte Auswertungen von Therapiestudien

1	Titel / Autor / Quelle	
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	
4	Studienziel /Fragestellung	
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	
6	Patienteninformation	
Intervention		
7	Prüfinterventionen	
8	Kontrollintervention	
9	Behandlungsschema	
10	Begleittherapie	
11	Behandlungcompliance	
Outcome		
12	Primärparameter	

	(inkl. statistischer Analyse)	
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	
14	Erhebung der Sicherheit	
Technik/Methode		
15	Studienplan	
16	Randomisierungsverfahren	
17	Verblindung	
18	Wash-out-Phase	
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	
20	Sicherung der Datenqualität	
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	
22	Behandlung	
23	Ergebnisse des Primärparameters	
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	
25	Erhebung der Sicherheit	
26	Datenqualität	

27	Fazit der Autoren	
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	

b) Format für Kurzauswertung

Autoren und Quelle:
Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:
Ergebnisse:
Schlussfolgerung und Bewertung:

11.8 Einzelauswertungen der relevanten HTA-Berichte

Quelle	<p>Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren</p> <p>Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung</p> <p>vom 18.01.2002</p> <p>www.kbv.de/hta</p> <p>Der HTA wurde vor Veröffentlichung einem wissenschaftlichen peer-review durch drei wissenschaftliche Sachverständige unterzogen</p>
Dokumenttyp	<p>HTA-Bericht</p>
Bezugsrahmen	<p>Darstellung des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse wegen unklaren therapeutischen Stellenwertes des Verfahrens (Nutzen/Risiken)</p> <p>Auftraggeber: Vorstände der KBV/BÄK</p> <p>Bearbeitung: Gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe der KBV und der BÄK</p> <p>Es findet sich kein Statement zu möglichen Interessenskonflikten</p>
Intervention/ Indikation	<p>Intervention, auf die sich der HTA bezieht:</p> <p>Perkutane oder laparoskopische Einführung von Laserapplikatoren, die unter Kontrolle bildgebender Verfahren zur laserinduzierten thermischen lokalen Destruktion malignen Gewebes eingesetzt werden.</p> <p>Indikationen</p> <p>Lebertumoren (primäre Leberzelltumoren und Metastasen)</p> <p>Mammakarzinom</p> <p>Kopf-Hals-Tumoren</p> <p>Hirntumoren</p> <p>Maligne Tumoren anderer Lokalisation (Auge, Gallenblase, Knochen, Magen-Darm-Trakt, Niere, Pankreas, Urogenitaltrakt und Uterus)</p> <p>Behandlungsziele:</p> <p>Palliative, ggf. auch kurative Behandlung von malignen Tumoren</p>
Fragestellung / Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> • Bei welchen Indikationen kommt die LITT zur Anwendung? • Wie ist der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum medizinischen Nutzen und zu den Risiken? • Handelt es sich noch eher um ein experimentelles Behandlungsmethode oder kann die LITT alternativ zu etablierten Standardverfahren eingesetzt werden? • Ist die LITT in Ihrer Anwendung standardisiert oder kommen unterschiedliche Varianten zur Anwendung? • Gibt es besondere Bedingungen für die Anwendung der LITT, welche

	sind zu fordern?
Methodik	<p>Stellungnahmen:</p> <p>Durch Veröffentlichung und gezieltes Anschreiben wurden relevante Fachgesellschaften und Anwender um Stellungnahmen gebeten. Die Stellungnahmen und die darin zitierte Literatur wurden in die systematische Auswertung einbezogen.</p> <p>Literaturrecherche:</p> <p>Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die durch angeforderte Stellungnahmen ergänzt wurde.</p> <p>Berücksichtigte Datenbanken sind Medline (SilverPlatter, GratefulMed, PubMed, DIMDI), Embase, Cochrane Library, AWMF, Ecri, Healthcare Standards, National Guideline Clearinghouse, National Cancer Institute</p> <p>Recherchezeitraum:</p> <p>Ohne zeitliche Einschränkung bis zum April/Juni 2001</p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudien:</p> <p>Einschlusskriterium war die best-verfügbare Evidenz</p> <p>Ausschlusskriterium waren tiermedizinische Untersuchungen</p> <p>Dokumentation:</p> <p>Die Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen erfolgte durch Kommentierung im Gesamtliteraturverzeichnis</p> <p>Auswertung:</p> <p>Die Auswertung der als relevant angesehenen Publikationen (kontrollierte Primärstudien am Menschen) erfolgte mittels eines standardisierten Auswertungsbogens, wobei die methodische Qualität und die Studiencharakteristika beschrieben und bewertet wurden. Teilweise wurden bei den Fundstellen ähnlicher Qualität zu den einzelnen Indikationen exemplarische Publikationen ausgewertet.</p> <p>Die Ergebnisse der Auswertungen der Primärstudien wurden qualitativ indikationsbezogen in einem zusammenfassenden Ergebnistext gewürdigt.</p>
Ergebnisse / Schlussfolgerungen	<p>Die Ergebnisse sind indikationsbezogen in einem Text dargestellt.</p> <p><u>Lebertumoren (primäre Leberzelltumoren und Metastasen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurative Option grundsätzlich nur bei Lebermetastasen eines Kolorektal-CA • Zur LITT bisher ausschließlich unkontrollierte Fallserien • Benefit der LITT für Patienten unklar • BMBF-Studie zur kurativen Therapie von Lebermetastasen mit LITT bis 2007 • LITT im experimentellen Stadium • <u>Kurativ</u>: Ausschließlich in kontrollierten Studien mit Vergleich zum Goldstandard „Operative Resektion“ vertretbar

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Palliativ</u>: Potentiell bei unbeherrschbaren Schmerzen bei Lebermetastasen (unter Studienbedingungen) • 24-stündige stationäre Überwachung postinterventionell erforderlich <p><u>Mammakarzinom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LITT im experimentellen Stadium • <u>Kurativ / Palliativ</u>: Wissenschaftlich belegte, operative Standardverfahren verfügbar • <u>Palliativ</u>: Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der LITT gegenüber einer Tumorexcision ist bisher nicht belegt <p><u>Kopf-Hals-Tumoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LITT im experimentellen Stadium • <u>Kurativ</u>: Keine Studien, keine vergleichenden Untersuchungen mit der Standardtherapie • <u>Palliativ</u>: Potentiell bei unbeherrschbaren Schmerzen oder obstruktiven Prozessen; Vergleich mit palliativen Standardverfahren erforderlich <p><u>Hirntumoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LITT im experimentellen Stadium • Bisherige Erprobung nur an kleinen Patientenzahlen • Risiken nicht abschätzbar • Hirntumoren: 1998 letzte Veröffentlichung <p><u>Maligne Tumoren anderer Lokalisation</u> (Auge, Gallenblase, Knochen, Magen-Darm-Trakt, Niere, Pankreas, Urogenitaltrakt und Uterus):</p> <ul style="list-style-type: none"> • LITT im experimentellen Stadium • Bisherige Erprobung nur an kleinen Patientenzahlen • Risiken nicht abschätzbar
Ökonomische Evaluation (sofern erfolgt)	Nicht erfolgt
Methodik der ökonomischen Evaluation	keine
Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	keine
Fazit der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Die LITT zur Koagulation von Tumoren oder Metastasen befindet sich

	<p>im experimentellen Stadium</p> <ul style="list-style-type: none">• Es liegen keine angemessenen Vergleiche zu den Standardverfahren vor• Die LITT sollte entsprechend der Deklaration von Helsinki nur unter Studienbedingungen erprobt werden <p>Zitat: „Als Ausnahmeregelung kann die LITT in denjenigen Fällen tumoröser Metastasierung als Ultima Ratio erwogen werden, bei denen nach erfolgloser Ausschöpfung der etablierten Behandlungsoptionen palliative Maßnahmen unumgänglich sind (z.B. Schmerzindikation, bei Kopf-Hals-Tumoren, Ikterus bei Lebermetastasen).</p> <p>Auch solche Behandlungen sollten prospektiv in einem Register dokumentiert und hinsichtlich der Therapieergebnisse und unerwünschter Wirkungen ausgewertet und veröffentlicht werden.</p> <p>Entsprechend dem Vorgehen bei der BMBF-Studie an der Charité in Berlin sollte auch bei diesen palliativen Anwendungen eine 24-stündige stationäre Überwachung und nach 24 bis 48 Stunden eine Kontrolluntersuchung erfolgen.“</p>
Abschließende Bewertung der Auswerter	<p>Methodisch sorgfältige Bearbeitung des Themas aufgrund einer systematischen Literaturrecherche sowie unter Einbeziehung von Stellungnahmen. Die dargestellten Ergebnisse zeigen auch nach Ansicht der Auswerter, dass derzeit ein Nutzen der LITT bei den genannten Indikationen nur unzureichend belegt ist und das Verfahren der LITT als experimentell angesehen werden muss.</p>

Quelle	<p>Grundsatzgutachten LITT 05.02.2003</p> <p>Kompetenzzentrum Onkologie, MDK Nordrhein</p> <p>Internes Review durch medizinische Fachgutachter im MDK-System. Nicht publiziert, jedoch auf Anfrage erhältlich und in öffentlichen Gerichtsverfahren verwendet.</p>
Dokumenttyp	HTA-Bericht
Bezugsrahmen	<p>Darstellung des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse wegen unklaren therapeutischen Stellenwertes des Verfahrens (Nutzen/Risiken)</p> <p>Auftraggeber: Bundesknappschaft, Bochum</p> <p>Bearbeitung: Kompetenzzentrum Onkologie, MDK Nordrhein</p> <p>Es findet sich kein Statement zu möglichen Interessenskonflikten</p>
Intervention/ Indikation	<p>Intervention, auf die sich der HTA bezieht:</p> <p>Perkutane Einführung von Laserapplikatoren, die unter Kontrolle bildgebender Verfahren zur laserinduzierten thermischen lokalen Destruktion malignen Gewebes eingesetzt werden.</p> <p>Indikationen:</p> <p>Lebertumoren (primäre Leberzelltumoren und Metastasen, neuroendokrine Tumoren)</p> <p>Behandlungsziele:</p> <p>Palliative, ggf. auch kurative Behandlung von malignen Tumoren der Leber</p>
Fragestellung / Zielsetzung	<p>Sozialmedizinische Bewertung vor dem Hintergrund häufiger Anträge zur Kostenübernahme durch die GKV als Arbeitshilfe für Fachgutachter des MDK. Dabei erfolgt die Beurteilung der Wirksamkeit, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (auch im Kontext anderer vertraglicher Behandlungsmöglichkeiten) nach den Regeln der NUB-Begutachtung.</p>
Methodik	<p>Berücksichtigt wurden vom Auftraggeber vorgelegte Unterlagen zu Einzelfällen.</p> <p><u>Literaturrecherche:</u></p> <p>Es wurde eine systematische Literaturrecherche in der MedLine und der Datenbank der AWMF durchgeführt.</p> <p><u>Recherchezeitraum:</u></p> <p>Ohne zeitliche Einschränkung bis zum 08.10.2002</p> <p><u>Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudien:</u></p> <p>Einschlusskriterium war die best-verfügbare Evidenz Ausschlusskriterium waren tiermedizinische Untersuchungen</p> <p><u>Dokumentation:</u></p>

	<p>Es erfolgte keine Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien.</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Narrativer Review</p>
Ergebnisse / Schlussfolgerungen	<p>Die Ergebnisse sind indikationsbezogen in einem Text dargestellt.</p> <p>Die Autoren beurteilen sämtliche in der Literaturrecherche identifizierten Indikationen mit Ausnahme der Lebermalignome aufgrund der in der Literatur argestellten Daten als experimentell und beschränken die ausführliche Diskussion auf:</p> <p>Lebertumoren (primäre Leberzelltumoren, neuroendokrine Tumore und Metastasen):</p> <p>Hepatozelluläres Karzinom (HCC):</p> <p>Mit Resektion, Transplantation und perkutane Alkoholinjektion (PEI) sind Verfahren gesicherter Wirksamkeit vorhanden. Der Nutzen der LITT ist auch in der palliativen Situation nicht belegt.</p> <p>Lebermetastasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kolorektale Karzinome: Kein Nachweis eines Nutzens der LITT, weder im Vergleich zur Metastasenchirurgie noch im Vergleich zur Chemotherapie und auch nicht für nicht-resektable, chemotherapie-refraktäre oder aufgrund von Kontraindikationen nicht chemotherapeutisch behandelbare Fälle von Lebermetastasen. - Nicht-kolorektale Karzinome: Keine ausreichenden Daten für die Beurteilung des Nutzens der LITT. <p>Neuroendokrine Tumore:</p> <p>Falls Tumormassenreduktion nicht anders als mittels LITT zu erreichen ist, sollte diese, trotz geringer Evidenz aus palliativen Gründen erwogen werden.</p> <p>Risiken:</p> <p>Aus den Auswertungen der publizierten Studien geht hervor, dass das Verfahren keineswegs frei von Risiken und Komplikationen ist. Vielmehr kommt es zu therapieassoziierten Todesfällen, die Rate schwerer Komplikationen beträgt 4,7% (n=899).</p>
Ökonomische Evaluation (sofern erfolgt)	Darstellung der von den Erbringern derzeit geltend gemachten Kosten.
Methodik der ökonomischen Evaluation	Darstellung der direkten Kosten.
Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	Es resultiert ein höherer Aufwand für LITT als für eine offene chirurgische Leberresektion (Goldstandard) oder eine Standardchemotherapie.
Fazit der Autoren	Aufgrund der bisher publizierten Daten ist die Bewertung des Nutzens der

	<p>LITT nicht möglich.</p> <p>Randomisierte Studien sind erforderlich, möglich und ethisch vertretbar.</p> <p>„Im Ergebnis führt dies dazu, dass trotz großer Fallzahlen und eines Beobachtungszeitraums von acht Jahren keine ausreichende Beurteilung der Wirksamkeit des Verfahrens in seiner Hauptindikation der malignen Lebererkrankung möglich ist.“</p> <p>Palliative Anwendung bei ausgewählten Fällen (neuroendokrine Tumore) im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie möglich.</p> <p>Die Notwendigkeit der postinterventionellen Überwachung wird vor dem Hintergrund der möglichen Komplikationen wird betont.</p>
Abschließende Bewertung der Auswerter	<p>Trotz einiger methodischer Limitationen (Konzentration auf die Hauptanwendungsindikation Lebertumore, Umgang mit der Darstellung ein- und ausgeschlossener Studien) insgesamt systematische und nachvollziehbare Aufarbeitung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Die Schlussfolgerungen werden von den Auswertern geteilt.</p>

11.9 Einzelauswertungen zur Primärliteratur für die Indikation Lebertumoren und Lebermetastasen

1	Titel / Autor / Quelle	Christophi C, Muralidharan V. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous laser hyperthermia. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16 (5): 548-52. Department of Surgery, University of Melbourne, Austin Hospital, LTB 8, Studley Road, Heidelberg, 3084 Melbourne, Victoria, Australia
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	Retrospektive Fallserie
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	III
4	Studienziel /Fragestellung	Bericht über erste Erfahrungen mit der Methode in dieser Indikation
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	Hepatocelluläre Karzinome Keine extrahepatische Erkrankung Für chirurgische Resektion oder Transplantation nicht geeignet oder Operation verweigert Maximal 5 Herde Größe: nicht mehr als 7 cm kein ausgeprägter Aszites, keine Gerinnungsstörung
6	Patienteninformation	-
Intervention		
7	Prüfinterventionen	LITT mit „bare fiber“ und Nd:YAG-Laser unter Ultraschall- bzw. CT-Kontrolle.
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	Laserapplikation, bis Hyperechogenizität als 1cm-Saum um die Läsion feststellbar. Einzelbehandlung bis 2cm, ansonsten

		multiple Applikationen in größeren Läsionen erforderlich.
10	Begleittherapie	keine
11	Behandlungs-compliance	-
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	Überleben Krankheitsfreies Überleben Komplikationen lokale Therapieeffektivität
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	entfällt, da nicht definiert
14	Erhebung der Sicherheit	s.o.
Technik/Methode		
15	Studienplan	prospektive Datenerhebung einer Fallserie in einem Zentrum
16	Randomisierungs- verfahren	entfällt
17	Verblindung	keine
18	Wash-out-Phase	entfällt
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-
20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	8 Patienten mit 18 Läsionen, davon 5 Child-Pugh C, 3 Child-Pugh B. Grunderkrankungen: Alkoholmissbrauch n=5, Hämochromatose n=2, Hepatitis C n=1

22	Behandlung	Dosen, Dauer, Dosiskontrolle Zusammenhang mit dem Ansprechen
23	Ergebnisse des Primärparameters	alle Patienten verstorben, Überleben median 8,5 (3 – 18) Monate. Todesursache: lokale Rezidive, neue Läsionen und Leberversagen Komplette Tumorablation (auch: fortbestehende Läsion ohne KM-Aufnahme im CT) bei 67% der Patienten im CT 6 Monate nach Initialtherapie.
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	entfällt
25	Erhebung der Sicherheit	Keine therapieassoziierten Todesfälle. Bradykardie (n=1), Fieber (n=1, stationäre Therapie), ausgedehntes Bauchdeckenhämatom (n=1)
26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	<i>“Percutaneous laser hyperthermia produces significant tumor necrosis and has the advantage of low morbidity, and cost effectiveness. Further refinement is needed to achieve elimination of viable tumor cells at the tumor host interface by further knowledge of appropriate dosimetry levels, manipulation of blood flow and synergistic effects with other therapeutic modalities.”</i> Perkutane Laser-Hyperthermie ergibt signifikante Tumornekrosen und hat den Vorteil niedriger Morbidität und der Kosteneffektivität. Weitere Verbesserungen im Sinne besseren Verständnisses von Dosimetrie und Dosierung, Manipulation des Blutflusses und Nutzung möglicher Synergien mit anderen Therapiemodalitäten sind insbesondere hinsichtlich der Elimination lebender Tumorzellen am Rand der Läsionen erforderlich
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Präliminäre Fallserie ohne Kontrollgruppe. Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie daher nicht zu bewerten.

1	Titel / Autor / Quelle	Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. World J Surg 2004; 28 (10): 987-94. Department of Surgery, University of Melbourne, Austin Hospital, LTB 8, Studley Road, Heidelberg, 3084 Melbourne, Victoria, Australia
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	Prospektive Fallserie
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	III
4	Studienziel /Fragestellung	Bedeutung der LITT für Lokalkontrolle und Langzeitüberleben
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	Lebermetastasen kolorektaler Karzinome 1. Keine extrahepatische Erkrankung 2. Für chirurgische Resektion aufgrund der Lage der Metastase(n) oder des Ausmaßes des Leberbefalls nicht geeignet 3. Maximal 5 Metastasen 4. Größe: nicht mehr als 10 cm 5. Behandlung 1992 – 1999 6. Metastasen histologisch oder durch CEA-Anstieg gesichert
6	Patienteninformation	-
Intervention		
7	Prüfinterventionen	LITT mit „bare fiber“ und Nd:YAG-Laser unter Ultraschall- bzw. CT-Kontrolle.
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	Laserapplikation, bis Hyperechogenizität als 1cm-Saum um

		die Läsion feststellbar. Einzelbehandlung bis 2cm, ansonsten multiple Applikationen in größeren Läsionen erforderlich.
10	Begleittherapie	keine
11	Behandlungs-compliance	--
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Überleben • Krankheitsfreies Überleben • Komplikationen • lokale Therapieeffektivität
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	entfällt, da nicht definiert
14	Erhebung der Sicherheit	-
Technik/Methode		
15	Studienplan	prospektive Datenerhebung einer Fallserie in einem Zentrum
16	Randomisierungsverfahren	entfällt
17	Verblindung	keine
18	Wash-out-Phase	entfällt
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-
20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	80 Patienten mit 168 Läsionen
22	Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Dosen, Dauer, Dosiskontrolle Zusammenhang mit dem Ansprechen

23	Ergebnisse des Primärparameters	<p>Beobachtungsdauer: 35 Monate median (4 – 96)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtüberleben 35,4 Monate, Fünf-Jahres-Überleben 6,7 Monate 2. medianes krankheitsfreies Überleben 24,6 Monate Fünf-Jahres-Überleben 3,8 % 3. In der Subgruppenanalyse univariat signifikant besseres Überleben: Vorausgegangene Leberresektion (med. Surv. 36 vs. 22 Mon.), keine chemotherapeutische Vorbehandlung (med. Surv. 28 vs. 20 Mon.), < 3 Metastasen, gut differenzierter Tumor (med. Surv. 26 vs. 17 Mon.) Kein Einfluß von Geschlecht, Alter, Initialstadium, Chemotherapie nach LITT, Größe der Läsionen 4. Komplette Tumorablation (auch: fortbestehende Läsion ohne KM-Aufnahme im CT) bei 67% der Patienten im CT 6 Monate nach Initialtherapie.
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	entfällt
25	Erhebung der Sicherheit	<p>Keine therapieassoziierten Todesfälle.</p> <p>Komplikationsrate insgesamt 16%, sämtlich konservativ beherrschbar.</p> <p>Bradykardie (n=5), Pneumothorax (n=3), Fieber (n=3), Bilirubinanstieg (n=2) und eine enterokutane Dünndarmfistel nach Laser-Fehlfunktion</p>
26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	<p><i>“This study provides evidence that percutaneous ILT is a safe, effective treatment method for patients with unresectable CRC liver metastases and the potential for long-term survival (or significant palliation in others). It can be applied by minimally invasive means, is easily reproducible, and improves survival in a select group of patients with unresectable tumors compared to the natural history of untreated disease reported in the literature. Patients with fewer lesions are most likely to benefit from treatment, as are those with hepatic recurrences following surgical resection.”</i></p> <p>Die Studie belegt, dass perkutane LITT eine sichere und effektive Behandlungsmethode für Patienten mit irresektablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome darstellt und potentiell zu Langzeitüberleben oder wesentlicher Palliation führen kann. LITT kann minimal-invasiv durchgeführt werden, ist leicht reproduzierbar und verlängert bei ausgewählten Patienten des Überleben im Vergleich zu historischen Literaturdaten. Patienten mit wenigen Metastasen und mit Rezidiven nach chirurgischer Resektion scheinen am meisten von der Behandlung zu profitieren.</p>
28	„Conflict-of-Interest-	-

	Statement“	
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Kleine Fallserie ohne Kontrollgruppe. Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie daher nicht zu bewerten.

1	Titel / Autor / Quelle	Mack MG, Straub R, Eichler K, Sollner O, Lehnert T, Vogl TJ. Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. Radiology 2004; 233 (2): 400-9. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-University, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	Retrospektive Fallserie
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	III
4	Studienziel /Fragestellung	Evaluation der lokalen Tumorkontrollrate und des Überlebens nach MR-gestützter LITT von Lebermetastasen von Mammakarzinomen
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	Lebermetastasen von Mammakarzinomen Einschluss: 1. Rezidierte Lebermetastasen nach Leberteilektomie (n = 19, 8.2%), 2. Metastasen in beiden Leberlappen (n = 105, 45.2%), 3. Lokal nicht resektable Tumore (n = 44, 19%), 4. Generelle Kontraindikationen für Chirurgie (n = 6, 2.6%), 5. OP-Verweigerung (n = 58, 25%). Ausschluss: 1. mehr als 5 Tumore größer als 5cm im größten Durchmesser oder 2. bekannt extrahepatische Erkrankung außer: a. N+ - Stadien des Mammakarzinoms (n = ?)

		<p>b. Knochenmetastasen, die unter Chemo- und/oder Strahlentherapie kontrolliert waren (n = 72, 31%).</p> <p>Chemotherapie vor, während und nach LITT war erlaubt.</p>
6	Patienteninformation	-
Intervention		
7	Prüfinterventionen	LITT mittels Nd:YAG-Laser und unter MR-Kontrolle.
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	<p>Definierte Laserapplikations-Gruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nicht gekühlter Laserapplikator (n = 10; 10/1993 – 9/1996) 2. gekühlter Laserapplikator (n = 38; 10/1996 – 12/1998) 3. ebenfalls gekühlter Laserapplikator, jedoch aggressivere Behandlungsstrategie (n = 184; höhere Zahl an Applikationen und höhere Laserenergie; ab 1/1999)
10	Begleittherapie	keine
11	Behandlungs-compliance	-
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Tumorkontrolle • Überleben
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Ablationsvolumen
14	Erhebung der Sicherheit	Komplikationen
Technik/Methode		
15	Studienplan	retrospektive Datenerhebung einer Fallserie in einem Zentrum
16	Randomisierungsverfahren	entfällt

17	Verblindung	keine																																			
18	Wash-out-Phase	entfällt																																			
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-																																			
20	Sicherung der Datenqualität	-																																			
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)																																					
21	Studienpopulation	<p>232 Patienten, teilweise nicht alle eingeschlossen (insbesondere die 10 der ersten Gruppe)</p> <hr/> <p>Charakteristika</p> <hr/> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="text-align: center;">Mitte</th> <th style="text-align: center;">Media</th> <th style="text-align: center;">Minimu</th> <th style="text-align: center;">Maximu</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">l</th> <th style="text-align: center;">n</th> <th style="text-align: center;">m</th> <th style="text-align: center;">m</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zahl der Metastasen</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.0</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">13.0</td> </tr> <tr> <td>Laserapplikationen pro Metastase</td> <td style="text-align: center;">2.4</td> <td style="text-align: center;">2.0</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">8.0</td> </tr> <tr> <td>Laserapplikationen pro Patientin</td> <td style="text-align: center;">5.2</td> <td style="text-align: center;">4.0</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">23.0</td> </tr> <tr> <td>Behandlungssitzungen pro Patientin</td> <td style="text-align: center;">2.0</td> <td style="text-align: center;">2.0</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">8.0</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Behandlungsepisoden</td> <td style="text-align: center;">1.3</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">5.0</td> </tr> </tbody> </table> <hr/>		Mitte	Media	Minimu	Maximu		l	n	m	m	Zahl der Metastasen	2.5	2.0	1.0	13.0	Laserapplikationen pro Metastase	2.4	2.0	1.0	8.0	Laserapplikationen pro Patientin	5.2	4.0	1.0	23.0	Behandlungssitzungen pro Patientin	2.0	2.0	1.0	8.0	Anzahl Behandlungsepisoden	1.3	1.0	1.0	5.0
	Mitte	Media	Minimu	Maximu																																	
	l	n	m	m																																	
Zahl der Metastasen	2.5	2.0	1.0	13.0																																	
Laserapplikationen pro Metastase	2.4	2.0	1.0	8.0																																	
Laserapplikationen pro Patientin	5.2	4.0	1.0	23.0																																	
Behandlungssitzungen pro Patientin	2.0	2.0	1.0	8.0																																	
Anzahl Behandlungsepisoden	1.3	1.0	1.0	5.0																																	
22	Behandlung	-																																			
23	Ergebnisse des Primärparameters	<p>Mittleres follow-up nach erster LITT-Behandlung war 1,8 Jahre (Maximum 7,7 Jahre, Minimum nicht angegeben, Median 1,6 Jahre)</p> <p>Mittleres follow-up nach Diagnose der Metastasierung war 2,6 Jahre (Maximum 8,4 Jahre, Minimum nicht angegeben, Median 2,3 Jahre)</p> <p>Lokalkontrolle:</p> <hr/> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Lokalrezidive</th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Lokalrezidive</th> </tr> <tr> <th>(cm)</th> <th style="text-align: center;">nach 3 Monaten (%)</th> <th style="text-align: center;">nach 3 Monaten (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-2 (n = 474)</td> <td style="text-align: center;">1.4 (3/213)</td> <td style="text-align: center;">2.3 (5/213)</td> </tr> </tbody> </table> <hr/>		Lokalrezidive	Lokalrezidive	(cm)	nach 3 Monaten (%)	nach 3 Monaten (%)	0-2 (n = 474)	1.4 (3/213)	2.3 (5/213)																										
	Lokalrezidive	Lokalrezidive																																			
(cm)	nach 3 Monaten (%)	nach 3 Monaten (%)																																			
0-2 (n = 474)	1.4 (3/213)	2.3 (5/213)																																			

		<p>2–3 (n = 539) 2.5 (4/162) 4.3 (7/162)</p> <p>3–4 (n = 327) 3.2 (2/63) 3.2 (2/63)</p> <p><4 (n = 294) 1.9 (1/52) 1.9 (1/52)</p> <p>Keine weiteren Lokalrezidive nach 6 Monaten beobachtet.</p> <hr/> <p>Überleben ab LITT</p>
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	-
25	Erhebung der Sicherheit	<p>“Klinisch relevante” Komplikationsraten auf der Basis der <i>Behandlungssitzungen</i> (nicht Patienten)</p> <p>Pleuraerguß, 0.9% (4 / 452);</p> <p>Leberabszeß, 0.4% (2 / 452);</p> <p>Gallengangsverletzungen, 0.2% (1 / 452).</p> <p>Klinisch nicht bedeutsame Komplikationen in der 24-h-MR-Kontrolle bezogen auf <i>Behandlungssitzungen</i>:</p> <p>kleine asymptomatische subkapsuläre Hämatome 4.4% (20 / 452), asymptomatischer Pleuraerguß 9,1% (41 / 452).</p> <p>Metastasierung im Stichkanal wurde nicht beobachtet.</p> <p>Keine Bronchialfisteln, 30-Tage-Mortalität oder Pneumothorax.</p>
26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	MR-geführte LITT führt zu hohen Tumorkontroll- und Überlebensraten bei Patientinnen mit hepatischer Metastasierung von Mammakarzinomen.
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-

29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Retrospektive Fallserie ohne Kontrollgruppe. Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie daher nicht zu bewerten.
----	----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1	Titel / Autor / Quelle	<p>Ricke J, Wust P, Stohmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Hanninen EL, Felix R.</p> <p>CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique.</p> <p>Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58 (5): 1496-505</p> <p>Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Virchow-Klinikum Medical Faculty of the Humboldt-University Berlin, Berlin, Germany</p>
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	prospektive Phase I/II-Studie
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	IIb
4	Studienziel /Fragestellung	Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit der CT-geführten Brachytherapie allein oder in Kombination mit Laser-induzierter Thermotherapie (LITT) bei Patienten mit malignen Lebererkrankungen
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	<p>inoperable Lebermetastasen oder primäre Lebertumore</p> <p>Indikationen für interstitielle Brachytherapie allein waren Tumorgröße > 5 cm (n = 7), enger Kontakt zu großen Gefäßen wie Portal- oder Lebervene (n = 10) bzw. zentraler Gallengang (n = 4).</p> <p>Indikationen für kombinierte Brachytherapie nach LITT waren Tumore unmittelbar neben einem zentralen Gallengang oder Wärmeableitung wegen benachbarter großer Gefäße bei 6 Patienten. 10 weitere Patienten erhielten zusätzliche Brachytherapie nach LITT wegen vermuteter inkompletter Thermoablation wegen technischer Limitationen der LITT (all failures of LITT [inkl. Tumorgröße > 5cm in der größten Achse bei 4 Patienten und Abbruch der LITT wegen unkontrollierbarer Schmerzen bei 2 Patienten])</p>
6	Patienteninformation	-
Intervention		

7	Prüfinterventionen	hier ausgewertet: LITT in Kombination mit interstitieller Brachytherapie
8	Kontrollintervention	keine eigentliche, da Gruppen nicht vergleichbar, (Alleinige interstitielle Brachytherapie)
9	Behandlungsschema	-
10	Begleittherapie	-
11	Behandlungs-compliance	-
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalkontrolle • Überleben
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	keine
14	Erhebung der Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Komplikationen
Technik/Methode		
15	Studienplan	zweiarmige, nicht kontrollierte Phase I/II-Studie in einem Zentrum
16	Randomisierungsverfahren	nein
17	Verblindung	nein
18	Wash-out-Phase	entfällt
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-
20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	Hier: nur die 16 Patienten mit LITT <u>und</u> Brachytherapie
22	Behandlung	-
23	Ergebnisse des Primärparameters	Beobachtungsdauer: Im Mittel 14 Monate (4 – 22) 1. Lokalkontrolle: ca. 60%/12 Monate, Median nicht erreicht

		2. Überleben: Keine getrennte Angabe der LITT + Brachytherapie-Gruppe
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	entfällt
25	Erhebung der Sicherheit	Ein Patient mit symptomatischem Leberversagen (Gerinnungsparameter verschlechtert, Ammoniak erhöht) wegen fehlerhaft erfolgter zusätzlicher Einnahme von Capecitabine Nebenwirkungen der LITT aus den berichteten Daten nicht ableitbar. LITT in Kombination mit Brachytherapie führt zu ausgeprägteren Veränderungen der Leberenzyme als Brachytherapie allein.
26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	<i>“Image-guided interstitial brachytherapy alone or combined with thermal tumor ablation is feasible. Single-fraction, high-dose-rate interstitial brachytherapy guided by CT demonstrated strong potential as a stand-alone treatment to control liver malignancies with genuine advantages over thermal tumor ablation.”</i> Interstitielle Brachytherapie unter CT-Kontrolle allein oder in Kombination mit LITT ist machbar. CT-geführte Einzeldosis-HDR-Brachytherapie zeigten ein starkes Potential als alleinige Behandlung zur Kontrolle maligner Leberprozesse mit genuinen Vorteilen gegenüber LITT
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Stellenwert der LITT allein aus diesen Daten nicht ableitbar, da alle LITT-Patienten zusätzlich über denselben Zugang in einer Sitzung Brachytherapie erhielten. Stellenwert der Arbeit liegt darin, dass hier ein weiterer Hinweis gegeben ist, dass der Stellenwert der LITT in Abgrenzung zu anderen Verfahren (Hier: Brachytherapie) nicht abschließend geklärt ist.

1	Titel / Autor / Quelle	Shankar A, Lees WR, Gillams AR, Lederman JA, Taylor I. Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. Br J Surg 2000; 87 (3): 298-300. Dptm. of Surgery, Royal Free and University College Medical School, Charles Bell House, London, UK
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	keine Angabe
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	III (retrospektive Fallserie)

4	Studienziel /Fragestellung	Bericht initialer Erfahrungen des Zentrums mit der Methode
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	Rezidive nach Leberteilresektion wegen Metastasen kolorektaler Karzinome Einschlusskriterium: irresektables lokales Rezidiv nach Leberteilresektion wegen Metastasen kolorektaler Karzinome
6	Patienteninformation	-
Intervention		
7	Prüfinterventionen	LITT mit 805-nm-Laser unter Ultraschall-, CT- bzw- MRT-Kontrolle. Vermutlich „bare fiber“
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	-
10	Begleittherapie	-
11	Behandlungs-compliance	-
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	Überleben
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	keine
14	Erhebung der Sicherheit	Komplikationen
Technik/Methode		
15	Studienplan	retrospektive Fallserie in einem Zentrum
16	Randomisierungsverfahren	entfällt
17	Verblindung	entfällt
18	Wash-out-Phase	-
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-

20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	19 Patienten
22	Behandlung	-
23	Ergebnisse des Primärparameters	Überleben median 16 (4 – 36) Monate
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	keine
25	Erhebung der Sicherheit	Komplikationen bei 6/19: Pleuraerguss (n = 2) Biliom (n = 1) subkapsuläre Hämatom (n = 1) kleiner asymptomatischer Pneumothorax (n = 1) Metastasierung im Stichkanal (n=1)
26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	Photokoagulation ist eine sichere minimal invasive Therapie, die als Adjunkt zu Chemotherapie und wiederholter Resektion in der Behandlung rezidivierender Lebermetastasen kolorektaler Tumore in Betracht kommt und möglicherweise zu Überlebensvorteilen führen kann.
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Kleine nicht kontrollierte Fallserie, die nicht geeignet ist, einen Wirksamkeitsnachweis für die Methode zu führen.

1	Titel / Autor / Quelle	Vogl TJ, Eichler K, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Böttger M, Mack MG. Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: General principals, equipment(s), procedure(s) - Side effects, complications and results. Eur J Ultrasound 2001; 13 (2): 117-27. Department of Radiology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	Clinical Science: Review
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	III (Kombination aus Review und retrospektiver Fallserie (trotz

		der Angabe einer prospektiven Evaluation))
4	Studienziel /Fragestellung	Evaluation des therapeutischen Potentials der MR- bzw. Ultraschallgeführten LITT
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	Maligne Lebertumore (Lebermetastasen und oligonoduläres HCC) Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Weniger als 5 Läsionen • Keine Läsion > 40 – 50 mm • Med. Kontraindikationen gegen Leberchirurgie oder Technisch inoperabel oder Operationsverweigerung Rezidivmetastase nach Teilresektion erlaubt
6	Patienteninformation	-
Intervention		
7	Prüfinterventionen	LITT mittels Nd:YAG-Laser . Hier keine genaueren Angaben zur technischen Evolution.
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	-
10	Begleittherapie	-
11	Behandlungs-compliance	-
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	Überleben
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	-
14	Erhebung der Sicherheit	Toxizität
Technik/Methode		
15	Studienplan	Fallserie in einem Zentrum
16	Randomisierungsverfahren	keines

17	Verblindung	keine
18	Wash-out-Phase	-
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-
20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	Therapie im Zeitraum Juni 1993 – Juni 2000: <ul style="list-style-type: none"> • 676 konsekutive Patienten • 376 Lebermet. e. kolorektalen Karzinoms • 122 Lebermet. e. Mammkarzinoms • 16 HCC • 162 Lebermet. verschiedener Primärtumore
22	Behandlung	-
23	Ergebnisse des Primärparameters	die Beobachtungsdauer ist nicht explizit angegeben <ol style="list-style-type: none"> 1. Overall Survival 86% nach 12 Monaten und 63% nach 28 Monaten 2. Medianes (<i>im Text: mittleres</i>) Überleben 35 Monate 3. Subgruppenanalyse: Keine Differenzen bezüglich Alter und Primärtumorlokalisation
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	entfällt
25	Erhebung der Sicherheit	Alle Patienten in LA und iv-Analgesie behandelt. Häufigste Nebenwirkung Schmerzen an der Einstichstelle bzw. projizierter Schulterschmerz (keine quantitative Angabe) 33,3% Fieber bis 38,4°C Antibiotika nur bei Schüttelfrost oder Fieber > = 38,5°C In der Bildgebung folgende Komplikationen (cave: Literatur-Angaben bezogen auf 1609 LITT-Sitzungen, durch AG umgerechnet auf 676 Patienten): 121/1609 (7,52%) bzw. 121/676 (17,9%) Pleuraerguß 52/1609 (3,23%) bzw. 52/676 (7,7%) subkapsuläre Hämatomie 6/1609 (0,37%) bzw. 6/676 (0,9%) intrahepatische Abszesse 3/1609 (0,19%) bzw. 3/676 (0,4%) intraabdominelle Blutungen 4/1609 (0,25%) bzw. 4/676 (0,6%) Lokalinfekt Punktionsstelle 2/1609 (0,12%) bzw. 2/676 (0,3%) Gallengangsverletzungen Eine kumulative Angabe fehlt. Im schlechtesten Fall resultieren somit 188/676 = 27,8% Komplikationen in der Bildgebung.

		<p>Von den Autoren wurden explizit nur folgende Nebenwirkungen als relevant eingeordnet:</p> <p>15 Patienten mit Dyspnoe und Punktionsnotwendigkeit bei Pleuraerguß. [Anmerkung: Hier ist die %-Angabe von 0,93%, bezogen auf Laserapplikationen, keinesfalls mehr gerechtfertigt. 15/676 Patienten sind 2,2%]</p> <p>6 Patienten mit intrahepatischem Abszeß wurden perkutan drainiert (0,9%)</p> <p>3 Todesfälle innerhalb 30 Tagen.</p> <p>Somit wurde bei max. 24/676 Patienten entweder ein therapieassoziiertes Versterben innerhalb 30 Tagen oder eine interventionsbedürftige Komplikation gesehen, dies entspricht eine Rate wesentlicher Komplikationen von 3,5 %</p>
26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	MR- oder Ultraschallgestützte LITT scheint eine sichere und effektive Behandlungsmethode für Lebermetastasen und oligonoduläre HCC zu sein.
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Fehlende Kontrolle gegen etablierte Standardtherapie erlaubt keine Beurteilung des therapeutischen Nutzens. Die Bezugnahme auf LITT-Sitzungen bei der Angabe der Komplikationen ist nicht haltbar, da vom Standpunkt eines Patienten nicht relevant ist, in welcher Zahl von Interventionen seine Erkrankung behandelt werden kann. Die Schätzung der Komplikationsrate muss korrigiert werden und ergibt eine Rate von max. 27,8% Komplikationen in der Bildgebung und – 3,5% schwerer, klinisch relevanter, interventionsbedürftiger bzw. letaler Komplikationen.

1	Titel / Autor / Quelle	<p>Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, Engelmann K, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Zangos S.</p> <p>Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy.</p> <p>Radiology 2003; 229 (2): 457-64.</p> <p>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-University, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt/Main, Germany.</p>
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	Prospektive Phase I/II-Studie
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	IIb
4	Studienziel /Fragestellung	Evaluation eines Behandlungsprotokolls mit wiederholter transarterieller Chemoembolisation (TACE) vor

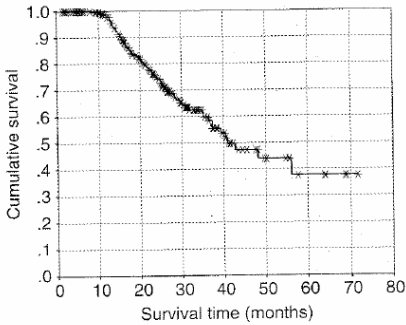
		Laserinduzierter Thermotheapie (LITT) bei Patienten mit irresektablen Lebermetastasen, die für alleinige LITT zu groß sind
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	<p>Irresektable Lebermetastasen, die auf systemische Chemotherapie nicht ansprechen und im Kontrastmittel-MRT darstellbar sind</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Maximal 4 Metastasen, davon höchstens 2 zwischen 50 und 80mm Durchmesser, Rest < 50mm Durchmesser, keine extrahepatische Metastasierung.</p> <p>TACE wurde dabei bei den Metastasen mit Durchmesser 50 – 80mm durchgeführt.</p> <p>Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlechter Performance-Status (Karnofsky-Status < 80%) • Ernährungsstörung • Maligner Aszites • Gesamtbilirubin > 3mg/dL [51.3mol/L] • Serumalbumin < 2,0mg/dL [20g/L] • Kreatinin > 2,0mg/dL [176.8mol/L] • Partial or complete thrombosis of the main portal vein cardio vascular and respiratory failure.
6	Patienteninformation	Einwilligung nach Aufklärung erforderlich
Intervention		
7	Prüfinterventionen	<p>TACE (Mitomycin C 10mg/m² + Lipiodol), gefolgt von LITT, sofern Metastasen auf <50mm verkleinert.</p> <p>LITT: 4-6 Wochen nach TACE unter MR-Kontrolle</p>
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	<p>s.o.</p> <p>bei stable disease nach TACE: follow-up, keine weitere Intervention</p> <p>bei Progress unter TACE: in Abhängigkeit von Muster (Lokaler Progress vs. distanter intrahepatischer Progress) weitere TACE oder systemische Chemotherapie</p>
10	Begleittherapie	-
11	Behandlungskompliance	-
Outcome		

12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	Ergebnis nach TACE, Ergebnis nach LITT, Langzeitergebnisse, Toxizitäten
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	keine
14	Erhebung der Sicherheit	Toxizitäten
Technik/Methode		
15	Studienplan	dreiarmlige prospektive Phase I/II-Studie in einem Zentrum
16	Randomisierungsverfahren	keines
17	Verblindung	keine
18	Wash-out-Phase	-
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-
20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	162 behandelte Patienten
22	Behandlung	s.o.
23	Ergebnisse des Primärparameters	<p>Beobachtungsdauer wird nicht explizit angegeben,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ergebnis nach TACE: 82/162 mit Ansprechen und Indikation für LITT 2. Ergebnis nach LITT, Langzeitergebnisse 82 Patienten mit 147 Läsionen wurden in 169 Therapiesitzungen mittels 574 Laserapplikationen behandelt. Medianes Überleben der Patienten mit TACE/LITT: 26,2 Monate [95%-CI 20,3 – 32,9] Vorteile für kleine, gut vaskularisierte und wenige Läsionen. <p><i>[Anmerkung: Die dargestellten Gruppen sind prinzipiell nicht vergleichbar, da systematisch verschieden]</i></p>
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	-
25	Erhebung der Sicherheit	<p>Lokalrezidive nach LITT: 6/82 (7,3%)</p> <p>Komplikationen nach LITT: 7/82 (8,5%), Schmerzen, Pleuraerguß, Subkapsuläre Hämatoome</p> <p>Ein therapieassoziierter Todesfall (Sepsis) nach LITT</p>

26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	<p>Mit zunehmender Erfahrung in der Anwendung von Embolisation und LITT wird die Rate an Komplikationen und die Mortalität substantiell reduziert werden. Rekrutierung weiterer Patienten ist zur besseren Definition der Indikation zur Kombination von TACE und LITT und zur Ermittlung des optimalen Intervalls zwischen den Therapien erforderlich. Ebenso ist die Entwicklung neuer Zytostatika mit höherer lokaler Wirksamkeit nach intravaskulärer Gabe zu fordern.</p> <p>Zusammenfassen kann die hepatische Erkrankung mit TACE stabilisiert und bei der Hälfte der Patienten Größe und Perfusion der Metastasen reduziert werden, was Auswirkungen auf das Überleben haben sollte. In Kombination mit einem Ablationsprotokoll wie LITT erlaubt TACE eine Steigerung der Lokalkontrolle und des Überlebens.</p>
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Nicht kontrollierte Phase-I/II-Studie, die prinzipiell keinen Wirksamkeitsnachweis erlaubt. Weitere Evaluation in kontrollierten Studien erforderlich.

1	Titel / Autor / Quelle	<p>Vogl TJ, Straub R, Zangos S, Mack MG, Eichler K. MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: experimental and clinical data. Int J Hyperthermia 2004; 20 (7): 713-24.</p>
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	-
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	<p>III (Mischung aus Review und retrospektiver Datenanalyse einer Fallserie)</p>
4	Studienziel /Fragestellung	Review der Methode und ihrer Ergebnisse
Methoden		
(Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	<p>Lebermetastasen verschiedener Primärtumore Ausschluß:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebermetastasen <= 5 cm • Zahl der Läsionen max. 4 • Primärtumor vollständig reseziert • Schriftliches Einverständnis eines einsichtsfähigen, volljährigen Patienten nach ausreichender Aufklärung

		min. 24h vor Eingriff <ul style="list-style-type: none"> • Läsion bildmorphologisch darstellbar Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Extrahepatische Metastasierung • Absolute Kontraindikationen für MRT • Gerinnungsstörung < 50% der Normalwerte
6	Patienteninformation	-
Intervention		
7	Prüfinterventionen	LITT
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	-
10	Begleittherapie	-
11	Behandlungs-compliance	-
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	Lokalkontrolle Überleben
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	-
14	Erhebung der Sicherheit	Komplikationen
Technik/Methode		
15	Studienplan	Retrospektive Fallserie eines Therapiezentrum
16	Randomisierungsverfahren	keines
17	Verblindung	keine
18	Wash-out-Phase	-
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-
20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	1259 Patienten mit 3440 Metastasen, behandelt mit 14694 Laserapplikationen
22	Behandlung	-

23	Ergebnisse des Primärparameters	<p>Die Beobachtungsdauer wird nicht explizit angegeben</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lokalkontrollrate 98,7% nach 3 Monaten 97,3% nach 6 Monaten 2. Überleben: Mittleres Überleben 4,4 Jahre [95%-CI: 4,1 – 4,8] Medianes Überleben 3,00 Jahre Keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Primärtumorlokalisationen <div style="text-align: center;">  <p>Figure 5. In a total of 1259 patients with 3440 metastases, treated with 14 694 laser applications the mean survival rate was 4.4 years (95% confidence interval: 4.1–4.8 years), median survival was 3.00 years after the first LITT.</p> </div>
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	-
25	Erhebung der Sicherheit	<p>Komplikationsraten von 7,28% Pleuraerguß, 1,9% subkapsulärem Hämatom, 0,42% intrahepatischen Abszessen und 0,31% Lokalinfekten werden berichtet. Diese Raten beziehen sich jedoch auf die – nicht angegebene! – Zahl von Therapiesitzungen (Laserapplikationen beschreiben nicht die Therapiesitzungen).</p> <p>Die relevante patientenbezogene Zahl kann nicht abgeleitet werden. Die angegebenen Komplikationen werden jedoch ausdrücklich als klinisch relevant bezeichnet.</p> <p>2 Therapieassoziierte Todesfälle</p>
26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	Klinische Anwendung unter Beachtung o.g. Ein- und Ausschlussparametern gerechtfertigt.
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Auch dieser Serie fehlt eine Kontrollgruppe, sie kann daher keinen Wirksamkeitsnachweis erbringen. Es handelt sich um ein sehr heterogenes Kollektiv, dessen Gesamtergebnis nicht weiter differenziert wird. Damit können nicht einmal Vergleiche mit historischen Daten umschriebener Kollektive definierter onkologischer Sachverhalte gezogen werden. Eine Nutzenbewertung ist damit weiterhin unmöglich.</p>

1	Titel / Autor / Quelle	Thomas J. Vogl, Martin G. Mack, Ralf Straub, Katrin Eichler, Kerstin Engelmann, Stefan Zangos, Dirk Woitazek MR guided laserinduced thermotherapy (LITT) of malignant liver and soft tissue tumors Med Laser Appl. 16:91-102 (2001) Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Theodor-Stern-Kai 7 D-60590 Frankfurt am Main
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	Presentation [of the method]
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	III
4	Studienziel /Fragestellung	Darstellung der LITT-Methode für maligne Lebertumore und Weichgewebläsionen auch im Vergleich zu anderen Lokalthherapieverfahren
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	Konsequente Patienten des Zentrums 6-1993 bis 10-2000
6	Patienteninformation	keine Angaben in der Publikation
Intervention		
7	Prüfinterventionen	LITT
8	Kontrollintervention	keine eigentliche Kontrolle, Vergleichsverfahren im Sinne eines narrativen Review dargestellt
9	Behandlungsschema	perkutane Laserapplikation (Nd:YAG) mit gekühlter Applikationssonde unter MR-Kontrolle
10	Begleittherapie	keine
11	Behandlungs-compliance	nicht anwendbar, da retrospektive Serie
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	wegen retrospektiver Serie: keine Rangordnung der Outcome-Parameter! Untersucht werden Lokalkontrolle nach 3 und 6 Monaten, Overall Survival und Komplikationen
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	siehe 12
14	Erhebung der	Darstellung der 30d-Komplikationen

	Sicherheit	
Technik/Methode		
15	Studienplan	retrospektive Analyse konsekutiver Behandlungsfälle
16	Randomisierungsverfahren	keine Randomisierung
17	Verblindung	keine Verblindung
18	Wash-out-Phase	keine Wash-out-Phase
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	Alle Patienten werden am Zentrum des Erstautors behandelt
20	Sicherung der Datenqualität	Es ist nicht klar, auf welche Weise durch wen die Daten erhoben werden und ob hierfür ein standardisiertes Vorgehen Anwendung fand. Follow-up-Raten und Dauern ebenso wenig wie Umgang mit lost-to-folow-up dargestellt.
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	<ol style="list-style-type: none"> 1. 729 konsekutiv behandelte Patienten des Zentrums im Zeitraum 6-1993 bis 10-2000 mit 1707 Lebermetastasen (gastrointestinale Karzinome, Kopf-Hals-Tumore, Keimzelltumore – KEINE Mammakarzinome) 2. 26 Patienten mit Rezidiven von Kopf-Hals-Tumoren, meist Plattenepithelkarzinomen. 3. 14 Patienten mit extrahepatischem intraabdominalem Lymphknotenbefall oder rezidierten Tumoren im Beckenbereich
22	Behandlung	LITT
23	Ergebnisse des Primärparameters	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leber: Überleben alle Lebermetastasen: mittleres Gesamtüberleben 48 Monate [95%-CI 44,4-52,8] Lebermetastasen kolorektales Karzinom: mittleres Gesamtüberleben 41,8 Monate [95%-CI 37,3-46,4] 2. Leber: lokale Kontrollraten 1997 – 2000: 98,1% [3 Monate] und 97,3% [6 Monate] 3. Leber: Komplikationen 3 Todesfälle innerhalb 4 Wochen nach LITT Eine Operation wegen V.a. Kolonperforation 0,36% der (nicht zahlenmäßig angegebenen) Therapiesitzungen mit therapiebedürftigem Pleuraerguß 4. Kopf-Hals-Tumore: n=11 mit „relevanter Reduktion klinisch wichtiger Symptome wie Schmerzen“ n=6 mit Verringerung von Schluckproblemen und tumorbedingten Nervenkompressionssymptomen

		5. Extrahepatische intraabdominelle Tumore: 68% Reduktion klinischer Symptome.
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	siehe 23
25	Erhebung der Sicherheit	Auswertung der perioperativen Morbidität und Mortalität. Keine Angabe eines Prüfplanes
26	Datenqualität	die Angabe insbesondere der Komplikationsraten steht im Widerspruch zu den in Radiology. 2002 Nov;225(2)367-77 veröffentlichten Daten.
27	Fazit der Autoren	Die perkutane MR-gesteuerte LITT erlaubt einen hohen Grad an Tumorkontrolle und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit 5 oder weniger Lebermetastasen und Weichteiltumoren bis zu 5 cm Durchmesser
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	Keines. Dies ist relevant von dem Hintergrund, dass der Erstautor Anwender und wirtschaftlicher Nutznießer der Anwendung des Verfahrens ist und darüber hinaus Miterfinder des Patentes DE 198 32 442 A 1 der Firma SOMATEX, angemeldet am 19.5.1998, ist. Dieses Patent betrifft eine Technologie, die für die MR-Kompatibilität der verwendeten Einwegmaterialien der Fa. SOMATEX erforderlich ist.
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Retrospektive Fallserie ohne Angaben zur Qualität des follow-up. Mangels Kontrolle kann die von den Autoren postulierte Überlebensverlängerung so nicht bestätigt werden. Ungebräuchliche Angabe der Komplikationen (Bezug auf Therapiesitzungen, nicht auf Patienten), die darüber hinaus mangels Angabe der Zahl der Therapiesitzungen auch nicht validiert und/oder auf Rate pro Patient umgerechnet werden kann. Studie ist nicht zum Wirksamkeitsbeleg geeignet.

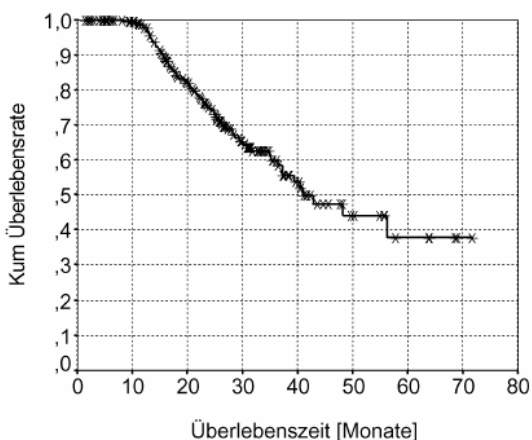
1	Titel / Autor / Quelle	Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Thalhammer A, Mack MG. Transarterielle Chemoembolisation von Lebermetastasen: Indikationsstellung, Technik, Ergebnisse. [Transarterial chemoembolization of liver metastases: Indication, technique, results]. Rofo 2002; 174 (6): 675-83. Institut für diagnostische und Interventionelle Radiologie J. W. Goethe Universität Frankfurt
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	Analyse der Methode
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	III (retrospektive Fallserie)
4	Studienziel	Analyse der repetitiven TACE als neoadjuvantem

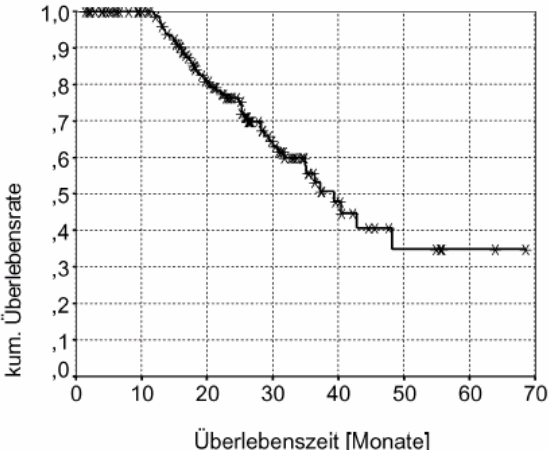
	/Fragestellung	Therapieverfahren
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	Die Arbeit befasst sich vorrangig mit TACE. Obwohl 79 der 351 Patienten nachgeschaltet mit LITT behandelt wurden, werden hierfür keine genauen Angaben gemacht. Offensichtlich wird LITT aber nur dann eingesetzt, wenn mittels TACE die Metastase auf ein der Ablation zugängliches Maß verkleinert werden konnte. Ein- und Ausschlusskriterien sind isoliert für LITT nicht angegeben
6	Patienteninformation	-
Intervention		
7	Prüfinterventionen	für LITT nicht beschrieben
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	entfällt
10	Begleittherapie	-
11	Behandlungs-compliance	-
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	nicht klar definiert (siehe Feld 23)
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	keine
14	Erhebung der Sicherheit	keine
Technik/Methode		
15	Studienplan	retrospektive Fallserie in einem Zentrum
16	Randomisierungsverfahren	keine
17	Verblindung	keine
18	Wash-out-Phase	-
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-

20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	71 Patienten wurden eingeschlossen
22	Behandlung	-
23	Ergebnisse des Primärparameters	Die Beobachtungsdauer ist nicht angegeben. Es werden nur folgende Ergebnisse der LITT angegeben: bei den 71 Patienten mit LITT nach TACE konnte bei 82 Metastasen mittels 129 Laserbehandlungen unter Einbringung von 472 Laserapplikatoren eine Lokalkontrolle von 96,3% erzielt werden. Jedoch wird nicht angegeben, auf was sich die Lokalkontrolle bezieht (Patienten? Metastasen? Laserbehandlungen?) und für welchen Beobachtungszeitraum bzw. Beobachtungszeitpunkt diese Angabe gültig ist.
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	entfällt
25	Erhebung der Sicherheit	-
26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	Die Kombination der TACE mit lokal ablativen Verfahren erlaubt die Neuentwicklung einer neoadjuvanten Therapiestrategie, die weiter prospektiv evaluiert werden muss.
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Aufgrund der methodischen Mängel der Darstellung und der gewählten retrospektiven Betrachtungsweise kann über den Stellenwert der LITT im Rahmen dieser Kombinationstherapie keine Aussage gemacht werden.

1	Titel / Autor / Quelle	Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Zangos S, Engelmann K, Eichler K. Perkutane Laserablation von malignen Lebertumoren. [Percutaneous laser ablation of malignant liver tumors]. Zentralbl Chir 2001; 126 (8): 571-575 Institut für diagnostische und interventionell Radiologie (Direktor: Prof. Dr. Th.J. Vogl), J. W. Goethe-Universität Frankfurt/M
2	Studientyp nach	Vorstellung von Grundlagen, Methodik und Ergebnissen

	Angabe der Autoren	
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	III (Kombination von narrativem Review und retrospektiver Fallserie)
4	Studienziel /Fragestellung	Vorstellung von Grundlagen, Methodik und Ergebnissen der perkutanen Laserablation von malignen Lebertumoren
Methoden (Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)		
Population		
5	Studienpopulation	maligne Lebertumore (Metastasen, HCC und cholangiozell. Karzinom) Angegeben nur für Lebermetastasen: 1. Rein hepatisches Befallsmuster der Lebermetastasen 2. Metastasenzahl ≤ 5 3. Größe der Lebermetastasen ≤ 5 cm 4. Kontraindikationen zur Durchführung einer chirurgischen Resektion. Behandlung Juni 1993 – April 2000
6	Patienteninformation	-
Intervention		
7	Prüfinterventionen	LITT
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	-
10	Begleittherapie	-
11	Behandlungs-compliance	-
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	Überleben
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	-
14	Erhebung der Sicherheit	Toxizität
Technik/Methode		
15	Studienplan	retrospektive Fallserie eines Therapiezentrum
16	Randomisierungs-	keines

	verfahren	
17	Verblindung	keine
18	Wash-out-Phase	-
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-
20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	<p>Tabelle 1 Patientenkollektiv LITT: Zeitraum von Juni 1993 bis April 2000</p> <hr/> <p><i>Patienten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 600 • männlich/weiblich 341/259 • mittleres Alter 59 Jahre (24–89 Jahre) <p><i>Läsionen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl n = 1641 • LITT Applikationen n = 6020 • Behandlungssitzungen n = 1441 <p><i>Technische Daten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laserleistung (konv. Appl.) 5,4 Watt • Power LITT Applikationen 25–48 Watt • Applikationsdauer 15–40 min <hr/>
22	Behandlung	-
23	Ergebnisse des Primärparameters	<p>Die Beobachtungsdauer ist nicht explizit angegeben</p> <p>Überleben: Gesamtkollektiv</p>  <p style="text-align: center;">Überlebenszeit [Monate]</p> <p>Abb. 4 Die mittlere Überlebenszeit im Gesamtkollektiv von Patienten mit Lebermetastasen (n = 600) betrug 47,7 Monate</p>

		<p>nur kolorektale Metastasen:</p>  <p>Abb. 5 Bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (n = 364) betrug die mittlere Überlebenszeit 46,8 Monate</p>																																	
24	Ergebnisse der Sekundärparameter	-																																	
25	Erhebung der Sicherheit	<p>Tabelle 2 Komplikationen der LITT: Zeitraum von Juni 1993 bis April 2000. Komplikationen bei der LITT von Lebertumoren (1441 Behandlungssitzungen)</p> <table border="1" data-bbox="638 1064 1348 1467"> <thead> <tr> <th>Komplikation</th> <th>Visualisierbarkeit</th> <th>Therapie-notwendigkeit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pleuraerguß</td> <td>n = 67</td> <td>n = 14</td> </tr> <tr> <td>Subkapsuläres Hämatom</td> <td>n = 32</td> <td>n = 2</td> </tr> <tr> <td>Abdominelle Blutung</td> <td>n = 3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Intrahepatische Blutung</td> <td>n = 3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Abszeß</td> <td>n = 6</td> <td>n = 2</td> </tr> <tr> <td>Pleuraempyem</td> <td>n = 2</td> <td>n = 2</td> </tr> <tr> <td>Gallengangsverletzung</td> <td>n = 3</td> <td>n = 2</td> </tr> <tr> <td>Lokale Wundinfektion</td> <td>n = 7</td> <td>n = 3</td> </tr> <tr> <td>Verletzung Darm</td> <td>n = 1</td> <td>n = 1</td> </tr> <tr> <td>30 Tages-Mortalität</td> <td>n = 2</td> <td>n = 2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anmerkung: Die Komplikationsrate bezogen auf Patienten betrug damit $124/600 = 21\%$ in der Bildgebung und $28/600 = 5\%$ hinsichtlich schwerer Komplikationen Therapieassoziierte Todesfälle $2/600 = 0,3\%$</p>	Komplikation	Visualisierbarkeit	Therapie-notwendigkeit	Pleuraerguß	n = 67	n = 14	Subkapsuläres Hämatom	n = 32	n = 2	Abdominelle Blutung	n = 3	-	Intrahepatische Blutung	n = 3	-	Abszeß	n = 6	n = 2	Pleuraempyem	n = 2	n = 2	Gallengangsverletzung	n = 3	n = 2	Lokale Wundinfektion	n = 7	n = 3	Verletzung Darm	n = 1	n = 1	30 Tages-Mortalität	n = 2	n = 2
Komplikation	Visualisierbarkeit	Therapie-notwendigkeit																																	
Pleuraerguß	n = 67	n = 14																																	
Subkapsuläres Hämatom	n = 32	n = 2																																	
Abdominelle Blutung	n = 3	-																																	
Intrahepatische Blutung	n = 3	-																																	
Abszeß	n = 6	n = 2																																	
Pleuraempyem	n = 2	n = 2																																	
Gallengangsverletzung	n = 3	n = 2																																	
Lokale Wundinfektion	n = 7	n = 3																																	
Verletzung Darm	n = 1	n = 1																																	
30 Tages-Mortalität	n = 2	n = 2																																	
26	Datenqualität	-																																	
27	Fazit der Autoren	Die MR-gesteuerte LITT ist lokal effektiv, bei niedriger Morbidität, bei malignen Lebertumoren einer Anzahl < 6 und einer Größe ≤ 5 cm																																	
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-																																	
29	Methodische Kritik und Fazit der	Mangels Kontrollgruppe und wegen fehlender Einordnung in einen therapeutischen Kontext (unterschiedliche Prognosen																																	

	Auswertung	von medizinisch Inoperablen und Operationsverweigerern etc.) hinsichtlich der Wirksamkeit des Verfahrens nicht beurteilbarer Bericht. Kontrollierte Studien erforderlich.
--	-------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1	Titel / Autor / Quelle	Wietzke-Braun P, Schindler C, Raddatz D, Braun F, Armbrust T, Nolte W, Ramadori G. Quality of life and outcome of ultrasound-guided laser interstitial thermo-therapy for non-resectable liver metastases of colorectal cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16 (4): 389-95. Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentrum Innere Medizin, Georg-August-Universität, Göttingen, Germany.
2	Studientyp nach Angabe der Autoren	prospektive nicht-randomisierte Studie
3	Evidenzeinstufung (gem. BUB-Richtlinien)	IIb
4	Studienziel /Fragestellung	Untersuchung von QoL und Therapieergebnissen der Ultraschall-geführten Laserinduzierten interstitiellen Thermo-therapie (US-LITT) bei Patienten mit nichtresektablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome.

Methoden

(Extraktion aus der Methodenbeschreibung der Studie)

Population

5	Studienpopulation	<p>Patienten mit nichtresektablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärtumor reseziert • Histologische / Zytologische Bestätigung der Metastase • Bestätigung der Inoperabilität durch erfahrenen Leberchirurgen • Kriterien für Inoperabilität waren <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumorgroße ○ ungünstige Lokalisation ○ Tumor in beiden Leberlappen • unzureichende Lebermasse nach Resektion • Nur in palliativer Situation während 2nd oder 3rd-line-Chemotherapie • Schriftliche Therapieeinwilligung in die Studie
---	--------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6	Patienteninformation	Schriftliche Therapieeinwilligung in die Studie
Intervention		
7	Prüfinterventionen	LITT: Nd:YAG –Laser, identisches Equipment wie in Frankfurt
8	Kontrollintervention	keine
9	Behandlungsschema	-
10	Begleittherapie	-
11	Behandlungs-compliance	s.u.
Outcome		
12	Primärparameter (inkl. statistischer Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Überleben • Compliance • QoL
13	Sekundärparameter (inkl. statistischer Analyse)	-
14	Erhebung der Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen
Technik/Methode		
15	Studienplan	Prospektive Phase I/II-Studie in einer monozentrischen Studie
16	Randomisierungsverfahren	keines
17	Verblindung	keine
18	Wash-out-Phase	-
19	Prüfärzte und Organisationsstruktur	-
20	Sicherung der Datenqualität	-
Ergebnisse (Extraktion aus dem Ergebnisteil der Studie)		
21	Studienpopulation	Januar 2000 bis November 2001: 45 Patienten Alter median (range) 61,6 Jahre (38–79)
22	Behandlung	-
23	Ergebnisse des Primärparameters	Beobachtungsdauer im Mittel $9,8 \pm 0,8$ Monate (2 – 15) 1. Überleben: median $8,7 \pm 0,7$ Monate (1,5 – 18) 2. QoL: Skalenwerte der überlebenden Patienten nach 6 Monaten nicht verschlechtert

24	Ergebnisse der Sekundärparameter	-
25	Erhebung der Sicherheit	<p>5/45 Pleuraerguß (11%)</p> <p>5/45 starke lokale Schmerzen (11%)</p> <p>4/45 Fieber > 38,5 °C (9%)</p> <p>3/45 subkapsuläres Leberhämatom (7%)</p> <p>Keine Angabe einer kumulativen Komplikationsrate.</p> <p>Kein Erfordernis erneuter stationärer Therapie zur Beherrschung der Komplikationen</p>
26	Datenqualität	-
27	Fazit der Autoren	<p>US-LITT scheint eine sichere, minimal invasive therapeutische Option zu sein. Es kann Patienten angeboten werden, deren Leber-Metastasen kolorektaler Karzinome inoperabl sind und bei denen eine weitere Perspektive palliativer Chemotherapie nicht mehr besteht.</p> <p>In der näheren Zukunft werden randomisierte klinische Studien zum Vergleich der QoL und der Effektivität verschiedener ablativer Methoden helfen, deren Stellenwert in der Therapie irresektabler Lebermetastasen kolorektaler Karzinome zu evaluieren.</p>
28	„Conflict-of-Interest-Statement“	-
29	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	Auch diese Serie kann mangels Kontrollgruppe keinen Wirksamkeitsnachweis der Methode erbringen. Erstmaliger Bericht von Quality-of-Life-Daten.

Dick EA, Joarder R, de JM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Foster GR, Gedroyc WM.

MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours. Clin Radiol 2003; 58 (2): 112-20.

Prospektive einarmige nicht kontrollierte stationäre Phase I/II-Studie der MR-gesteuerten LITT an 19 Pat. mit HCC, 11 Pat. mit Lebermetastasen (v.a. kolorektales Karzinom) sowie 5 Karzinoidtumore der Leber. Pro Patient im Mittel 2,75 LITT-Sitzungen (1-8) pro Patient, im Mittel 1,56 (1-4) Läsionen. Mittleres Gesamtüberleben 14,8 mon. (2-42), HCC 14,6 mon. (2-36), Metastasen 15,2 mon. (2-42), Karzinoidtumore 5/5 noch am Leben (1-47 mon. nach Intervention).

Komplikationen: bei 125 Sitzungen 5 „minor complications“ (2 oberflächliche Hautverbrennung, 2 passagere Hypotension, 1 nicht behandlungsbedürftiger Pleuraerguß) sowie 3 „major complications“ (1 Gallengangsstenose (Stent), eine Gallenfistel + Gallengangsstenose (Stent) und eine infizierte intrahepatische Flüssigkeitsretention (Drainage).

Fazit der Autoren: LITT sicher durchführbar, reduziert die nachweisbare Tumormasse. Ergebnisse bei HCC besser, bei Lebermetastasen zumindest gleichwertig den bei unbehandelten Patienten zu erwartenden Überlebenszeiten.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. 5/35 Pat. mit geringfügigen und 3/35 Patienten mit schweren Komplikationen.

Eichler K, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Vogl TJ.

Oligonodulares hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotheapie (LITT). [Oligonodular hepatocellular carcinoma (HCC): MR-controlled laser-induced thermotheapie]. Radiologe 2001; 41 (10): 915-22.

Prospektive einarmige nicht kontrollierte Phase I/II-Studie der MR-gesteuerten LITT an 39 Pat. mit HCC bis zu 5 Läsionen, max. Durchmesser pro Läsion 5cm.

Mittlere Überlebenszeit 4,4 Jahre (95%-KI 3,6 – 5,2). Keine Angabe der Remissionsgrade und -raten. Bei 8 Patienten neue Leberläsionen, 2 neue extrahepatische Tumormanifestationen.

Komplikationen: „keine klinisch relevanten“.

Fazit der Autoren: Perkutane MR-gesteuerte LITT sicher und effektiv; erlaubt hohe Lokalkontrollraten bei oligonodulärem HCC mit Verbesserung der Überlebensdaten im Vergleich zu historischen Kontrollen anderer interventioneller Therapien.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. Keine Komplikationen berichtet.

Gillams AR, Lees WR.

Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2000; 43 (5): 656-61.

Retrospektive Analyse eines Patientenkollektivs eines Zentrums. Im Mittel 2,9 (1-16) Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. LITT unter Bildgebung mittels US, CT oder MRT. 69 Patienten, im Mittel 2,8 Laserapplikationen pro Patient (1-13). Keine definierte Vortherapie, Chemotherapie vor, während und nach LITT bei insgesamt 62/67 Patienten mit Daten zu Chemotherapie. 18 Patienten mit vorheriger Leberresektion wegen Metastasen. 20 Patienten hatten nachgewiesene extrahepatische Metastasen.

Zeitpunkt	Überleben	mit extrahepatischen Manifestationen (n = 20)	ohne extrahepatische Manifestationen (n = 49)	4 oder weniger Metastasen < 5cm (n = 24)	5 oder mehr Metastasen oder > 5cm (n=45)
		ab Metastasendiagnose!		ab erster LITT	
1 Jahr	90%				
2 Jahr	60%				
3 Jahr	34%				
4 Jahr	22%				
medianes Überleben	27 Monate	26 ± 2,3 Monate	30 ± 3,2 Monate	33 ± 6 Monate	15 ± 6 Monate

40 / 49 entwickelten neue Lebermetastasen, 23 / 69 mit neuen extrahepatischen Manifestationen!

Komplikationen: ein therapieassoziiertes Todesfall (Lebervenenverschluss). „Major morbidity“ bei 3,2% der Prozeduren, einschließlich 2 Fällen von Metastasierung im Punktionskanal, 2 bakteriell infizierte Metastasen. „Minor morbidity“: Überwiegende Zahl der Patienten mit behandlungsbedürftigen Schmerzen. Zudem in 12% Fieber, grippeartige Symptome, Brustwand Schmerzen oder Anorexie. Zusätzlich passagerer 1,5 – 8-facher Anstieg der Transaminasen in den ersten 2 Wochen.

Fazit der Autoren: LITT verbessert das Überleben bei inoperablen, in Größe und Zahl begrenzten Lebermetastasen.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. Ein Todesfall sowie 3,2% schwere und 12% leichtere Komplikationen (bezogen auf Interventionen, nicht Patienten!) berichtet. Bei 2,8 Interventionen pro Patient kann damit die Komplikationsrate auf bis zu 9% schwere und 34% leichtere Komplikationen geschätzt werden.

Giorgio A, Tarantino L, de SG, Farella N, Catalano O, Cusati B, Del VL, Alaia A, Caturelli E.

Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. Eur J Ultrasound 2000; 11 (3): 181-8.

Prospektive einarmige nicht kontrollierte Phase I/II-Studie der Ultraschall-gesteuerten LITT an 104 Pat. nach PEI, davon 77 mit HCC und Leberzirrhose und 27 mit Lebermetastasen (davon wiederum 25 Kolonkarzinom, 2 Lungenkarzinom als Primarius) und ganz überwiegend eingeschränkter Leberfunktion; entweder inoperabel oder Ablehnung der Operation. HCC: Läsionen im Mittel 32mm (10-66), Zahl 85 Läsionen bei 77 Patienten. Lebermetastasen: Läsionen im Mittel 42mm (20-90), Zahl 31 Läsionen bei 27 Patienten. 25 / 104 Pat. wurden unter LA, 79 / 104 unter Allgemeinanästhesie behandelt, 48h postinterventioneller Krankenhausaufenthalt. 9/104 Patienten benötigten zwei Eingriffe.

HCC: Mittleres Follow-up 4,5 mon. (2-12). Ein Lokalrezidiv, keine neuen intrahepatischen oder systemischen Metastasen.

Lebermetastasen: Mittleres Follow-up 4,8 mon.(2-10). 6/27 Patienten mit Lebermetastasen mit unvollständiger Nekrose, davon wiederum einer mit Tumorprogression. Keine Angaben zu Remissionsgraden oder -dauern.

Komplikationen: 3 Patienten mit HCC und Zirrhose erlitten ein Leberversagen, davon einer verstorben. Zwei Fälle von paralytischem Ileus innerhalb von 7 Tagen, eine Ulkusblutung nach 15 Tagen.

Fazit der Autoren: Perkutane Ultraschall-gesteuerte LITT kann komplette Nekrosen induzieren, kann jedoch schwere Leberfunktionsstörungen bei Pat. mit schwerer Zirrhose hervorrufen. Child-Pugh-Klasse-C-Patienten sollten daher ausgeschlossen werden.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. 6 / 104 Patienten mit schweren Komplikationen.

Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F, Cecconi P, Caspani B, Anelli V, Bianchini A, Valle D, Pacella S, Manenti G, Rossi Z.

Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. Radiology 2001; 221 (3): 712-20

Prospektive einarmige nicht kontrollierte Phase I/II-Studie der Ultraschall-gesteuerten LITT an 74 Pat. mit 92 HCC-Läsionen (1 Tumor bis zu 4cm oder 2-3 Tumor bis 3cm) . In 117 Sitzungen wurden 196 Laserapplikationen durchgeführt. Einmalige LITT 84/92 Läsionen;

HCC: Läsionen im Mittel 32mm (10-66), Zahl 85 Läsionen bei 77 Patienten. Lebermetastasen: Läsionen im Mittel 42mm (20-90), Zahl 31 Läsionen bei 27 Patienten. 25 / 104 Pat. wurden unter LA, 79 / 104 unter Allgemeinanästhesie behandelt, 48h postinterventioneller Krankenhausaufenthalt. 9/104 Patienten benötigten zwei Eingriffe.

Mittleres Follow-up 25,3 mon. (6-66). 3/92 Läsionen nicht vollständig zu abladien. Von den 89 initial vollständig abladierten Läsionen 5 mit Lokalrezidiv, entsprechend einer Lokalrezidivrate von 1,6%, 6,0% bzw. 6.0% nach 1, 2 bzw. 5 Jahren.

Neue intrahepatische HCC-Herde bei 36/74 Patienten entspr. einer distanten Rezidivrate von 24%, 45%, 62%, 73% und 73% nach 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren

Krankheitsfreies Überleben 73%, 50%, 36%, 24% nach 1, 2, 3, bzw. 4 Jahren.

Gesamtüberleben 99%, 95%, 68%, 45% bzw. 15% nach 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren

Komplikationen: keine Komplikationen, die Intensivtherapie erforderten. 3 „minor complication“ in den ersten 24 Stunden: Varizenblutung, subkapsuläre Leberblutung, perirenal Infekt (durch GBA als schwere Komplikationen klassifiziert). Alle Patienten hatten leichte bis mäßige Schmerzen und 2- bis 10-fach transient erhöhte Transaminasen, 95% Fieber. 50% Pleuraerguß bei zwerchfellnahen Läsionen.

Fazit Autoren: LITT sicher und effektiv für Behandlung kleiner primärer Lebertumore. Weitere Definition der Anwendungsparameter durch Studien erforderlich.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle kein Wirksamkeitsnachweis. 3 / 74 Patienten mit schweren Komplikationen.

11.10 Einzelauswertungen zur Primärliteratur für die Indikation Mammakarzinom

Unter Berücksichtigung der in Kapitel 5.1 beschriebenen Auswahlkriterien konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden.

11.11 Einzelauswertungen zur Primärliteratur für die Indikation Kopf-Hals-Tumore

Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Calcaterra TC, Ward PH, Soudant J, Castro DJ.

Palliative laser therapy for recurrent head and neck cancer: a Phase II clinical study. Laryngoscope 1998; 108 (9): 1277-83.

Prospektive einarmige nicht kontrollierte Phase I/II-Studie der meist ambulanten (83%) unter direkter Sicht durchgeführten oder Ultraschall-gesteuerten LITT an 40 Pat. mit bioptisch gesicherten fortgeschrittenen rezidierten, nicht resektablen Kopf-Hals-Tumoren in palliativer Situation ohne strahlentherapeutische Option. Eine bis acht LITT-Sitzungen.

Tumorlokalisation bei 41/78 im Bereich der Primärtumorregionen, 28/78 mit zervikalen (Lymphknoten-) Metastasen und 10/78 mit Hautmetastasen.

Hauptbeschwerden waren Schmerzen (67%). Darüber hinaus Dysphagie, Dyspnoe, Blutung, Beschwerden beim Kauen oder Schlucken oder entstellende Deformitäten.

Mittleres Follow-up 11 mon. (2-24). 19/40 Patienten mit anhaltender Lokalkontrolle. Von den derzeit noch 19 lebenden Patienten sind 5 mit Krankheitszeichen und 14 ohne Krankheitszeichen am Leben.

Keinerlei Angaben zu patientenzentrierten palliativen Outcomeparametern (Schmerzen, QoL etc.)!

Komplikationen: Eine schwere Blutungskomplikation, mittels Embolisation unter Intubation beherrschbar.

Fazit Autoren: LITT hat ein Potential zur Palliation fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore, ist kosteneffektiv und kann erforderlichenfalls monatlich wiederholt werden. Zur Demonstration eines überzeugenden therapeutischen Benefits längeres follow-up notwendig.

Fazit der Auswertung: Nicht kontrollierte Studie. Mangels adäquater Kontrolle und mangels Erhebung relevanter Endpunkte zur Palliation kein Wirksamkeitsnachweis. 1 / 40 Patienten mit schweren Komplikationen.

Paiva MB, Saxton RE, Blackwell KE, Buechler P, Cohen A, Liu CD, Calcaterra TC, Ward PH, Castro DJ.

Combined cisplatinium and laser thermal therapy for palliation of recurrent head and neck tumors. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy 2000; 6 (3): 133-40

Pilotstudie zu einer derzeit laufenden prospektiven einarmigen nicht kontrollierten Phase I/II-Studie ultraschall-gesteuerter kombinierter Chemotherapie + LITT bei 8 Pat. mit fortgeschrittenen bioptisch gesicherten rezidierten, nicht resektablen Kopf-Hals-Tumoren in palliativer Situation ohne strahlentherapeutische Option.

12 Tumore (im Bereich von Oropharynx, Mundboden, Mundhöhle, Hypopharynx, Larynx, Sinus maxillaris, Nasopharynx und Hals-LK) bei 8 Patienten in 27 Laserapplikationen mehrheitlich ambulant behandelt. Hauptbeschwerden waren Schmerzen (4/8). Darüber hinaus Dysphagie, Dyspnoe, Blutung, Beschwerden beim Kauen.

Mittleres Follow-up 11 mon. (2-24). CR bei 6/12 Tumoren. 5 Patienten mit kompletter oder partieller Symptomkontrolle.

Vier Patienten nach med. 9 Monaten (4 – 56) am Leben, davon drei krankheitsfrei. Ein Patientin in CR nach 5,5 Monaten verstorben, drei Patienten nach 4 – 8 Monaten mit Tumor verstorben.

Komplikationen: Keine schwerwiegenden intraoperativen Komplikationen. 6/7 mit Chemotherapie-assoziiertes Fatigue, Übelkeit oder Erbrechen. Keine LITT-spezifischen Komplikationen.

Fazit Autoren: Diese Pilotstudie gibt Hinweise auf die palliative Effektivität einer Kombination von LITT und Chemotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Randomisierte klinische Studien mit größerer Patientenzahl werden als zur Validierung dieser wenig invasiven Therapieoption notwendig angesehen.

Fazit der Auswertung: Dem Fazit der Autoren ist zuzustimmen. 0/8 Patienten mit schweren Komplikationen.

11.12 Einzelauswertungen zur Primärliteratur für die Indikation Hirntumore

Unter Berücksichtigung der in Kapitel 5.1 beschriebenen Auswahlkriterien konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden.

11.13 Einzelauswertungen zur Primärliteratur für die Indikation Lungentumore

Vogl TJ, Fieguth HG, Eichler K, Straub R, Lehnert T, Zangos S, Mack M.

Laserinduzierte Thermotherapie von Lungenmetastasen und primären Lungentumoren. [Laser-induced thermotherapy of lung metastases and primary lung tumors]. Radiologe 2004; 44 (7): 693-9.

Es werden 30 Patienten mit Lungenmetastasen (n=24) und primären Lungentumoren (NSCLC, n=6) mittels LITT behandelt. 26 der Therapien waren ohne klinische behandlungsbedürftige Komplikation, ein Patient hatte schwere

Schmerzen, zwei Patienten benötigten eine Pleuradrainage wegen Pneumothorax und ein weiterer Patient erlitt nach einem Intervall von 10 Stunden eine Blutung, die Thorakotomie und Lungenresektion erforderlich machte.

Alle sechs NSCLC und 28/38 Metastasen (74%) konnten vollständig ablatiert werden. Daten zum Überleben können noch nicht valide angegeben werden.

Der Schlussfolgerung der Autoren „Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass das thermoablative Verfahren der LITT vielversprechende Ansätze zur lokalen Tumordestruktion primärer wie sekundärer Lungenmalignome aufweist; der exakte klinische Stellenwert muss jedoch noch definiert werden“ kann zugestimmt werden.

Festzuhalten ist ferner, dass die Komplikationen potentiell gravierend sind und sorgfältiger Evaluation bedürfen

Vogl TJ, Straub R, Lehnert T, Eichler K, Luder-Luhr T, Peters J, Zangos S, Sollner O, Mack M.

Perkutane Thermoablation von Lungenmetastasen - Erfahrungen mit dem Einsatz der LITT, der Radiofrequenzablation (RFA) und Literaturuebersicht. [Percutaneous thermoablation of pulmonary metastases. Experience with the application of laser-induced thermotherapy (LITT) and radiofrequency ablation (RFA), and a literature review]. *Rofo* 2004; 176 (11): 1658-66.

Diese Studie berichtet ein nahezu identisches Kollektiv wie die Arbeit aus *Radiologe* 2004 (hier vier Patienten mehr, also 34 Patienten).

Es werden jedoch nur sehr lückenhafte Angaben zu Komplikationen und Ergebnissen der LITT gemacht. Damit geht die Information nicht über die Arbeit aus *Radiologe* 2004 hinaus.

11.14 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 Einbezogensein 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 ICDH – Zuordnung der Begrifflichkeiten

Seit Mitte der 90er-Jahre werden in der sozialmedizinischen Begutachtung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), insbesondere bezüglich von Anträgen auf Leistungen der medizinischen Rehabilitation, die Begriffe der ICDH 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 ICDH als konzeptionelles und begriffliches Bezugssystem zugrunde. Es ist daher notwendig darzustellen, wie die Begriffe der ICDH 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, 24b, 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 Berichtersteller 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 kostenauslösenden 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 Zulassung 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 Expertenkomitees; 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 Expertenkomitees; 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 patientenrelevanter 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. □

11.15 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der BUB-Richtlinie
in Anlage B (Nicht anerkannte Methoden):
Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)

vom 18. Oktober 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2005 beschlossen, die Anlage B der Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie) in der Fassung vom 01. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 989), zuletzt geändert am 20. September 2005 (BAnz. S.), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird folgende Nummer angefügt

„43. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Düsseldorf, den 18. Oktober 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende



11.16 Begründung

Tragende Gründe
zum Beschluss über eine Änderung der BUB-Richtlinie
in Anlage B (Nicht anerkannte Methoden):
Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT):

vom 18.10.2005

Die Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) ist bisher durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen anerkannt, sie ist auch nicht Bestandteil des vertragsärztlichen Leistungskataloges (Einheitlicher Bewertungsmaßstab - EBM). Die Überprüfung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der LITT gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag der KBV vom 12.03.2004. Das Beratungsthema wurde am 04.03.2005 im Bundesanzeiger veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärzteverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die detaillierte indikationsbezogene Beratung erfolgte von Januar 2005 bis September 2005.

Die Beratung erfolgte indikationsbezogen unter Einbeziehung aller eingegangenen Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und Auswertung der internationalen, wissenschaftlichen Veröffentlichungen.

Zur Methode:

Bei der LITT handelt es sich um ein Verfahren zur lokalen Tumordestruktion. Dabei wird über einen perkutan in den Tumor vorgeschobenen Lichtleiter eine Zerstörung der Gewebes (Koagulation, „thermale Ablation“, „Thermoablation“) hervorgerufen.

Aus der Literatur lässt sich als Hauptanwendungsgebiet der Einsatz bei primären Lebertumoren und vor allem bei den viel häufigeren Lebermetastasen ableiten. Es sind jedoch auch Erprobungen bei Mammakarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, Hirntumoren, Lungentumoren berichtet.

Ergebnis der Überprüfung zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit:

Der Ausschuss konnte bei der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Laserinduzierten Interstitiellen Thermotheapie (LITT) auf zwei systematische Auswertungen jüngeren Datums zurückgreifen (HTA der BÄK/KBV, (2002) sowie Grundsatzgutachten des Kompetenzzentrums Onkologie der MDK-Nordrhein, (2003)). Beide Berichte erwiesen sich nach kritischer Auswertung als methodisch und qualitativ so hochwertig, dass der damit aufgearbeitete Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die damaligen Bewertungsergebnisse zur LITT als zutreffende Grundlage angesehen wurde. Zur Aktualisierung der Bewertung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse hat der Ausschuss ergänzend eine systematische Literaturrecherche und -bewertung für den Zeitraum 01/2000 bis 07/2005 durchgeführt.

Beraten wurden die Anwendungsindikationen, die sich in der Fachdiskussion befinden oder in den eingegangenen Stellungnahmen ggf. zusätzlich benannt wurden:

- Primäre Lebertumoren
- Lebermetastasen
- Mammakarzinom
- Kopf-Hals-Tumoren
- Hirntumoren
- Lungentumoren

Fazit

Durch die aktuelle Recherche konnten zusätzlich zu den Ergebnissen der HTA-Berichte von KBV/BÄK aus dem Jahr 2002 und des Kompetenzzentrums Onkologie aus dem Jahr 2003 keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

Es gibt bisher keinen Nachweis eines therapeutischen oder palliativen Nutzens einer LITT-Anwendung, weder bei Lebertumoren und -metastasen, die zahlenmäßig die weitaus größte Gruppe der bisherigen Erprobungen darstellt, noch bei einer der anderen überprüften Indikationen

Der Stellenwert der LITT zur Behandlung der oben genannten Tumoren oder Metastasen ist im Vergleich zu den jeweiligen Standardtherapien weiterhin unklar, sodass die LITT unverändert als experimentelles Verfahren angesehen werden muss. Das Verfahren beinhaltet zudem erhebliche Risiken für die Patienten, schwerwiegende bis hin zu tödlichen Komplikationen zu erleiden.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer LITT-Behandlung sind bei allen überprüften Indikationen nicht belegt, sodass eine Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V nicht ausgesprochen werden kann.

Grundsätzlich sollten Erprobungen solcher experimentellen Therapien 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.

Düsseldorf, den 18. Oktober 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende



Hess

11.17 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

Bekanntmachungen

■ **Bundesministerium für Gesundheit
und Soziale Sicherung**

**Bekanntmachung [1998 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der BUB-Richtlinie
in der Anlage B (Nicht anerkannte Methoden):
Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie
(LITT)**

Vom 18. Oktober 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 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. 989), zuletzt geändert am 20. September 2005 (BAnz. S.16 166), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird folgende Nummer angefügt:
„43. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Düsseldorf, den 18. Oktober 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
H e s s

11.18 Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der BUB-Richtlinie in Anlage B (Nicht anerkannte Methoden): Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)

vom 18. Oktober 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 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. 989), zuletzt geändert am 20. September 2005 (BAnz. S. 16 166), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird folgende Nummer angefügt

„43. Laserinduzierte interstitielle
Thermotherapie (LITT)“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Düsseldorf, den 18. Oktober 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

12. **HTA-Bericht LITT bei malignen Tumoren von BÄK/KBV vom 18.01.2002**

**HTA Bericht LITT
bei malignen Tumoren von
BÄK/KBV vom 18.01.2002**

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren

Ein Assessment der
Bundesärztekammer
und der
Kassenärztlichen
Bundesvereinigung



18.01.2002

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Straße 1
50931 Köln
Tel.: 0221 / 4004 0

Kassenärztliche Bundesvereinigung
Dezernat 1 "Leistungsevaluation"
Herbert-Lewin-Straße 3
50931 Köln
Tel.: 0221 / 4005 328
Fax: 0221 / 4005 176

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	5
2.	Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen.....	7
3.	Fragestellung	8
4.	Methodik	9
4.1.	Informationsgewinnung	9
4.2.	Stellungnahmen / Fragenkatalog	9
4.3.	Informationsbewertung.....	11
4.4.	Peer Review.....	13
4.5.	Veröffentlichung des Assessment.....	13
5.	Verfahrensbeschreibung der LITT.....	14
5.1.	Lokoregionäre Therapieformen am Beispiel maligner Lebertumoren.....	14
5.1.1.	Prinzipien und Applikationsformen	14
5.1.2.	Perkutane Verfahren zur Tumorablation an der Leber	15
5.2.	LITT.....	16
5.2.1.	Technische Ausstattung.....	17
5.2.2.	Prozeduraler Ablauf	19
5.2.3.	Besonderheiten der LITT bei der Behandlung extrahepatischer Tumoren.....	20
5.2.4.	Monitoring der LITT, Follow up-Untersuchungen	20
5.2.5.	Ambulante / stationäre Anwendung	21
5.3.	Zusammenfassung.....	21
6.	Indikationen.....	22
7.	Auswahl und Bewertung der wissenschaftlichen Unterlagen zur laserinduzierten interstitiellen Thermotheapie.....	23
7.1.	Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen.....	23
7.2.	Bewertung der aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Literatur, Gefordertes / mögliches Studienniveau / Forschungsstatus	26
7.3.	Leitlinien, Konsensuspapiere, HTA-Berichte	27
7.4.	Gutachten / Stellungnahmen.....	27
7.5.	Laufende Studien	28
8.	Indikationsbezogene Diskussion der LITT	29
8.1.	Lebertumoren.....	29
8.1.1.	Wissenschaftliche Literatur	33
8.1.2.	Zusammenfassendes Ergebnis.....	35
8.2.	Mammakarzinom.....	37
8.2.1.	Wissenschaftliche Literatur	37
8.2.2.	Zusammenfassendes Ergebnis.....	38
8.3.	Kopf-Hals-Tumoren.....	40
8.3.1.	Wissenschaftliche Literatur	40
8.3.2.	Zusammenfassendes Ergebnis.....	40
8.4.	Hirntumoren	43
8.4.1.	Wissenschaftliche Literatur	43
8.4.2.	Zusammenfassendes Ergebnis.....	44
8.5.	Weitere Indikationen / Lokalisationen.....	45
8.6.	Zusammenfassende Bewertung aller Indikationen.....	46

9.	Anhang.....	47
9.1.	Literatur.....	47
9.1.1.	Literaturrecherche.....	47
9.1.2.	Kommentiertes Literaturverzeichnis, Stand 10.2001.....	51
9.2.	Studienauswertungen im Einzelnen.....	66
9.2.1.	Konsentierter Auswertungsbogen der Arbeitsgruppe.....	66
9.2.2.	Lebertumoren.....	67
9.2.3.	Mammakarzinom.....	91
9.2.4.	Kopf- Halstumoren.....	96
9.2.5.	Hirntumoren.....	103
9.3.	Fragenkatalog.....	106
9.4.	Pressemitteilung zur durch das BMBF geförderten Studie.....	108
9.5.	Anhang Studienniveau.....	110
9.6.	Folien zum Assessment.....	111

1. Zusammenfassung

Zur Beurteilung der Wertigkeit der *laserinduzierten Thermothe- rapie* (LITT) bei malignen Tumoren wird durch die Bundesärz- tekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung in ei- nem gemeinsamen Assessment der gegenwärtige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse auf der Grundlage von Sach- verständigenstellungen und einer umfassenden Sichtung der wissenschaftlichen Literatur dargestellt.

Bei der LITT handelt es sich um ein minimal-invasives Verfah- ren, das derzeit in einigen Zentren zur lokalen Tumordestrukti- on eingesetzt wird. Dabei wird unter bildgebender Kontrolle (z.B. Sonographie/ MRT) der Tumor punktiert, eine (oder meh- rere) Laserfaser(n) in den Tumorherd eingebracht und dieser durch thermische Energie verödet. Die Behandlung findet in der Regel unter stationären Bedingungen statt und erfordert laut Literatur eine mindestens 24-stündige, ärztliche Nachbe- obachtung.

Die größte Anzahl an Behandlungen ist für den Bereich der *Lebermetastasierung* dokumentiert. Sofern ein kurativer Be- handlungsansatz möglich ist, stellt sich die offene, chirurgische Resektion derzeit unverändert als der Goldstandard der Be- handlung dar. Ob die LITT in Bezug auf diesen kurativen, le- bensverlängernden Ansatz vergleichbare Ergebnisse liefert, ist noch unklar und wird gegenwärtig im Rahmen einer randomi- sierten, kontrollierten Studie untersucht (BMBF-Studie).

Soll die LITT zur Versorgung inoperabler, klinisch asymptoma- tischer Metastasen mit dem Ziel der Überlebenszeitverlänge- rung angewendet werden, so ist zunächst die Prognose der Grunderkrankung als Entscheidungskriterium heranzuziehen: Bei Lebermetastasen eines Mamma-, Pankreas- oder Lungen- karzinoms sind aufgrund der infausten Prognose alle lokal- destruierenden Therapieverfahren, auch die LITT, grundsätz- lich fraglich. Bei inoperablen, klinisch nicht symptomatischen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms oder Lokalre- zidiven eines Leberkarzinoms, für die tendenziell bessere prognostische Aussichten bestehen, sollte die LITT nur im Rahmen prospektiver Studien angewendet werden, um den Nutzen des Verfahrens im Vergleich zu anderen therapeuti- schen Strategien hinreichend klären zu können.

Die gegenwärtig vorliegenden klinischen Fallserien weisen zwar auf einen möglichen lebensverlängernden Effekt hin, sind jedoch sowohl von der Studienanlage wie -durchführung nicht geeignet, diesen verlässlich zu belegen.

Für alle anderen Tumorarten (z.B. *Kopf-Hals- und Hirntumo- ren, Mamma-Karzinome*) liegen aufgrund kleiner Fallzahlen und oft retrospektiver Studienanlage nur sehr eingeschränkte

**Gemeinsames As-
sessment der Bun-
desärztekammer
und der KBV**

**LITT minimal inva-
sives Verfahren zur
thermischen Ver-
ödung u.a. von
Tumorherden**

**Im Bereich der Le-
bermetastasierung
RCT zum Vergleich
mit dem Goldstan-
dard chirurgische
Resektion erforder-
lich**

**Prognose des Pri-
märtumors bei Me-
tastasierung ent-
scheidend**

**Anwendung der
LITT bei Leberme-
tastasen nur im
Rahmen prospekti-
ver Studien**

**Fallserien nicht
geeignet lebensver-
längernden Effekt
nachzuweisen**

**Für andere Tumor-
arten liegen nur
sehr eingeschränk-**

Kenntnisse zum Nutzen der LITT vor. Die LITT stellt hier ein experimentelles Verfahren dar, das ausschließlich im Rahmen kontrollierter, prospektiver Studien eingesetzt werden sollte.

Als Ausnahmeregelung kann die LITT in denjenigen Fällen tumoröser Metastasierung als Ultima Ratio erwogen werden, bei denen nach erfolgloser Ausschöpfung der etablierten Behandlungsoptionen palliative Maßnahmen unumgänglich sind (z.B. Schmerzindikation, bei Kopf-Hals-Tumoren, Ikterus bei Lebermetastasen). Auch solche Behandlungen sollten prospektiv in einem Register dokumentiert und hinsichtlich der Therapieergebnisse und unerwünschter Wirkungen ausgewertet und veröffentlicht werden.

Entsprechend dem Vorgehen bei der BMBF-Studie an der Charité in Berlin sollte auch bei diesen palliativen Anwendungen eine 24-stündige stationäre Überwachung und nach 24 bis 48 Stunden eine Kontrolluntersuchung erfolgen.

Inhalt und Ergebnis ihrer indikationsbezogenen Auswertungen zum gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse über die LITT hat die gemeinsame Arbeitsgruppe in dem hier vorliegenden Assessment zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden am 17.01.2002 im Vorstand der KBV und am 18.01.2002 im Vorstand der Bundesärztekammer vorgetragen. Beide Vorstände haben das Assessment zustimmend zur Kenntnis genommen und ohne Änderungen zur Veröffentlichung freigegeben.

te Kenntnisse zur LITT vor

LITT als Ultima ratio zu erwägen, wenn palliative Maßnahmen unumgänglich sind

Dokumentation in einem Register

Auch bei palliativen Anwendungen 24-stündige stationäre Überwachung

2. Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CA	Karzinom
CEA	Carcino-embryonales Antigen (Tumor-Marker)
CT	Computer-Tomografie
DG	Deutsche Gesellschaft
DLR	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt, Projektträger des BMBF
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
ECRI	Emergency Care Research Institute (USA)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
HTA	Health Technology Assessment
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LITT	Laserinduzierte interstitielle Thermotheapie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
NCI	National Cancer Institute (USA)
Nd:YAG	Neodymium: Yttrium-aluminium-garnet (-Laser)
NGC	National Guideline Clearing House (USA)
NHS	National Health Services (Großbritannien)
PEI	Perkutane Äthanol-Injektion
SN	Stellungnahme
WB	Wissenschaftlicher Beirat (der BÄK)

3. Fragestellung

Die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung werden häufig von Patienten, Ärzten, Beihilfestellen, Gerichten etc. um Stellungnahme zu medizinischen Verfahren gebeten, deren Stellenwert unklar oder strittig ist, oder die nicht in der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ), noch im Einheitlichen Bewertungsmaßstab vertragsärztlicher Leistungen (EBM) abgebildet sind.

LITT nicht in GOÄ oder EBM abgebildet

Ein solches neues Behandlungsverfahren ist die *laserinduzierte interstitielle Thermotherapie*, mit dem die lokale Destruktion von Tumorherden angestrebt wird.

Hinsichtlich dieser Behandlungsmethode stellen sich derzeit folgende Fragen:

Fragestellungen zur LITT:

- Bei welchen Indikationen kommt die LITT zur Anwendung?
- Wie ist der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum medizinischen Nutzen und zu den Risiken?
- Handelt es sich noch eher um ein experimentelles Behandlungsmethode oder kann die LITT alternativ zu etablierten Standardverfahren eingesetzt werden?
- Ist die LITT in Ihrer Anwendung standardisiert oder kommen unterschiedliche Varianten zur Anwendung?
- Gibt es besondere Bedingungen für die Anwendung der LITT, welche sind zu fordern?

Indikationen?

Experimentell?

Standardisierung?

Anwendungsbedingungen?

Die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung haben zur Beurteilung der LITT eine ärztliche Arbeitsgruppe aus ihren Geschäftsführungen gebildet, die damit beauftragt wurde, Stellungnahmen sowie die wissenschaftlich relevanten Veröffentlichungen zur Beurteilung der LITT hinsichtlich der o.g. Fragestellung einzuholen, auszuwerten und in einem Assessment zusammenzufassen.

Gemeinsame Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer und der KBV

4. Methodik

4.1. Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung zur LITT stützt sich im Wesentlichen auf drei Säulen:

1. Die Recherche in einschlägigen Literaturdatenbanken wie Medline, Cancerlit, Embase, Cochrane Library, AWMF, Ec-ri Healthcare Standards, National Guideline Clearinghouse, National Cancer Institute u.a. (Anhang 9.1.1)
2. Die Recherche über Referenzlisten vorliegender Veröffentlichungen, der "Handsuche" in Journalen, die nicht in den gängigen Datenbanken indiziert sind, der Suche nach sog. grauer Literatur und freien Internetrecherchen u.a. über die Suchmaschine Google
3. Die Stellungnahmen von Fachgesellschaften und sachverständigen einzelnen Ärzten bzw. Ärzteguppen zu einem durch die Arbeitsgruppe konsentierten Fragenkatalog (Anhang 9.3)

Recherche in Literaturdatenbanken

„Handsuche“ und Internetrecherche

Stellungnahmen

Die Informationsrecherche der Arbeitsgruppe zielte darauf ab, systematisch und umfassend den derzeit relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand zur LITT zu erfassen. Ziel der Recherche war insbesondere die Identifikation von kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic reviews), sonstigen Übersichtsarbeiten, Leitlinien, Angemessenheitskriterien (Appropriateness Criteria) und Health Technology Assessments (HTA-Gutachten).

Erfassung des derzeitigen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstands

Die so identifizierte Literatur wurde in das Literaturdatenbankprogramm Reference Manager importiert und entsprechend der Problemstellung indiziert.

Die angewendeten Suchroutinen und Ergebnisse sind im Anhang 9.1.1 abgebildet. Eine Beschränkung auf bestimmte Publikationstypen (z.B. kontrollierte Studien) war aufgrund der geringen Zahl an Veröffentlichungen nicht erforderlich.

Ausgewertet wurde die wissenschaftliche Literatur bis einschließlich 02.07.2001.

4.2. Stellungnahmen / Fragenkatalog

Zur umfassenden Beurteilung der LITT wurden durch die Arbeitsgruppe alle Fachgesellschaften angeschrieben, in deren Bereich die LITT nach den vorliegenden Veröffentlichungen

Fragenkatalog u.a. an Fachgesellschaften versandt

Anwendung findet. Ergänzend wurden die Deutsche Krebsgesellschaft und verschiedene einzelne Ärzte bzw. Ärztegruppen befragt, die der Arbeitsgruppe durch ihre Veröffentlichungen bekannt waren. Zur Systematisierung und leichteren Vergleichbarkeit der Stellungnahmen wurde hierzu ein Fragenkatalog versandt, der die aus Sicht der Arbeitsgruppe wichtigen Aspekte enthält. (Anhang 9.3.: Fragenkatalog)

Aufgrund des Anschreibens sind folgende Stellungnahmen eingegangen.

Eingegangene Stellungnahmen:

um Stellungnahme gebeten	geantwortet
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Herr Prof. Dr. Diehl, Köln	
Deutsche Krebsgesellschaft Frau Prof. Dr. Engenhardt-Cabillic, Marburg	05.09.2001
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Prof. Dr. Rahn, Wiesbaden	
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie Herr Prof. Dr. Arnold, Berlin	
Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Prof. Dr. Schubert, Düsseldorf	
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie Herr Prof. Dr. Hartel (Generalsekretär), Herr Prof. Dr. Schlag, Berlin	25.05.2001
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Prof. Dr. Kindermann, München	
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie Herr Prof. Dr. Jahnke, Bonn	
Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Prof. Dr. Schulz, Marburg	
Herr Prof. Dr. Frickhofen, Wiesbaden	06.04.2001 (keine inhaltliche Stellungnahme)
Herr PD Dr. Germer, Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum FU Berlin	
Herr Prof. Dr. Kahn, Zentrum für diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig	08.05.2001
Herr Prof. Dr. Vogl, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinikum der Universität Frankfurt	19.04.2001
Herr Dr. Zimmermann, Institut für Strahlentherapie, München	
Herr Dr. Muacevic, Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Grosshadern, München	05.07.2001

4.3. Informationsbewertung

Die Basis der Beurteilung bildete zum einen die der Bundesärztekammer obliegende Aufgabe, die medizinische Notwendigkeit des Verfahrens gemäß § 1 (2) GOÄ zu prüfen sowie eine sachgerechte, Art, Kosten- und Zeitaufwand des Verfahrens (§ 6 (2) GOÄ) berücksichtigende Analogbewertung der LITT zu entwickeln, da es sich bei der LITT um eine noch nicht im Leistungsverzeichnis der Gebührenordnung für Ärzte enthaltene Methode handelt.

Zum anderen ist die KBV eine der Institutionen, die im Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen die Überprüfung des Nutzens, der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer medizinischen Methode für die ambulante, vertragsärztliche Versorgung gemäß § 135 Abs.1 SGB V beantragen kann. Bei der LITT handelt es sich um eine Methode, die noch nicht durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen beraten worden ist und die nicht Bestandteil des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes ist.

Zur Bearbeitung der unter 3. aufgeführten Fragestellung wurde die wissenschaftliche Literatur durch die Arbeitsgruppe gesichtet und ausgewertet. Jede Veröffentlichung wurde kommentiert und, sofern es sich um die Publikation einer kontrollierten Primärstudie am Menschen handelte, in der Regel einzeln detailliert beschrieben (Anhang 9.2). Die Auswertung der einzelnen Primärstudien erfolgte mittels eines standardisierten Auswertungsbogen, der durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe konsentiert wurde (Anhang 9.2.1). Lagen zu einer Indikation eine Vielzahl von ähnlichen Studien vor, wurden repräsentative Unterlagen exemplarisch ausgewertet.

Primärliteratur: Die strukturierte Überprüfung der Qualität der ausgewerteten Primärstudien mit Hilfe des Auswertungsbogens ist erforderlich, da der Zusammenhang zwischen der Validität des Studienergebnisses und der 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 z.B. folgende Anhaltspunkte, die in den Auswertungen dargestellt wurden:

- Die Studienpopulation soll möglichst detailliert beschrieben werden.
- LITT- 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 zu-

Prüfung gemäß §6 (2) der GOÄ

Prüfung einer ärztlichen Behandlungsmethode gemäß §135 Abs. 1 SGB V

Standardisierte Auswertung der wissenschaftlichen Literatur durch gemeinsame Arbeitsgruppe

Berücksichtigung der Studienqualität

Qualitätskriterien von Studien

fällig ereignet haben (Vermeidung von sowohl alpha- wie 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 die Arbeitsgruppe auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, weiterhin berücksichtigt und nicht verworfen. Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Fazit des Auswerters detailliert benannt. Der Vorschlag zur Evidenzbewertung einzelner Studien bildet die formale Evidenzbewertung, wie sie sich aus der Darstellung der Autoren ergibt, ab (siehe Auswertungsbogen 9.2.1). Die in der Beurteilung angewandte Evidenzhierarchie zur Klassifizierung der vorliegenden Unterlagen wurde nach vorangehender Diskussion von der Arbeitsgruppe aus den Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)¹ übernommen.

Einordnung der Studien in eine Evidenzhierarchie

Sekundärliteratur: (Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte, Leitlinien): Zusätzlich zur Primärstudienauswertung wurden systematische Übersichtsarbeiten und, sofern vorhanden, HTA-Berichte deskriptiv ausgewertet und die Ergebnisse in den Beratungsprozess einbezogen. Leitlinien wurden daraufhin überprüft, ob die LITT als Methode benannt war und die ausgesprochenen Empfehlungen durch entsprechende wissenschaftliche Untersuchungen belegt wurden.

Ebenso Auswertung von Sekundärliteratur

Stellungnahmen: Alle Stellungnahmen und Verweise auf wissenschaftliche Veröffentlichungen aus den Stellungnahmen waren neben den eigenrecherchierten Unterlagen Beratungsgrundlage für die Arbeitsgruppe.

Berücksichtigung wissenschaftlicher Literatur aus den Stellungnahmen

Die Studienbewertung stellt nur einen Teilaspekt der indikationsbezogenen Bewertung der LITT dar, da Aussagen über den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

¹ Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien), veröffentlicht im Bundesanzeiger vom 21.03.2000 sowie im Internet unter www.kbv.de/hta

einer Methode nur nach einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage, der Stellungnahmen und aller weiteren relevanten Unterlagen möglich sind. Hierbei finden insbesondere die medizinische Problematik (Notwendigkeit der Behandlung) und das Vorhandensein von Therapiealternativen Berücksichtigung.

Ebenso medizinische Notwendigkeit und Therapiealternativen berücksichtigt

4.4. Peer Review

Dieses Assessment wurde folgenden wissenschaftlichen Sachverständigen zum Review vorgelegt:

Herrn Prof. Dr. H. Hölzel, Leiter des Tumorregisters München, Ludwig Maximilians Universität München

Herrn Prof. Dr. J. Michaelis, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer

Herrn Prof. Dr. G. Kirste, Leiter der Sektion Transplantationschirurgie an der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Freiburg

Das vorliegende Assessment berücksichtigt die Kommentare der Reviewer.

4.5. Veröffentlichung des Assessment

Inhalt und Ergebnis ihrer indikationsbezogenen Auswertungen zum gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse über die LITT hat die gemeinsame Arbeitsgruppe in dem hier vorliegenden Assessment zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden am 17.01.2002 im Vorstand der KBV und am 18.01.2002 im Vorstand der Bundesärztekammer vorgetragen (Folienvortrag siehe Anhang 9.6). Beide Vorstände haben das Assessment zustimmend zur Kenntnis genommen und ohne Änderungen zur Veröffentlichung freigegeben.

5. Verfahrensbeschreibung der LITT

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Prinzipien der derzeit angewandten und beforschten Verfahren zur lokoregionären Tumordestruktion beschrieben. Nachfolgend wird die Laser induzierte Thermotherapie sowohl hinsichtlich ihres Ablaufs, ihrer technischen Eigenschaften, des Ortes der Leistungserbringung und der Besonderheiten bei der Durchführung an verschiedenen Körperorganen erläutert.

5.1. Lokoregionäre Therapieformen am Beispiel maligner Lebertumoren

5.1.1. Prinzipien und Applikationsformen

Die Behandlung lokoregionärer Tumoren und Metastasen der Leber beruht auf drei Wirkprinzipien:

3 Wirkprinzipien

1. Induktion einer Tumorzellnekrose
(Kryo-, Hochfrequenzstrom-, Mikrowellen-, Ultraschall-, Laser- oder Radiotherapie)
2. Induktion einer Tumorzell-Apoptose
(Intraarterielle, intraportale, intratumorale Zytostatika-, Zytokin- oder Zellapplikation)
3. Störung der Tumolvaskularisation
(Embolisation, Äthanolablation und Angiogenesehemmung)

Die folgende Tabelle illustriert die möglichen Applikationsformen der verschiedenen technischen Verfahren, die zur lokoregionären Behandlung von Lebertumoren / -metastasen zum Einsatz kommen.

Applikationsformen

	Zugang			
	Extern	Transkutan	Intraarteriell	Intraoperativ
Zytotoxisches Agens				
Kälte Flüssiger Stickstoff Joule-Thompson-Effekt		x		x
Wärme Hyperthermie Ultraschall Laser Mikrowellen	x x	 x	 x	 x

Zytotoxisches Agens	Zugang			
	Extern	Transkutan	Intraarteriell	Intraoperativ
Radiatio 60 Kobalt Teletherapie 192 Iridium Brachytherapie 90 Ittrium Mikrosphären	x		x	x
Tumorischämie Ligatur Histoacryl, Gelformal, Ivalon Spirale, Ballon			x x	x
Nekrotisierung Äthanol Essigsäure Heiße Kochsalzlösung Antikörper Aktivierte Zellen Zytokine Zytostatika		x x x x x x x	x x x x	x x x

Die derzeit am meisten eingesetzten Verfahren seien die intraarterielle Chemotherapie, die Laserthermotherapie, die Kryotherapie und die intratumorale Alkoholbehandlung².

5.1.2. Perkutane Verfahren zur Tumorablation an der Leber

Die perkutanen Verfahren zur Tumorablation an der Leber können in drei Kategorien eingeteilt werden:

- Injizierbare Substanzen
- Erhitzung
- Kälteanwendung

Am häufigsten werden die perkutane Äthanol-Injektion bei hepatozellulärem Karzinom und die thermale Ablation bei Lebermetastasen verschiedener Tumore angewandt. Diese werden im folgenden näher erläutert.

Perkutane Äthanol-Injektion und thermale Ablation am häufigsten genutzt

Alkoholinjektion

Die Alkoholinjektion sei bei kleinen isolierten hepatozellulären Karzinomen ein etabliertes, kostengünstiges und effektives Verfahren sein, das vergleichbare Ergebnisse erzielen soll wie

² aktualisiert nach Gutzler, F. Lokoregionäre Therapie bei malignen Tumoren. Endo Praxis 1, 6-8. 1997.

eine chirurgische Resektion. Die Ergebnisse sollen bei anderen Tumorentitäten nicht so überzeugend sein. Die Wirksamkeit soll bei weichen, gut durchbluteten Tumoren in einer derben Umgebung am besten sein. In der Regel sei dies aber nur beim hepatozellulärem Karzinom auf dem Boden einer Leberzirrhose der Fall.

Thermale Ablation

Als Techniken sollen am häufigsten die Radiofrequenz-Ablation und die LITT zur Anwendung kommen.

Die Radiofrequenz-Elektroden würden unter Ultraschall-, CT- oder MRT-Kontrolle in den Tumor eingeführt. Durch Anregung von Ionen soll es zur Wärmeentwicklung im Tumorgewebe kommen. Strategien zu einer Vergrößerung des koagulierten Volumens bestünden in einer Nutzung von multiplen Elektroden und Verstärkung der Wirkung durch Instillation von Salzwasser.

Ein neueres Verfahren zu thermalen Ablation erzeugt die Wärme mittels Hochfrequenzstrom (HITT=Highfrequency induced Thermo-Therapy)^{3 4}.

5.2. LITT

Die LITT wurde 1983 erstmals von Bown beschrieben⁵. Danach sind in einem frühen Entwicklungsstadium einfache Lichtleiterkabel beispielsweise in Lebermetastasen eingeführt worden. Derzeitig (1998) würden hochentwickelte Applikatoren mit integrierten Kühlsystemen mit dem Ziel einer Vergrößerung des koagulierten Volumens angewandt. Die Applikatoren könnten per Laparatomie und laparoskopisch unter Unterschallkontrolle, oder perkutan unter CT- oder MRT-Kontrolle eingeführt werden.

Am häufigsten würde als Energiequelle ein Nd:YAG-Laser aufgrund seiner guten Penetrationseigenschaften in biologischen Geweben genutzt. Durch die Laseranwendung würde eine simultane Temperatursteigerung im ganzen bestrahlten Volumen erreicht. Dies sei ein großer Vorteil gegenüber der Kryotherapie und anderen thermalen Prozeduren, die ausschließlich auf dem Prinzip der Wärmeleitung basierten. Der maximale Durchmesser, der bei der Behandlung erreicht werden könne, würde jedoch durch den Blutfluss limitiert, der einen großen Teil der Wärme abführe. Es könnten Koagulations-Volumina von 35 mm Durchmesser erreicht werden. Die Koagulationszone könne mittels Ultraschall, CT- oder MRT kontrolliert werden.

LITT erstmals 1983 beschrieben

Behandlung von Lebermetastasen: Einführen von Laserapplikatoren per Laparatomie oder laparoskopisch

Nd:YAG-Laser

Beurteilung der Koagulationszone mittels Ultraschall, CT oder MRT

³ Adam, A. Percutaneous treatment of liver metastases. Acta Gastroenterol.Belg. 63(2), 163-164. 2000

⁴ Gutzler, F. Lokoregionäre Therapie bei malignen Tumoren. Endo Praxis 1, 6-8. 1997.

⁵ Bown, S. G. Phototherapy of tumors. World J Surg. 7, 700-709. 1983

Komplikationen wie Blutungen, Infektionen und Leberversagen kämen nach der LITT in geringerer Frequenz als nach der chirurgischen Resektion vor. Da es sich bei einer Koagulation um ein nicht-ablatives Verfahren handelt, könne sogar der die großen Gefäße umgebende Bereich behandelt werden. Aufgrund des intensiven Wärmetransports durch den Blutstrom würde die Gefäßwand durch die Wärmestrahlung nicht beeinträchtigt. Deshalb könnten sogar Metastasen behandelt werden, die nah an der Vena cava oder den Portalvenen liegen.

Randomisierte Studien wären notwendig, um diese Methode klinisch zu untersuchen und die Überlebenszeit und Lebensqualität zu bestimmen⁶.

RCTs zur Beurteilung der Überlebenszeit und Lebensqualität erforderlich

5.2.1. Technische Ausstattung

Die in den Veröffentlichungen beschriebenen Techniken der Laseranwendung lassen keinen einheitlichen Standard erkennen. Vogl beschrieb 1995 einen speziell für die LITT entwickelten diffus streuenden Applikator (scattered light emitter), der das Licht gleichmäßig in alle Raumrichtungen verteilt. Des Weiteren beschreibt Vogl in einer Übersichtsarbeit zur LITT im Deutschen Ärzteblatt, dass neben Mono-Applikator-Anwendungen auch Multi-Applikator-Anwendungen zum Einsatz kämen, wobei bis zu vier Laserapplikatoren simultan in einer großen oder mehreren kleinen Metastasen eingesetzt würden⁷.

Standardisierung des Verfahrens nicht abgeschlossen

Taylor und Gillams geben in ihrem Übersichtsartikel aus 2000⁸ an, dass über die ersten Laseranwendungen zur Ablation von Lasermetastasen vor ca. 10 Jahren berichtet worden wäre. Sowohl Nd:YAG-Laser als auch sog. solid-state-Laser wären effektiv. Es würden entweder bare-tip-Laser genutzt, die eine Punktquelle für Laserlicht darstellen und eine sphärische Nekrose auslösen, oder es kommen diffuser-Laser zur Anwendung. Eine wichtige Entwicklungsstelle die interne Kühlung des Applikators dar, die Verkohlungen vorbeugt (die eine Gewebeerwärmung behindert) und eine höhere Energieleistung erlaubt.

In den für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählten Studien, die die derzeitige beste Evidenz zur LITT aus klinischen Studien abbilden, kamen die LITT in folgenden Varianten zur Anwendung:

- Nd:YAG-Laser, Spickung der Tumoren mit bis zu 8 Lasersonden, 2 W für 500 sec (Amin 1993a)

⁶ Russ, D., Orth, K., and Steiner, R. The potential of laser-induced interstitial thermotherapy to treat liver metastases. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 7(6), 519-525. 1998.

⁷ T. J. Vogl, M. G. Mack, and A. Roggan. Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen. *Deutsches Ärzteblatt* 97 (37-A):2386-2390, 2000.

⁸ Taylor, I. and Gillams, A. R. Colorectal liver metastases: alternatives to resection. *J R.Soc.Med.* 93(11), 576-579. 2000.

- Nd:YAG-Laser, maximal 12 Lasersonden pro Sitzung (Amin 1993b)
- Einzelne Lasersonde (Schröder 1994)
- Nd:YAG-Laser, 5 W über 20 Min. (Vogl 1995)
- Nd:YAG-Laser, 3,3-8,8 W, 10-30 Min., Laserstrahlweiche (Vogl 1996b)
- Nd:YAG-Laser, Einbringung von 1 bis 6 Lasersonden (Caspani 1997)
- Nd:YAG-Laser, 5-8 W, im Mittel 840 sec (Albrecht 1998)
- Nd:YAG-Laser, 5-6 W (konventioneller Laser) und 25-31 W (Power-Laser), ca. 20 Min. (Vogl 1998)
- Nd:YAG-Laser, 5-6 W, ca. 20 Min. (Vogl 1999)
- Nd:YAG-Laser (Gillams 2000)
- bis zu 8 Lasersonden pro Sitzung (Shankar 2000)
- gekühlte Lasersonden (Wacker 2001)

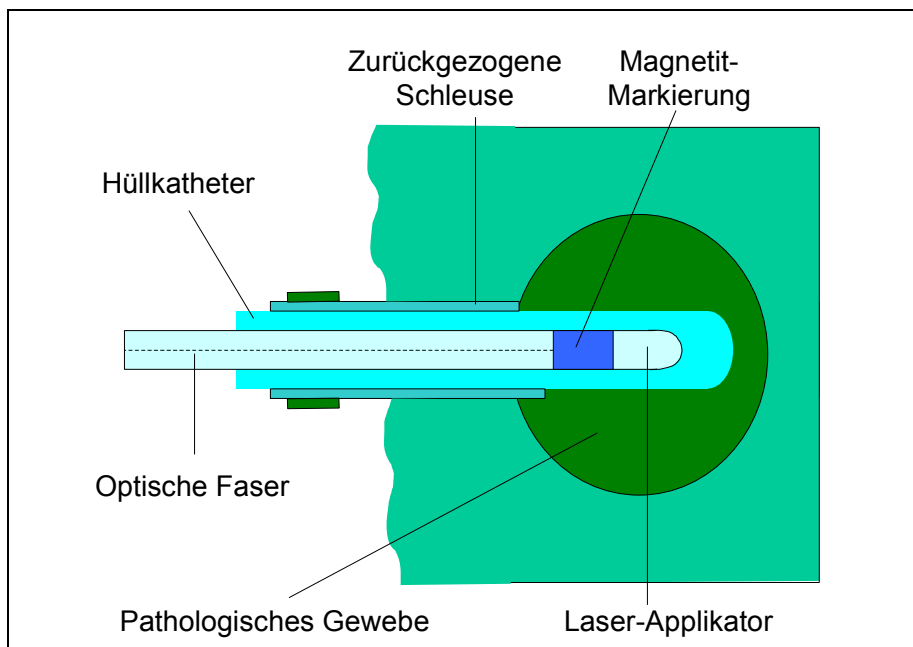


Abb.1 Schematische Darstellung des LITT-Applikators

5.2.2. Prozeduraler Ablauf

Die folgende Abbildung zeigt exemplarisch am Beispiel von Lebermetastasen ein von Vogl et al. entwickeltes, detailliertes Ablaufschema einer Behandlung mittels LITT.

Flussdiagramm der Planungsschritte zur LITT von Lebertumoren

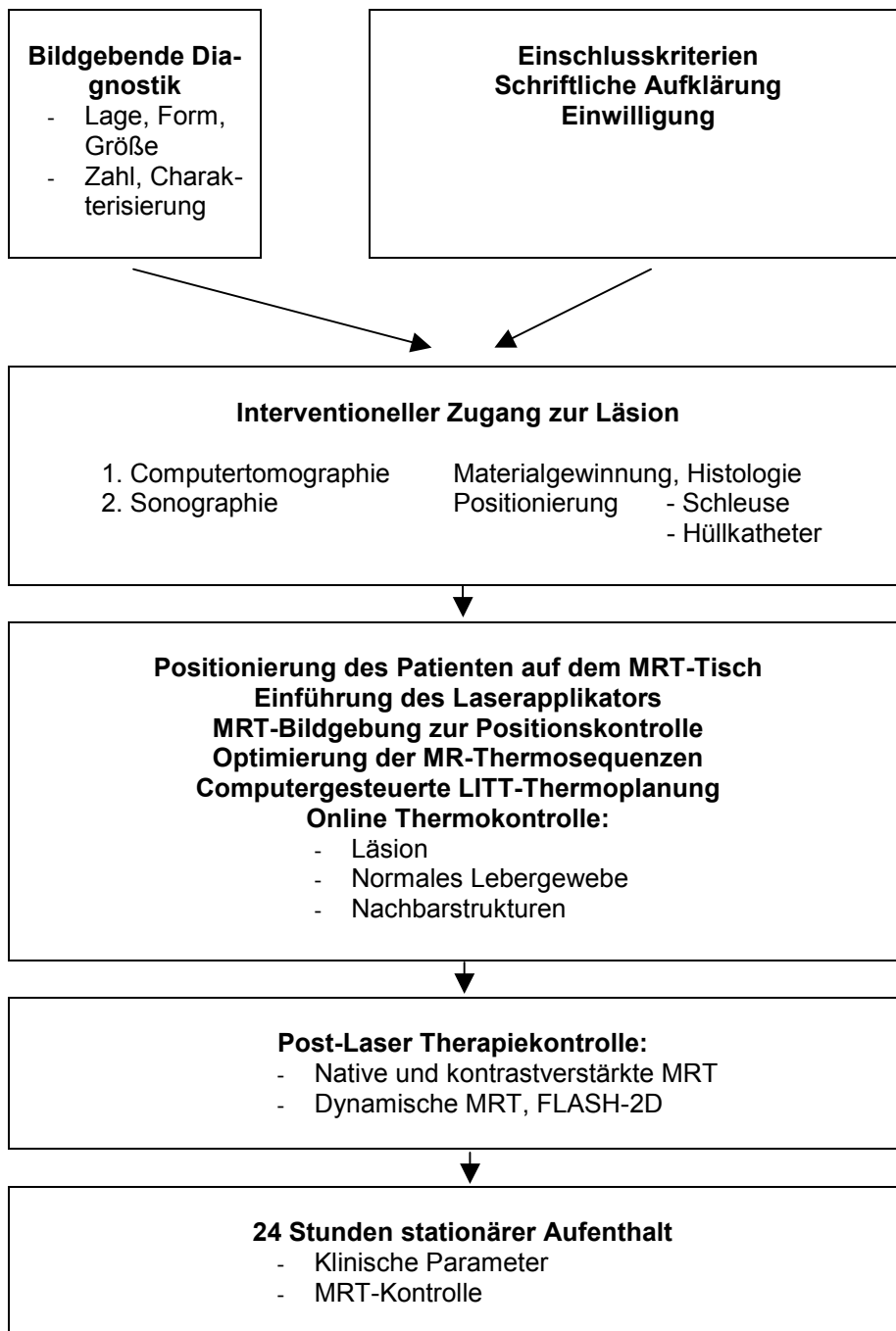


Abb.2 aus Vogl 1995 (Flussdiagramm der Planungsschritte)

5.2.3. Besonderheiten der LITT bei der Behandlung extrahepatischer Tumoren

Für die extrahepatischen Lokalisationen bilden sich besondere Applikationsformen heraus, sodass nicht von *der* LITT gesprochen werden kann, da unterschiedliche technische Varianten nebeneinander existieren. Die Autoren zur Anwendung der LITT bei Hirntumoren weisen beispielsweise auf die Entwicklung kleinerer Lasersonden hin, die den besonderen neuroanatomischen Gegebenheiten gerecht werden.

Technische Varianten

5.2.4. Monitoring der LITT, Follow up-Untersuchungen

Zur Sondenplatzierung kommen Sonografie, MRT und CT zur Anwendung (je nach Lokalisation). Bei Lebertumoren stellt nach Vogl derzeit die MRT-Untersuchung das diagnostische Verfahren der ersten Wahl zur Planung der LITT dar. Dafür verantwortlich wäre die dreidimensionale Abbildungsmöglichkeit, der hohe Weichteilkontrast und die Robustheit und Geschwindigkeit der Datenerstellung. Eine nahezu Echtzeitüberwachung des Therapieverlaufs wäre obligat, da mit identischen Lasereinstellungen bei unterschiedlichen Patienten und Metastasen Nekrosevolumina erzielt werden, die sich um den Faktor 3 unterscheiden könnten. Die Durchführung einer Bestrahlungsplanung bei LITT-Anwendungen wäre aufwendig, da die zu erwartende Schädigungszone von verschiedenen Parametern in komplexer Weise abhängt. Einflussfaktoren wären dabei Laserleistung, Kühlrate an der Applikatorspitze, Bestrahlungszeit, Applikatorgeometrie, optische und thermische Gewebeparameter wie Gewebepерfusion und Blutfluss durch größere Gefäße.

Sonografie, MRT, CT

Nach Vogl MRT diagnostisches Verfahren der ersten Wahl zur Steuerung der LITT bei Lebertumoren

Vor und nach der magnetresonanztomografisch gesteuerten LITT diene ein Messprotokoll von T1- und T2-gewichteten Spincho- und Gradientenechosequenzen in der MRT der Therapieplanung und der Therapiekontrolle. Zusätzlich kämen kontrastmittelunterstützte (0,1 mmol Gd-DPTA pro kg Körpergewicht) T1-gewichtete Sequenzen zum Einsatz.^{9,10}

Entsprechend der Zugänglichkeit der zu behandelnden Gewebe (z.B. Kopf-Hals-Tumoren, ZNS-Tumoren) kommen verschiedene weitere bildgebende Verfahren zum Einsatz.

⁹ T. J. Vogl, P. Muller, H. Hirsch, C. Philipp, R. Hammerstingl, H. Bottcher, H. Riess, J. Beuthan, and R. Felix. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen unter MRT-Kontrolle. Prospektive Ergebnisse eines optimierten Therapieverfahrens. *Radiologe* 35 (3):188-199, 1995.

¹⁰ T. J. Vogl, M. G. Mack, and A. Roggan. Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen. *Deutsches Ärzteblatt* 97 (37-A):2386-2390, 2000.

5.2.5. Ambulante / stationäre Anwendung

In der Literatur wird angegeben, dass die Patienten mindestens 6 Stunden nach der LITT von Lebertumoren / -metastasen Bettruhe in einem Überwachungsbereich einhalten müssen und dass nach 24 bis 48 Stunden eine Kontroll-MRT erfolgen soll, die einerseits eine Beurteilung des Erfolgs der Therapie ermöglicht, andererseits aber auch Hinweise auf potentielle Spätkomplikationen erbringt.

Mindestens 6 Stunden Bettruhe nach LITT, Kontroll-MRT nach 24 bis 48 Stunden

„Nach Abschluss der Laserbehandlung muss die Patientin für 6 h in einem Überwachungsbereich Bettruhe einhalten. ... Abschließend erfolgt die Kontrolle der laserinduzierten Nekrose 24-48 h nach dem Eingriff mittels kontrastverstärkter MRT zur Einschätzung des Therapieerfolgs sowie zum Ausschluss eventueller Spätkomplikationen.“¹¹

Im Rahmen der BMBF - geförderten Multicenterstudie zur LITT bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms wird die LITT an der Charité in Berlin angeboten. Dort werden die Patienten 24 Stunden nach Eingriff überwacht. Die Studie hat eine voraussichtliche Laufzeit bis 2007.

Im Rahmen der derzeitigen Multicenter Studie 24-stündige Überwachung nach LITT

„Nach der Therapie müssen Sie eine Bettruhe von 6 Stunden einhalten. Als vorbeugende Maßnahme werden Sie ca. 24 Stunden stationär überwacht, Blutdruck und Puls werden in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Eine weitere Therapiekontrolle erfolgt 48 Stunden nach dem Eingriff.“¹²

5.3. Zusammenfassung

Bei der LITT handelt es sich um eines der zahlreichen Verfahren zur lokalen Tumordestruktion. Die LITT konkurriert dabei, neben dem jeweiligen Goldstandard der Behandlung (z.B. chirurgische Resektion, Bestrahlung etc.), mit anderen, auch oft nur in Fallserien oder Kasuistiken beforschten Verfahren wie beispielsweise der Alkoholinjektion, der Kälte- oder Mikrowellenapplikation. Hierbei trifft für die LITT wie für die anderen Verfahren zu, dass je nach Lokalisation und Art des Tumors oder der Metastase besondere Anwendungsbedingungen gelten. Diese können deshalb nur für die jeweilige Indikation gelten und nicht ohne Weiteres auf andere Anwendungsgebiete extrapoliert werden.

LITT eines der Verfahren zur lokalen Tumordestruktion

Das Verfahren befindet sich im Stadium der kontinuierlichen Weiterentwicklung („moving target“), wobei sich ein einheitlicher, indikationsbezogener Standard (z.B. hinsichtlich stationärer Nachbeobachtungszeit, Verfahrensdurchführung, Bildgebung, verwendete Laser) erst herausbildet.

Standardisierung noch nicht abgeschlossen

¹¹ Vogl, T. J., Mack, M. G., Straub, R., Engelmann, K., Zangos, S., Eichler, J., and Roggan, A. Interventionelle laserinduzierte Thermochemotherapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. Methodik und klinische Ergebnisse. Gynäkologe 32(9), 666-674. 1999

¹² Webseite der Charité zur LITT, aufgerufen am 4.7.2001

¹³ aktualisiert nach Gutzler, F. Lokoregionäre Therapie bei malignen Tumoren. Endo Praxis 1, 6-8. 1997.

6. Indikationen

In den Stellungnahmen (SN) und in den wissenschaftlichen Veröffentlichungen wurden folgende Indikationen benannt, für deren Behandlung die LITT empfohlen oder bei denen sie erprobt wurde.

In den Stellungnahmen benannte Indikationen:

SNen Vogel, DKG, DG Chirurgie	Lebermetastasen
SN Kahn	Lebermetastasen Hirntumoren Uterusmyome benigne Prostata Hyperplasie Laserdisketomien im Bereich der Wirbelsäule
aus der Literatur (einzeln genannte Indikationen mit bibl. Verweis)	maligne Erkrankungen Lebertumoren, Mammakarzinom Hirntumoren, Kopf-Hals-Tumoren Gallenkarzinom (Schröder et al. 94) Knochenmetastasen nach Mamma-Ca (Grönemeyer 00) maligne Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes Nierenkarzinom (de Jode et al. 99) Pankreaskarzinom (Schröder et al. 94, Steger et al. 91) Urogenitale Tumoren (Shirahama et al. 97, 99) gynäkologische Tumoren (Akimow 96, Sugimori 88) Retinoblastom (Lueder et al. 96)
aus der Literatur (einzeln genannte Indikationen mit bibl. Verweis)	benigne Erkrankungen Fetale Zystenbildung (Bruner et al. 00) twin-twin- Syndrom (Deprest et al. 97, Sohn et al. 96) Myombehandlung (Chapman 98, Donnez 00, Zaporozhan 96) Endometriumbablation (Gillespie 92) Vaskuläre Fehlbildungen bei Kindern (Wacker 98) Fibroadenome der Brust (Basu et al. 99) Warzen (Pfau 94) BPH

Die Arbeitsgruppe beschränkte sich in der Evaluierung der LITT auf die Behandlung maligner Tumoren und deren Metastasen.

Assessment beschränkt sich auf maligne Tumoren

¹⁴ Adam, A. Percutaneous treatment of liver metastases. Acta Gastroenterol. Belg. 63(2), 163-164. 2000

¹⁵ Gutzler, F. Lokoregionäre Therapie bei malignen Tumoren. Endo Praxis 1, 6-8. 1997.

7. Auswahl und Bewertung der wissenschaftlichen Unterlagen zur laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und der eigenen Literaturrecherche hat die Arbeitsgruppe insgesamt folgende Unterlagen im Sinne der „besten verfügbaren Evidenz“ als maßgeblich angesehen, wobei auf tierexperimentelle Untersuchungen verzichtet wurde, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen als limitiert angesehen wird:

Studien, die die derzeitige beste verfügbare Evidenz zur LITT repräsentieren:

7.1. Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen

Lebertumoren

- D. Albrecht, C. Germer, C. Isbert, and H. J. Buhr. Die laserinduzierte Thermotherapie zur palliativen Behandlung maligner Lebertumoren: Ergebnisse einer klinischen Studie. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 113:136-138, 1996.
- D. Albrecht, C. T. Germer, A. Roggan, C. Isbert, J. P. Ritz, and H. J. Buhr. Die Optimierung der Laserinduzierten Thermotherapie zur Behandlung von Lebermetastasen colorectaler Carcinome, eine interdisziplinäre Aufgabe - Eine klinische Studie. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 115:1438-1440, 1998.
- Z. Amin, S. G. Bown, and W. R. Lees. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). Clin.Radiol. 48 (3):166-171, 1993.
- Z. Amin, J. J. Donald, A. Masters, R. Kant, A. C. Steger, S. G. Bown, and W. R. Lees. Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. Radiology 187 (2):339-347, 1993.
- B. Caspani, P. Cecconi, R. Bottelli, Vigna P. Della, G. Ideo, and G. Gozzi. [The interstitial photocoagulation with laser light of liver tumors] Fotocoagulazione interstiziale con luce laser dei tumori del fegato. Radiol.Med.Torino 94 (4):346-354, 1997.
- Eichler, K., Mack, M. G., Straub, R., Engelmann, K., Zangos, S., Woitaschek, D., and Vogl, T. J. Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie. Radiologe 41, 915-922. 2001.
- A. R. Gillams and W. R. Lees. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. Dis.Colon Rectum 43 (5):656-661, 2000.
- C. P. Nolsoe, S. Torp-Pedersen, F. Burcharth, T. Horn, S. Pedersen, N. E. Christensen, E. S. Olldag, P. H. Andersen, S. Karstrup, T. Lorentzen, and . Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. Radiology 187 (2):333-337, 1993.
- K. Reither, F. Wacker, J. P. Ritz, C. Isbert, C. T. Germer, A. Roggan, M. Wendt, and K. J. Wolf. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen in einem offenen 0,2T MRT. Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr. 172 (2):175-178, 2000.
- T. Schroder, M. Castren-Persons, A. Lehtinen, and M. Taavitsainen. Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. Ann Chir Gynaecol. 83 (4):286-290, 1994.
- A. Shankar, W. R. Lees, A. R. Gillams, J. A. Lederman, and I. Taylor. Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. Br.J Surg. 87 (3):298-300, 2000.
- T. J. Vogl, P. Muller, H. Hirsch, C. Philipp, R. Hammerstingl, H. Bottcher, H. Riess, J. Beuthan, and R. Felix. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen unter MRT-Kontrolle. Prospektive Ergebnisse eines optimierten Therapieverfahrens. Radiologe 35 (3):188-199, 1995.
- T. J. Vogl, P. K. Muller, R. Hammerstingl, N. Weinhold, M. G. Mack, C. Philipp, M. Deimling, J. Beuthan, W. Pegios, H. Riess, and . Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. Radiology 196 (1):257-265, 1995.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, W. R. Scholz, P. Muller, N. Weinhold, C. Phillip, H. Bottcher, A. Roggan, and R. Felix. MR imaging-guided laser-induced thermotherapy. Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies 5 (3):243-248, 1996.

- T. J. Vogl, N. Weinhold, P. Muller, M. Mack, W. Scholz, C. Philipp, A. Roggan, and R. Felix. MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen: Klinische Evaluierung. *Rontgenpraxis* 49 (7):161-168, 1996.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, R. Straub, A. Roggan, and R. Felix. Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. *Lancet* 350:29, 1997.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, R. Straub, A. Roggan, and R. Felix. Magnetic resonance imaging-guided abdominal interventional radiology: laser-induced thermotherapy of liver metastases. *Endoscopy* 29 (6):577-583, 1997.
- T. J. Vogl, M. Mack, R. Straub, P. Muller, J. Eichler, K. Engelmann, and R. Felix. MR-guided laser-induced thermotherapy of malignant liver lesions: Technique and results. *Onkologie* 21 (5):412-419, 1998.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, R. Straub, K. Engelmann, S. Zangos, J. Eichler, and A. Roggan. Interventionelle laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. *Methodik und klinische Ergebnisse. Gynakologe* 32 (9):666-674, 1999.
- Vogl, T. J., Mack, M., Straub, R., Zangos, S., Woitaschek, D., Eichler, K., and Engelmann, K. Thermische Ablation von Lebermetastasen. *Aktueller Stand und Perspektiven. Radiologe* 41(1), 49-55. 2001.
- F. K. Wacker, K. Reither, J. P. Ritz, A. Roggan, C. T. Germer, and K. J. Wolf. MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of hepatic metastasis combined with arterial blood flow reduction: Technique and first clinical results in an open MR system. *J Magn Reson. Imaging* 13 (1):31-36, 2001.

Mammakarzinom

- A. B. Akimov, V. E. Seregin, K. V. Rusanov, E. G. Tyurina, T. A. Glushko, V. P. Nevzorov, O. F. Nevzorova, and E. V. Akimova. Nd: YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer. *Lasers Surg. Med* 22 (5):257-267, 1998.
- K. Dowlatshahi, M. Fan, V. E. Gould, K. J. Bloom, and A. Ali. Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: work-in-progress report. *Arch Surg* 135 (11):1345-1352, 2000.
- M. S. Ismail, U. Torsten, C. Philipp, H. Weitzel, and H. P. Berlien. Color-coded duplex sonography: A simple imaging procedure for monitoring laser-induced thermotherapy for locally recurrent breast cancer. *Journal of Gynecologic Surgery* 14 (2):65-73, 1998.
- M. S. Ismail, C. Phillip, U. Torsten, H. Weitzel, and H. P. Berlien. Laser-induced thermotherapy (LITT) for retreatment of locally advanced recurrences of breast cancer. *Lasers in Medical Science* 14 (2):136-142, 1999.
- A. Masters and S. G. Bown. Interstitial laser hyperthermia. *Semin. Surg. Oncol.* 8 (4):242-249, 1992.

Kopf- Hals Tumoren

- U. Bockmuhl, D. Knobber, T. Vogl, and M. Mack. Einsatz der MR-gesteuerten laserinduzierten Thermotherapie (LITT) bei Plattenepithelkarzinomrezidiven im Hals-Kopf-Bereich. *Laryngorhinootologie* 75 (10):597-601, 1996.
- G. K. Eyrych, E. Bruder, P. Hilfiker, B. Dubno, H. H. Quick, M. A. Patak, K. W. Gratz, and H. F. Sailer. Temperature mapping of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) in lymphangiomas of the head and neck. *Lasers Surg. Med* 26 (5):467-476, 2000.
- J. Feyh, R. Gutmann, A. Leunig, L. Jager, M. Reiser, R. E. Saxton, D. J. Castro, and E. Kastenbauer. MRI-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) of head and neck tumors: progress with a new method. *J Clin Laser Med Surg.* 14 (6):361-366, 1996.
- L. Jager, G. U. Muller-Lisse, R. Gutmann, J. Feyh, M. Thoma, and M. Reiser. Erste Ergebnisse der MRT-gesteuerten laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie von Kopf- und Halstumoren. *Radiologe* 36 (3):236-244, 1996.
- M. Mack, T. J. Vogl, J. Eichler, P. Muller, R. Straub, A. Roggan, and R. Felix. Laser-induced thermoablation of tumours of the head and neck under MR tomographic control. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 7 (6):573-579, 1998.
- U. G. Mueller-Lisse and A. F. Heuck. Steuerung und Monitoring von fokalen Thermotherapien mit der Magnetresonanztomographie. Ein Überblick. *Radiologe* 38 (3):200-209, 1998.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, P. Muller, C. Philipp, M. Juergens, D. Knobber, A. Roggan, P. Wust, V. Jahnke, and R. Felix. MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie bei Tumoren in der Kopf-Hals-Region: Erste klinische Ergebnisse. *Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr.* 163 (6):505-514, 1995.

- T. J. Vogl, M. G. Mack, P. Muller, C. Phillip, H. Bottcher, A. Roggan, M. Jurgens, M. Deimling, D. Knobber, P. Wust, and . Recurrent nasopharyngeal tumors: preliminary clinical results with interventional MR imaging--controlled laser-induced thermotherapy. *Radiology* 196 (3):725-733, 1995.

Hirntumoren

- T. Kahn, M. Bettag, T. Harth, B. Schwabe, H. J. Schwarzmaier, and U. Modder. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie von zerebralen Tumoren unter kernspintomographischer Kontrolle. *Radiologie* 36 (9):713-721, 1996.
- P. Reimer, C. Bremer, C. Horch, C. Morgenroth, T. Allkemper, and G. Schuierer. MR-monitored LITT as a palliative concept in patients with high grade gliomas: preliminary clinical experience. *J Magn Reson.Imaging* 8 (1):240-244, 1998.
- B. Schwabe, T. Kahn, T. Harth, F. Ulrich, and H. J. Schwarzmaier. Laser-induced thermal lesions in the human brain: short- and long-term appearance on MRI. *J Comput.Assist.Tomogr.* 21 (5):818-825, 1997.

Weitere Indikationen (maligne Tumoren anderer Lokalisation)

Auge

- G. T. Lueder and R. Goyal. Visual function after laser hyperthermia and chemotherapy for macular retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 121 (5):582-584, 1996.

Gallenblase

- T. Schröder, M. Castren-Persons, A. Lehtinen, and M. Taavitsainen. Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. *Ann Chir Gynaecol.* 83 (4):286-290, 1994.

Knochen

- D. Groenemeyer, A. Gevargez, and B. Bellenberg. Neue Perspektiven der lokalen Therapie von knöchernen Metastasen durch CT- und MRT-gesteuerte Mikrotherapie. *Zeitschrift für Onkologie* 32 (1):1-10, 2000.

Magen-Darm-Trakt

- F. E. Eckhauser and J. A. Knol. Surgery for primary and metastatic colorectal cancer. *Gastroenterol.Clin North Am* 26 (1):103-128, 1997.
- H. Fukutomi and A. Nakahara. Prognosis of early gastric cancer after laser endoscopic therapy. *J Clin Laser Med Surg.* 10 (1):13-17, 1992.
- N. Krasner. Palliative laser therapy for tumours of the gastrointestinal tract. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 5 (1):37-59, 1991.
- A. Masters and S. G. Bown. Interstitial laser hyperthermia. *Semin.Surg.Oncol.* 8 (4):242-249, 1992.
- S. Otsuka. [Endoscopic treatment of early gastric cancer with laser and laser-thermia using Nd : YAG laser]. *Nippon Rinsho* 54 (5):1326-1331, 1996.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, W. R. Scholz, P. Muller, N. Weinhold, C. Phillip, H. Bottcher, A. Roggan, and R. Felix. MR imaging-guided laser-induced thermotherapy. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 5 (3):243-248, 1996.

Niere

- M. G. de Jode, J. A. Vale, and W. M. Gedroyc. MR-guided laser thermoablation of inoperable renal tumors in an open-configuration interventional MR scanner: preliminary clinical experience in three cases. *J Magn Reson.Imaging* 10 (4):545-549, 1999.
- V. Prapavat, A. Roggan, J. Walter, J. Beuthan, U. Klingbeil, and G. Muller. In vitro studies and computer simulations to assess the use of a diode laser (850 nm) for laser-induced thermotherapy (LITT). *Lasers Surg.Med.* 18 (1):22-33, 1996.

Pankreas

- T. Schröder, M. Castren-Persons, A. Lehtinen, and M. Taavitsainen. Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. *Ann Chir Gynaecol.* 83 (4):286-290, 1994.
- A. Masters and S. G. Bown. Interstitial laser hyperthermia. *Semin.Surg.Oncol.* 8 (4):242-249, 1992.

- A. C. Steger. Interstitial laser hyperthermia for the treatment of hepatic and pancreatic tumours. Photochem.Photobiol. 53 (6):837-844, 1991.

Urogenitaltrakt (nicht: benigne Prostata Hyperplasie)

- T. Shirahama, T. Matsuzako, Y. Obama, and Y. Ohi. [Application of Nd-YAG laser hyperthermia in urogenital tumors]. Gan To Kagaku Ryoho 14 (3 Pt 1):738-740, 1987.
- T. Shirahama, H. Enokida, I. Yanase, T. Nobori, M. Ohyama, and Y. Ohi. Multidisciplinary treatment, including laser hyperthermia, for extensive regional metastasis of a penile tumor. Int J Urol. 6 (1):53-55, 1999

Uterus

- A. B. Akimov and O. G. Youdina. Re: Nd:YAG laser thermotherapy for palliation of recurrent uteroovarian cancer. Gynecol.Oncol. 63 (2):290, 1996.
- H. Sugimori. [Progress in the treatment of cervical cancer]. Gan To Kagaku Ryoho 15 (6):1840-1846, 1988.

7.2. Bewertung der aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Literatur, Gefordertes / mögliches Studienniveau / Forschungsstatus

Zu Beginn der Erörterung der wissenschaftlichen Literatur wurde darüber diskutiert, welche wissenschaftlichen Untersuchungen erforderlich sind, um die Wirksamkeit und den Nutzen für den Patienten angemessen beurteilen zu können.

Erörterung des angemessenen Studienniveaus

Ergebnisse randomisierter Studien konnten weder per Datenbankrecherche noch per Nachfrage bei Experten des Feldes identifiziert werden und stehen derzeit noch aus. Eine randomisierte Studie wird derzeit zum Vergleich der chirurgischen Resektion mit der LITT, gefördert durch das BMBF, durchgeführt.

Veröffentlichte RCTs liegen nicht vor

Laufender durch das BMBF geförderter RCT

Die Autoren von Studien zur LITT selbst halten häufig randomisierte Studien zum Nachweis der Wirksamkeit der LITT bzw. zum Vergleich der LITT mit operativen sowie anderen minimal invasiven Verfahren für notwendig. Hierzu sind im Anhang Zitate entsprechender Veröffentlichungen wiedergegeben (Anhang 9.5) Dies bezieht sich insbesondere auf die Untersuchung eines kurativen Ansatzes der LITT in solchen Fällen, für die ein Goldstandard etabliert ist (z.B. chirurgische Resektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Primärtumors). Das anzustrebende Studienniveau für Untersuchungen, die die Wertigkeit der LITT bei palliativen Anwendungen zum Gegenstand haben, ist jeweils indikationsbezogenen vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen zu klären.

Autoren halten RCTs für notwendig

Auch randomisierter Vergleich mit anderen Verfahren notwendig

Eine ausführliche Auswertung und Kritik der einzelnen Veröffentlichungen findet sich im Anhang 9.2 und im kommentierten Literaturverzeichnis (Anhang 9.1.2). Die Ergebnisse der Auswertungen sind im Kapitel 8 detailliert wiedergegeben.

Einzelauswertungen und -kommentare im Anhang

7.3. Leitlinien, Konsensuspapiere, HTA-Berichte

Die Recherchen in den Veröffentlichungen der AWMF, des NGC, der NCI, der Cochrane-Library, im NHS Centre for Reviews and Dissamination und den ECRI Health Care Standards konnten bis auf eine Ausnahme (Leitlinie "Embolisation und Chemoembolisation" der DRG im Kapitel "Interstitielle Therapie von Lebermetastasen") keine Leitlinie, Konsensuspapier oder HTA-Bericht identifizieren, welche die LITT als Therapieoption benennen. In der o.g. Leitlinie der DRG wird im Kapitel "Interstitielle Therapie von Lebermetastasen" die Laserthermotherapie neben der Alkoholinjektion bei inoperablen Patienten mit solitärem Karzinomherd bis 3 cm oder voroperierten Patienten mit Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren bei denen eine systemische Chemotherapie bisher erfolglos war und keine operative Alternative besteht. Die optimale Wirkung läge bei Tumoren mit bis zu 4 cm Durchmesser

Erwähnt wurde die LITT auch in einer Übersicht des National Cancer Institutes über Laserverfahren zur Krebsbehandlung.

2 Fundstellen zur LITT:

DRG-Leitlinie

Übersicht des NCI's

7.4. Gutachten / Stellungnahmen

Der Arbeitsgruppe wurden für ihre Beratung folgende Stellungnahmen zur Verfügung gestellt:

Stellungnahme	Aussage
Herr Prof. Dr. Vogl, Frankfurt vom 19.04.2001	befürwortend
Herr Prof. Dr. Kahn, Düsseldorf vom 08.05.2001	befürwortend
Stellungnahme der DG Chirurgie, Herr Prof. Dr. Hartel (Generalsekretär), Herr Prof. Dr. Schlag, Berlin vom 25.05.2001	eingeschränkt befürwortend
Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft, Frau Prof. Dr. Engenhardt-Cabillic, Herr Dr. Strassmann, Herr Dr. Vacha Frankfurt a.M. vom 05.09.2001	eingeschränkt befürwortend
Herr Dr. Muacevic München vom 05.07.2001	befürwortend

Die Stellungnahmen bezogen sich in der Beantwortung der Fragen in der Hauptsache auf die Behandlung von Lebermetastasen. In der Stellungnahme der DG für Chirurgie wurde die LITT als vielversprechende Methode eingeordnet, zu der aber noch nicht ausreichend aussagefähige Studien vorliegen (*"Bislang liegen nur Erfahrungen, v.a bei kolorektalen Lebermetastasen, aus nicht randomisierten Phase II-Studien, teilweise mit unzureichend definierten und reproduzierten Responsekriterien, vor."*) Herr Prof. Kahn räumt in seiner

Stellungnahmen beziehen sich hauptsächlich auf Lebermetastasen

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie hält vorliegende Studien für noch nicht ausreichend aussagefähig

Kahn verweist auf

Stellungnahme ebenfalls das Fehlen prospektiver kontrollierter Studien zur Anwendung der LITT ein und verweist auf die vom BMBF geförderte multizentrische Studie zur Bewertung der LITT bei kolorektalen Lebermetastasen. Herr Prof. Vogl sieht die Wirksamkeit der LITT im Rahmen von prospektiven Studien als überprüft und belegt an und problematisiert, dass auch für andere Therapien in diesem Indikationsbereich keine methodisch hochwertigen Studien vorliegen. Frau Prof. Engenhardt-Cabillic, DKG, beurteilt den klinischen Vorteil gegenüber anderen Verfahren der LITT als unsicher, da noch keine ausreichend validierten Daten vorliegen, sieht aber die LITT im Vergleich zur Metastasenresektion als nebenwirkungsarme Therapieoption an.

laufenden RCT

Vogl sieht die Wirksamkeit der LITT als belegt an

Deutsche Krebsgesellschaft weißt darauf hin, dass vorliegende Daten bisher nicht validiert sind

7.5. Laufende Studien

In einer Veröffentlichung im Ärzteblatt im März 2001 wurde über eine vom BMBF geförderte Studie zur Behandlung von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom berichtet. Die Arbeitsgruppe konnte auf Nachfrage beim zuständigen Projektträger (DLR) keine über die Pressemitteilung des BMBF hinausgehenden Informationen zum Studienprotokoll erhalten, mit denen eine Einschätzung der aus der Studie zu erwartenden Ergebnisse möglich wäre. (Anhang 9.4)

Keine detaillierten Information zum durch das BMBF geförderten RCT erhältlich

8. Indikationsbezogene Diskussion der LITT

8.1. Lebertumoren

Der Karzinombefall der Leber kann primär aus der Primärmanifestation eines Leberzellkarzinoms und sekundär aus der Metastasierung eines anderen Karzinomes (z.B. Kolorektales-, Mamma-, Lungen-, Pankreas- oder Magenkarzinom), resultieren. Aufgrund ihrer Lage und Funktion im Blutgefäßsystem ist die Leber prädestiniert für die Absiedelung von Tochtergeschwülsten. Insofern ist die Prognose und Therapie von Lebertumoren eng mit der Genese des Primärtumors verbunden. Im Folgenden ist die Therapie und Prognose von Lebertumoren deshalb entsprechend den Primärtumoren dargestellt. Die Beschreibung konzentriert sich dabei auf die Bedeutung der Lebermetastasierung und deren Behandlung, nicht auf die Behandlung des Primärtumors.

Primäre Leberzelltumoren

Primärtumor

Primäre Leberzelltumore (Hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinome, insgesamt werden nach WHO 6 Typen unterteilt) sind in Deutschland relativ selten und zeichnen sich durch eine infauste Prognose aus, kurative Ansätze sind nur vereinzelt möglich. Chronische Hepatitiden (Hepatitis B und C) prädestinieren für diesen Tumor, diskutiert werden ebenso die Kanzerogene wie Aflatoxine. Die therapeutische Situation ist unbefriedigend, der Tumor ist nicht strahlensensibel und spricht nur selten auf Chemotherapien an. Primärziel der Therapie ist die chirurgische Tumorreduktion, wobei die Voraussetzungen dafür (isolierter Befall eines Leberlappens, keine extrahepatische Beteiligung) nur bei wenigen Patienten gegeben sind. Dementsprechend kann nur bei einem Bruchteil der Patienten dieser Behandlungsweg gewählt werden. Andere primäre Behandlungsverfahren, die auf physikalischem Wege zu einer Reduktion der Tumormasse führen sollen (durch Hitze, Ultraschall etc.), sollten in der Regel im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden¹⁷.

Beispielhaft ist im Folgenden ein Behandlungsalgorithmus des Tumorzentrums München aufgeführt (Tumorzentrum München, (1. Februar 1998)

Karzinombefall der Leber entweder durch Leberzellkarzinom oder Metastasierung anderer Primärtumoren

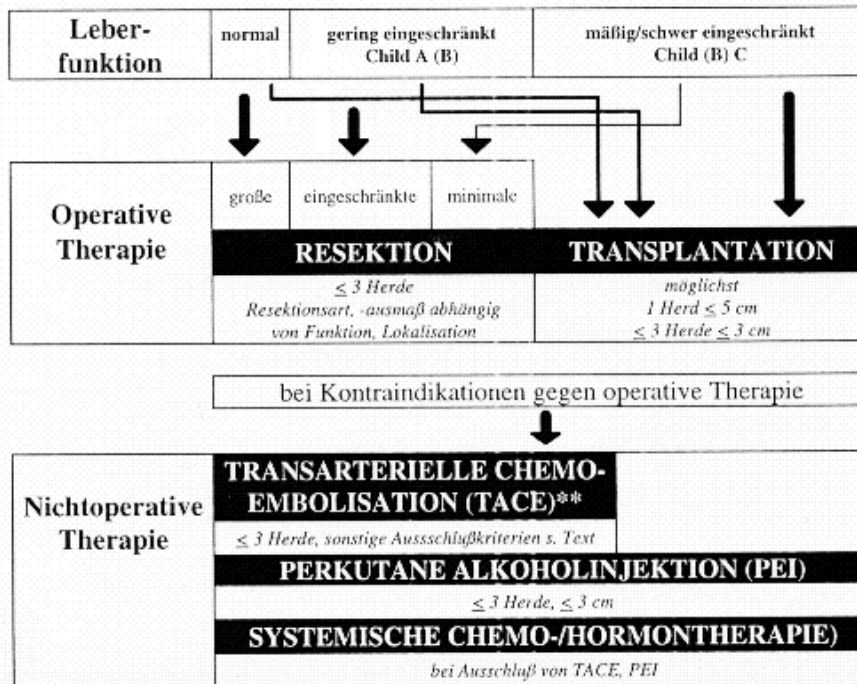
Primäre Leberzelltumore in Deutschland relativ selten

Infauste Prognose

Chirurgische Tumorreduktion therapeutisches Primärziel

Andere Verfahren sollten in der Regel in klinischen Studien durchgeführt werden

¹⁷ National Cancer Institute. Adult Primary Liver Cancer. 1-12. 2001. USA.



**Behandlungs-
algorithmus Tumor-
zentrum München**

- * keine extrahepatische Manifestation
- ** alternativ regionale Chemotherapie über A.-hepatica-Katheter (falls Laparotomie aus anderen Gründen erfolgt/indiziert)

Darüberhinaus werden derzeit verschiedene Kombinationsbehandlungen in Studien untersucht (z.B. regionale Chemotherapie, interstitielle Tumorablation), worunter in Einzelfällen lange Remissionszeiten beschrieben wurden¹⁸. Zur Anwendung kommen bei inoperablen Fällen zahlreiche lokal-destruierende Interventionen wie die Radiofrequenztherapie oder Chemoembolisationen.

Verschiedene Kombinationsbehandlungen werden erprobt

Bei inoperablen Fällen lokal-destruierende Interventionen

Hierzu zählt die Behandlung des primären Leberzellkarzinoms mit Alkoholinjektionen. Dabei wird hochkonzentrierter Alkohol unter bildgebender Kontrolle (i.d.Regel sonographische Steuerung) in den Tumorherd injiziert um eine Denaturierung der Tumorzellen zu erreichen. Aus der Leitlinie der Deutschen Röntgengesellschaft aus dem Jahr 1997¹⁹ geht hervor, dass diese Methode bei inoperablen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom vorgenommen werden kann, die Tumorgöße sollte < 3cm betragen. Auch das National Cancer Institute (USA) führt diese Behandlung als Option bei inoperablen Befunden auf²⁰. Ein HTA-Bericht der Alberta Heritage Foundation for Medical Research aus dem Jahre 1997 kommt zur vorsichtigen Einschätzung, dass valide Aussagen zur Wertigkeit der Alkoholinjektion erst nach Vorliegen sorgfältig angelegter, kontrollierter Studien möglich seien. Da der Einfluss von Prognosefaktoren durch geschickte Auswahl des Behandlungskollektives einen Überlebenszeitvorteil gegenüber

Leitlinie DRG: Alkoholinjektion bei Tumorgöße < 3 cm

Kanadischer HTA-Report: valide Aussagen zur Alkoholinjektion wegen fehlender kontrollierter Studie nicht möglich

¹⁸ Mor E, Kaspa RT, Sheiner P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129(8):643-653.

¹⁹ DRG, Deutsche Röntgengesellschaft. Embolisation und Chemoembolisation. AWMF-online 1997.

²⁰ National Cancer Institute. Adult Primary Liver Cancer. 1-12. 2001. USA.

gleichskollektiven (z.B. Vergleich mit publizierten Überlebensraten) begründen können, ist die Durchführung von kontrollierten Studien essenziell.

Auf die besondere Situation der Behandlung von primären Leberzellkarzinomen bei Kindern soll aufgrund des überaus seltenen Auftretens hier nicht eingegangen werden (weiterführende Literatur²¹).

Rezidive

Die Rezidivbehandlung des primären Leberzellkarzinomes ist derzeit wenig aussichtsreich. Der Entschluss zur Behandlung beruht auf zahlreichen Faktoren wie beispielsweise Lokalisation des Leberrezidives, extrahepatische Manifestationen, Vorliegen einer Zirrhose und der Patientenvorstellungen. Ist chirurgisches Angehen nicht möglich, so können verschiedene lokal-zerstörende Maßnahmen wie die Alkoholinjektion, die Chemoembolisation oder systemische Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Prinzipiell bietet sich die Behandlung dieser Patienten im Rahmen von Studien an, um eine größtmögliche Therapiesicherheit und Evaluation zu gewährleisten.

Rezidivbehandlung zur Zeit wenig aussichtsreich

Verschiedene lokal zerstörende Maßnahmen könnten im Rahmen von Studien in Erwägung gezogen werden

Lebermetastasen

Kolorektales Karzinom

- Leberbefall bei Feststellung des Primärtumors (Stadium IV NCI) und bei sekundärer Metastasierung.

Das primäre Vorgehen bei isoliertem Leberbefall, ausgehend von einem Kolorektal-Ca, besteht in Ergänzung zur Behandlung des Darmbefundes aus der chirurgischen Sanierung des Leberherdes, begleitet von systemischer oder lokaler Chemotherapie und ggf. Radiotherapie. Das Ausmaß an zurückgebliebenen Tumormaterial nach Erstintervention bestimmt die Prognose der betroffenen Patienten, wobei prinzipiell völlige Tumorfreiheit (tumorfremde Schnittränder) angestrebt wird. So wird ein kuratives chirurgisches Vorgehen in 20-40% der Patienten mit resezierbaren Lebermetastasen als erreichbar angesehen (5 Jahresüberlebensraten, 3 oder weniger Metastasen)^{22 23}²⁴. Ausgehend von prognostischen Faktoren empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie ein chirurgisches Vorgehen nur dann, wenn der Tumor im Gesunden entfernt werden kann, keine Lymphknotenmetastasen im Ligamentum hepatoduodenale vorliegen und kein extrahepatisches

Chirurgische Sanierung des Leberherdes begleitet von systemischer oder lokaler Chemo- und ggf. Radiotherapie

Kuratives chirurgisches Vorgehen bei 20-40% der Patienten als erreichbar angesehen

²¹ National Cancer Institute. Childhood liver cancer. 2001.

²² Beard S, Holmes M, Majeed A, Price C. Hepatic resection as a treatment for liver metastases in colorectal cancer. University of Sheffield TlfHSr, editor. 1-67. 1999. Sheffield.

²³ National Cancer Institute. Colon Cancer: Treatment (Health Professionals). 1-37. 2001.

²⁴ National Cancer Institute. Rectal Cancer. Treatment - (Health Professionals). 1-34. 2001.

Wachstum nachgewiesen wurde²⁵. Ob ein ähnlicher Überlebensvorteil wie bei offen-chirurgischer Leberteilektomie durch andere lokal-destruierende Interventionen (z.B. Kryotherapie, lokale Thermotherapie) erzielt werden kann, wurde noch nicht in direkt vergleichenden Studien untersucht.

Ein Vergleich zu anderen lokal destrukturierenden Interventionen (z.B. LITT) ist bisher nicht in Studien untersucht worden

Für die derzeitige chirurgische Standardtherapie ist eine Überlebenszeitverlängerung noch nicht valide belegt worden. Auswertungen aus dem Tumorregister München, in dessen Einzugsbereich jährlich mehr als 2.000 Patienten an Karzinomen erkranken, zeigen keine Verbesserung der Überlebenszeit (ab Metastasierung) bei Patienten mit kolorektalen Malignomen. Verglichen wurden Daten von Patienten aus den 80er Jahren im Vergleich zu Patienten ab 1992²⁶.

Für die Behandlung nicht resezierbarer Metastasen wurden in Studien die Kryotherapie²⁷ (siehe Glossar), die Chemoembolisation, die regionale Chemotherapie (intraarterielle Gabe über ein Portsystem) und interstitielle Bestrahlungstherapien evaluiert²⁸. Ein Behandlungsstandard für solche Fälle hat sich noch nicht etabliert. Hinweise auf einen möglichen lebensverlängernden Effekt bestehen (Vergleich mit historischen Kollektiven), wurden jedoch bislang noch nicht in robusten prospektiven Kohortenstudien evaluiert.

Nicht resezierbare Metastasen: Studien zu diversen lokal destrukturierenden Verfahren liegen vor

Kein Standard etabliert, keine robusten Studien zu lebensverlängernden Effekten

- Zur Palliativbehandlung bei klinisch symptomatischen Leberbefunden, die nicht operativ angegangen werden können, steht insbesondere die perkutane Bestrahlung zur Verfügung (z.B. Leberkapselschmerz), weiterhin die perkutane Tumordestruktion mit Mikrowellen-, Kryo- oder Radiowellentherapie, wobei sich kein Behandlungsstandard durchgesetzt hat und die Indikationsstellung der individuellen Fragestellung angepasst werden muss²⁹.

Palliativbehandlung symptomatischer Lebermetastasen: Kein Behandlungsstandard etabliert

Mamma-Karzinom

Das metastasierende Mamma-Karzinom wird nicht als kurabel angesehen. Interventionen sind dementsprechend palliativer Natur und nur in Ausnahmefällen kann eine isolierte, solitäre Lebermetastase in kurativer Intention chirurgisch angegangen werden. Systematische Untersuchungen, die die aggressive

Nicht kurabel

Nur in Ausnahmefällen Behandlung isolierter Lebermetastasen

²⁵ Informationszentrum für Standards der Onkologie - ISTO, DKG, DG Chirurgie. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie: Lebermetastasen. AWMF-online 1999;1-7.

²⁶ Persönliche Mitteilung im Rahmen des Peer.Reviews von Herrn Prof. Dr. Hölzel, Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Universität München

²⁷ Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Annals of Surgery* 1998; 228(2):201-208.

²⁸ Thomas DS, Nauta RJ, Rogers JE, Popescu GF, Nguyen H, Lee TX et al. Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1993; 71(6):1977-1981.

²⁹ National Cancer Institute. Colon Cancer: Treatment (Health Professionals). 1-37. 2001.

Lebermetastasenkontrolle hinsichtlich einer möglichen Überlebenszeitverlängerung zum Gegenstand haben, wurden noch nicht durchgeführt³⁰.

Lungen-/Pankreas-/Magenkarzinome

Aufgrund der infausten Prognose dieser Tumorarten im Stadium der Metastasierung kommt der Metastasenbehandlung von Lebermetastasen primär eine palliative Bedeutung zu (Tumorzentrum München, 1.Februar.1998)

**Primär palliative
Metastasen-
behandlung**

8.1.1. Wissenschaftliche Literatur

Zur Behandlung von Lebertumoren mittels der LITT lagen der Arbeitsgruppe mehr als 100 Verweise auf wissenschaftliche Veröffentlichungen vor, die alle durch die Arbeitsgruppe gesichtet und kommentiert wurden (Anhang 9.1.2), die überwiegende Anzahl der Publikationen lag der Arbeitsgruppe im Original vor. Aus diesen Veröffentlichungen wurden die folgenden Publikationen ausgewählt, die als maßgeblich für die Beurteilung der LITT und exemplarisch für Publikationen ähnlicher Qualität angesehen wurde. Jede dieser Studien wurde einzeln detailliert ausgewertet (Anhang 9.2.2):

**Mehr als 100 Ver-
weise**

**alle durch Arbeits-
gruppe gesichtet
und kommentiert
(siehe Anhänge)**

**Auswahl der Stu-
dien, die die beste
Evidenz abbilden**

- D. Albrecht, C. Germer, C. Isbert, and H. J. Buhr. Die laserinduzierte Thermo-
therapie zur palliativen Behandlung maligner Lebertumoren: Ergebnisse einer klini-
schen Studie. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 113:136-138, 1996.
- D. Albrecht, C. T. Germer, A. Roggan, C. Isbert, J. P. Ritz, and H. J. Buhr. Die
Optimierung der Laserinduzierten Thermo-therapie zur Behandlung von Leberme-
tastasen colorectaler Carcinome, eine interdisziplinäre Aufgabe - Eine klinische
Studie. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 115:1438-1440, 1998.
- Z. Amin, S. G. Bown, and W. R. Lees. Local treatment of colorectal liver metasta-
ses: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous
alcohol injection (PAI). Clin.Radiol. 48 (3):166-171, 1993.
- Z. Amin, J. J. Donald, A. Masters, R. Kant, A. C. Steger, S. G. Bown, and W. R.
Lees. Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US
monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. Radiology 187 (2):339-347,
1993.
- B. Caspani, P. Cecconi, R. Bottelli, Vigna P. Della, G. Ideo, and G. Gozzi. [The
interstitial photocoagulation with laser light of liver tumors]
Fotocoagulazione interstiziale con luce laser dei tumori del fegato.
Radiol.Med.Torino 94 (4):346-354, 1997.
- Eichler, K., Mack, M. G., Straub, R., Engelmann, K., Zangos, S., Woitaschek, D.,
and Vogl, T. J. Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte
laserinduzierte Thermo-therapie. Radiologe 41, 915-922. 2001.
- R. Gillams and W. R. Lees. Survival after percutaneous, image-guided, thermal
ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. Dis.Colon Rectum 43
(5):656-661, 2000.
- Nolsoe. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided
Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. Radiology 187(2), 333-337.
1993.
- K. Reither, F. Wacker, J. P. Ritz, C. Isbert, C. T. Germer, A. Roggan, M. Wendt,
and K. J. Wolf. Laserinduzierte Thermo-therapie (LITT) von Lebermetastasen in
einem offenen 0,2T MRT. Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuem Bildgeb.Verfahr.
172 (2):175-178, 2000.
- T. Schroder, M. Castren-Persons, A. Lehtinen, and M. Taavitsainen. Percutane-
ous interstitial laser hyperthermia in clinical use. Ann Chir Gynaecol. 83 (4):286-
290, 1994.

³⁰ National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment. (Health Professionals). 2001.

- Shankar, W. R. Lees, A. R. Gillams, J. A. Lederman, and I. Taylor. Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. *Br.J Surg.* 87 (3):298-300, 2000.
- T. J. Vogl, P. Muller, H. Hirsch, C. Philipp, R. Hammerstingl, H. Bottcher, H. Riess, J. Beuthan, and R. Felix. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen unter MRT-Kontrolle. Prospektive Ergebnisse eines optimierten Therapieverfahrens. *Radiologe* 35 (3):188-199, 1995.
- T. J. Vogl, P. K. Muller, R. Hammerstingl, N. Weinhold, M. G. Mack, C. Philipp, M. Deimling, J. Beuthan, W. Pegios, H. Riess, and . Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology* 196 (1):257-265, 1995.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, W. R. Scholz, P. Muller, N. Weinhold, C. Phillip, H. Bottcher, A. Roggan, and R. Felix. MR imaging-guided laser-induced thermotherapy. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 5 (3):243-248, 1996.
- T. J. Vogl, N. Weinhold, P. Muller, M. Mack, W. Scholz, C. Philipp, A. Roggan, and R. Felix. MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen: Klinische Evaluierung. *Röntgenpraxis* 49 (7):161-168, 1996.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, R. Straub, A. Roggan, and R. Felix. Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. *Lancet* 350:29, 1997.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, R. Straub, A. Roggan, and R. Felix. Magnetic resonance imaging-guided abdominal interventional radiology: laser-induced thermotherapy of liver metastases. *Endoscopy* 29 (6):577-583, 1997.
- T. J. Vogl, M. Mack, R. Straub, P. Muller, J. Eichler, K. Engelmann, and R. Felix. MR-guided laser-induced thermotherapy of malignant liver lesions: Technique and results. *Onkologie* 21 (5):412-419, 1998.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, R. Straub, K. Engelmann, S. Zangos, J. Eichler, and A. Roggan. Interventionelle laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. *Methodik und klinische Ergebnisse. Gynakologe* 32 (9):666-674, 1999.
- Vogl. Thermische Ablation von Lebermetastasen. Aktueller Stand und Perspektiven. *Radiologe* 41(1), 49-55. 2001.
- F. K. Wacker, K. Reither, J. P. Ritz, A. Roggan, C. T. Germer, and K. J. Wolf. MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of hepatic metastasis combined with arterial blood flow reduction: Technique and first clinical results in an open MR system. *J Magn Reson. Imaging* 13 (1):31-36, 2001.

Die Wertigkeit der LITT bei der Behandlung von Lebertumoren ist nur im Zusammenhang mit der Prognose der Primärtumoren zu beleuchten. Wesentlicher Faktor der Betrachtung ist ebenfalls, ob die systematische Eradikation der Lebertumoren zu einer Überlebenszeitverlängerung beiträgt oder die Palliativbehandlung im Vordergrund steht.

Direkte, kontrollierte Vergleiche der LITT oder anderer lokal ablativer Verfahren mit der offen-chirurgischen Vorgehensweise liegen derzeit nicht vor. Es bestehen Hinweise aufgrund von Fallserien auf mögliche lebensverlängernde Effekte für die Behandlung des primären Leberzellkarzinoms und des kolorektalen Karzinoms. Robuste Studien, die ein regelhaft aktives Behandlungsregime, also die systematische und wiederholte Koagulation von Lebermetastasen bei Patienten mit ohnehin großer Krankheitslast, im Sinne eines Behandlungsstandards rechtfertigen würden, liegen jedoch bislang nicht vor.

Die vorliegenden Studien befinden sich auf der Ebene von Fallserien, wobei Doppelpublikationen sowie die Vermischung

Wertigkeit der LITT nur unter Berücksichtigung der Prognose der Primärtumoren zu beurteilen

Direkte Vergleiche mit mit offen-chirurgischer Vorgehensweise liegen nicht vor

Robuste Studien, die eine wiederholte LITT bei Patienten mit ohnehin großer Krankheitslast rechtfertigen könnten liegen nicht vor

³¹ Z. Amin, S. G. Bown, and W. R. Lees. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). *Clin.Radiol.* 48 (3):166-171, 1993.

von Lebermetastasen unterschiedlichster Genese häufig sind. Hierdurch wird auch eine systematische Zusammenstellung der bisher behandelten Patientenzahlen verunmöglicht. Eine einzige Studie sieht den nicht kontrollierten Vergleich der LITT mit Alkoholinjektionen vor, wobei die LITT der Alkoholinjektion sowohl in ihrer Effektivität als auch hinsichtlich der Nebenwirkungen überlegen war³¹. Da keine Kontrollgruppen in den Studien vorgesehen sind, können Überlebenszeitergebnisse nur mit Kollektiven anderer Studien verglichen werden. Sollten sich dabei Überlebenszeitvorteile für die LITT-Patienten ergeben, so ist prinzipiell nicht auszuschließen, dass diese auf ungleich verteilte prognostische Ausgangsfaktoren zurückzuführen sind (Selection-Bias). Die Heterogenität der Studien deutet darauf hin, dass bei den bisherigen Studien die Machbarkeit im Vordergrund stand. Eine Wirkung der LITT im Sinne einer Metastasenentfernung kann nicht mit der Wirksamkeit für den Patienten in Bezug auf den weiteren Krankheitsverlauf gleichgesetzt werden.

Stellungnahmen / Leitlinien / HTA-Berichte etc.

Die eingegangenen Stellungnahmen äußern sich prinzipiell befürwortend für den Einsatz der LITT bei Behandlung von Lebermetastasen oder sehen hierin gegenüber der Metastasenresektion zumindest eine nebenwirkungsarme Alternative. Die Meinungen gehen jedoch bezgl. der wissenschaftlichen Datengrundlage auseinander. HTA-Berichte zu diesem Thema konnten nicht identifiziert werden, in deutschen Leitlinien wird die LITT cursorisch erwähnt, ohne dass sich daraus der Stellenwert der Methode schlüssig ableiten ließe (Leitlinie der Deutschen Röntgengesellschaft „Embolisation und Chemoembolisation“ vom November 1997, Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie „Lebermetastasen“ vom November 1999). Internationale Leitlinien, die die regelhafte Anwendung der LITT bei Lebermetastasen erwähnen, konnten nicht identifiziert werden.

8.1.2. Zusammenfassendes Ergebnis

LITT zur kurativen Behandlung:

Für die Behandlung von Lebertumoren besteht bei manchen Tumoren (primäres Leberzellkarzinom, Metastasen eines Kolorektal-Tumors) durch eine vollständige, offen chirurgische Resektion mit freien Tumorrändern die Aussicht, eine kurative Therapie anstreben zu können. Als kurativer Erfolg wird hierbei eine Überlebenszeit von 5 Jahren nach Eingriff verstanden, was in ca. 20-30% bei offen-chirurgischem Vorgehen gelingt. Patienten, die einer chirurgischen Intervention zugänglich sind, sollten mit der LITT ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien behandelt werden. Eine deartige Studien wird der-

Nur eine Studie mit Kontrollgruppe

Stellungnahmen befürworten die LITT prinzipiell

HTA-Berichte konnten nicht identifiziert werden

Leitlinie der DRG erwähnt cursorisch die LITT

Internationale Leitlinien erwähnen die LITT nicht

Durch vollständige offen-chirurgische Resektion kurative Therapie bei primären Leberzellkarzinom und Metastasen eines Kolorektal-Tumors erreichbar

Ein RCT zur LITT wird voraussichtlich 2027 durchgeführt

zeit durch das BMBF gefördert in Frankfurt und Berlin durchgeführt (siehe auch unter Kapitel 7.5). Der Abschluss der Studie ist für das Jahr 2007 vorgesehen.

2007 abgeschlossen

Wird durch die systematische Kontrolle von klinisch nicht-symptomatischen und nicht-operablen Lebertumoren ein Überlebenszeitvorteil für die Patienten angestrebt, so ist je nach Primärtumorart zunächst zu klären, ob dieses Vorgehen tatsächlich ein längeres Überleben bei angemessener Lebensqualität ermöglicht. Wird die LITT mit dem Ziel der Überlebenszeitverlängerung durchgeführt, sollte dies deshalb im Rahmen von prospektiven Studien mit kontemporären Vergleichsgruppen, je nach Tumorart getrennt, geschehen.

Nicht operable, symptomlose Metastasen sollten getrennt nach Tumorarten nur in kontrollierten Studien behandelt werden

Hinsichtlich der Risiken der LITT-Behandlung werden vereinzelt beherrschbare Komplikationen angegeben, insgesamt ist die Methode in den gesichteten Publikationen als komplikationsarm beschrieben. Da es sich jedoch lediglich um Fallserien inklusive Mehrfachveröffentlichungen handelt, ist eine erhebliche Fehleinschätzung (underreporting) nicht auszuschließen.

LITT wird in der Literatur als komplikationsarm beschrieben

Eine aggressive Behandlung von Metastasen eines Mamma-, Lungen- oder Pankreas-Karzinoms verbietet sich im Interesse der Lebensqualität der Patienten aufgrund der infausten Gesamtprognose dieser Erkrankungen. Dies gilt gleichermaßen für alle Methoden der lokalen Metastasendestruktion.

Aggressive Behandlung (inkl. LITT) bei Mamma-, Lungen-, Pankreas-CA nicht indiziert

LITT zur palliativen Behandlung:

Sind Lebermetastasen nicht primär chirurgisch angebar, so kann mit der lokalen Tumordestruktion, beispielsweise durch LITT, eine regionale Tumorkontrolle angestrebt werden. Wenn bei Tumorschmerzen (z.B. Leberkapselschmerz) nach Ausschöpfung konservativer Behandlungsmöglichkeiten (z.B. Schmerztherapie) kein nachhaltiger Behandlungserfolg erzielt werden kann, steht mit der LITT eine weitere Anwendungsoption zu Verfügung. Ein direkter Vergleich der derzeit praktizierten tumorablativen Methoden (Kryotherapie, Radiofrequenzablation, LITT, Mikrowellen- und Ultraschallverfahren) hinsichtlich der Lebensqualität, Verträglichkeit und Nachhaltigkeit des Therapieerfolges wurde bislang noch nicht durchgeführt. Da die Anwendung der LITT für diese spezifische Indikation noch nicht in entsprechenden Untersuchungen evaluiert wurde, sollte die Behandlung ausschließlich in entsprechenden Studien, zumindest aber unter Führung eines prospektiven Behandlungsregisters, erfolgen.

Mögliche Anwendung bei nicht beherrschbaren Karzinomschmerzen

Ein Vergleich der hierzu praktizierten Methoden ist bislang nicht durchgeführt worden

Anwendung in Studien erforderlich

8.2. Mammakarzinom

Neben der Erprobung in der Behandlung des Mammakarzinoms wird die LITT auch zur Behandlung des Fibroadenoms der Brust eingesetzt. Auf die onkologische Fragestellung begrenzt muss festgestellt werden, dass sich die Anwendung der LITT diesbezüglich noch im experimentellen Stadium befindet, prospektive Vergleichsstudien oder auch nur einfache retrospektive Vergleichsstudien liegen nicht vor, die höchste veröffentlichte Fallzahl mit LITT behandelte Mammakarzinom-Patientinnen beträgt 36.

LITT befindet sich noch im experimentellen Stadium

Auch retrospektive Vergleichsstudien liegen nicht vor

8.2.1. Wissenschaftliche Literatur

Von den Veröffentlichungen zur laserinduzierten Thermotheapie des Mammakarzinoms wurden folgende Studien als repräsentativ für die derzeit beste Evidenz angesehen und im einzelnen detailliert ausgewertet (siehe Anhang 9.2.3):

Beste Evidenz aus klinischen Studien

- A. B. Akimov, V. E. Seregin, K. V. Rusanov, E. G. Tyurina, T. A. Glushko, V. P. Nevzorov, O. F. Nevzorova, and E. V. Akimova. Nd: YAG interstitial laser therapy in the treatment of breast cancer. *Lasers Surg.Med* 22 (5):257-267, 1998.
- K. Dowlatshahi, M. Fan, V. E. Gould, K. J. Bloom, and A. Ali. Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: work-in-progress report. *Arch Surg* 135 (11):1345-1352, 2000.
- M. S. Ismail, C. Phillip, U. Torsten, H. Weitzel, and H. P. Berlien. Laser-induced thermotherapy (LITT) for retreatment of locally advanced recurrences of breast cancer. *Lasers in Medical Science* 14 (2):136-142, 1999.
- A. Masters and S. G. Bown. Interstitial laser hyperthermia. *Semin.Surg.Oncol.* 8 (4):242-249, 1992.

Von den wenigen überhaupt zur Verfügung stehenden Studien weist die von Akimov et al 1998 solche erheblichen methodischen Mängel auf, dass sie trotz des vergleichsweise großen Untersuchungskollektivs von 35 Patientinnen bei der zusammenfassenden Beurteilung der LITT zur Behandlung des Mammakarzinoms nicht weiter berücksichtigt werden kann.

Den verbleibenden drei Studien ist gemeinsam, dass die Laser-Sonde bei der Anwendung an der Brust ultraschallgesteuert platziert wurde. Da das Gewebe der Mamma körperoberflächennah der Ultraschalltechnik gut zugänglich ist, kann – anders als bei der Behandlung von Lebermetastasen oder Kopf-Hals-Tumoren üblich – auf eine CT- oder gar MRT-Platzierung verzichtet werden. Die on line- Kontrolle der Temperaturentwicklung im Gewebe erfolgte dementsprechend ebenfalls nicht unter Zuhilfenahme von MRT-Techniken, sondern entweder durch eine spezielle zusätzlich einzuführende Thermosensor-Sonde (Dowlatshahi et al 2000) oder mittels farbkodierter Duplexsonographie.

Laser-Sonde kann ultraschallgesteuert platziert werden

on-line Kontrolle mittels Thermosonde oder Duplex-Sonografie

Stellungnahmen / Leitlinien / HTA-Berichte etc.

Die eingegangenen Stellungnahmen thematisieren die Primärbehandlung des Mammakarzinoms nicht, die LITT wird lediglich zur Behandlung der von evtl. auftretenden Lebermetastasen diskutiert. HTA-Berichte oder Leitlinien zu dieser Thematik konnten nicht identifiziert werden.

Stellungnahmen thematisieren die LITT nicht zur Primärbehandlung des Mamma-Ca

8.2.2. Zusammenfassendes Ergebnis

LITT zur kurativen Behandlung

Mit kurativer Zielsetzung wurde die LITT bislang entweder neoadjuvant zur Verkleinerung der Tumormasse vor Operation im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie (BET) oder mit dem Ziel der vollständigen Zerstörung eines noch kleinen, klinisch okkulten Tumors erprobt. In Anbetracht des eher noch kasuistischen Charakters der Studien ist noch keine Beurteilung des zukünftigen Stellenwerts der LITT im Konzept der BET möglich.

Erprobung bei neoadjuvanter oder brusterhaltender Therapie

Keine Beurteilung anhand der kasuistischen Studien möglich

Als minimal invasives Verfahren scheint sich die LITT für die BET eigentlich geradezu aufzudrängen. Im Falle der neoadjuvanten Tumorreduktion vor brusterhaltender Operation ist für zukünftige Studien unbedingt auch ein Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zu fordern. Ein Ersatz der Chemotherapie durch die LITT bei dieser Indikationsstellung könnte der Patientin die mit den Zytostatika verbundenen Nebenwirkungen ersparen.

Vergleichende Studien erforderlich

Die Autoren der Studie, die sich mit der LITT-Anwendung im Sinne einer operationersetzenden Primärtherapie beschäftigen³², kommen zu dem Schluss, dass ein der Operation vergleichbares Behandlungsergebnis nur bei solitären duktalem Karzinomen von nicht mehr als 1,5 cm Ausdehnung erzielt werden kann. Da die heutzutage im Rahmen einer BET angebotenen Operationen des Mammakarzinoms – speziell in der Größenordnung der für die LITT in Frage kommenden Knoten – nicht mehr jene erheblichen kosmetischen Defekte und vor allen Dingen auch psychische Traumatisierung der Patientin nachschieben, wie es noch zu Zeiten der standardmäßigen radikalen Mastektomie unvermeidlich war, muss die Intention, die brusterhaltende Operation kleiner Knoten durch die LITT ersetzen zu wollen, zumindest insofern in Frage gestellt werden, als man dadurch der Patientin die anderen, erheblich stärker belastenden Nebenwirkungen durch die adjuvante Strahlen- und ggf. Chemotherapie sowie die begleitende hormonelle Ablation nicht ersparen kann. Voraussetzung für eine

Studienautoren schlussfolgern, dass die LITT nur bei solitären duktalem Karzinomen von nicht mehr als 1,5 cm Ausdehnung ein der Operation vergleichbares Ergebnis erzielt

Notwendigkeit zum Ersatz der modernen, brusterhaltenden Operation fraglich

³² K. Dowlatshahi, M. Fan, V. E. Gould, K. J. Bloom, and A. Ali. Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: work-in-progress report. *Arch Surg* 135 (11):1345-1352, 2000.

alternative Anwendung der LITT anstelle einer brusterhaltenden Operation bei Knoten der genannten Größenordnung wäre ohnedies der noch ausstehende, durch prospektive randomisierte Vergleichsstudien zu liefernde Nachweis, dass der Patientin im Falle der LITT bei dieser Indikationsstellung keine Verschlechterung der Prognose droht.

RCT's zum Vergleich der LITT zur brusterhaltenden Operation liegen nicht vor

LITT zur palliativen Behandlung

Da die chirurgische Sanierung von Lokalrezidiven der Brustwand bei Zustand nach Mastektomie und Strahlentherapie wegen zu befürchtender Wundheilungsstörungen problematisch sein kann, ist der Ansatz der Autoren (Ismail et al 1999), für diese Indikation nach einer alternativen Methode zu suchen, grundsätzlich begrüßenswert. Allerdings erscheinen die Ergebnisse – auch wenn die Fallzahl sehr klein ist – wenig ermutigend: Bei einem Drittel der Patientinnen war eine sekundäre Wundheilung bzw. eine sich bis zu zwölf Wochen hinziehende Wundheilungsstörung nicht zu vermeiden, und die Durchführung der LITT bzw. die Abheilungsphase der Tumornekrose erwies sich keineswegs als schmerzfrei. Auch kommen für die LITT ausschließlich solitäre oder vereinzelt liegende kleinere Brustwandmetastasen ohne Hautinfiltration in Frage, da ansonsten das Risiko der Wundheilungsstörung und des anschließend überhaupt nicht mehr zu deckenden Hautdefektes steigt. Bei diesen kleinen vereinzelt Herden, die eigentlich genauso gut noch lokal – überwiegend auch in Lokalanästhesie – exzidiert werden könnten, kann ein Vorteil der LITT gegenüber einer palliativen Tumorexzision jedoch nicht erkannt werden.

Neue palliative Verfahren angesichts von Wundheilungsstörungen wünschenswert

Die bisherigen Ergebnisse zeigen jedoch auch bei Anwendung der LITT eine hohe Rate an Wundheilungsstörungen

Kleine, oberflächliche Herde können unkompliziert konventionell chirurgisch enternt werden

8.3. Kopf-Hals-Tumoren

Die laserinduzierte Thermotherapie wird auch in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren erprobt. Bei den mit LITT behandelten Kopf-Hals-Tumoren handelt es sich überwiegend um Karzinome, daneben wird auch über die Behandlung eines pleomorphen Adenoms sowie über die LITT von kongenitalen benignen Lymphangiomen berichtet.

Erprobung überwiegend bei Karzinomen

8.3.1. Wissenschaftliche Literatur

Aus den Veröffentlichungen wurden folgende Studien als maßgeblich für die Beurteilung der LITT als Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eingestuft. Diese Studien stellen die beste derzeitige Evidenz zur LITT bei Kopf-Hals-Tumoren dar und im einzelnen detailliert ausgewertet worden (Anhang 9.2.4):

Beste Evidenz aus klinischen Studien:

- U. Bockmuhl, D. Knobber, T. Vogl, and M. Mack. Einsatz der MR-gesteuerten laserinduzierten Thermotherapie (LITT) bei Plattenepithelkarzinomrezidiven im Hals-Kopf-Bereich. *Laryngorhinootologie* 75 (10):597-601, 1996.
- G. K. Eyrich, E. Bruder, P. Hilfiger, B. Dubno, H. H. Quick, M. A. Patak, K. W. Gratz, and H. F. Sailer. Temperature mapping of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) in lymphangiomas of the head and neck. *Lasers Surg.Med* 26 (5):467-476, 2000.
- J. Feyh, R. Gutmann, A. Leunig, L. Jager, M. Reiser, R. E. Saxton, D. J. Castro, and E. Kastenbauer. MRI-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) of head and neck tumors: progress with a new method. *J Clin Laser Med Surg.* 14 (6):361-366, 1996.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, P. Muller, C. Philipp, M. Juergens, D. Knobber, A. Roggan, P. Wust, V. Jahnke, and R. Felix. MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie bei Tumoren in der Kopf-Hals-Region: Erste klinische Ergebnisse. *Rofu Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr.* 163 (6):505-514, 1995.
- T. J. Vogl, M. G. Mack, P. Muller, C. Phillip, H. Bottcher, A. Roggan, M. Juergens, M. Deimling, D. Knobber, P. Wust, and . Recurrent nasopharyngeal tumors: preliminary clinical results with interventional MR imaging--controlled laser-induced thermotherapy. *Radiology* 196 (3):725-733, 1995.

Stellungnahmen / Leitlinien / HTA-Berichte etc.

Die eingegangenen Stellungnahmen thematisieren die Primärbehandlung von Kopf-Halstumoren nicht. HTA-Berichte oder Leitlinien zu dieser Thematik konnten nicht identifiziert werden.

8.3.2. Zusammenfassendes Ergebnis

LITT zur kurativen Behandlung

Die Primärtherapie eines Karzinoms des oberen Aerodigestivtrakts, wobei es sich hierbei fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome handelt, besteht in der chirurgischen Resektion mit dem Ziel einer vollständigen Entfernung des Tumors einschließlich der Lymphknotenmetastasen, die je nach Befund neoadjuvant oder postoperativ mit einer Radio- und/oder Chemotherapie kombiniert wird.

Primärtherapie: chirurgische Resektion, kombiniert mit neoadjuvanter Therapie oder postoperativer Radiatio- und/oder Chemotherapie

Studien über die Anwendung der LITT im Kopf-Hals-Bereich als Primärtherapie mit kurativem Behandlungsziel liegen nicht vor. Im Rahmen der Studien von Vogl et al zur LITT-Behandlung von Frührezidiven (bis zu 11 Monate nach Primärtherapie) ist zwar nicht auszuschließen, dass im Einzelfall bei der LITT-Anwendung noch ein kuratives Behandlungsziel verfolgt wurde, vor dem Hintergrund der onkologischen Standardtherapie gewinnt man jedoch den Eindruck, dass es sich überwiegend um Patienten gehandelt haben muß, bei denen eine erneute Resektion nicht möglich schien, so dass die LITT als palliative Maßnahme durchgeführt wurde.

LITT zur palliativen Behandlung

In den ausgewerteten Studien wurde die LITT zur Palliativbehandlung inoperabler Karzinome nach Primärtherapie und eines primär inoperablen Karzinoms eingesetzt, sowie nach Vogl zur Behandlung von Frührezidiven (Diagnose bis elf Monate nach Primärtherapie).

Die Verfahrensweise wird in allen vorliegenden Studien ähnlich beschrieben: Nach CT- oder MRT-Platzierung der Lichtleiter-sonde (Nd:YAG-Laser) wird der Tumor unter on line – MRT-Kontrolle koaguliert. Eine Verlaufskontrolle über das Ausmaß der erzielten Tumornekrose erfolgt über CT- oder MRT-Aufnahmen. Eine Aussage darüber, ob eine MRT-Positionierung der Sonde und eine MRT-Verlaufskontrolle einer CT-Anwendung in diesen beiden Belangen überlegen ist, kann anhand des vorliegenden Materials nicht entschieden werden. Ein unverzichtbarer qualitätsentscheidender Prozessfaktor scheint jedoch – insbesondere angesichts der Nähe vulnerabler Strukturen im Kopf-Hals-Bereich – in der on line – Kontrolle des Verfahrens durch MRT-Monitoring einschließlich MRT-Thermometrie zu bestehen.

Allen Studien ist eine unbefriedigend kleine Fallzahl (maximal 15 Patienten) sowie – auch wenn man den Verfassern zugute hält, dass es sich überwiegend um Vorher-/Nachherstudien mit kasuistischem Charakter handelt – eine Vielzahl nicht unerheblicher methodischer Mängel gemeinsam. So lassen zum Beispiel die Studien zur LITT-Behandlung von Frührezidiven (Vogl et al.) exakte Angaben über das Primärstadium des Tumors sowie über die Art der Primärtherapie (z.B. mit oder ohne prä- oder postoperative Radio- und / oder Chemo-Therapie) und den Erfolg der Primärtherapie (non in sano?) vermissen. Auch muss kritisch angemerkt werden, dass es sich bei drei Studien von Vogl bzw. Mack nicht um Untersuchungen voneinander unabhängiger Kollektive, sondern eher um einen als solchen nicht kenntlich gemachten, zusammenhängenden „work in progress“-Report handelt, d.h. die chronologisch aufeinanderfolgenden Studien stellen jeweils bloß Aufstockungen des anfänglichen Patientenkollektivs dar. Die Gesamtzahl der Patien-

Studien über die Anwendung der LITT im Kopf-Hals-Bereich als Primärtherapie mit kurativem Behandlungsziel liegen nicht vor

LITT bei inoperablen Karzinomen und Frührezidiven

Verfahrensweise: Platzierung der Lasersonde mittels CT oder MRT, on-line Kontrolle der Koagulation unter MRT, Verlaufskontrolle mit CT oder MRT

Vielzahl nicht unerheblicher Mängel: Kleine Fallzahlen, Fehlende Angaben zum Primärstadium sowie Primärtherapie und deren Erfolg, z.T. Mehrfachveröffentlichungen kumulativ zunehmender Patientenzahlen

ten ist also kleiner (das Gesamtkollektiv mit LITT behandelter Patienten beträgt am Ende 15) als möglicherweise irrtümlich vom Leser angenommen.

Fasst man die Ergebnisse der vorliegenden Studien zur Palliativbehandlung von inoperablen Kopf-Hals-Karzinomen mittels LITT zusammen, wobei unter Vorbehalt die Ergebnisse der Behandlung von Frührezidiven mitberücksichtigt werden, so scheint das Verfahren vielversprechende Resultate im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten liefern zu können. Offensichtlich ist das Verfahren so gut steuerbar, dass trotz der Nähe benachbarter vulnerabler Strukturen im Kopf-Hals-Bereich funktionelle Einschränkungen, wie sie im Falle eines chirurgischen Vorgehens unvermeidbar wären, weitestgehend vermieden können bei insgesamt geringem Blutungsrisiko und guter Verträglichkeit, die selbst dann gewährleistet zu sein scheint, wenn das Verfahren ausschließlich in Lokalanästhesie durchgeführt wird. In allen vorliegenden Studien konnte durchschnittlich wenigstens bei 75% der Patienten eine deutliche Reduzierung der Schmerzen, z.T. noch am Tage des Eingriffs, sowie eine Reduzierung der Schluckbeschwerden und der Heiserkeit erzielt werden.

Die überraschend schnelle Rückbildung der extrem lebensbeeinträchtigenden Symptomatik korreliert dabei keineswegs geradlinig mit dem Ausmaß der tatsächlich erzielten Tumornekrose, welche zwischen 55 und 90% des Tumolvolumens schwankt. Für die palliative Zielsetzung ist allerdings auch nicht ausschließlich das Ausmaß der Tumordestruktion, sondern primär die Verbesserung der Lebensqualität entscheidend, gemessen u. a. an den Parametern Schmerz, Dysphagie und Heiserkeit. Allerdings kann auf Grund der kurzen Nachbeobachtungszeiten nichts darüber ausgesagt werden, wie lange die Phase der Teilremission anhält. Grundsätzlich steht einer mehrmaligen Wiederholung der LITT auf Grund der guten Verträglichkeit auf Seiten des Patienten nichts im Wege.

Angesichts der bisherigen Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten sollte in zukünftigen

Studien die LITT mit den standardmäßigen Methoden zur Palliativbehandlung inoperabler Kopf-Hals-Tumoren (Radio- und/oder Chemotherapie) verglichen werden, um die noch bestehenden Zweifel hinsichtlich der mittel- und langfristigen Wirkung der LITT auszuräumen. Eine Verschlechterung der Prognose bzw. Verkürzung der Überlebenszeit des Patienten bei Einsatz der LITT im Vergleich zu den Standardverfahren der Palliativtherapie von Kopf-Hals-Karzinomen muss auf jeden Fall ausgeschlossen werden. Für die klinische Anwendung der LITT im Kopf-Hals-Bereich wäre deshalb zu fordern, dass die Patienten nach einem den onkologischen Standards entsprechenden Protokoll nachbeobachtet werden bzw. die Verläufe in einem Register dokumentiert werden.

Die LITT scheint eine vielversprechende Verbesserung der Lebensqualität liefern zu können

Durchführbarkeit in der Nähe vulnerabler Strukturen möglich

Durchschnittlich bei 75% der Patienten deutliche Reduzierung von Schmerzen, Schluckbeschwerden und Heiserkeit

Besserung der Symptomatik korreliert nicht mit der Größe der Tumornekrose

Besserung der Lebensqualität entscheidend

Kurze Nachbeobachtungszeit lässt keine Beurteilung der Effektdauer zu, Wiederholung möglich

Die LITT sollte in Studien mit den palliativen Behandlungsstandards verglichen werden, um eine potentielle Verschlechterung der Prognose auszuschließen

Nachbeobachtung der Patienten gemäß onkologischen Standards bzw. Registrierung der Verläufe

8.4. Hirntumoren

Die LITT wird zur palliativen Behandlung von Hirntumoren erprobt. Hauptsächlich kam sie bisher bei niedriggradigen Gliomen zum Einsatz, wurde jedoch auch bei rekurrenten hochgradigen Gliomen und Astrozytomen angewandt. Die Erprobung der LITT erfolgt nach Angaben von Autoren (z.B. Reimer et al 1998) in der Hoffnung, den Patienten die unerwünschten Folgen einer palliativen Operation, wie lange Krankenhausaufenthalte oder Infektionen ersparen zu können. Die MRT soll dabei eine hochwertige Bestimmung der topografischen Verhältnisse ermöglichen.

Die bisherigen Anwendungen werden von den Autoren jedoch mit Zurückhaltung interpretiert, da die Patienten häufig multipel vorbehandelt waren und nur kleine Patientenzahlen in die Studien aufgenommen wurden. Auch die Rate unerwünschter Ereignisse, wie intrakranieller Blutungen, Osteonekrosen des Schädels und Hirnödemen könnten aus den bisherigen Anwendungen nicht verlässlich abgeschätzt werden. Die gegenwärtige Forschung zielt auf eine Optimierung der LITT hin, sodass diese in größeren klinischen Studien, auch im Vergleich zu anderen vielversprechenden minimal invasiven Techniken, wie der Radiofrequenzablation, des fokussierten Ultraschalls oder der Kryochirurgie, weiter evaluiert werden könne.

8.4.1. Wissenschaftliche Literatur

Aus den Veröffentlichungen wurden folgende als maßgeblich für die Beurteilung der LITT als Behandlung von Hirntumoren eingestuft. Diese Studien bilden die derzeit beste Evidenz ab und wurden und im einzelnen detailliert ausgewertet (siehe Anhang 9.2.5):

- T. Kahn, M. Bettag, T. Harth, B. Schwabe, H. J. Schwarzmaier, and U. Modder. Laserinduzierte interstitielle Thermotheapie von zerebralen Tumoren unter kernspintomographischer Kontrolle. Radiologe 36 (9):713-721, 1996.
- P. Reimer, C. Bremer, C. Horch, C. Morgenroth, T. Allkemper, and G. Schuierer. MR-monitored LITT as a palliative concept in patients with high grade gliomas: preliminary clinical experience. J Magn Reson Imaging 8 (1):240-244, 1998.
- B. Schwabe, T. Kahn, T. Harth, F. Ulrich, and H. J. Schwarzmaier. Laser-induced thermal lesions in the human brain: short- and long-term appearance on MRI. J Comput. Assist. Tomogr. 21 (5):818-825, 1997.

Die bisher veröffentlichten Studien zur Anwendung der LITT bei Hirntumoren entsprechen kleineren Fallserien und sind als Phase I-Studien zu charakterisieren. Diese Anwendungen liefern erste Informationen zur Praktikabilität und Verträglichkeit des Verfahrens und zur Zuverlässigkeit der MRI bei der Durchführung sowie Beurteilung des weiteren Verlaufes. Diese Studien sind in Übereinstimmung mit den Schlussfolgerungen der Autoren nicht geeignet, eine verlässliche Aussage über die

LITT wird zur palliativen Behandlung von Hirntumoren erprobt

Unerwünschte Folgen einer palliativen Operation sollen vermieden werden

Bisherige Erprobung nur an kleinen Patientenzahlen

Risiken können bisher nicht zuverlässig abgeschätzt werden

Technik wird optimiert

Beste Evidenz aus klinischen Studien:

Bisherige Studien entsprechen kleineren Fallserien (Phase I-Studien)

Studien nicht geeignet eine verlässliche Aussage über die Wirksamkeit der LITT bereitzustellen

Wirksamkeit der LITT bei Hirntumoren bereitzustellen. Aktuellere Veröffentlichungen aus den Jahren 1998 bis 2001, die neue klinische Studien vorstellen, konnten nicht identifiziert werden.

Stellungnahmen / Leitlinien / HTA-Berichte etc.

Die eingegangenen Stellungnahmen thematisieren die Behandlung von Hirntumoren nicht, lediglich in der Stellungnahme von Herrn Prof. Kahn wird hierauf verwiesen. HTA-Berichte oder Leitlinien zu dieser Thematik konnten nicht identifiziert werden.

8.4.2. Zusammenfassendes Ergebnis

Die bisher vorliegenden Veröffentlichungen stellen Pilotstudien dar, die Daten zur Planung größerer klinischer Studien bereitstellen. Eingesetzt wurde die LITT in rein palliativer Indikation. Ob die LITT zukünftig eine Alternative zu den derzeitigen palliativen Therapiemodalitäten bei Hirntumoren darstellen wird, ist aus der derzeitigen Datenlage nicht abzuleiten. Die LITT sollte bei Hirntumoren als experimentelle Therapieoption zur Zeit nur in klinischen Studien eingesetzt werden, um valide Aussagen zur potentiellen Wirkungen und Risiken zu erhalten. Das Fehlen von Veröffentlichungen von neuen klinischen Studien in den Jahren 1999 bis 2001 deutet nicht auf eine intensive Beforschung und Anwendung der LITT bei Hirntumoren hin.

Bisherige Studien als Pilotstudien für zukünftige klinische Studien anzusehen

LITT derzeit experimentelles Verfahren

Keine Veröffentlichungen von klinischen Studien nach 1998

8.5. Weitere Indikationen / Lokalisationen

Es konnten eine Reihe von Studien zur Anwendung der LITT bei weiteren Tumorarten bzw. -lokalisationen identifiziert werden (siehe Seite 25ff Auge, Gallenblase, Knochen, Magen-Darm-Trakt, Niere, Pankreas, Urogenitaltrakt, Uterus). Es handelt sich Berichte über Kasuistiken oder kleinere Fallserien. Die Anwendungen bei diesen Indikationen sind bisher durchweg als experimentell einzustufen. Klinische Studien, die eine Beurteilung der potentiellen Wirksamkeit und Sicherheit der LITT ermöglichen würden, liegen für diese Indikationen nicht vor. Die Anwendung der LITT sollte bei diesen Indikationen auf entsprechende klinische Studien beschränkt bleiben.

Studien zur Anwendung der LITT bei anderen Tumorarten / -lokalisationen liegen vor

Kasuistiken und kleinere Fallserien

Bisherige Anwendungen durchweg als experimentell einzustufen

Stellungnahmen / Leitlinien / HTA-Berichte etc.

In den eingegangenen Stellungnahmen werden keine weiteren malignen Erkrankungen genannt, bei den die LITT als Behandlungsalternative gesehen wird. HTA-Berichte oder Leitlinien in den weitere onkologische Indikationen aufgeführt konnten nicht identifiziert werden.

8.6. Zusammenfassende Bewertung aller Indikationen

Die größte Anzahl an Behandlungen ist für den Bereich der *Lebermetastasierung* dokumentiert. Sofern ein kurativer Behandlungsansatz möglich ist, stellt sich die offene, chirurgische Resektion derzeit unverändert als der Goldstandard der Behandlung dar. Ob die LITT in Bezug auf diesen kurativen, lebensverlängernden Ansatz vergleichbare Ergebnisse liefert, ist noch unklar und wird gegenwärtig im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht (BMBF-Studie).

Soll die LITT zur Versorgung inoperabler, klinisch asymptomatischer Metastasen mit dem Ziel der Überlebenszeitverlängerung angewendet werden, so ist zunächst die Prognose der Grunderkrankung als Entscheidungskriterium heranzuziehen: Bei Lebermetastasen eines Mamma-, Pankreas- oder Lungenkarzinoms sind aufgrund der infausten Prognose alle lokaldestruierenden Therapieverfahren, auch die LITT, grundsätzlich fraglich. Bei inoperablen, klinisch nicht symptomatischen Lebermetastasen eines kolorektalen oder Lokalrezidiven eines Leberkarzinoms, für die tendenziell bessere prognostische Aussichten bestehen, sollte die LITT nur im Rahmen prospektiver Studien angewendet werden, um den Nutzen des Verfahrens im Vergleich zu anderen therapeutischen Strategien hinreichend klären zu können.

Die vorliegenden klinischen Fallserien weisen zwar auf einen möglichen lebensverlängernden Effekt hin, sind jedoch sowohl von der Studienanlage wie -durchführung nicht geeignet, diesen verlässlich zu belegen.

Für alle anderen Tumorarten (z.B. *Kopf-Hals- und Hirntumoren, Mamma-Karzinome*) liegen aufgrund kleiner Fallzahlen und oft retrospektiver Studienanlage nur sehr eingeschränkte Kenntnisse zum Nutzen der LITT vor. Die LITT stellt hier ein experimentelles Verfahren dar, das ausschließlich im Rahmen kontrollierter, prospektiver Studien eingesetzt werden sollte.

Als Ausnahmeregelung kann die LITT in denjenigen Fällen tumoröser Metastasierung als Ultima Ratio erwogen werden, bei denen nach erfolgloser Ausschöpfung der etablierten Behandlungsoptionen palliative Maßnahmen unumgänglich sind (z.B. Schmerzindikation, bei Kopf-Hals-Tumoren, Ikterus bei Lebermetastasen). Auch solche Behandlungen sollten prospektiv in einem Register dokumentiert und hinsichtlich der Therapieergebnisse und unerwünschter Wirkungen ausgewertet und veröffentlicht werden.

Entsprechend dem Vorgehen bei der BMBF-Studie an der Charité in Berlin sollte auch bei diesen palliativen Anwendungen eine 24-stündige stationäre Überwachung und nach 24 bis 48 Stunden eine Kontrolluntersuchung erfolgen.

Im Bereich der Lebermetastasierung RCT zum Vergleich mit dem Goldstandard chirurgische Resektion erforderlich

Prognose des Primärtumors bei Metastasierung entscheidend

Anwendung der LITT bei Lebermetastasen nur im Rahmen prospektiver Studien

Fallserien nicht geeignet lebensverlängernden Effekt nachzuweisen

Für andere Tumorarten liegen nur sehr eingeschränkte Kenntnisse zur LITT vor

LITT als Ultima ratio zu erwägen, wenn palliative Maßnahmen unumgänglich sind

Dokumentation in einem Register

Auch bei palliativen Anwendung unter 24-stündiger stationärer Überwachung

9. Anhang

9.1. Literatur

9.1.1. Literaturrecherche

Suchbegriff	Zeitraum / Datenbank	Treffer	Bemerkungen
litt	medline Silverplatter 66-12/00	615	
litt not litt-*[au]	medline Silverplatter 66-12/00	91	
(laser and coagulation and interstitial) or litt not litt-*[au]	medline Silverplatter 66-12/00	234	
litt not litt-*[au] not (laser and coagulation and interstitial)	medline Silverplatter 66-12/00	77	laser-induced thermotherapy
explode "Clinical-Trials"/ all subheadings	medline Silverplatter 66-12/00	85622	
explode "Randomized-Controlled-Trials"/ all subheadings	medline Silverplatter 66-12/00	16358	
(explode "Clinical-Trials"/ all subheadings) or (explode "Randomized-Controlled-Trials"/ all subheadings)	medline Silverplatter 66-12/00	85622	
(explode "Clinical-Trials"/ all subheadings) and (laser AND induced AND thermotherapy)	medline Silverplatter 66-12/00	0	
(explode "Clinical-Trials"/ all subheadings) and (laser and coagulation and interstitial) or litt not litt-*[au]	medline Silverplatter 66-12/00	2	
laser AND induced AND thermotherapy AND interstitial	medline Silverplatter 66-12/00	53	
laser AND induced AND thermotherapy	medline Silverplatter 66-12/00	122	
laser AND induced AND thermotherapy	medline GratefulMed 15.03.01	365	
("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR thermotherapy[Text Word])	medline GratefulMed 16.03.01	11074	
("lasers"[MeSH Terms] OR laser[Text Word]) AND ("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR thermotherapy[Text Word]) AND interstitial[All Fields]	medline GratefulMed 16.03.01	139	8 clinical trials 22 reviews
("lasers"[MeSH Terms] OR laser[Text Word]) AND ("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR thermotherapy[Text Word]) AND induce*[All Fields]	medline GratefulMed 16.03.01	368	24 clinical trials 60 reviews
LITT NOT LITT*[AU]	medline PubMed 16.03.01	68	
("lasers"[MeSH Terms] OR laser[Text Word]) AND ("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR ther-	medline PubMed	386	

Suchbegriff	Zeitraum / Datenbank	Treffer	Bemerkungen
motherapy[Text Word] AND (induce*[All Fields] OR interstitial*[All Fields])	16.03.01		
((("lasers"[MeSH Terms] OR laser[Text Word]) AND ("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR thermotherapy[Text Word]) AND (induce*[All Fields] OR interstitial*[All Fields])) OR (LITT NOT LITT*[AU])	medline PubMed 16.03.01	400	
w.o. NOT animal[Mesh Terms]	medline PubMed 16.03.01	239	in DB übernommen 50 reviews 25 clinical trials Fehlreffer: Lasercoagulation der BPH transpupillary thermotherapy(?)
LITT NOT LITT*[AU]	medline PubMed 19.03.01	68	in DB übernommen ### LITT-nicht Autor Litt Fehlreffer: Artikel über einen Herrn Litt
(LITT NOT AU="LITT*")	medline 66 Embase 74 DIMDI 03.04.01	1653	ohne Duplikate
(LITT NOT AU="LITT "?)	medline 66 Embase 74 DIMDI 03.04.01	1651	ohne Duplikate Fehlreffer durch litt@rature
(LITT NOT AU="LITT "?) AND (CT="LIVER METASTASIS")	medline 66 Embase 74 DIMDI 03.04.01	12	ohne Duplikate, alle Embase
(LITT NOT literature)	medline 66 Embase 74 DIMDI 03.04.01	130	ohne Duplikate 33 aus Embase in DB übernommen
interstitiell* AND laser	AWMF 25.04.01	5	Leitlinie Chirurgie / Onkologie: Leber- metastasen Leitlinie HNO: Onkologie des Kopf-Hals- Bereiches Leitlinie Onkologie / HNO-Heilkunde, MKG-Chirurgie: Karzinome des oberen Aerodigestiv- traktes (keine explizite Erwähnung der LITT) sonstige: Leitlinien Radioon- kologie: Klinische Brachytherapie Onkologie: Prinzi-

Suchbegriff	Zeitraum / Datenbank	Treffer	Bemerkungen
			pien Strahlentherapie (Radioonkologie)
hypertherm* AND laser	AWMF 25.04.01	1	Leitlinien Radioonkologie: Klinische Brachytherapie
lebermetastasen	AWMF 06.06.01	19	keine weiteren relevanten Fundstellen
interstitial	NGC 12.06.01	23	keine relevanten Treffer
hyperthermy AND laser	NGC 25.04.01	0	
LITT	NGC 30.05.01	2	falscher Bezug (high blood pressure in pregnancy; antithrombotic therapy)
(liver OR hepatic) AND metastases	NGC 12.06.01	14	ACR Appropriateness Criteria™ for multiple brain metastases. ACR Appropriateness Criteria™ for suspected liver metastases. ACR Appropriateness Criteria™ for solitary brain metastasis.
LITT	NHS Centre for Reviews and Dissemination (DARE, NHS EED, HTA) 30.05.01	12	Fehlreffer (little)
laser	w.o.	162	
laser AND thermotherapy	w.o.	1	Fehlreffer
liver AND metastases	NHS Centre for Reviews and Dissemination (DARE, NHS EED, HTA) 12.06.01	20	Percutaneous Äthanol injection therapy as a treatment for hepatic cancer. Infusion pumps for systemic and intra-arterial chemotherapy of colorectal liver metastases Outcomes after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system. Hepatic resection as a treatment for

Suchbegriff	Zeitraum / Datenbank	Treffer	Bemerkungen
			liver metastases in colorectal cancer.
(liver OR hepatic) AND (metastases OR metastatic OR neoplasm OR cancer) AND therapy	Cochrane II/2001	1367	22 complete systematic Reviews (kein relevanter Treffer) 1 HTA Bericht (Äthanol injections)
litt AND laser	Cochrane II/2001	1	Muschter 1995, liegt bereits vor
laser AND thermotherapy	Cochrane II/2001	12	davon 2 zur LITT bzgl. BPH
liver AND metastases	National Cancer Institute 11.06.01	63	ausgewählt: Breast Cancer Rectal Cancer Colon Cancer Adult Primary Liver Cancer
liver AND metastases AND laser	National Cancer Institute 11.06.01	0	
head AND neck	National Cancer Institute 11.06.01	72	ausgewählt: Laryngeal Cancer Nasopharyngeal Cancer Oropharyngeal Cancer
laser	National Cancer Institute 11.06.01	40	Lasers in Cancer Treatment
LITT	National Cancer Institute 11.06.01	1	Lasers in Cancer Treatment

Zur Recherche ungeeignete Abkürzungen, da zu viele Fehltreffer wegen anderer Bedeutungen der Kürzel.

ILH Interstitial Laser Hyperthermy

ILT Interstitial Laser Thermotherapy

ILP Interstitial Laser Photocoagulation (aber auch isolated limb perfusion)

ILC laser-induced interstitial thermotherapy (aber auch für interstitial laser coagulation)

9.1.2. Kommentiertes Literaturverzeichnis, Stand 10.2001

1. ACR, American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria for multiple brain metastases. Radiology 2000; 215(supl):1121-1128.
Kommentar: Angemessenheitskriterien für die Behandlung multipler Hirnmetastasen, keine Erwähnung der LITT
2. ACR, American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria for solitary brain metastases. Radiology 2000; 215(suppl):1111-1120.
Kommentar: Angemessenheitskriterien für die Behandlung solitärer Hirnmetastasen, keine Erwähnung der LITT
3. ACR, American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria for suspected liver-metastases. Radiology 2000; 215(suppl):213-214.
Kommentar: Angemessenheitskriterien für die Behandlung von Lebermetastasen, keine Erwähnung der LITT
4. Adam A. Percutaneous treatment of liver metastases. Acta Gastroenterol Belg 2000; 63(2):163-164.
Kommentar: Übersichtsartikel zu Behandlungsstandards
5. Akimov AB, Youdina OG. Re: Nd:YAG laser thermotherapy for palliation of recurrent uterovarian cancer. Gynecol Oncol 1996; 63(2):290.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
6. Akimov AB, Seregin VE, Rusanov KV, Tyurina EG, Glushko TA, Nevzorov VP et al. Nd: YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer. Lasers Surg Med 1998; 22(5):257-267.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung: 35 Patientinnen, 28 mit nachfolgender Mastektomie, 20 Monate follow up 7 der allein mittels LITT behandelten Patientinnen, 1 lost to follow up 4 verstorben, Brust, Ruptur des eines Tumors unter Hitze
7. Albrecht D, Germer C, Isbert C, Buhr HJ. Die laserinduzierte Thermotherapie zur palliativen Behandlung maligner Lebertumoren: Ergebnisse einer klinischen Studie. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1996; 113:136-138.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie, 20 Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (10 Pat.) oder primärem Leberzellkarzinom (5 Pat.) oder cholangiozellulärem Karzinom (2) oder Metastasen eines Parotistumors (2 Pat.) oder Nierenzellkarzinom (1 Pat.); follow up 24h nach LITT mittels MRT, nach 4 Wochen und 3 monatig mittels CT bis zu 26 Monate,
8. Albrecht D, Germer CT, Roggan A, Isbert C, Ritz JP, Buhr HJ. Die Optimierung der Laserinduzierten Thermotherapie zur Behandlung on Lebermetastasen colorectaler Carcinome, eine interdisziplinäre Aufgabe - Eine klinische Studie. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1998; 115:1438-1440.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie, 32 Patienten, Lebermetastasen; follow up 24 und 96h nach LITT mittels MRT, nach 4 Wochen und 3 monatig mittels CT bis zu 36 Monate; möglicherweise Daten aus der Veröffentlichung von 1996 mit enthalten; Schlussfolgerung der Autoren: "Eine Wertung der Methode in bezug auf einen prognostischen Gewinn ist bei der kurzen Nachbeobachtungszeit und dem kleinen Patientenkollektiv noch nicht möglich."
9. Altwein JE. The changing therapy of benign prostatic hyperplasia. Scand J Urol Nephrol Suppl 1995; 168:1-6.
Kommentar: Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie
10. Amin Z, Harries SA, Lees WR, Bown SG. Interstitial tumour photocoagulation. Endosc Surg Allied Technol 1993; 1(4):224-229.
Kommentar: lt. Abstrakt kein Hinweis auf klinische Studie, evtl Übersichtsarbeit
11. Amin Z, Donald JJ, Masters A, Kant R, Steger AC, Bown SG et al. Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. Radiology 1993; 187(2):339-347.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie; 21 Patienten mit 55 Lebermetastasen; Follow up?; Beurteilung direkt nach Therapie: >50% Nekrose in 82% der Mets, komplette Nekrose bei 38% der Mets.
12. Amin Z, Bown SG, Lees WR. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). Clin Radiol 1993; 48(3):166-171.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Zweiarmlige klinische Studie; 22 Patienten mit 76 Lebermetastasen; 54 Mets mit ILP, 22 Mets mit PAI behandelt; Follow-up 24 Stunden?; ILP: >50% Nekrotisierung in 87% der Mets, Komplette Nekrose in 52% der Mets, PAI: "patchy areas of non-enhancement" in 5 Mets, verminderte Dichte in 7 Mets, no change in 10 Mets, keine kompletten Nekrosen
13. Anidjar M, Teillac P. [Non-surgical instrumental treatment of benign hypertrophy of the prostate]. Presse Med 1995; 24(32):1477-1480.
Kommentar: Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie

14. Aronoff BL. Lasers: reflections on their evolution. *J Surg Oncol* 1997; 64(1):84-92.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
15. Ascher PW, Justich E, Schrottner O. A new surgical but less invasive treatment of central brain tumours Preliminary report. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991; 52:78-80.
Kommentar: lt. Abstrakt Bericht über erste Erfahrungen mit der CT-gesteuerten LITT bei Hirntumoren. Ziel der Studie war die Verringerung von Anästhesie- und OP-Risiken.
16. Ascher PW, Justich E, Schröter O. Interstitial Thermotherapy of Central Brain Tumors with the Nd:YAG Laser Under Real-Time Monitoring by MRI. *J Clin Laser Med Surg* 1991;(79):83.
Kommentar: Fallbeschreibungen zu zwei Patienten, Referierung tierexperimenteller Versuche und Durchführungsbeschreibung
17. ASCO, American Society of Clinical Oncology. Recommendations colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 15(18):3586-2588.
Kommentar: Leitlinie zur Behandlung kolorektaler Karzinome, keine Erwähnung der LITT
18. 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):148-152.
Kommentar: 27 Patientinnen mit Fibroadenomen, follow up 2, 4, 8 Wochen nach LITT mittels Ultraschall, Brust
19. Beard SM, Holmes M, Majeed A, Prince C, Trent Institute for Health Services Research. Hepatic resection as a treatment for liver metastases in colorectal cancer. <http://nhscrd.york.ac.uk/online/dare/20008029.htm>. 1999.
Kommentar: Systematischer Review zur Behandlung von Lebermetastasen; keine Erwähnung der LITT
20. Bertsch F, Mattner J, Stehling MK, Muller LU, Peller M, Loeffler R et al. Non-invasive temperature mapping using MRI: comparison of two methods based on chemical shift and T1-relaxation. *Magn Reson Imaging* 1998; 16(4):393-404.
Kommentar: lt. Abstrakt Studie an tierischem Gewebe
21. Bettag M, Ulrich F, Kahn T. Magnetic resonance imaging-guides interstitial laser therapy in brain tumors. *Adv Neurosurg* 1994; 22:145-149.
Kommentar: Studie liegt nicht vor. Zeitschrift nicht in medline, Embase und ZBMED gelistet
22. Bockmuhl U, Knobber D, Vogl T, Mack M. Einsatz der MR-gesteuerten laserinduzierten Thermotherapie (LITT) bei Plattenepithelkarzinomrezidiven im Hals-Kopf-Bereich. *Laryngorhinootologie* 1996; 75(10):597-601.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. MRT-gesteuerte LITT bei 6 Patienten zur palliativen Behandlung von inoperablen Kopf-Hals-Tumoren, 3 Monate follow up
23. Bown SG. Phototherapy of tumors. *World J Surg* 1983; 7:700-709.
Kommentar: Erstbeschreibung der LITT
24. Bown SG. The future of lasers in cancer therapy. *Br J Hosp Med* 1988; 40(3):161.
25. Bremer C, Allkemper T, Menzel J, Sulkowski U, Rummeny E, Reimer P. Preliminary clinical experience with laser-induced interstitial thermotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8(1):235-239.
Kommentar: lt. Abstrakt zwei Kauistiken. Kein über die für die ausführliche Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
26. Bruner JP, Jarnagin BK, Reinisch L. Percutaneous laser ablation of fetal congenital cystic adenomatoid malformation: too little, too late? *Fetal Diagn Ther* 2000; 15(6):359-363.
Kommentar: lt. Abstrakt Laseranwendung bei intrauterinen, fetalen zystischen Malformationen nicht erfolgreich, Kasuistik
27. Caspani B, Cecconi P, Bottelli R, Della VP, Ideo G, Gozzi G. [The interstitial photocoagulation with laser light of liver tumors] Fotocoagulazione interstiziale con luce laser dei tumori del fegato. *Radiol Med Torino* 1997; 94(4):346-354.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie; 35 Patienten (davon litten 20 an Lebermetastasen, 15 an primären Leberzellkarzinom) mit 59 Läsionen. Follow-up: 49 Läsionen mindestens 2 Monate, 25 mindestens 6 Monate; nach 2 Monaten komplette Nekrose von 77,5% der Läsionen. Schlussfolgerung der Autoren: "Derzeitig bleibt die ILP ein experimentelles Verfahren: weitere Studien an größeren Patientengruppen und ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer interventioneller Methoden sind erforderlich um seine Effektivität in der Behandlung von primären und sekundären Lebermalignomen zu bestätigen."
28. Chapman R. Successful pregnancies following laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) for treatment of large uterine leiomyomas by a minimally invasive method. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(10):1024-1025.
Kommentar: lt. Abstrakt Behandlung von 300 Patientinnen per Laparoskopie- oder Hysteroskopie-gestützter LITT, 950 Leiomyome, Follow Up zwischen 6 Monate und 6 Jahre, Prozedur bei 294 Patienten erfolgreich, keine Vergleichsgruppe, Vorher-Nachhervergleich
29. Chapman R. New therapeutic technique for treatment of uterine leiomyomas using laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) by a minimally invasive method. *Lasers Surg Med* 1998; 22(3):171-178.
Kommentar: 300 Patientinnen, follow up 6

- Monate bis 6 Jahren, gleiches Patientenkollektiv wie Chapman 1998B?
30. Chatelain C, Conort P, Chartier-Kastler E, Boyer C, Bianchini JM, Richard F. [How to plan the treatment of prostatic adenoma today?]. *Bull Acad Natl Med* 1999; 183(3):615-634.
Kommentar: Review zu BPH Therapien, ILC (=LITT kurz erwähnt)
31. Cholewa D, Gdaniez K, Wiedenmann B, Waldschmidt J. Interstitielle Laserhyperthermie von Gastrinomlebermetastasen beim Kind. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996; 113:272-274.
Kommentar: lt. Abstrakt Einzelkasuistik. Ein über die vorliegende Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn ist auszuschließen.
32. Colombeau P, Hodonou R. [Benign prostatic hypertrophy: mini-invasive treatments (interstitial laser-transurethral needle ablation-thermotherapy)]. *Ann Urol (Paris)* 1998; 32(2):73-76.
Kommentar: Review zur BPH, kursorische Erwähnung der LITT
33. Corabian P, Alta Herit Found Med Res, Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Percutaneous Äthanol injection therapy as a treatment for hepatic cancer. <http://nhscrd.york.ac.uk/online/hta/978316.htm>. 1997.
Kommentar: HTA Bericht zur destruktiven Behandlung von Lebermetastasen mittels Alkohol-Injektionen, Verweis entnommen aus den ECRI Healthcare Standards 2001
34. Daikuzono N, Joffe SN, Tajiri H, Suzuki S, Tsunekawa H, Ohyama M. Laserthermia: a computer-controlled contact Nd:YAG system for interstitial local hyperthermia. *Med Instrum* 1987; 21(5):275-277.
Kommentar: lt. Abstrakt Review über die Wertigkeit von Lasersystemen
35. de Jode MG, Vale JA, Gedroyc WM. MR-guided laser thermoablation of inoperable renal tumors in an open-configuration interventional MR scanner: preliminary clinical experience in three cases. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10(4):545-549.
Kommentar: Fallberichte zu drei Patienten, follow up max. 8 Wochen, Nierenkarzinom, MRT (offen)-gesteuerte LITT
36. de Wildt MJ, de la Rosette JJ, Debruyne FM. Retreatment rate after surgical and non-surgical treatments. *Prog Clin Biol Res* 1994; 386:597-613.
Kommentar: Review zu Nachoperationsraten nach BPH-Interventionen
37. Deichmann R, Haase A. Quantification of T1 values by SNAP-SHOT-FLASH NMR imaging. *J Magn Reson* 1992; 96:608-612.
38. Deprest J, Van Schoubroeck D, Vandenberghe K, Ville Y, Gagnon A, Hecher K et al. Laser-induced thermotherapy for severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12(3):193-194.
- Kommentar:** Brief/Kommentar zur Behandlung des feto-fetalen Transfusionsyndroms
39. Devaux BC, Roux FX. Experimental and clinical standards, and evolution of lasers in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138(10):1135-1147.
Kommentar: Übersichtsarbeit in der die historische Entwicklung der LITT bei der Behandlung von Hirntumoren beschrieben wird. Außerdem Beschreibung der verschiedenen Laser.
40. DG Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde KuH-C. Onkologie des Kopf-Hals Bereiches, Kapitel 1: Allgemeines; Kapitel 6: Maligne Tumoren der Haut des Kopf-Hals-Bereiches (WMF Leitlinien Register Nr. 017/067.1 und 6). 1999.
Kommentar: Lasertherapie in der Leitlinie erwähnt, nicht jedoch explizit LITT
41. DKG, DG Chirurgie. Lebermetastasen; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/019 (1+IDA). 1999.
Kommentar: Leitlinie, Lasertherapie erwähnt, nicht jedoch explizit LITT
42. DKG, DG Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde KuH-C, DG Mund- KuG. Karzinome des oberen Aerodigestivtrakts;AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/031 (2+IDA). 2000.
Kommentar: Leitlinie, Brachytherapie erwähnt, keine Erwähnung einer Lasertherapie
43. Dodd GD, III, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000; 20(1):9-27.
Kommentar: Übersicht zu Behandlungsstandards
44. Donnez J, Squifflet J, Polet R, Nisolle M. Laparoscopic myolysis. *Hum Reprod Update* 2000; 6(6):609-613.
Kommentar: Übersichtsartikel zur minimal-invasiven Uterus-Myombehandlung
45. Donnez J, Polet R, Rabinovitz R, Ak M, Squifflet J, Nisolle M. Endometrial laser intrauterine thermotherapy: the first series of 100 patients observed for 1 year. *Fertil Steril* 2000; 74(4):791-796.
Kommentar: Laserinduzierte Endometriummablation, 100 Patientinnen, Follow Up 1 Jahr, Vorher-Nachhervergleich
46. Dowlatschahi K, Bhattacharya AK, Silver B, Matalon T, Williams JW. Percutaneous interstitial laser therapy of a patient with recurrent hepatoma in a transplanted liver. *Surgery* 1992; 112(3):603-606.
Kommentar: Einzelkasuistik (Hepatom). Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
47. DRG, Deutsche Röntgengesellschaft. Embolisation und Chemoembolisation. AWMF-online 1997.
Kommentar: DRG erwähnt in ihrer im Kapitel interstitielle Therapie von Lebermetasta-

- sen die Laserthermotherapie neben der Alkoholinjektion bei inoperablen Patienten mit solitärem Karzinomherd bis 3 cm oder voroperierten Patienten mit Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren bei denen eine systemische Chemotherapie bisher erfolglos war und keine operative Alternative besteht. Die optimale Wirkung läge bei Tumoren mit bis zu 4 cm Durchmesser
48. Eckhauser FE, Knol JA. Surgery for primary and metastatic colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26(1):103-128.
Kommentar: lt. Abstrakt Übersichtsartikel über die Behandlung des primären und metastasierten Kolorektalen Karzinoms, Behandlungsstandards
49. Eichler, K., Mack, M. G., Straub, R., Engelmann, K., Zangos, S., Woitaschek, D., and Vogl, T. J. Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie. *Radiologe* 41, 915-922. 2001.
Kommentar: Siehe Einzelauswertung
50. Eyrich GK, Bruder E, Hilfiker P, Dubno B, Quick HH, Patak MA et al. Temperature mapping of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) in lymphangiomas of the head and neck. *Lasers Surg Med* 2000; 26(5):467-476.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. 4 Patienten, follow up 6 Monate, Kopf- Hals, Lymphangiombehandlung (benigner Tumor) des Nackens und des Kopfes
51. Fan M, Ascher PW, Schrottner O, Ebner F, Germann RH, Kleinert R. Interstitial 1.06 Nd:YAG laser thermotherapy for brain tumors under real-time monitoring of MRI: experimental study and phase I clinical trial. *J Clin Laser Med Surg* 1992; 10(5):355-361.
Kommentar: lt. Abstrakt Fallbeschreibung zu drei Patienten (2 Glioblastom, 1 Hirnmetastase), es werden Vorteile in der MRT als nichtinvasives Monitoring-Methode gesehen.
52. Feyh J, Gutmann R, Leunig A, Jager L, Reiser M, Saxton RE et al. MRI-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) of head and neck tumors: progress with a new method. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14(6):361-366.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Fallbeschreibung zu 5 Patienten, follow up unterschiedlich, bis zu 2 Jahren, Kopf- Hals, MRT gesteuerte LITT
53. Filler TJ, Bremer C, Peuker ET, Bankert J, Kreft G, Reimer P. Pathomorphologie der laserinduzierten interstitiellen Tumor-Thermotherapie an der Leber. *Radiologe* 2001; 41(2):181-186.
Kommentar: lt. Abstrakt Laborstudie
54. Fukutomi H, Nakahara A. Prognosis of early gastric cancer after laser endoscopic therapy. *J Clin Laser Med Surg* 1992; 10(1):13-17.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
55. Germer C, Isbert CM, Albrecht D, Ritz JP, Schilling A, Roggan A et al. Laser-induced thermotherapy for the treatment of liver metastasis. Correlation of gadolinium-DTPA-enhanced MRI with histomorphologic findings to determine criteria for follow-up monitoring. *Surg Endosc* 1998; 12(11):1317-1325.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
56. Germer CT, Albrecht D, Roggan A, Isbert C, Buhr HJ. Experimental study of laparoscopic laser-induced thermotherapy for liver tumours. *Br J Surg* 1997; 84(3):317-320.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
57. Germer CT, Albrecht D, Roggan A, Buhr HJ. Technology for in situ ablation by laparoscopic and image-guided interstitial laser hyperthermia. *Semin Laparosc Surg* 1998; 5(3):195-203.
Kommentar: Übersichtsarbeit (Beschreibung der verschiedene Techniken zur chirurgischen Intervention bei Lebertumoren); keine klinische Studie
58. Germer CT, Roggan A, Ritz JP, Isbert C, Albrecht D, Muller G et al. Optical properties of native and coagulated human liver tissue and liver metastases in the near infrared range. *Lasers Surg Med* 1998; 23(4):194-203.
Kommentar: Laborstudie an Lebertumorge-webe
59. Germer CT, Isbert C, Albrecht D, Roggan A, Pelz J, Ritz JP et al. Laser-induced thermotherapy combined with hepatic arterial embolization in the treatment of liver tumors in a rat tumor model. *Ann Surg* 1999; 230(1):55-62.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
60. Gewiese B, Beuthan J, Fobbe F, Stiller D, Muller G, Bose-Landgraf J et al. Magnetic resonance imaging-controlled laser-induced interstitial thermotherapy. *Invest Radiol* 1994; 29(3):345-351.
Kommentar: Einarmige klinische Studie an 6 Patienten, 1 Woche follow up, Lebertumoren oder -metastasen; keine Wirksamkeitsstudie, sondern Studie zur Beurteilung der bildgebenden Diagnostik; Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
61. Gillams AR, Brokes J, Hare C, et al. Follow-up of patients with metastatic liver lesions treated with interstitial laser therapy. *Br J Cancer* 1993; 187:333-337.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor (Band nicht am Standort ZBMED (28.03.01), Artikel in medline nicht zu finden, (falsche bibliographische Angabe?), daher nicht über subito bestellbar)
62. Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(5):656-661.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige Studie an 69 Patienten; Outcome: Überlebenszeit; Follow up: bis 4 Jahre; 1 fataler periprozeduraler Zwischenfall; Best evidence???

63. Gillespie A. Operative hysteroscopy and endometrial ablation. *Aust Fam Physician* 1992; 21(5):601, 604.
Kommentar: Endometriumsablation, Übersichtsarbeit
64. Groenemeyer D, Gevargez A, Bellenberg B. Neue Perspektiven der lokalen Therapie von knöchernen Metastasen durch CT- und MRT-gesteuerte Mikrotherapie. *Zeitschrift für Onkologie* 2000; 32(1):1-10.
Kommentar: Vergleich von verschiedenen "Mikrotherapien" zur Therapie ossärer Mamma-Ca Metastasen
65. Guglielmi R, Pacella CM, Dottorini ME, Bizzarri GC, Todino V, Crescenzi A et al. Severe thyrotoxicosis due to hyperfunctioning liver metastasis from follicular carcinoma: treatment with (131)I and interstitial laser ablation. *Thyroid* 1999; 9(2):173-177.
Kommentar: lt. Abstrakt Einzelkasuistik. Kombinationsbehandlung mit LITT, kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
66. Guiot C, Madon E, Allegro D, Pianta PG, Baiotto B, Gabriele P. Perfusion and thermal field during hyperthermia. Experimental measurements and modelling in recurrent breast cancer. *Phys Med Biol* 1998; 43(10):2831-2843.
Kommentar: Modellierung der Temperaturausbreitung bei Hitzeinbringung
67. Gutzler F. Lokoregionäre Therapie bei malignen Tumoren. *Endo Praxis* 1997; 1:6-8.
68. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271(1):59-63.
Kommentar: Veröffentlichung zu Beurteilungsmethodik
69. Hahl J, Haapiainen R, Ovaska J, Puolakainen P, Schroder T. Laser-induced hyperthermia in the treatment of liver tumors. *Lasers Surg Med* 1990; 10(4):319-321.
Kommentar: Einarmige klinische Studie an 7 Patienten; im Abstrakt Hinweis auf einen Todesfall und dass in 30% der Zytologien ein Verdacht auf Tumorzellen bestand (one fatal complication, postoperative fine needle biopsies on third and fifth postoperative day the cytologic finding in the tumor was necrosis. However, in 30% of the samples there was also a suspicion of cancer cells)
70. Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Mulder PG, Sinofsky EL, IJzermans JN. Importance of eliminating portal flow to produce large intrahepatic lesions with interstitial laser coagulation. *Br J Surg* 1997; 84(9):1245-1248.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
71. Hemingway DM, Angerson WJ, Anderson JH, Goldberg JA, McArdle CS, Cooke TG. Monitoring blood flow to colorectal liver metastases using laser Doppler flowmetry: the effect of angiotensin II. *Br J Cancer* 1992; 66(5):958-960.
Kommentar: lt. Abstrakt Studie zum diagnostischen Wert der Laser-Doppler-Flowmetrie. Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
72. Henne-Bruns D, Vogel I, Kremer B. Ergebnisse der Leberresektion bei 113 Patienten mit Metastasen kolorektaler Karzinome. *Zentralbl Chir* 1995; 120(2):84-89.
Kommentar: Behandlungsstandard
73. Hohki A. [Examination and comparison of new therapeutic methods]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987; 14(5 Pt 2):1460-1467.
Kommentar: Artikel in japanisch
74. Hosten N, Stroszczyński C, Puls R, Kreissig R, Herbel A, Felix R. Laser-induced thermotherapy (LITT) of liver metastases: Follow-up with gadopentetate-dimeglumine-enhanced MRI. *Imaging Decisions MRI* 1999; (3):1-9.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
75. Hosten N, Kreissig R, Puls R, Amthauer H, Beier J, Rohlfing T et al. Fusion von CT und PET Daten: Methode und klinische Bedeutung am Beispiel der Planung der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2000; 172(7):630-635.
Kommentar: Untersuchung zur diagnostischen Wertigkeit von CT- und PET-Daten im Vergleich zur MRT bei Leberkarzinomen, keine Studie zu LITT
76. Hugh TJ, Kinsella AR, Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases--Part I. *Surg Oncol* 1997; 6(1):19-30.
Kommentar: Behandlungsstandards
77. Hugh TJ, Kinsella AR, Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases--Part II. *Surg Oncol* 1997; 6(1):31-48.
Kommentar: Behandlungsstandards
78. Hugh TJ, Poston GJ. The aetiology and management of hepatic metastases. *Aust N Z J Surg* 1997; 67(7):400-409.
Kommentar: Hepato-Pancreato-Biliary Unit, Royal Liverpool University Hospital, United Kingdom thugh@liv.ac.uk
79. Informationszentrum für Standards der Onkologie - ISTO, DKG, DG Chirurgie. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie: Lebermetastasen. *AWMF-online* 1999;1-7.
Kommentar: Leitlinie, keine Erwähnung der LITT
80. Ismail MS, Torsten U, Philipp C, Weitzel H, Berlien HP. Color-coded duplex sonography: A simple imaging procedure for monitoring laser-induced thermotherapy for locally recurrent breast cancer. *Journal of Gynecologic Surgery* 1998; 14(2):65-73.
Kommentar: Ultraschall, Bedeutung des pe-

- rioperativen Therapie-Monitorings durch Farbdoppler-Sonographie
81. Ismail MS, Phillip C, Torsten U, Weitzel H, Berlien HP. Laser-induced thermotherapy (LITT) for retreatment of locally advanced recurrences of breast cancer. *Lasers in Medical Science* 1999; 14(2):136-142.
Kommentar: 7 Patientinnen, Brust, Behandlung des Lokalredivivs mit LITT unter Farbdopplersonographischer Steuerung
82. Jager L, Muller-Lisse GU, Gutmann R, Feyh J, Thoma M, Reiser M. Erste Ergebnisse der MRT-gesteuerten laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie von Kopf- und Halstumoren. *Radiologe* 1996; 36(3):236-244.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Fallbeschreibung zu 5 Patienten mit Kopf-Halstumoren, palliativer Behandlungsansatz, Kopf- Hals, MRT-gesteuerte LITT, Durchführung in Vollnarkose
83. Jolesz FA, Bleier AR, Jakab P, Ruenzel PW, Huttl K, Jako GJ. MR imaging of laser-tissue interactions. *Radiology* 1988; 168(1):249-253.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
84. Jolesz FA, Bleier AR, Lauter RS. Laser surgery benefits from guidance by MR. *Diagn Imaging (San Franc)* 1990; 12(9):103-108.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
85. Jolesz FA, Blumenfeld SM. Interventional use of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1994; 10(2):85-96.
Kommentar: lt. Abstrakt Veröffentlichung zum Stellenwert der MRT im Monitoring bei minimalinvasiven Eingriffen (auch der LITT)
86. Kahn T, Bettag M, Ulrich F, Schwarzaier HJ, Schober R, Furst G et al. MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of cerebral neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(4):519-532.
Kommentar: Studie an 8 Patienten mit Hirntumoren zur Bedeutung der kontrastgestützten MRI für die perioperativen Therapiesteuerung und zum postoperativen Therapiemonitoring. Zur therapeutischen Bedeutung der LITT sind nach Angaben der Autoren weitere klinische Studien notwendig.
87. Kahn T, Schwabe B, Bettag M, Harth T, Ulrich F, Rassek M et al. Mapping of the cortical motor hand area with functional MR imaging and MR imaging-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors. *Work in progress. Radiology* 1996; 200(1):149-157.
Kommentar: lt Abstract untersuchung zur Wertigkeit der funktionellen MRI Untersuchung zur perioperativen LITT Therapiesteuerung
88. Kahn T, Bettag M, Harth T, Schwabe B, Schwarzaier HJ, Modder U. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie von zerebralen Tumoren unter kernspintomographischer Kontrolle. *Radiologe* 1996; 36(9):713-721.
Kommentar: Siehe Einzelauswertung. Untersuchung an 16 Patienten mit Hirntumoren (follow up 24h, 4-6 Tage, 8-18 Tage, 19-31 Tage, 2 Monate nach LITT mittels MRT, insgesamt 6 Monate). Die Autoren folgern, dass die MRT zum Monitoring der LITT geeignet ist, der Stellenwert der LITT sei jedoch noch zu bestimmen.
89. Kahn T, Harth T, Bettag M, Schwabe B, Ulrich F, Schwarzaier HJ et al. Preliminary experience with the application of gadolinium-DTPA before MR imaging-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(1):226-229.
Kommentar: Studie zum diagnostischen Vorteil einer Kontrastmittelgabe vor der Durchführung einer MRTgestützten LITT bei Hirntumoren im Vergleich zur üblichen Kontrastmittelgabe bei der gleichen Therapie
90. Kahn T, Harth T, Schwabe B, Schwarzaier HJ, Modder U. MR-tomographische Temperaturquantifizierung bei 1.5 T in vitro: Vergleich von schnellen T1-Parameterbildern und einer phasensensitiven Sequenz. *Rof Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1997; 167(2):187-193.
Kommentar: Studie an tierischem Gewebe
91. Kahn T, Harth T, Kiwit JC, Schwarzaier HJ, Wald C, Modder U. In vivo MRI thermometry using a phase-sensitive sequence: preliminary experience during MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8(1):160-164.
Kommentar: Fallbeschreibung zu einem Patienten mit Astrozytom. Untersuchung zum diagnostischen Vorteil der Protonen Resonanz Frequenz Methode im Vergleich zur MRT in der Anwendung der LITT bei Hirntumoren
92. Kettenbach J, Kuroda K, Hata N, Morrison P, McDannold NJ, Gering D et al. Laser-induced thermotherapy of cerebral neoplasia under MR tomographic control. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 2001; 7(6):589-598.
Kommentar: lt. Abstrakt Untersuchung zur Wertigkeit der MRT in der diagnostische Beurteilung der thermischen Effekte bei Gliombehandlung per LITT, die Autoren geben an, dass der Stellenwert der LITT für die Behandlung zerebraler Tumoren jedoch erst noch bestimmt werden muss .
93. Kiessling M, Herchenhan E, Eggert HR. Cerebrovascular and metabolic effects on the rat brain of focal Nd:YAG laser irradiation. *J Neurosurg* 1990; 73(6):909-917.
Kommentar: Tierstudie
94. Klingenberg M, Bohris C, Niemz MH, Bille JK, Kurek R, Wallwiener D. Multifibre application in laser-induced interstitial thermotherapy under on-line MR control. *Lasers in Medical Science* 2000; 15(1):6-14.
Kommentar: Laborstudie an tierischem Material

95. Knoefel WT, Brunken C, Neumann E, Gundlach M, Rogiers X, Izbicki JR. Colorektale Lebermetastasen: bestimmt die Anzahl der Metastasen, ob eine Resektion onkologisch sinnvoll ist? *Swiss Surg* 2000; 6(1):6-10.
Kommentar: Behandlungsstandards
96. Krasner N. Palliative laser therapy for tumours of the gastrointestinal tract. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1991; 5(1):37-59.
Kommentar: Beschreibung verschiedener Lasermethoden zur Behandlung von Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes, auch LITT
97. Kremser C, Gneiting T, Griebel J, et al. Ultrafast simultaneous multi-slice T1 mapping for dynamic contrast agent studies; Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Vancouver Kanada. 2058. 1997.
Kommentar: Tagungsvortrag
98. Kreth FW, Faist M, Warnke PC, Rossner R, Volk B, Ostertag CB. Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1995; 82(3):418-429.
99. Layer G. Bildgesteuerte Interventionen bei Lebertumoren. *Radiologe* 1999; 39(9):750-755.
Kommentar: Keine klinische Studie. Beschreibung von Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren unter Bildkontrolle (auch Biopsien), auch LITT.
100. Lev A. [Application of heat by microwaves and laser into the prostate]. *J Urol (Paris)* 1993; 99(6):335-336.
Kommentar: Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie
101. Liong ML, Suzuki T, Yamanaka H, Kurokawa K, Daikuzono N, Nakazato M. Prosalase: basic clinical research and preliminary clinical results with laser thermotherapy for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Clin Laser Med Surg* 1994; 12(2):85-92.
Kommentar: Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie
102. Lorenz M, Staib-Sebler E, Hochmuth K, Heinrich S, Gog C, Vetter G et al. Surgical resection of liver metastases of colorectal carcinoma: short and long-term results. *Semin Oncol* 2000; 27(5 Suppl 10):112-119.
Kommentar: Behandlungsstandards
103. Lueder GT, Goyal R. Visual function after laser hyperthermia and chemotherapy for macular retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(5):582-584.
Kommentar: Kasuistik eines Neugeborenen mit Retinoblastom, thermische Ablation in Kombination mit Chemotherapie
104. Luftkin RB, Grönemeyer DH, Seibel RM. Interventional MRI. update. *Eur Radiol* 1997; 7(suppl 5):187-200.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
105. Mack M, Vogl TJ, Eichler J, Muller P, Straub R, Roggan A et al. Laser-induced thermoablation of tumours of the head and neck under MR tomographic control. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 1998; 7(6):573-579.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. 15 Patienten, Kopf-Hals-Tumoren, follow up bis zu 4 Jahren, MRT-Monitoring zur Kontrolle der thermischen Ausbreitung geeignet.
106. Manns F, Milne PJ, Gonzalez C, X, Denham DB, Parel JM, Robinson DS. In situ temperature measurements with thermocouple probes during laser interstitial thermotherapy (LITT): quantification and correction of a measurement artifact. *Lasers Surg Med* 1998; 23(2):94-103.
Kommentar: Tierstudie
107. Martin LW, Warren RS. Current management of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2000; 9(4):853-876.
Kommentar: Behandlungsstandards
108. Masters A. What's new in hepatobiliary surgery. *J R Coll Surg Edinb* 1991; 36(6):424.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor, laut Titel und Keywords am ehesten Übersichtsarbeit.
109. Masters A, Steger AC, Bown SG. Role of interstitial therapy in the treatment of liver cancer. *Br J Surg* 1991; 78(5):518-523.
Kommentar: Keine Studie. Beschreibung verschiedener interstitieller Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren, auch LITT, auch Brachytherapie
110. Masters A, Steger AC, Lees WR, Walmsley KM, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia: a new approach for treating liver metastases. *Br J Cancer* 1992; 66(3):518-522.
Kommentar: Einarmige klinische Studie ("pilot feasibility study") an 10 Patienten mit 18 Leber-Metastasen; 31 Behandlungen; Follow up mittels CT bis zu 8 Wochen; overall-response-rate: 44%
111. Schlussfolgerungen: "However, further research is required before the technique can be regarded as established. Its future role in most cases will be to control the growth of discrete hepatic metastases unsuitable for resection. In instances where the extent of necrosis can be matched accurately to tumour volume, the potential for cure exists"
112. Masters A, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia. *Semin Surg Oncol* 1992; 8(4):242-249.
Kommentar: Review zur Anwendung der LITT bei Karzinomen verschiedener Lokalisationen (Leber, Pankreas, Magen-Darm, Brust). Daten beziehen sich nur auf Behandlungen???
113. Mesecke-von Rheinbaben I, Roggan A, Mollenhauer I, Muller G, Boenick U. [Development of a measuring set-up for determination of light distribution of scattered light applicators for interstitial laser treatment]. *Biomed Tech (Berl)* 1996; 41(3):60-63.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Rolle diagnostischer Verfahren bei der LITT

114. Mesecke-von Rheinbaben I, Roggan A, Helfmann J, Netz U, Muller G. [Suitability of modulated transillumination as coagulation control for laser-induced thermotherapy]. *Biomed Tech (Berl)* 1998; 43 Suppl:174-175.
Kommentar: LITT Monitoring mit einem für diese Indikation neuartigen diagnostischen Verfahren
115. Milne PJ, Parel JM, Manns F, Denham DB, Gonzalez C, X, Robinson DS. Development of stereotactically guided laser interstitial thermotherapy of breast cancer: in situ measurement and analysis of the temperature field in ex vivo and in vivo adipose tissue. *Lasers Surg Med* 2000; 26(1):67-75.
Kommentar: Tier- und Laborstudie
116. Mor E, Kaspas RT, Sheiner P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129(8):643-653.
117. Morrison PR, Jolesz FA, Charous D, Mulkern RV, Hushek SG, Margolis R et al. MRI of laser-induced interstitial thermal injury in an in vivo animal liver model with histologic correlation. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8(1):57-63.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
118. Muacevic A, Peller M, Skroba R, et al. Gehirn schonende interstitielle Lasertherapie; Therapie von Hirntumoren ohne Umgebungsschädigung. *MMW Fortschr Med* 2001; 143(S 2):87-559-88/560.
Kommentar: Übersichtsarbeit
119. Mueller-Lisse UG, Heuck A, Stehling MK, Frimberger M, Thoma M, Schneede P et al. MRT-Monitoring vor, während und nach der interstitiellen laserinduzierten Thermotherapie der benignen Prostatahyperplasie. *Radiologe* 1996; 36(9):722-731.
Kommentar: 10 Patienten, follow up bis 1 Jahr mittels MRT, Wertigkeit der MRI-Monitoring der LITT-Therapie, keine Angaben zur klinischen (funktionale) Wertigkeit der LITT (Flow-Raten der Patienten etc.)
120. Mueller-Lisse UG, Heuck AF, Schneede P, Muschter R, Scheidler J, Hofstetter AG et al. Postoperative MRI in patients undergoing interstitial laser coagulation thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(2):273-278.
Kommentar: 18 Patienten, follow up bis zu 6 Monaten, BPH
121. Mueller-Lisse UG, Heuck AF. Steuerung und Monitoring von fokalen Thermotherapien mit der Magnetresonanztomographie. Ein Überblick. *Radiologe* 1998; 38(3):200-209.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung (Kapitel Lebermetastasen). Review zur Anwendung der LITT und anderer Therapien bei BPH, Leber-, Kopf-, Hals- und Gehirntumoren
122. Mueller-Lisse UG, Heuck AF, Thoma M, Muschter R, Schneede P, Weninger E et al. Predictability of the size of laser-induced lesions in T1-Weighted MR images obtained during interstitial laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8(1):31-39.
Kommentar: 10 Patienten, follow up unklar, Bewertung der thermischen Ausbreitung per MRI
123. Mueller-Lisse UG, Thoma M, Faber S, Heuck AF, Muschter R, Schneede P et al. Coagulative interstitial laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia: online imaging with a T2-weighted fast spin-echo MR sequence--experience in six patients. *Radiology* 1999; 210(2):373-379.
Kommentar: 6 Patienten, Studie zur Wertigkeit der MRT zur Verlaufsbeurteilung der LITT-Behandlung
124. Mueller-Lisse UG, Frimberger M, Schneede P, Heuck AF, Muschter R, Reiser MF. Perioperative prediction by MRI of prostate volume six to twelve months after laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13(1):64-68.
Kommentar: 20 Patienten, follow up 1 Jahr, räumliche Bewertung der Läsionszone, keine klinischen Ergebnisangaben (z.B. Fluss-Rate)
125. Muller FP, Delmes E, Fiedler V, Schroder M, Schmidt WU, Verreet PR. Perspektiven der virtuellen Kontrolle viszeralchirurgischer Eingriffe im offenen MRT. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115:1481-1484.
Kommentar: Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit einer Kontrolle im offenen MRT bei Eingriffen zu verschiedenen Erkrankungen. In Bezug zu LITT 8 Patienten mit Lebertumoren
126. Muralidharan V, Christophi C. Interstitial laser thermotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 76(1):73-81.
Kommentar: Review zur LITT bei Lebermetastasen nach kolorektalen Karzinomen
127. Muschter R, Hofstetter A. Technique and results of interstitial laser coagulation. *World J Urol* 1995; 13(2):109-114.
Kommentar: ca. 350 Patienten, davon wurden 239 über einen Zeitraum von einem Jahr nachverfolgt
128. Muschter R, Hofstetter A. Interstitial laser therapy outcomes in benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 1995; 9(2):129-135.
Kommentar: 239 Patienten follow up 1 Jahr, BPH, Komplikationsrate bei 12%, erneute Behandlung nach Ablauf eines Jahres, Doppelpublikation?, ähnliche Veröffentlichung im gleichen Jahr mit gleicher Patientenzahl
129. Muschter R, Hofstetter A. Die Behandlung des BPH-Syndroms; 2. Teil Interventionelle Therapie. *MMW Fortschr Med* 2000; 142(3 Suppl):161-169.
Kommentar: Vergleich von minimalinvasiven Behandlungsmethoden für die BPH

130. National Cancer Institute. Lasers in Cancer Treatment. 7-2-1999.
Kommentar: Kurzübersicht zu Laserverfahren in der Krebstherapie, Typenbeschreibung und allgemeine Beschreibung der Wirkweise. LITT wird ebenso erwähnt wie andere Verfahren.
131. National Cancer Institute. Laryngeal Cancer. 2000.
Kommentar: Leitlinie, keine Erwähnung der LITT
132. National Cancer Institute. Adult Primary Liver Cancer. 1-12. 2001. USA.
Kommentar: Leitlinie, keine Erwähnung der LITT
133. National Cancer Institute. Childhood liver cancer. 2001.
Kommentar: Leitlinie zur Behandlung kindlicher Lebertumoren
134. National Cancer Institute. Colon Cancer: Treatment - Health Professionals. 1-37. 2001.
Kommentar: Leitlinie, keine Erwähnung der LITT
135. National Cancer Institute. Rectal Cancer. Treatment - Health Professionals. 1-34. 2001.
Kommentar: Leitlinie, keine Erwähnung der LITT
136. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment - Health Professionals. 2001.
Kommentar: Leitlinie, keine Erwähnung der LITT
137. National Cancer Institute. Orogaryngeal Cancer. 2001.
Kommentar: Leitlinie, keine Erwähnung der LITT
138. National Cancer Institute. Nasopharyngeal Cancer. 2001.
Kommentar: Leitlinie, keine Erwähnung der LITT
139. Nijeholt AA. [Developments in urology: current treatment methods in benign prostatic hypertrophy]. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138(35):1749-1751.
Kommentar: Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie
140. Nolsoe CP, Torp PS, Holm HH, Karstrup S, Nerstrom H, Lorentzen T et al. Ultrasonically guided interstitial Nd-YAG laser diffuser tip hyperthermia: an in vitro study. Scand J Urol Nephrol Suppl 1991; 137:119-124.
Kommentar: Laborstudie
141. Nolsoe CP, Torp-Pedersen S, Burcharth F, Horn T, Pedersen S, Christensen NE et al. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. Radiology 1993; 187(2):333-337.
Kommentar: 11 Patienten follow up min 6 Monate, ultraschallgesteuerte LITT; bei zwei Patienten histologische Klärung im Rahmen einer second-look Operation
142. Nowak G, Rentzsch O, Terzis AJ, Arnold H. Induced hyperthermia in brain tissue: comparison between contact Nd:YAG laser system and automatically controlled high frequency current. Acta Neurochir (Wien) 1990; 102(1-2):76-81.
Kommentar: Beschreibung von Laserspezifika für die Thermotherapie bei Hirntumoren
143. Olsrud J, Wirestam R, Persson BR, Tranberg KG. Simplified treatment planning for interstitial laser thermotherapy by disregarding light transport: a numerical study. Lasers Surg Med 1999; 25(4):304-314.
Kommentar: lt. Abstrakt Modellstudie zu technischen Aspekten der LITT, keine Wirksamkeitsstudie; Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
144. Orth K, Russ D, Steiner R, Beger HG. Dynamische interstitielle Laserapplikation zur Therapie sekundärer Lebertumoren. Eine tierexperimentelle Studie. Chirurg 1997; 68(12):1268-1273.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
145. Orth K, Russ D, Duerr J, Hibst R, Steiner R, Beger HG. Thermo-controlled device for inducing deep coagulation in the liver with the Nd:YAG laser. Lasers Surg Med 1997; 20(2):149-156.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
146. Orth K, Russ D, Duerr J, Hibst R, Mattfeldt T, Steiner R et al. Laser coagulation zones induced with the Nd-YAG laser in the liver. Lasers in Medical Science 1997; 12(2):137-143.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
147. Otsuka S. [Endoscopic treatment of early gastric cancer with laser and laserthermia using Nd : YAG laser]. Nippon Rinsho 1996; 54(5):1326-1331.
Kommentar: LITT? oder konventionelle Laseranwendung
148. Paiva MB, Saxton RE, Blackwell KE, Buechler P, Cohen A, Liu CD et al. Combined cisplatin and laser thermal therapy for palliation of recurrent head and neck tumors. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy 2000; 6(3):133-140.
Kommentar: 8 Patienten, Tumorrezidive in Kopf/Halsregion, Kombinationsbehandlung mit Cisplatin, mittleres Follow Up 1 Jahr, Phase II Studie
149. Peller M, Loeffler R, Dellian M, Pahernik SA, Weber J, Issels R et al. In vivo T1-mapping and blood flow monitoring during hyperthermia tumor treatment. Proceedings International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 1669. 1998.
Kommentar: Tagungsvortrag
150. Perez-Castro E, Chaussy C, Concorc P, Devonec M, Milroy E, Nordling J et al. International consultation on BPH sponsored by WHO. Report of the sub-group on other non medical treatment]. Arch Esp Urol 1992; 45(7):723-743.

- Kommentar:** Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie
151. Pfau A, Abd-el-Raheem TA, Baumler W, Hohenleutner U, Landthaler M. Nd:YAG laser hyperthermia in the treatment of recalcitrant verrucae vulgares (Regensburg's technique). *Acta Derm Venereol* 1994; 74(3):212-214.
Kommentar: Laseranwendung zur Warzenbehandlung, Kasuistik
152. Philipp CM, Rohde E, Berlien HP. Nd:YAG laser procedures in tumor treatment. *Semin Surg Oncol* 1995; 11(4):290-298.
Kommentar: Übersichtsartikel über die Anwendung des Nd:YAG lasers zur Tumorbehandlung,
153. Polla BS, Anderson RR. Thermal injury by laser pulses: protection by heat shock despite failure to induce heat-shock response. *Lasers Surg Med* 1987; 7(5):398-404.
Kommentar: Laborstudie
154. Prapavat V, Roggan A, Walter J, Beuthan J, Klingbeil U, Muller G. In vitro studies and computer simulations to assess the use of a diode laser (850 nm) for laser-induced thermotherapy (LITT). *Lasers Surg Med* 1996; 18(1):22-33.
Kommentar: lt. Abstrakt Laborstudie
155. Prudhomme M, Rouy S, Tang J, Landgrebe J, Delacretaz G, Godlewski G. Biliary structures lead to tumour recurrences after laser-induced interstitial thermotherapy. *Lasers Surg Med* 1999; 24(4):269-275.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
156. Puppo P. [New technologies for the treatment of benign prostatic hypertrophy: bases for change]. *J Urol (Paris)* 1993; 99(6):360-361.
Kommentar: Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie
157. Raposo ML. [Comment on thermal and laser therapy]. *Actas Urol Esp* 1994; 18(2):163.
Kommentar: Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie
158. Reimer P, Bremer C, Horch C, Morgenroth C, Allkemper T, Schuierer G. MR-monitored LITT as a palliative concept in patients with high grade gliomas: preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8(1):240-244.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
159. Reither K, Wacker F, Ritz JP, Isbert C, Germer CT, Roggan A et al. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen in einem offenen 0,2T MRT. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2000; 172(2):175-178.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. "Machbarkeitsstudie" an 25 Patienten bzgl. offenem vs. geschlossenem MRT; keine Studie zur Wirksamkeit; Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
160. Riley LB, Delatore J. Treating liver metastases: let us count the ways. *Curr Surg* 2001; 58(2):119-125.
Kommentar: Behandlungsstandards
161. Ritz JP, Isbert C, Roggan A, Germer CT, Albrecht D, Buhr HJ. Dosimetrie thermischer Laseranwendungen zur Behandlung von Lebertumoren--Korrelation optischer Gewebeparameter mit der in-vivo-Temperaturverteilung bei VX-2-Tumoren und gesundem Lebergewebe. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115:1445-1447.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
162. Ritz JP, Isbert C, Roggan A, Germer C, Muller G., Buhr HJ. Correlation of intrahepatic light and temperature distribution in laser-induced thermotherapy of liver tumors and liver tissue. *Lasermedizin* 2000; 15(4):174-180.
Kommentar: Laborstudie
163. Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000; 87(9):1142-1155.
Kommentar: Behandlungsstandards
164. Roggan A, Mesecke-von Rheinbaben I, Knappe V, Vogl T, Mack MG, Germer C et al. [Applicator development and irradiation planning in laser-induced thermotherapy (LITT)]. *Biomed Tech (Berl)* 1997; 42 Suppl:332-333.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
165. Roggan A, Knappe V, Ritz JP, Germer C, Isbert C, Wacker F et al. 3D-Bestrahlungsplanung für die laserinduzierte Thermotherapie (LITT). *Medizinische Physik* 2000; 10(3):157-167.
Kommentar: Modellanalyse
166. Roggan A. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT). 9-4-2001.
Kommentar: Beschreibung der Methode (Internet auszug http://www.lmtb.de/Medizin/LITT/LITT_neu_d.htm)
167. Rothstein KD. Percutaneous microwave coagulation therapy: another option for the treatment of hepatic metastases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(2):299-300.
Kommentar: Behandlungsstandards
168. Roux FX, Merienne L, Fallet-Bianco C, Beuvon F, Devaux B, Leriche B et al. [Stereotaxic laser interstitial thermotherapy. A new alternative in the therapeutic management of some brain tumors]. *Neurochirurgie* 1992; 38(4):238-244.
Kommentar: lt. Abstrakt Untersuchung an 8 Patienten zur MRI-gesteuerte Behandlung von Hirntumoren, follow up nicht erkenntlich, Autoren fordern Studien mit langer Nachbeobachtungszeit
169. Roux FX, Lerich MB, Lucerna B, Turak B, Devaux B, Chodkiewicz JP. Laser interstitial thermotherapy in stereotactical neurosurgery. *Lasers in Medical Science* 1992; 7:121-126.
Kommentar: Fallbeschreibung zu 4 Patienten

- ten mit Hirntumoren (3 Astrozytome, 1 Oligodendrozytom), follow up 6-18 Monate
170. Runyon BA. Elevated ascitic fluid fibronectin concentration. A non-specific finding [published erratum appears in J Hepatol 1987;4(1):158]. J Hepatol 1986; 3(2):219-222.
Kommentar: lt. Abstrakt Laborstudie
171. Russ D, Orth K, Hibst R, Durr J, Steiner R. [Thermostatically controlled coagulation probe for laser-induced interstitial thermotherapy]. Biomed Tech (Berl) 1997; 42 Suppl:221-222.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
172. Russ D, Orth K, Steiner R. The potential of laser-induced interstitial thermotherapy to treat liver metastases. Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies 1998; 7(6):519-525.
Kommentar: Laut Abstrakt am ehesten Übersichtsarbeit. Keine eigenständige klinische Studie. Schlussfolgerung: "Randomised studies are needed to evaluate this method clinically and determine survival time and quality of life"
173. Saxton RE, Castro DJ. MRI, laser fiberoptic teamed for advances in endoscopic surgery. Clin Laser Mon 1991; 9(10):151-153.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
174. Scheele J, Stangl R, Altendorf HA. Chirurgische Eingriffe bei Lebermetastasen. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir 1990;217-225.
Kommentar: Behandlungsstandards
175. Schlag PM, Benhidjeb T, Kilpert B. Prinzipien der kurativen Lebermetastasenresektion. Chirurg 1999; 70(2):123-132.
Kommentar: Behandlungsstandards
176. Schroder T, Castren-Persons M, Lehtinen A, Taavitsainen M. Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. Ann Chir Gynaecol 1994; 83(4):286-290.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie; 12 Patienten mit Tumoren der Gallenwege (1), des Pankreas (1) sowie primären Lebertumoren (2) bzw. -metastasen; Follow up 6 Monate bis 5 Jahre; sehr heterogenes Patientgut; Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn. Schlussfolgerung: "Controlled, randomized studies are now needed to evaluate the method in comparison with other palliative treatment modalities"
177. Schroder TM, Puolakkainen PA, Hahl J, Ramo OJ. Fatal air embolism as a complication of laser-induced hyperthermia. Lasers Surg Med 1989; 9(2):183-185.
Kommentar: Gefahr der Gasembolie bei Verwendung eines koaxialen Luftstroms
178. Schulze CP, Kahn T, Harth T, Schwurzaier HJ, Schober R. Correlation of neuropathologic findings and phase-based MRI temperature maps in experimental laser-induced interstitial thermotherapy. J Magn Reson Imaging 1998; 8(1):115-120.
Kommentar: Tierstudie
179. Schulze PC, Thal DR, Bettag M, Schober R. Brain tissue damage and regeneration monitored by beta -amyloid precursor protein in experimental laser-induced interstitial thermotherapy. Neuropathology 1998; 18(1):55-61.
Kommentar: Tierstudie
180. Schwabe B, Kahn T, Harth T, Ulrich F, Schwarzmaier HJ. Laser-induced thermal lesions in the human brain: short- and long-term appearance on MRI. J Comput Assist Tomogr 1997; 21(5):818-825.
Kommentar: siehe Einzelauswertung. 18 Patienten follow up 90 Tage, Hirntumoren; MRI Verlaufskontrolle, klinische Endpunkte Läsionsgröße, Ödembildung (Bildgebung)
181. Schwarzmaier HJ, Yaroslavsky IV, Yaroslavsky AN, Fiedler V, Ulrich F, Kahn T. Treatment planning for MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors—the role of blood perfusion. J Magn Reson Imaging 1998; 8(1):121-127.
Kommentar: Evaluation eines LITT Therapieplanungsmodells, Studie an drei Patienten zur Behandlungsplanung von LITT bei Hirntumoren, kein follow up erwähnt.
182. Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. Annals of Surgery 1998; 228(2):201-208.
183. Serilogin VE, Rusanov CV. Heating of malignant tumor by infra-red laser irradiation: Interstitial thermal therapy modes calculation. Physica Medica 1997; 13(S 1):154-156.
Kommentar: Mathematisches Modell zur Vorausberechnung der LITT-Therapie
184. Shankar A, Loizidou M, Burnstock G, Taylor I. Noradrenaline improves the tumour to normal blood flow ratio and drug delivery in a model of liver metastases. Br J Surg 1999; 86(4):453-457.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
185. Shankar A, Lees WR, Gillams AR, Lederman JA, Taylor I. Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. Br J Surg 2000; 87(3):298-300.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie an 19 Patienten; medianer Survival: 16 Monate.
186. Shirahama T, Matsuzako T, Obama Y, Ohi Y. [Application of Nd-YAG laser hyperthermia in urogenital tumors]. Gan To Kagaku Ryoho 1987; 14(3 Pt 1):738-740.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
187. Shirahama T, Enokida H, Yanase I, Nobori T, Ohyama M, Ohi Y. Multidisciplinary treatment, including laser hyperthermia, for extensive regional metastasis of a penile tumor. Int J Urol 1999; 6(1):53-55.
Kommentar: Kasuistik der multimodalen

- Therapie (Laser, Chemotherapie, Radiatio) eines Peniskarzinoms mit ausgedehnter Lymphknotenbeteiligung
188. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, Sherar MD. A theoretical comparison of energy sources--microwave, ultrasound and laser--for interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol* 1998; 43(12):3535-3547.
Kommentar: Keine Studie, Vergleich von Energiequellen zur interstitiellen Thermotherapie
189. Sohn C, Wallwiener D, Kurek R, Hahn U, Schiesser M, Bastert G. Treatment of the twin-twin transfusion syndrome: initial experience using laser-induced interstitial thermotherapy. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11(6):390-397.
Kommentar: 4 Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften und ausgeprägtem fetofetalen Transfusionsyndrom. Vorderwandplazenta
190. Solbiati L. New applications of ultrasonography: interventional ultrasound. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2:S200-S206.
Kommentar: Übersichtsarbeit; Schlussfolgerung u.a.: "The clinical efficacy of some of these techniques has been clearly established, like percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. In contrast, experience with the other techniques is much more preliminary, mostly due to the limited availability of sufficient clinical trials and to the fascinating speed of technological development."
191. Song CW, Chelstrom LM, Haumschild DJ. Changes in human skin blood flow by hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(4):903-907.
Kommentar: Nicht LITT betreffend
192. Steger AC, Lees WR, Masters A, Walmsley K, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia. *BMJ* 1989; 299(6709):1219-1220.
193. Steger AC, Lees WR, Walmsley K, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumours. *BMJ* 1989; 299(6695):362-365.
Kommentar: Kleine Fallserie an 5 Patienten mit Lebertumoren; Follow up: 10 Monate; Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn, Autoren fordern weitere Studien zur Klärung des Stellenwertes der LITT
194. Steger AC. Interstitial laser hyperthermia for the treatment of hepatic and pancreatic tumours. *Photochem Photobiol* 1991; 53(6):837-844.
Kommentar: Review zur Behandlung von Leber- und Pankreastumoren mittel LITT
195. Stureson C, Andersson-Engels S. Theoretical analysis of transurethral laser-induced thermo-therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia. Evaluation of a water-cooled applicator. *Phys Med Biol* 1996; 41(3):445-463.
- Kommentar:** Modellberechnung zur Vorhersage der Temperaturverläufe bei LITT
196. Sugimori H. [Progress in the treatment of cervical cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988; 15(6):1840-1846.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Therapie des Zervixkarzinoms, cursorische Erwähnung der LTT
197. Sweetland HM, Wyman A, Rogers K. Interstitial laser hyperthermia. *BMJ* 1989; 299(6704):918.
198. Taylor I, Gillams AR. Colorectal liver metastases: alternatives to resection. *J R Soc Med* 2000; 93(11):576-579.
Kommentar: Behandlungsstandards
199. Thomas DS, Nauta RJ, Rogers JE, Popescu GF, Nguyen H, Lee TX et al. Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1993; 71(6):1977-1981.
200. Torzilli G, Livraghi T, Olivari N. [Interstitial percutaneous therapies in primary and secondary liver tumors] Therapie percutanea interstiziali dei tumori primitivi e secondari del fegato. *Ann Ital Chir* 1999; 70(2):185-194.
Kommentar: lt. Abstrakt und Überschrift Übersichtsarbeit in Italienisch
201. Tracz RA, Wyman DR, Little PB, Towner RA, Stewart WA, Schatz SW et al. Magnetic resonance imaging of interstitial laser photocoagulation in brain. *Lasers Surg Med* 1992; 12(2):165-173.
Kommentar: Tierstudie
202. Tracz RA, Wyman DR, Little PB, Towner RA, Stewart WA, Schatz SW et al. Comparison of magnetic resonance images and the histopathological findings of lesions induced by interstitial laser photocoagulation in the brain. *Lasers Surg Med* 1993; 13(1):45-54.
Kommentar: Tierstudie
203. van Hillegersberg R, Kort WJ, ten Kate FJ, Terpstra OT. Water-jet-cooled Nd:YAG laser coagulation: selective destruction of rat liver metastases. *Lasers Surg Med* 1991; 11(5):445-454.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
204. van Hillegersberg R, Kort WJ, Vermeij M, Terpstra OT. Treatment of experimental liver metastases with a noncontact neodymium: YAG laser. *J Surg Res* 1992; 53(2):128-135.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
205. van Hillegersberg R, de Witte MT, Kort WJ, Terpstra OT. Water-jet-cooled Nd:YAG laser coagulation of experimental liver metastases: correlation between ultrasonography and histology. *Lasers Surg Med* 1993; 13(3):332-343.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
206. van Hillegersberg R, van Staveren HJ, Kort WJ, Zondervan PE, Terpstra OT. Interstitial Nd:YAG laser coagulation with a cylindrical diffusing fiber tip in experimental liver metastases. *Lasers Surg Med* 1994; 14(2):124-

138.
Kommentar: lt. Abstrakt Tierstudie
207. Vitale GC, Heuser LS, Polk-HC J. Malignant tumors of the liver. Surg Clin North Am 1986; 66(4):723-741.
Kommentar: lt. Abstrakt Übersichtsartikel
208. Vogl T, Germer C, Mack MG. Therapiestudie zu Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms. Deutsches Ärzteblatt 2001; 98(13-A):839.
Kommentar: Hinweis auf eine vom BMBF geförderte vergleichene Studie (LITT vs. chirurgische Resektion). Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
209. Vogl TJ, Mack MG, Muller P, Phillip C, Jürgens M, Knobber D et al. MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie bei Tumoren in der Kopf-Hals-Region: Erste klinische Ergebnisse. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren 1995; 163(6):505-514.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. 8 Patienten, follow up unklar, Kopf- Hals
210. Vogl TJ, Mack MG, Muller P, Phillip C, Bottcher H, Roggan A et al. Recurrent nasopharyngeal tumors: preliminary clinical results with interventional MR imaging--controlled laser-induced thermotherapy. Radiology 1995; 196(3):725-733.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. 6 Patienten, follow up 11 Monate, Kopf- Hals
211. Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R, Weinhold N, Mack MG, Phillip C et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. Radiology 1995; 196(1):257-265.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie an 20 Patienten 33 Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren; Follow up: 1 Jahr
212. Vogl TJ, Muller P, Hirsch H, Phillip C, Hammerstingl R, Bottcher H et al. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen unter MRT-Kontrolle. Prospektive Ergebnisse eines optimierten Therapieverfahrens. Radiologe 1995; 35(3):188-199.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie an 17 Patienten mit 29 Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren; Follow up: 6 Monate
213. Vogl TJ, Weinhold N, Muller P, Mack M, Scholz W, Phillip C et al. MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen: Klinische Evaluierung. Rontgenpraxis 1996; 49(7):161-168.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige, prospektive, klinische Studie an 50 Patienten mit 83 Metastasen verschiedener Primärtumoren; Follow up: bis zu 2 Jahren
214. Vogl TJ, Weinhold N, Muller P, Phillip C, Roggan A, Mack MG et al. Erste klinische Erfahrungen zur MR-gesteuerten laserinduzier-
- ten Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen im präoperativen Einsatz. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren 1996; 164(5):413-421.
Kommentar: Fallserie von 5 Patienten mit Lebermetastasen, Bericht zur Wertigkeit eines MRT-Einsatzes bei der LITT; Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
215. Vogl TJ, Mack MG, Scholz WR, Muller P, Weinhold N, Phillip C et al. MR imaging-guided laser-induced thermotherapy. Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies 1996; 5(3):243-248.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie an 76 Patienten mit 171 Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren
216. Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Roggan A, Felix R. Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. Lancet 1997; 350:29.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. "Forschungsnachricht" zur LITT-Behandlung von 99 Patienten mit Lebertumoren. Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
217. Vogl TJ, Mack MG, Hirsch HH, Muller P, Weinhold N, Wust P et al. In-vitro-Evaluierung der MR-Thermotherapie zum Einsatz der laserinduzierten Thermotherapie. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren 1997; 167(6):638-644.
Kommentar: Tierexperimentelle Studie (Untersuchung zur bei der LITT angewandten MR-Thermometrie an Schweinelebern)
218. Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Roggan A, Felix R. Magnetic resonance imaging--guided abdominal interventional radiology: laser-induced thermotherapy of liver metastases. Endoscopy 1997; 29(6):577-583.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie an 134 Patienten mit 383 Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren.
219. Vogl TJ, Mack MG, Muller P, Straub R, Eichler K, Felix R. Laser-induced and microwave thermotherapy of hepatocellular carcinoma. Digestion 1998; 59 Suppl 2:86-88.
Kommentar: Beschreibung der Anwendung der LITT und der Mikrowellentherapie mit primären Lebertumoren (Verweis auf eine in anderen Veröffentlichungen dargestellte Fallserie von 12 Patienten); Schlussfolgerung: "Further studies are necessary to directly compare laser and microwave therapy for different clinical indications"
220. Vogl TJ, Weinhold N, Mack MG, Muller PK, Scholz WR, Straub R et al. Verifizierung der MR-Thermometrie mittels in vivo intraläsionaler, fluoroptischer Temperaturmessung für die laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen. Rofo Fortschr Geb Ront-

- genstr Neuen Bildgeb Verfahr 1998; 169(2):182-188.
Kommentar: Einarmige klinische Studie an 15 Patienten zur Validierung der MR-Thermometrie (Vergleich von MR-Thermometrie mit invasiver fluoroptischer intraläsionaler Temperaturmessung). Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
221. Vogl TJ, Mack M, Muller P, Straub R. MR-gesteuerte laser-induzierte Thermotheapie (LITT) von Lebermetastasen und primären Leberzellkarzinomen. Stand und Perspektiven. Onkologie 1998; 4(5):450-458.
Kommentar: lt. Titel Übersichtsarbeit
222. Vogl TJ, Mack M, Straub R, Muller P, Eichler J, Engelmann K et al. MR-guided laser-induced thermotherapy of malignant liver lesions: Technique and results. Onkologie 1998; 21(5):412-419.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige klinische Studie an 251 Patienten mit 733 Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren (1822 Eingriffe). Mittlere Überlebenszeit: 40,8 Monate.
223. Vogl TJ, Mack MG, Muller PK, Straub R, Engelmann K, Eichler K. Interventional MR: interstitial therapy. Eur Radiol 1999; 9(8):1479-1487.
Kommentar: Übersichtsarbeit ("Review article, inklusive knapper Darstellung von Daten zu 335 Patienten mit 932 Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren, Kopf- und Hals-Tumoren, Tumoren des Beckens und lymphatischen Gewebes); Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
224. Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Eichler K. Interventionelle MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotheapie bei onkologischen Fragestellungen. Stand und Ausblick. Radiologe 1999; 39(9):764-771.
Kommentar: Allgemeine Beschreibung des Verfahrens (Anwendung bei Lebermetastasen); Knappe Hinweise auf Behandlungsergebnisse; Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
225. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. Eur Radiol 1999; 9(4):675-684.
Kommentar: Übersichtsarbeit; Knappe Darstellung klinischer Ergebnisse; Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
226. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Therapiemöglichkeiten bei nicht resektablen Lebermetastasen. Chirurg 1999; 70(2):133-140.
Kommentar: Allgemeine Beschreibung von Verfahren zur Behandlung von Lebermetastasen
227. Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Eichler J et al. Interventionelle laserinduzierte Thermotheapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. Methodik und klinische Ergebnisse. Gynakologe 1999; 32(9):666-674.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige Studie an 51 Patientinnen mit Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms; Follow up: mindestens 50 Monate; Einzige vorliegende klinische Studie, die sich auf Metastasen eines definierten Primärtumors bezieht
228. Vogl TJ, Mack M, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Roggan A et al. Perkutane interstitielle Thermotheapie maligner Lebertumoren. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2000; 172(1):12-22.
Kommentar: Übersichtsartikel mit knapper Darstellung der Daten zu Behandlungen von 405 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen und primären Leberzellkarzinomen. Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
229. Vogl TJ, Mack MG, Roggan A. Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotheapie von Lebermetastasen. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97(37-A):2386-2390.
Kommentar: Übersichtsartikel mit knapper Darstellung der Ergebnisse aus einer Sammlung von Daten zu 646 Patienten mit 1829 Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren. Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
230. Vogl TJ, Mack M, Straub R, Zangos S, Woi-taschek D, Eichler K et al. Thermische Ablation von Lebermetastasen. Aktueller Stand und Perspektiven. Radiologe 2001; 41(1):49-55.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
231. Wacker FK, Cholewa D, Roggan A, Schilling A, Waldschmidt J, Wolf KJ. Vascular lesions in children: percutaneous MR imaging-guided interstitial Nd:YAG laser therapy--preliminary experience. Radiology 1998; 208(3):789-794.
Kommentar: 16 Kinder und Heranwachsende (Alter: 3 Monate-16 Jahre), Behandlung von vaskulären Fehlbildungen (z.B. Hämangiomen), MRT-Steuerung (0,2 T, offenes System)
232. Wacker FK, Reither K, Ritz JP, Roggan A, Germer CT, Wolf KJ. MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of hepatic metastasis combined with arterial blood flow reduction: Technique and first clinical results in an open MR system. J Magn Reson Imaging 2001; 13(1):31-36.
Kommentar: Siehe auch Einzelauswertung. Einarmige Studie zur Machbarkeit einer MR-Überwachung (offenes System) einer LITT

- bei 20 Patienten mit 34 Lebermetastasen, "Pilotstudie"; Kein über die für die detaillierte Einzelauswertung ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.
233. Waldow SM, Henderson BW, Dougherty TJ. Hyperthermic potentiation of photodynamic therapy employing Photofrin I and II: comparison of results using three animal tumor models. *Lasers Surg Med* 1987; 7(1):12-22.
Kommentar: Tierstudie
234. Waldow SM, Morrison PR, Grossweiner LI. Nd:YAG laser-induced hyperthermia in a mouse tumor model. *Lasers Surg Med* 1988; 8(5):510-514.
Kommentar: Tierstudie
235. Watson G. Heat and the prostate. *Eur Urol* 1993; 23 Suppl 1:60-62.
Kommentar: Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie
236. Wheelahan J, Scott NA, Cartmill R, Marshall V, Morton RP, Nacey J et al. Minimally invasive non-laser thermal techniques for prostatectomy: a systematic review. The ASERNIP-S review group. *BJU Int* 2000; 86(9):977-988.
Kommentar: Veröffentlichung zur benignen Prostata Hyperplasie
237. Whelan WM, Wyman DR, Wilson BC. Investigations of large vessel cooling during interstitial laser heating. *Med Phys* 1995; 22(1):105-115.
Kommentar: Modellberechnungen zur Vorhersage der thermischen Auswirkungen
238. Wlodarczyk W, Hentschel M, Wust P, Noeske R, Hosten N, Rinneberg H et al. Comparison of four magnetic resonance methods for mapping small temperature changes. *Phys Med Biol* 1999; 44(2):607-624.
Kommentar: Veröffentlichung liegt nicht vor
239. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999; 86(3):332-337.
Kommentar: Behandlungsstandards
240. Yoshimoto M, Tada T, Saito M, Takahashi K, Uchida Y, Kasumi F. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59(2):177-184.
Kommentar: Behandlungsstandards
241. Zaporozhan VN. Intratissue Laser Thermotherapy in Treatment of Uterine Myomata. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3(4, Supplement):S56.
Kommentar: LITT bei subserösen Myomata bei 15 Patientinnen. Sonographisches Follow up 3 Monate, Beobachtungszeitraum (Eintritt von Schwangerschaften) bis 6 Monate

9.2. Studienauswertungen im Einzelnen

9.2.1. Konsentierter Auswertungsbogen der Arbeitsgruppe

Titel der Studie	
Studientyp nach Durchsicht	
Fragestellung/ Indikation	
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	
Intervention	
Vergleichsintervent.	
Verblindung	
Randomisation	
Outcomes	
Follow up	
Drop Outs	
Intention to treat Analyse	
Statistische Auswertung	
Vorschlag zur Evidenzbewertung	
Ergebnisse	
Fazit der Verfasser	
Fazit des Auswerters	

9.2.2. Lebertumoren

Titel der Studie	Albrecht, D., Germer, C., Isbert, C., and Buhr, H. J. Die laserinduzierte Thermotherapie zur palliativen Behandlung maligner Lebertumoren: Ergebnisse einer klinischen Studie. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 113, 136-138. 1996.
Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Lokale Tumorkontrolle bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mittels LITT; Erfassung von Komplikationen
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	20 Patienten (9 Männer, 11 Frauen), Alter 45 bis 85 Jahre; Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (10 Pat.) oder primärem Leberzellkarzinom (5 Pat.) oder cholangiozellulärem Karzinom (2 Pat.) oder Metastasen eines Parotistumors (2 Pat.) oder Nierenzellkarzinom (1 Pat.)
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser, 1064 nm, 5-8 Watt, mittl. Applikationszeit 840 sec.; neu (1996) entwickeltes Applikationssystem: Diffuser-tip-Applikator; in 6 Fällen perkutane Applikation, in 14 Fällen Laparatomie; bei perkutaner Applikation Punktion unter CT-Kontrolle, Überwachung der Laserapplikation mittels MRT; Punktion der Tumoren intraoperativ unter sonographischer Kontrolle, Therapieüberwachung im B-Scan Ultraschall
Vergleichsintervent.	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Keine
Outcomes	MRT-Aufnahme, CT-Aufnahme (Ausmaß der Nekrose), CEA
Follow up	24 Stunden nach LITT mittels MRT, nach 4 Wochen und im 3-monatigen Intervall mittels CT (bis zu 26 Monaten)
Drop Outs	Keine nach 24 Stunden
Intention to treat Analyse	Keine Angabe
Statistische Auswertung	Deskriptiv
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Abfall (keine Quantifizierung) der prätherapeutisch erhöhten CEA-Spiegel bei den 10 Pat. mit colorectalem Primärtumor; innerhalb der Nachbeobachtungszeit (3-26 Monate, keine weitere Differenzierung) kein erneutes intrahaptisches Wachstum bei 11 Pat.; bei 9 Pat. neu auftretende hepatische Tumormanifestationen außerhalb der hyperthermischen Areale, Insgesamt 206 Einzelapplikationen; perkutan 2-4 Applikationen, intraoperativ zwischen 8 und 22 Applikationen pro Behandlung; Bei 15 Patienten Behandlung der gesamten Tumormasse möglich, bei 5 Patienten nur unvollständige Behandlung; Komplikationen: Pleuraerguß in 4 Fällen, Gallefistel bei 2 Patienten, Aszites in 2 Fällen
Fazit der Verfasser	<i>„Eine Wertung der Methode in Bezug auf einen prognostischen Gewinn für die behandelten Patienten ist aufgrund des inhomogenen und kleinen Patientenkollektives bei der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht möglich.“</i>
Fazit des Auswerters	Kurze qualitativ-deskriptive Ergebnisdarstellung ohne z.B. tabellarische Darstellung der Follow-up-Zeiten. Aufgrund des inhomogenen Patientenkollektivs und der knappen Darstellung allenfalls als Fallserie anzusehen. Eine prospektive Planung als Kohortenstudie ist nicht beschrieben. Eine Erfassung der Lebensqualität der Patienten wird nicht beschrieben.

Titel der Studie	Albrecht, D., Germer, C. T., Roggan, A., Isbert, C., Ritz, J. P., and Buhr, H. J. Die Optimierung der Laserinduzierten Thermotherapie zur Behandlung von Lebermetastasen colorectaler Carcinome, eine interdisziplinäre Aufgabe - Eine klinische Studie. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 115, 1438-1440. 1998.
Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Lokale Tumorkontrolle bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mittels LITT; Erfassung von Komplikationen
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	32 Patienten (19 Männer, 13 Frauen, Alter 43-72 Jahre) mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser, 1064 nm, Diffuser-tip-Applikator, 5-8 Watt, mittl. Applikationszeit 840 s; in 14 Fällen perkutane Anwendung, in 18 Fällen Laparatomie; bei perkutaner Anwendung Monitoring mit MRT, bei Laparatomie mit B-Scan Sonographie
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Keine
Outcomes	MRT-Aufnahme, CT-Aufnahme (Ausmaß der Nekrose)
Follow up	follow up 24 und 96h nach LITT mittels MRT, nach 4 Wochen im 3-monatigen Intervall mittels CT (bis zu 36 Monaten)
Drop Outs	nach 24 Stunden keine
Intention to treat Analyse	Keine Angabe
Statistische Auswertung	Deskriptiv
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	In der Nachbeobachtungszeit (3-36 Monate, keine weitere Differenzierung) bei 22 Pat. kein weiteres Tumorwachstum; Bei 14 Pat. neu aufgetretene hepatische Tumormanifestationen außerhalb der hyperthermischen Areale; 332 Einzelapplikationen, bei 31 Pat. konnte die gesamte Tumormasse mit LITT behandelt werden; Komplikationen: Pleuraerguss in 6 Fällen, Gallefistel bei einem Pat., bei einem Pat. Nachblutung aus dem Stichkanal nach perkutaner Anwendung, die eine Laparatomie erforderte
Fazit der Verfasser	<i>"Eine Wertung der Methode in bezug auf einen prognostischen Gewinn ist bei der kurzen Nachbeobachtungszeit und dem kleinen Patientenkollektiv noch nicht möglich."</i>
Fazit des Auswerters	Aufgrund der wenig differenzierten Darstellung der Nachbeobachtungszeit sind die Ergebnisse schwer interpretierbar. Die Zahlen der Patienten ohne weiteres Tumorwachstum und deren mit neu aufgetretenen Herden addieren sich zu 36 Patienten, eingangs werden jedoch insgesamt 32 Patienten beschrieben. Es handelt sich allenfalls um Ergebnisse einer Fallserie.

Titel der Studie	Amin Z, Bown SG, Lees WR. Local treatment of colorectal liver metastases: A comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). Clinical Radiology 1993; 48: 166-171
Studientyp nach Durchsicht:	Vergleichende, nicht randomisierte Studie
Fragestellung/ Indikation	Vergleich von LITT und Alkoholinjektion zur Bewertung ihrer Effektivität bei der Behandlung von Lebermetastasen
Beschreibung des Untersuchungs-kollektives Ein-/Ausschlußkriterien	22 Patienten mit 76 Lebermetastasen, ausgehend von einem kolorektalen Karzinom. Mittlere Tumorgröße 2cm, größter 9cm. Metastasen konnten aufgrund medizinischer Ausschlusskriterien oder aufgrund von Patientenpräferenzen nicht chirurgisch angegangen werden. Kein Hinweis auf Einbezug einer Ethikkommission, Ein- und Ausschlusskriterien nicht klar beschrieben. Vor Behandlung Abklärung zumindest einer Metastase durch Histologie.
Art der Intervention (genaue Bezeichnung)	Laserinduzierte Thermoerapie (54 Metastasen) prinzipiell unter Lokalanästhesie, Spickung der Tumor mit bis zu 8 Lasersonden (Sondenabstand 1-1,5 cm). Mittlere Tumorgröße 2,7 cm. Zur Anwendung kam ein Diodenlaser (Diomed Cambridge) und ein Nd YAG-Laser. 2 W für 500 sec, dann weiter Vorschieben der Sonde. Metastasen > 3cm wurden in wiederholten Sitzungen behandelt. Monitoring der Therapie mit Ultraschall, Erfolgskontrolle mit CT 24 Stunden nach Behandlung.
Art der Vergleichs-intervention	Alkoholinjektion (95%) unter Lokalanästhesie und Ultraschallkontrolle bei 22 Metastasen in 6 Patienten, Nachkontrolle der Behandlung 24 bis 72 Stunden durch CT. Mittlere Tumorgröße 1,5cm.
Verblindung (z.B. Patient/-Anwender)	Keine Verblindung der Auswerter beschrieben.
Art der Randomisation	Keine Randomisation, Zuteilung der Patienten zu den Therapie in der Regel (andere Kriterien sind nicht beschrieben) je nach Verfügbarkeit des Lasergerätes. War dieses nicht verfügbar, wurde eine Alkoholinjektion durchgeführt.
Outcomes Welche ? Art der Messung ?	Nicht explizit beschrieben, Ultraschall- und CT-Kontrolle der Metastasen, Vollständigkeit der erzielten Nekrosen in % der ursprünglichen Tumorgröße. In 19 Fällen wurde eine Biopsie vorgenommen.
Follow-Up	Offensichtlich bis zu 40 Monate nach Behandlung, alle 1-3 Monate CT-Kontrolle
Drop Outs	Nicht beschrieben
Intention to treat Analyse	Nicht beschrieben
Statistische Auswertung: Poweranalyse, Verwendete Techniken	Keine
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Alle Patienten konnten nach 24 Stunden entlassen werden. Ergebnisse LITT: Komplette Nekrose konnte in 52% der Fälle erzielt werden, > 50% Nekrose in 35% der Metastasen und in 13% war der therapeutische Erfolg unzufriedenstellend (erzielte Nekrose zwischen 10 und 50% des ursprünglichen Tumolvolumens). Nebenwirkungen: starke Schmerzen während der Behandlung, persistierende Schulterschmerzen bis zu 10 Tage nach Behandlung, Temperaturanstieg bis zu 72 Stunden nach Behandlung, asymptomatische subkapsuläre Hämatome, Pleuraerguss. 8 der Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum (9-40 Monate, mittleres Überleben 27 Monate). Ergebnisse Alkoholinjektion: Eine komplette Nekrose konnte nicht erzielt werden, Biopsien 1 bis 2 Monate nach Therapie zeigten Tumorreste an. Nebenwirkungen: Intoxikationsgefühl, Pyrexie, asymptomatischer Pleuraerguss und kleiner, asymptomatischer Pneumothorax.

	5 der Patienten, die beide Behandlungen erhalten hatten, vertrugen die LITT-Behandlung besser als die Alkohol-Injektion. Alle Patienten, die Alkoholinjektionen und LITT erhielten waren zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung noch am Leben (follow up durchschnittlich 6,5 Monate, Spannweite 2-14 Monate).
Fazit der Verfasser:	Die Autoren folgern, dass die LITT eine geeignete Methode zur Behandlung von Lebermetastasen darstellt, die Alkoholinjektion wenig vielversprechend sei. Die Methode sei dann anwendbar, wenn eine chirurgische Behandlung der Metastasen nicht in Frage komme. Verbesserungen zur besseren Zielsteuerung der LITT werden vorgeschlagen, insbesondere der Einsatz des MRT.
Ergebnisse Fazit des Auswerters:	Direkte Vergleichsmöglichkeit beider Gruppen nicht gegeben, da sowohl Gruppengröße als auch Tumordurchmesser erheblich unterschiedlich waren. Aus der Darstellung geht nicht hervor, ob die zunächst mit Alkohol behandelten Metastasen mit LITT nachbehandelt wurden. Beschrieben ist, dass die Nekrose in den bildgebenden Verfahren (CT) der alkoholbehandelten Metastasen inkomplett war im Vergleich zur LITT. Auf das Überleben hatte dies keinen Einfluss, wobei die Patientenzahl der Alkoholinjektionsgruppe kleiner und deren Prognose aufgrund der kleineren Durchmesser der Metastasen offensichtlich besser war. Bei diesen Patienten kam sowohl die LITT als auch die Alkoholinjektion zum Einsatz, so dass eine Aussage über einen überlebensverlängernden Effekt der LITT oder der Alkoholinjektion nicht getroffen werden kann.

Titel der Studie	Amin Z, Donald JF, Master A, Kant R, Steger AC, Bown SG, Lees WR. Hepatic Metastases: Interstitial laser photocoagulation with real-time US-monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. Radiology 1993; 187: 339-347
Studientyp nach Durchsicht:	retrospektive Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Beschreibung der Erfahrungen mit LITT unter kritischer Bewertung der Rolle von Ultraschall und CT
Beschreibung des Untersuchungs-kollektives Ein-/Ausschlusskriterien	21 Patienten (8 Frauen und 13 Männer) mit Lebermetastasen. 15 Patienten mit Kolorektal-Karzinom, je ein Patient(in) mit Magen-, Ösophagus-, Nieren-, Brust- und Pankreaszellkarzinom und ein Carcinoid-Tumor. Zunächst keine deutlich definierten Ein- und Ausschlusskriterien, angestrebt wurden später < 5 Metastasen von denen keine größer 4-5cm im Durchmesser sein sollte. Anwendung von Chemotherapie bei 14 Patienten. Metastasenanzahl in der Studiengruppe 1-10, Durchmesser bis zu 15 cm. Einbezug einer Ethikkommission, Informed consent der Patienten eingeholt.
Art der Intervention (genaue Bezeichnung)	LITT (Nd:YAG Laser) unter Ultraschallsteuerung nach zuvoriger CT-Lokalisation der Metastasen. Diazepam- und Schmerzmittelgabe, für 24 Stunden i.v. Antibiose. Maximal 12 Lasersonden pro Sitzung in Lokalanästhesie. Wiederholung der Behandlung, wenn bei nachfolgenden CT-Untersuchungen verbliebenes Tumorgewebe festgestellt wurde.
Art der Vergleichs-intervention	keine
Verblindung (z.B. Patient/-Anwender)	keine Verblindung der Auswerter beschrieben.
Art der Randomisati-on	keine
Outcomes Welche ? Art der Messung ?	Überlebenszeit, Verbliebene Tumormenge nach LITT, aufgeteilt in drei Grade. Grad 1: 100% Nekrose der Metastase, Grad 2: > 50% Nekrose, Grad 3: > 50% Nekrose.
Follow-Up	24 oder 72 Stunden nach LITT CT-Kontrolle (je nach Zeitpunkt der Studie), kein einheitliches Follow-Up Programm prospektiv festgelegt.
Drop Outs	Nicht beschrieben
Intention to treat Analyse	Nicht beschrieben
Statistische Auswertung: Poweranalyse, Verwendete Techniken	Keine
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Vollständigste Nekrose konnte bei Metastasen < 4cm erzielt werden. Nebenwirkungen gering (kleine Pleuraergüsse, Brustwandschmerzen, generelle Schmerzen, Transaminasenanstieg). Aussagen zur Überlebenszeit kaum möglich, da 15 der 21 Patienten Chemotherapien erhielten, die ebenfalls einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. In der tabellari-schen Aufstellung der Überlebenszeit fällt auf, dass von den 6 Patienten, die länger als 2 Jahre nach der LITT überlebten, nur bei einem Patienten eine Nekrose ersten Grades erzielt werden konnte, 2 Patienten lebten länger als zwei Jahre mit Nekrosegad 3 (<50% Nekrose) nach Intervention, ein Hinweis darauf, dass die Koagulation der Metastasen nicht ein Hauptfaktor für das Überleben der Patienten darstellen könnte. Keine Angaben zur Lebensqualität nach Intervention.
Fazit der Verfasser:	Die Autoren halten die LITT für eine sichere und effektive Behandlungsmethode zur Zerstörung von Lebermetastasen. Zur Einschätzung, ob die LITT-Behandlung die Überlebenszeit der Patienten steigert, halten die Autoren die Durchführung von vergleichenden, kontrollierten Studien für erforderlich.

Fazit des Auswerters:	Fallserie mit inhomogenen Patientengut unterschiedlichster Prognosen, keine Aussagen über einen überlebenszeitverlängernden Effekt möglich. Keine Angabe zur Lebensqualität der behandelten Patienten, insofern kann aus dieser Studie keine Angabe zur Sinnhaftigkeit der LITT entnommen werden. Die Studienergebnisse dokumentieren in erster Linie die technische Durchführbarkeit der Intervention. Doppelpublikation von Ergebnissen (Studie in Clincial Radiology des gleichen Jahres von Amin).
------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Titel der Studie	Caspani B, Cecconi P; Bottelli R, Della Vigna P, Ideo G, Gozzi G. Fotocoagulazione interstiziale con luce laser dei tumori del fegato. La Radiologica Medica 1997; 94: 346-354
Studientyp nach Durchsicht:	Fallserie
Fragestellung/Indikation	Klärung der Wertigkeit von LITT bei der Behandlung von primären Lebertumoren und Lebermetastasen
Beschreibung des Untersuchungs-kollektives Ein-/Ausschlußkriterien	Von August 1994 bis September 1996 wurden 35 Patienten (21 Männer, 14 Frauen, Durchschnittsalter 62,2 Jahre) mit LITT behandelt. 16 Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, jeweils ein Patient(in) mit der Metastase eines Mamma-Cas, eines Pankres-Cas, eines Papillen-Cas, eines Karzinoid-Tumors und 15 Patienten mit einem Leberzellkarzinom. Ausschlusskriterien waren extrahepatische Manifestationen, Gerinnungsstörungen und bestimmte Stadien des Leberkarzinoms. Weiterhin wurden Patienten mit mehr als 6 Lebermetastasen und einem größten Metastasendurchmesser von > 6cm ausgeschlossen. Metastasen-/Tumordurchmesser von 10 bis 65mm.
Art der Behandlung (genaue Bezeichnung)	Ultraschall- oder CT-gesteuerte Einbringung von 1 bis 6 Laser-Sonden (Nd:YAG-Laser) unter Neuroleptanalgesie. Durchschnittlich waren 7,6 Behandlungen erforderlich.
Art der Vergleichs-intervention	Keine
Verblindung (z.B. Patient/-Anwender)	Keine Verblindung des Auswerters beschrieben
Art der Randomisation	Keine
Outcomes Welche ? Art der Messung ?	CT und Ultraschallkontrolle der Metastasengröße
Follow-Up	49 Läsionen konnten 2 Monate und 25 für mindestens 6 Monate nachverfolgt werden.
Drop Outs	Keine beschrieben
Intention to treat Analyse	Keine beschrieben
Statistische Auswertung: Poweranalyse, Verwendete Techniken	Keine
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Bei Nachuntersuchungen nach 2 Monaten konnte eine komplette Tumordstruktion in 76% der Läsionen erzielt werden. Die besten Resultate ergaben sich bei Läsionen < 3cm. Wurden verbliebene Tumorreste festgestellt, erwiesen sich LITT-Folgebehandlungen als erfolglos. Komplikationen traten in 7,1% der Behandlungen auf. Dazu gehörten unter anderem kleine Pneumothoraces, subkapsuläre und retroperitoneale Hämatome
Fazit der Verfasser:	Die Autoren bezeichnen die Behandlung weiterhin als experimentell und fordern weitere, vergleichende Studien um die Wertigkeit der LITT-Methode verifizieren zu können.
Fazit des Auswerters:	Fallserie zur Einschätzung der LITT, die die Durchführung vergleichender Studien rechtfertigt. Keine abschließende Aussage zur Wertigkeit der LITT aufgrund dieser Studie möglich.

Titel der Studie	Eichler, K., Mack, M. G., Straub, R., Engelmann, K., Zangos, S., Woitaschek, D., and Vogl, T. J. Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie. Radiologe 41, 915-922. 2001.
Studientyp nach Durchsicht:	Fallserie
Fragestellung/Indikation	Therapeutisches Potential der MR-gesteuerten LITT bei hepatozellulärem Karzinom
Beschreibung des Untersuchungskollektives Ein-/Ausschlusskriterien	39 Patienten mit 61 intrahepatischen Läsionen (7 Frauen, 32 Männer, mittleres Alter 64 Jahre, Spannweite 32 bis 82 Jahre). Eingeschlossen waren Patienten mit höchstens 5 Läsionen mit einem maximalen Einzeldurchmesser von 5 cm. 21 Patienten waren inoperabel, bei 9 Patienten war die initiale Therapie eine Leberteiresektion und die Indikation der LITT war ein Tumorrezidiv. 10 Patienten lehnten eine Operation ab.
Art der Behandlung (genaue Bezeichnung)	Nd:YAG-Laser (1064 nm) (Dornier mediLas 5060, Dornier mediLas 5100), Laserapplikationssystem von Somatex, nach Eingriff 6-8 Stunden Bettruhe, innerhalb von 24-48 Stunden erneute MRT-Untersuchung
Art der Vergleichsintervention	Keine
Verblindung (z.B. Patient/-Anwender)	Keine
Art der Randomisation	Keine
Outcomes Welche ? Art der Messung ?	MRT, Überlebenszeit
Follow-Up	Verlaufskontrollen in 3 monatigen Abständen
Drop Outs	Keine Angaben
Intention to treat Analyse	Entfällt
Statistische Auswertung: Poweranalyse, Verwendete Techniken	Deskriptiv, Kaplan-Meier-Methode
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Alle Patienten tolerierten die Therapie ohne klinisch relevante Komplikationen. In 97,5% der Fälle Induktion einer kompletten Nekrose. Mittlere Überlebenszeit 4,4 Jahre
Fazit der Verfasser:	Die perkutane MR-gesteuerte LITT erlaubt eine hohe Tumorortskontrolle bei oligonodulären HCC-Läsionen mit einer Verbesserung der Überlebensdaten
Fazit des Auswerters:	Die Schlussfolgerung der Autoren ist ohne parallele Vergleichsgruppe nicht valide belegt. Es wird nicht deutlich gemacht, ob es sich um eine erneute Veröffentlichung von Behandlungsdaten handelt, die schon Teil einer anderen Veröffentlichung waren. Die Abbildung der Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass ca. 20 der 39 Patienten nach 3 Jahren schon lost-to-follow up waren. Die Validität dieser Überlebenszeitschätzung ist deshalb anzuzweifeln. Die Studie kann die Basis einer prospektiv vergleichenden Studie bilden.

Titel der Studie	Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2000; 43:656-661
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Retrospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Überlebenszeitanalyse von LITT-behandelten Patienten mit inoperablen Lebermetastasen bei Kolon-Karzinom
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives Ein- /Ausschlusskriterien	69 Patienten (50 Männer, 19 Frauen, 33-87 Jahre, mittleres Alter 60) was allen Patienten entspricht, die bei inoperablen Lebermetastasen, ausgehend von einem kolorektalen Karzinom, im Zeitraum von 1993-97 mit LITT behandelt wurden. Durchschnittliche Metastasenanzahl 3,9 (1-16), durchschnittlicher Metastasendurchmesser 3,9cm. Bei 31 Patienten waren beide Leberflügel befallen, wovon 3 sich einer Hemihepatektomie unterzogen haben. 93% der Patienten erhielten zuvor, zum Zeitpunkt der LITT oder danach eine Chemotherapie. 20 Patienten hatten Anzeichen einer extrahepatischen Metastasierung zum Zeitpunkt der Behandlung.
Art der Behandlung (genaue Bezeichnung)	LITT, bis 1995 mit einem Nd:YAG Laser und ausschließlicher Ultraschallsteuerung, danach mit einem transportablen Diomed Laser und Lokalisationskontrolle mit Ultraschall, CT oder MRT. Durchschnittlich 2,8 Behandlungen pro Patient. Alle Patienten wurden 18-24 Stunden mit einem Kontrast-CT untersucht. Traten Rezidive auf, wurden diese so weit möglich ebenfalls mit LITT behandelt.
Art der Vergleichs- intervention	Keine Vergleichsgruppe
Verblindung (z.B. Patient/- Anwender)	Keine Verblindung der Auswerter beschrieben
Art der Randomisati- on	Keine
Outcomes Welche ? Art der Messung ?	Tumornekrose, stratifiziert in drei Strata: Nekrose der Metastase > 95% (keine Metastase mehr nachweisbar), 50-95% und < 50%. Überlebenszeit nach Intervention
Follow-Up	Bis zu 4 Jahre durch Umfragen, Auswertung von Patientenunterlagen, Nachfrage bei behandelnden Ärzten.
Drop Outs	Keine beschrieben, alle Patienten konnten offensichtlich nachverfolgt werden.
Intention to treat Ana- lyse	Keine beschrieben
Statistische Auswer- tung: Poweranalyse, Ver- wendete Techniken	Kaplan-Meier Überlebenszeit-Analysen, multivariate Analysen (Cox-Modell), log-Rangsummen Test für Alter, Anzahl der Metastasen, größten Tumordurchmesser, initialen Tumolvolumen, Dukes-Stadium der Primärläsion, Durchführung einer Leberresektion, Entwicklung neuer Lebermetastasen, Anzahl der Behandlungen, Grad der Nekrose, der erreicht wurde und zeitlicher Abstand von Chemotherapie und Thermoablation.
Vorschlag zur Evi- denzbewertung	IIb
Ergebnisse	Überlebensraten nach Diagnose von Lebermetastasen: 1 Jahr 90%, 2 Jahre 60%, 3 Jahre 34% und 4 Jahre 22%. Einflussfaktoren: Anzahl der Metastasen, größter Metastasendurchmesser < 5cm, initiales Metastasenvolumen < 100ml, Zeitpunkt der erstmaligen Behandlung, Anzahl der Behandlungen und Prozentgrad der erzielten Nekrose. Negativ auf das Überleben wirkte sich die extrahepatische Metastasierung zum Zeitpunkt der LITT aus. Ein LITT-bezogener Tod trat aufgrund eines hepatischen Veneninfarktes 5 Tage nach Behandlung (periprocedurale Mortalität 1,4%). Weitere Komplikationen waren Infektion der koagulierten Metastasen und Stichkanalmetastasierung (insgesamt 3,2% der Patienten betroffen). Kleinere Nebenwirkungen umfassten geringe Temperaturanstiege, grippe-ähnliche Symptome, Brustwand Schmerzen, transientser Transaminasenanstieg und Appetit-

	verlust (12% der Patienten).
Fazit der Verfasser:	<p>Die Autoren vergleichen die erzielten Überlebenszeiten mit denen in der Literatur beschriebenen von unbehandelten Patienten. Danach ergibt sich ein Überlebensvorteil für die LITT-behandelten Patienten mit solitären Lebermetastasen von 14 Monaten.</p> <p>Keine Angaben zur Lebensqualität der Patienten, keine Angaben zur Wirtschaftlichkeit der Methode.</p>
Fazit des Auswerters:	<p>Relativ gute Verträglichkeit der LITT-Therapie im Vergleich mit dem offenen chirurgischen Verfahren. Dargestellte Kaplan-Meier Kurven nur unzureichend auswertbar, da die dazugehörigen Patientenzahlen nicht dargestellt werden. Vergleichbarkeit mit Literaturangaben nur eingeschränkt möglich, da die Überlebenszeit direkt mit der Verteilung der prognosewirksamen Risiken (Metastasenanzahl, Größe, Lage etc.) in den verglichenen Gruppen zusammenhängt. Ob die als solche benannten, eingeschlossenen Patienten tatsächlich inoperabel waren, kann nicht nachvollzogen werden. Ebenso ist die Definition des Begriffes „inoperabel“ von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verfügbarkeit der LITT Metastasen auf der Grundlage restriktiverer Kriterien als inoperabel erklärt werden. Prinzipiell ist durch die gezielte Auswahl von prognostisch günstigeren Fällen ein Überlebenszeitvorteil zu realisieren, der jedoch nicht auf die LITT zurückzuführen sein muss. Ob die nacherhobene und publizierte Patientengruppe tatsächlich alle Patienten darstellt, die in diesem Zeitraum behandelt wurden, lässt sich, unter anderem aufgrund der retrospektiven Studienanlage, nicht nachvollziehen. Die erheblich unterschiedliche Geschlechteranteile und die Angabe anderenorts im Text, mehrere Hundert LITT-Interventionen seien durchgeführt worden lässt vermuten, dass nicht alle in Frage kommenden Patienten eingeschlossen wurden.</p> <p>Aufgrund der zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgten Ko-Interventionen (z.B. Chemotherapie) lässt sich der Anteil der LITT nur ansatzweise herausfiltern.</p> <p>Solche Effekte lassen sich nur durch das Einrichten einer Kontrollgruppe vermeiden. Dies war in der vorliegenden Studie nicht der Fall. Es erfolgte auch kein Vergleich mit historischen Kontrollen oder mit solchen aus anderen Kliniken, in denen die LITT nicht angewendet wird. Der überlebenszeitverlängernde Effekt der LITT muss weiterhin als nicht etabliert angesehen werden.</p>

Titel der Studie	Nolsoe. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. Radiology 187(2), 333-337. 1993.
Studientyp nach Durchsicht	„Klinische Pilotstudie“, Prospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Lokale Tumorkontrolle bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mittels LITT; Erfassung von Komplikationen
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	11 Patienten (4 Frauen, 7 Männer, medianes Alter 55 Jahre) mit 16 Lebermetastasen eines kolorektalen Primärtumors, der Primärtumor war bei allen Patienten reseziert worden, mittlerer Durchmesser der Metastasen 2,5 cm (1-4 cm), informed consent, Aufnahme in Studie, wenn die chirurgische Resektion nicht als angemessen eingeschätzt wurde (entweder Metas
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser, Diffuser-tip-Applikator, 1064nm, 4-8 W, 5-45 Minuten, ultraschallgesteuert
Vergleichsintervent.	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Ultraschall-Aufnahme, bei 2 Patienten second-look-Operation, bei 11 Metastasen Feinnadel-Biopsien
Follow up	mindestens 6 Monate
Drop Outs	Keine Angabe
Intention to treat Analyse	Entfällt
Statistische Auswertung	Deskriptive Darstellung
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	12 der 16 Lebermetastasen konnten vollständig abladiert werden, bei 8 Patienten wurde extrahepatische Metastasierung festgestellt werden, bei 9 Patienten wurde die LITT perkutan durchgeführt, bei 2 Patienten während einer Laparatomie; in 2 Fällen wurde ein second-look-Operation durchgeführt, da die Lasersonden nicht optimal platziert werden konnten: die Metastasen waren nicht vollständig koaguliert; Feinnadelbiopsien: in 9 der 11 untersuchten Fälle wurde nur nekrotisches Material nachgewiesen, in 2 Fällen Tumorgewebe; insgesamt wurden 12 der 16 Metastasen als zerstört angesehen; 5 Patienten hatten keinerlei Nebenwirkungen, 3 hatten zeitweise leichte Schmerzen, 2 hatten einen leichten Temperaturanstieg, 1 Patient entwickelte eine kleine pleurale Effusion und ein Pneumoperitoneum, beide entwickelte sich ohne Therapie zurück; mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer 2,4 Tage, am Ende der follow-up-Zeit hatten 10 der 11 Patienten einen rekurrenten Tumorbefall
Fazit der Verfasser	Die LITT ist durchführbar, effektiv und sicher. Der Effekt auf die Überlebenszeit der Patienten muss jedoch in zukünftigen, randomisierten, klinischen Studien geprüft werden
Fazit des Auswerters	Gemäß der Angabe der Verfasser Pilotstudie, auf deren Basis eine kontrollierte, randomisierte Studie geplant hätte werden können. Die 1993 angekündigte Studie konnte durch die Literaturrecherchen nicht identifiziert werden und wurde auch in den Stellungnahmen nicht erwähnt.

Titel der Studie	Reither K, Wacker F, Ritz JP, Isbert C, Germer CT, Roggan A, Wendt M, Wolf KJ. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen in einem offenen 0,2T MRT. Interventionelle Radiologie 2000; 172: 175-178
Studientyp nach Durchsicht:	Gleiche Studie wie Wacker et al. 2001, Patientenzahl im Vergleich zur Wackerstudie um 5 Patienten höher (25). Sonst gleiche Ergebnisse wie in der Wackerstudie. Autoren fordern die Etablierung der LITT-Wirksamkeit in vergleichenden kontrollierten Studien
Fragestellung/ Indikation	
Beschreibung des Untersuchungs-kollektives Ein-/Ausschlußkriterien	
Art der Akupunktur (genaue Bezeichnung)	
Art der Vergleichs-intervention	
Ausbildung des Akupunkteurs	
Verblindung (z.B. Patient/-Anwender)	
Art der Randomisati-on	
Ouctomes Welche ? Art der Messung ?	
Follow-Up	
Drop Outs	
Intention to treat Analyse	
Statistische Auswertung: Poweranalyse, Verwendete Techniken	
Vorschlag zur Evidenzbewertung	
Ergebnisse	
Fazit der Verfasser:	
Fazit des Auswerters:	

Titel der Studie	Schröder GT, Castrén-Persons M, Lehtinen A, Taavitsainen M. Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. <i>Annales Chirurgiae et Gynaecologiae</i> 1994; 83: 286-290
Studientyp nach Durchsicht:	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Wertigkeit der LITT zur Therapie von Lebermetastasen, die nicht operativ angegangen werden konnten oder eine Patientenpräferenz für die Laserbehandlung bestand.
Beschreibung des Untersuchungskollektives Ein-/Ausschlusskriterien	12 Patienten, 6 Patienten mit Metastasen eines Kolonkarzinoms, 2 Patientinnen mit Metastasen eines Mamma-Ca, 2 Patienten mit Leber-Ca, jeweils 1 Patient mit Pankreas, Gallenblasen-Ca. Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht eindeutig definiert, prinzipiell wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Primärtumor oder Metastase nicht primär chirurgisch angebar war. Tumoren oder Metastasen > 5cm wurden ausgeschlossen. Patienten z.T. mit zahlreichen Vorbehandlungen
Art der Intervention (genaue Bezeichnung)	Laserinduzierte Hyperthermie, Anwendung einer einzelnen Lasersonde. Alle Patienten wurden präoperativ einer CT-Untersuchung unterzogen, Durchführung der LITT unter Ultraschallkontrolle und Sedierung, in zwei Fällen Allgemeinnarkose (Larynxmaske). Anzahl der Behandlungen 1-4
Art der Vergleichsintervention	Keine
Verblindung (z.B. Patient/-Anwender)	Keine, auch keine Verblindung der Auswerter.
Art der Randomisation	Keine
Outcomes Welche ? Art der Messung ?	Tumorgröße, Schallverstärkung nach Behandlung in der Tumormitte, Schallabschwächung (Nekrose) nach Behandlung.
Follow-Up	1-2 Monate nach Behandlung per Ultraschall, Nachverfolgung der Patienten bis zu 5 Jahre
Drop Outs	Keine beschrieben
Intention to treat Analyse	Keine beschrieben
Statistische Auswertung: Poweranalyse, Verwendete Techniken	Keine
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Therapie war bei allen Patienten durchführbar, bei einem Patienten nach Abbruch unter Allgemeinanästhesie aufgrund von Schmerzhaftigkeit. Bei 4 Patienten wurde das angestrebte Therapieziel nicht erreicht, bei allen anderen war es möglich, den Tumor insgesamt zu behandeln oder zumindest eine Palliation zu erreichen. Nebenwirkungen waren tolerabel (Vasovagale Synkopen, Ikterus im Falle des Patienten mit Pankreas-Ca 4 Monate nach Ende der Behandlung, passageres Fieber; Schulterschmerzen, subkostale Schmerzen.) Nur Tumoren < 2cm konnten beseitigt werden, was die Autoren auf das Einsetzen nur einer Laser-Sonde zurückführen.
Fazit der Verfasser:	Die Autoren sehen das Verfahren als experimentell an und fordern randomisierte Studien zur Bestätigung des erzielten Behandlungseffektes.
Fazit des Auswerters:	Fallserie mit heterogenem Patientenkollektiv, Behandlung von Metastasen und Primärtumoren. Limitation der Effektivität durch die Verwendung nur einer Lasersonde, abschließende Aussagen zur Wirksamkeit aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe.

Titel der Studie	Shankar A, Lees WR, Gillams AR, Lederman JA, Taylor I. Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. British Journal of Surgery 2000; 87:298-300
Studientyp nach Durchsicht:	Fallserie
Fragestellung/Indikation	Wertigkeit der LITT bei rezidivierenden kolorektalen Lebermetastasen, die nicht chirurgisch zu therapieren waren.
Beschreibung des Untersuchungs-kollektives Ein-/Ausschlußkriterien	19 Patienten (5 Frauen, 14 Männer), mittleres Alter 57 Jahre, mit Kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen, die nicht chirurgisch therapierbar waren und sich einer zuvorigen Leberteilresektion unterzogen hatten. Primärtumor in zwei Fällen Dukes B, in 9 Dukes C, 8 Patienten mit synchronen Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Entdeckung des Primärtumors (Dukes „D“). Keine Angaben zur prospektiven Anlage der Studie oder Einbezug einer Ethikkommission.
Art der Behandlung (genaue Bezeichnung)	LITT unter Lokalanästhesie und Ultraschallkontrolle mit einem Diomed Laser, bis zu 8 Laser-Sonden pro Sitzung. Therapiekontrolle mit CT oder MRT nach Behandlung. 1-5 Behandlungen pro Patient.
Art der Vergleichs-intervention	Keine
Verblindung (z.B. Patient/-Anwender)	Keine Verblindung der Auswerter beschrieben
Art der Randomisati-on	Keine
Outcomes Welche ? Art der Messung ?	Mediane Überlebenszeit, Nekrose der koagulierten Metastasen
Follow-Up	Bis zu 36 Monate, im Durchschnitt 16 Monate. Alle Patienten erhielten nach 2 Monaten eine CT- oder MRT-Kontrollaufnahme.
Drop Outs	Keine
Intention to treat Analyse	Keine beschrieben
Statistische Auswertung: Poweranalyse, Verwendete Techniken	Keine
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Sechs Patienten entwickelten Komplikationen durch die Behandlung, zwei Patienten entwickelten Pleuraergüsse, jeweils ein Patient ein Bilom, ein subskapuläres Hämatom, einen kleinen asymptomatischen Pneumothorax und ein Patient eine Stichkanalmetastase, die später exzidiert wurde. Keine Angaben zur Vollständigkeit der Metastasenkoagulation. Mittleres Überleben der beteiligten Patienten 16 Monate (14-36 Monate).
Fazit der Verfasser:	Laut Autoren entspricht das Überleben der LITT-Patientengruppe denjenigen Patienten mit operativer Entfernung der Lebermetastasen, wobei jedoch die unangenehmen Auswirkungen der offenen Leberresektion den Patienten erspart geblieben sind. Die Autoren weisen einschränkend darauf hin, dass aufgrund der oft gleichzeitig durchgeführten Chemotherapie oder anderer Behandlungen der ursächliche Anteil der LITT an der Überlebenszeit schwer zu beschreiben ist.
Fazit des Auswerters:	Kleine Fallserie, in den beschriebenen Fällen Durchführbarkeit der Therapie gegeben, keine Angaben, ob alle (z.B. konsekutiven) Patienten eines Zeitraumes eingeschlossen wurden oder nur diejenigen, bei denen die Therapie durchführbar war. Angaben zum Einfluss der LITT auf die Überlebenszeit können nur indirekt abgeleitet werden. Die Ergebnisse rechtfertigen die Durchführung weiterer randomisierter, konfirmativer Studien.

Titel der Studie	Vogl, T. J., Müller, P., Hirsch, H., Philipp, C., Hammerstingl, R., Bottcher, H., Riess, H., Beuthan, J., and Felix, R. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen unter MRT-Kontrolle. Prospektive Ergebnisse eines optimierten Therapieverfahrens. <i>Radiologe</i> 35(3), 188-199. 1995.
Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT bei Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	17 Patienten (4 Frauen, 13 Männer) mit 29 Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren (12 Pat. kolorektales Karzinom, 1 Pat. Pancost-Tu., 1 Pat. germinaler Hoden-Tu., 1 Pat. Mamma-Tu., 1 Pat. Oropharynx-Tu.); Mittleres Alter 59,8 Jahre (28-73 Jahre)
Intervention	LITT: Nd-YAG, 1064 nm, 3-7,5 Watt (typisch: 5 W Laserleistung über einen Zeitraum von 20 min); Monitoring per MRT
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Entfällt
Outcomes	MRT-Aufnahme (lokale Therapiekontrolle); Laborparameter; <i>„aufgrund des prospektiven Studiendesigns und des inhomogenen Patientenkollektivs ist die mittlere Überlebensrate ein schwer definierbarer Parameter, der durch verschiedene Variablen beeinflusst wird.“</i>
Follow up	6 Monate
Drop Outs	Keine Angabe
Intention to treat Analyse	Keine Angabe
Statistische Auswertung	Deskriptiv
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Bei Läsionen kleiner gleich 20 mm konnte eine nahezu 100%ige Tumornekrose erzielt werden, bei Metastasen größer 20 mm gelang die Erzielung einer großen Tumornekrose nur bei 50%; nach 6 Monaten deutlich besseres Ansprechen der Läsionen kleiner gleich 20 mm (66% lokale Kontrollrate), bei Läsionen größer 20 mm 35% Tumorsprechrate; 29 Läsionen wurden in 25 Sitzungen behandelt (pro Patient bis zu 5 Metastasen)
Fazit der Verfasser	<i>„Pilotstudie“ „Die minimal invasive LITT unter MR-Kontrolle stellt eine neue potente Therapiemodalität mit guter lokaler Ansprechrate bei kleinen Lebermetastasen dar.“ „Die dynamische und statische kontrastmittelverstärkte MRT stellt das Mittel der Wahl zur Therapiekontrolle dar.“ „Die eigenen Ergebnisse sind derzeit durch die z.T. kurze Nachuntersuchungsperiode nur eingeschränkt zu werten.“ „Weitere klinische kontrollierte Studien müssen die therapeutische Effizienz dieses Therapieverfahrens bezüglich lokaler Tumorkontrolle und Gesamtüberlebensrate analysieren.“</i>
Fazit des Auswerters	Entsprechend dem Fazit der Verfasser handelt es sich um eine Pilotstudie, die zur Planung einer vergleichenden Wirksamkeitsstudie eingesetzt werden kann, in der klinische Outcome-Parameter als Zielkriterium eingesetzt werden und auch Parameter zur Lebensqualität Berücksichtigung finden. Eine prospektive Planung im Sinne einer Kohortenstudie ist nicht beschrieben. Auch eine Abgrenzung von Studien aus anderen Veröffentlichungen aus der Arbeitsgruppe von Vogl wird nicht beschrieben.

Titel der Studie	Vogl, T. J., Müller, P. K., Hammerstingl, R., Weinhold, N., Mack, M. G., Philipp, C., Deimling, M., Beuthan, J., Pegios, W., Riess, H., Lemmens H. P., Felix R. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. <i>Radiology</i> 196(1), 257-265. 1995.
Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT bei Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	20 Patienten mit 33 Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren (15 Pat. kolorektaler Tu. und jeweils 1 Pat. Magen-, Mamma-, Pharynx-, Testikular- oder Pancoast-Tu.), 6 Frauen und 14 Männer; mittleres Alter 61,3 Jahre (28-73 Jahre); die Patienten konnten aufgrund fehlenden Einverständnisses, kardiovaskulärer Risiken inoperabler Metastasen nicht operativ versorgt werden; <i>in der frühen Phase der Studie waren die Einschlusskriterien flexibel, Patienten mit extrahepatischen Metastasen wurden jedoch von der Studie ausgeschlossen.</i>
Intervention	LITT: Nd-YAG, 1064 nm, 3-8,8 Watt, 10 bis 35 Minuten; Monitoring per MRT
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Entfällt
Outcomes	MRT-Aufnahme nach der Behandlung zur Beurteilung der Nekrose, Follow-up-Aufnahmen bis zu 1 Jahr nach Behandlung; Laborparameter
Follow up	1 Jahr
Drop Outs	Keine Angabe
Intention to treat Analyse	Keine Angabe
Statistische Auswertung	Deskriptiv
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	In 69% der Läsionen kleiner gleich 20 mm substanzielle Nekrose, nach 6 Monaten 69%ige Tumorkontrollrate und 44% nach 12 Monaten. Bei Läsionen größer 20 mm Nekrosen meist inkomplett sowie eine Tumorkontrollrate von 41% nach 6 Monaten und 27% nach 12 Monaten.
Fazit der Verfasser	<i>„Phase II-Studie“ „MR imaging-guided LITT of liver metastases is a safe and promising therapy for liver metastases“ „Further controlled studies must be performed to evaluate the therapeutic efficacy of LITT“</i>
Fazit des Auswerters	Es handelt sich um eine Fallserie ohne Kontrollgruppe. Die Studie eignet sich nicht als Wirksamkeitsnachweis zur LITT. Es sind keine klinischen Outcome- oder Lebensqualitäts-Parameter als Zielkriterien verwendet worden. Eine prospektive Planung ist nicht beschrieben. Es bleibt unklar, weshalb im selben Jahr 2 Studien veröffentlicht werden und die Patienten anscheinend nicht innerhalb einer, und somit größeren, Studie behandelt wurden.

Titel der Studie	Vogl, T. J., Mack, M. G., Scholz, W. R., Muller, P., Weinhold, N., Phillip, C., Bottcher, H., Roggan, A., and Felix, R. MR imaging-guided laser-induced thermotherapy. <i>Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies</i> 5(3), 243-248. 1996.
Studientyp nach Durchsicht	Einarmige klinische Studie
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT bei Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	76 Patienten mit 171 Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren. Keine detaillierte Angabe der jeweiligen Patientenzahlen („ <i>colorectal carcinoma, oesophageal, gastric, pharyngeal, testicular and Pancoast tumors</i> “); die Patienten sollten weniger als 5 Metastasen mit einem maximalen Durchmesser von 40 mm aufweisen. Des Weiteren sollten Kontraindikationen gegen eine Operation bestehen, die Metastasen inoperabel sein oder die Patienten einen operativen Eingriff ablehnen
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser, 1064 nm; Monitoring per MRT
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Entfällt
Outcomes	MRT-Aufnahme: „Short-term“-Evaluation der Nekrose (Vergleich der MRT-Aufnahmen vor und nach Therapie); „Long-term“-Evaluation (Konstanz der Tumornekrose); Überlebenszeit.
Follow up	12 Monate (laut Ergebnisdarstellung)
Drop Outs	Keine Angabe
Intention to treat Analyse	Keine Angabe
Statistische Auswertung	Deskriptiv
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Insgesamt kam es bei den 76 Patienten zu 527 Einzelanwendungen der LITT; Bei 64% der Metastasen mit einem Durchmesser kleiner 20 mm zeigten in der short-term-Evaluation eine 100%ige Nekrose, 98% eine mehr als 50%ige Nekrose. Bei Läsionen größer 20 mm kam es in 28% zu einer 100%igen Nekrose und bei 66% zu einer mehr als 50%igen Nekrose. Nach 6 Monaten lag die Tumorkontrollrate bei 68% bzw. nach 12 Monaten bei 45% in der Gruppe mit Tumoren kleiner 20 mm. In der Gruppe mit Läsionen größer 20 mm lag die 6-monatige Tumorkontrollrate bei 41% und 28% nach 12 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit für die gesamte Patientengruppe lag bei 26,7 Monaten (maximaler follow-up 36 Monate).
Fazit der Verfasser	„ <i>Our data prove a high tumor response in liver metastases smaller than 20 mm in diameter</i> “ „ <i>Further clinical controlled studies must judge the therapeutic efficiency of laser induced thermotherapy and the survival rate.</i> “
Fazit des Auswerters	Knappe Darstellung von 2 Studien (zusätzlich Behandlung von Kopf- und Halstumoren dargestellt). Die Studie könnte als Pilotstudie (Phase-II-Studie) für die Planung einer kontrollierten Wirksamkeitsstudie dienen, die die Überlebenszeit, anderer klinische Outcome-Parameter (Schmerzreduktion?) sowie die Lebensqualität der Patienten berücksichtigt. Eine Abgrenzung von Patientengruppen, die in anderen Veröffentlichungen dieser Arbeitsgruppe beschrieben werden, wird nicht beschrieben.

Titel der Studie	Vogl, T. J., Weinhold, N., Müller, P., Mack, M., Scholz, W., Philipp, C., Roggan, A., and Felix, R. MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen: Klinische Evaluierung. Röntgenpraxis 49(7), 161-168. 1996.
Studientyp nach Durchsicht	Einarmige klinische Studie
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT bei Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	50 Patienten mit 83 Metastasen verschiedener Primärtumoren (Kolorektale Tu. bei 35 Pat., Mamma-Ca. bei 3 Pat., jeweils 1 Pat. mit hepatozellulärem Ca., Ösophagus-Ca., Teratom, Pharynx-Ca., Schilddrüsen-Ca. sowie Sarkom), 32 Männer und 18 Frauen, mittleres Alter 58 Jahre (28-76 Jahre); die Patienten waren aufgrund ihres klinischen Zustands oder der inoperablen Lage der Metastasen nicht für eine Resektion geeignet; Ausschlusskriterien waren mehr als 5 Lebermetastasen und eine extrahepatische Ausbreitung des Tumors.
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser, 1064 nm, 3,3-8,8 Watt, 10-30 min, Laserstrahlweite; Monitoring per MRT
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Entfällt
Outcomes	2 Tage nach der LITT MRT-Kontrollaufnahme zur Nekrosebeurteilung, weitere MRT-Kontrollen 1 und 4 Wochen nach LITT, im Anschluss alle 3 Monate
Follow up	Bis zu 2 Jahren
Drop Outs	Keine Angabe
Intention to treat Analyse	Keine Angabe
Statistische Auswertung	Deskriptiv, Kaplan-Meier-Methode
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Insgesamt wurden die 83 Läsionen mit 176 LITT-Applikationen behandelt; Durchmesser der Metastasen 10 bis 80 mm; 64% der Läsionen mit Durchmesser kleiner 20 mm zeigten in der Kurzzeitevaluierung eine 100%ige Nekrose, weitere 36% einen mehr als 50%igen Nekroseanteil; größere Läsionen wiesen in 28% der Fälle eine 100%ige Nekrose, in 48% eine mehr als 50%ige Nekrose auf. Überlebensrate des Gesamtkollektivs 7 Monate post LITT 0,93, nach 13 Monaten 0,74 und nach 27 Monaten 0,44
Fazit der Verfasser	<i>„Die MT-gesteuerte LITT stellt eine neue potente Therapieform für Lebermetastasen dar und kann mit klinisch minimalem Risiko eingesetzt werden.“</i> <i>Überlebenszeit: „Diese Daten müssen jedoch auf Grund einer nicht ausschließenden Präselektion der Patienten derzeit kritisch analysiert werden.“</i>
Fazit des Auswerters	Die Studie kann als Pilotstudie zur Planung kontrollierter Wirksamkeitsstudien eingesetzt werden, die klinische Outcome-Parameter und die Lebensqualität berücksichtigen. Dabei sollte das Ergebnis pro Patient analysiert werden und nicht wie hier das Ergebnis pro Metastase. Eine Abgrenzung dieser Studie zu anderen veröffentlichten Studien der Arbeitsgruppe von Vogl wird nicht beschrieben. Der Begriff „So far“ im Ergebnisteil deutet darauf hin, dass die Studie noch nicht abgeschlossen ist. Insofern fehlt eine Begründung, weshalb – abweichend von üblichen Standards zu klinischen Studien – Zwischenergebnisse veröffentlicht werden.

Titel der Studie	Vogl, T. J., Mack, M. G., Straub, R., Roggan, A., and Felix, R. Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. <i>Lancet</i> 350, 29. 5-7-1997.
Studientyp nach Durchsicht	Einarmige klinische Studie
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Tumors
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	99 Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Tumors, mittleres Alter 61,3 Jahre (38 – 84 Jahre); davon hatten 54 Pat. erneute Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms entwickelt, nachdem Metastasen durch eine Leberteilresektion entfernt worden waren; 36 Pat. hatten inoperable Metastasen in beiden Leberlappen und 9 hatten Kontraindikationen in Bezug auf eine Resektion; ausgeschlossen waren Patienten mit mehr als 5 Lebermetastasen, mit Metastasen, die einen Durchmesser von größer 4 cm aufwiesen oder extrahepatische Metastasen
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser, 1064 nm; Monitoring per MRT
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Überlebenszeit
Follow up	Keine Angabe,
Drop Outs	Keine Angaben
Intention to treat Analyse	Keine Angaben
Statistische Auswertung	Deskriptiv, Kaplan-Meier-Methode
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	282 Läsionen wurden mit 833 Applikationen behandelt. Kumulative Überlebensraten nach 12 Monaten 0,88, nach 24 Monaten 0,70, nach 36 Monaten 0,42. Alle Patienten befanden sich bis 24 h nach der LITT in stationärer Beobachtung.
Fazit der Verfasser	<i>„In patients with liver metastases of colorectal cancer, local tumour destruction with LITT under local anaesthesia is well tolerated and results in improved clinical outcome and survival. Our data can be a basis for randomised comparison of LITT versus surgery.“</i>
Fazit des Auswerters	Knappe Darstellung in Form eines Research Letters. In Übereinstimmung mit der Schlussfolgerung der Autoren können die Daten zur Planung einer kontrollierten Wirksamkeitsstudie Verwendung finden. Eine Abgrenzung zu anderen veröffentlichten Studien dieser Arbeitsgruppe wird nicht beschrieben.

Titel der Studie	Vogl, T. J., Mack, M. G., Straub, R., Roggan, A., and Felix, R. Magnetic resonance imaging--guided abdominal interventional radiology: laser-induced thermotherapy of liver metastases. <i>Endoscopy</i> 29(6), 577-583. 1997.
Studientyp nach Durchsicht	Einarmige klinische Studie
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT bei Lebermetastasen
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	134 Patienten mit 383 Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren; mittleres Alter 69 Jahre (28-84); Primärtumor bei 88 Patienten kolorektaler Tu., bei 20 Pat. Mamma-Ca. und verschieden Tu. bei 26 Pat. (Ösophagus-, Magen-, Pharynx-, Testikular- oder Pancoast-Tu.); Ausschlusskriterien waren mehr als 5 Metastasen und Metastasen mit mehr als 40 mm Durchmesser; die Patienten konnten aufgrund ihres klinischen Zustandes, inoperabler Metastasen, Läsionen in beiden Leberlappen oder aufgrund ihrer Nicht-Einwilligung nicht operativ behandelt werden
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser, 1046 nm, 5-6 Watt, ca. 20 min; Monitoring per MRT
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Entfällt
Outcomes	MRT-Aufnahmen nach LITT (Ausmaß der Nekrose), Überlebenszeit
Follow up	Keine Angaben zu einem geplanten Mindest-Follow up
Drop Outs	Keine Angaben
Intention to treat Analyse	Keine Angaben
Statistische Auswertung	Kaplan-Meier-Methode, Breslow-Test, Tarone-Ware-Test
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Insgesamt 1048 Laserapplikationen; Überlebensrate nach 12 Monaten 0,86, nach 28 Monaten 0,63, mittlere Überlebenszeit 35 Monate. Kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Tumorgruppen (kolorektal vs. Mamm-Ca. vs. andere)
Fazit der Verfasser	<i>„These results suggest that in patients with liver metastases, local tumor destruction using minimally invasive percutaneous LITT under local anesthesia results in improved clinical outcomes, independently of the type of primary tumor“</i> <i>„Further studies are required in order to compare these results with those of hepatic resection and chemotherapeutic protocols“</i>
Fazit des Auswerters	Analog des Fazits des Verfassers kann die Studie als Pilotstudie zur Planung von vergleichenden Wirksamkeitsstudien der LITT mit der Resektion oder chemotherapeutischen Behandlung von Lebermetastasen eingesetzt werden. Dabei könnten auch klinische Outcome-Parameter (Schmerz?) und die Lebensqualität der Patienten erfasst werden. Die Graphik zur Schätzung der Überlebenszeit zeigt, dass es zu einer hohen Drop-out rate gekommen sein muss (> 40%), sodass die Angaben unsicher sind. Die Angabe von Konfidenzintervallen hätte diesem Rechnung getragen. Es findet sich kein Hinweis darauf, inwieweit das beschriebene Patientenkollektiv von anderen Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe von Vogl abgrenzbar ist.

Titel der Studie	Vogl, T. J., Mack, M., Straub, R., Müller, P., Eichler, J., Engelmann, K., and Felix, R. MR-guided laser-induced thermotherapy of malignant liver lesions: Technique and results. <i>Onkologie</i> 21(5), 412-419. 1998.
Studientyp nach Durchsicht	Einarmige klinische Studie
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT bei Lebermetastasen verschiedener Primärtumore
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	251 Patienten mit 733 Lebertumoren / metastasen verschiedener Primärtumoren, 144 Männer und 107 Frauen, mittleres Alter 58,5 Jahre (29-84 Jahre), (159 Pat. kolorektaler Tu., 42 Pat. Mamma-Ca., 14 Pat. hepatozelluläres Karzinom, 36 Pat. andere Tu.); Ein- / Ausschlusskriterien: Erneuter Lebertumor nach partieller Leberresektion, Metastasen / Tumoren in beiden Leberlappen, Kontraindikationen zu einer operativen Behandlung, unresezierbare Läsionen, Nicht-Einwilligung zu einer chirurgischen Behandlung sowie weniger als 5 Läsionen, Durchmesser kleiner gleich 40 mm
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser, 1064 nm, 5-6 Watt (konventioneller Laser) bzw. 25-31 Watt (Power-Laser), ca. 20 min; Monitoring per MRT
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Entfällt
Outcomes	MRT-Aufnahmen (Ausmaß der Nekrose), Überlebenszeit
Follow up	MRT-Aufnahme 24 bis 48 Stunden nach LITT, nach 3 Monaten, sowie alle weiteren 3 Monate
Drop Outs	Keine Angaben
Intention to treat Analyse	Keine Angaben
Statistische Auswertung	Deskriptiv, Kaplan-Meier-Methode
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	1822 Laserapplikationen durchgeführt; Mittlere Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv 40,8 Monate und 38,1 Monate für Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms
Fazit der Verfasser	„Die LITT stellt eine sichere und effektive palliative Behandlungsmethode zur lokalen Tumorkontrolle bei Patienten mit malignen Lebertumoren dar.“ „Our survival data using percutaneous MR-guided LITT have still to be compared with data from patients who underwent surgical resection, chemotherapy, or treatment with a variety of minimally invasive techniques or no treatment.“
Fazit des Auswerters	Die Studie kann als Pilotstudie zur Planung einer kontrollierten Wirksamkeitsstudie angesehen werden, wie sie auch im Fazit der Verfasser als notwendig angesehen wird. Diese sollte auch klinische Outcome-Parameter wie Schmerz und Lebensqualitäts-Parameter berücksichtigen. Unklar bleibt, ob über die hier beschriebenen Patienten schon in anderen Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe von Vogl berichtete wurde.

Titel der Studie	Vogl, T. J., Mack, M. G., Straub, R., Engelmann, K., Zangos, S., Eichler, J., and Roggan, A. Interventionelle laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen des Mammakarzinom. Methodik und klinische Ergebnisse. Gynäkologe 32(9), 666-674. 1999.
Studientyp nach Durchsicht	Einarmige klinische Studie
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT bei Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	51 Patientinnen mit isolierten Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms; mittleres Alter 52 Jahre (29-74 Jahre); Ein- / Ausschlusskriterien u.a.: maximal 5 Metastasen, maximaler Durchmesser 50 mm, Möglichkeiten der Radio-, Chemo- oder Hormontherapie voll ausgeschöpft, Progression der Metastasen unter Chemotherapie, Rezidivmetastasen z.B. nach Hemihepatektomie, Kontraindikation zur Operation, kein Vorliegen extrahepatischer Metastasen
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser, 1064 nm, 5-6 Watt, ca. 20 min; Monitoring per MRT
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Keine
Outcomes	MRT-Aufnahmen ca. 24 bis 48 Stunden nach der LITT, sowie anschließend in 3-monatigem Abstand
Follow up	mindestens 50 Monate
Drop Outs	Keine Angaben
Intention to treat Analyse	Keine Angaben
Statistische Auswertung	Deskriptiv, Kaplan-Meier-Methode, Die Überlebenszeit wird ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der mit LITT behandelten Metastasen berechnet
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	134 Metastasen in 106 Therapiesitzungen mit 281 Laserapplikationen behandelt; Lokale Tumorkontrolle (nicht näher ausgeführt) nach 3 Monaten 98,2%, in der 6-Monats-Kontrolle 97,1%; mittlere Überlebenszeit 36,3 Monate
Fazit der Verfasser	<i>„Die LITT erlaubt heute eine hohe lokale Tumorkontrollrate: mögliche Indikationen liegen bei Patienten mit primär hepatischer Metastasierung, bei denen trotz Chemo- und Hormontherapie residuelle Lebermetastasen nachgewiesen werden oder diese progredient sind.“ „Prospektive Studien müssen zeigen, ob bei Patienten mit residuellen Lebermetastasen nach durchgeführter Hormon- / Chemotherapie eine lokale Destruktion in einer verbesserten Überlebensrate resultieren kann.“</i>
Fazit des Auswerters	Die Studie eignet sich als Pilotstudie zur Planung einer kontrollierten Wirksamkeitsstudie, in der klinische Outcome-Parameter (Schmerz?) sowie Parameter zur Lebensqualität der Patienten Berücksichtigung finden sollten. Es wird nicht kommentiert, ob über die hier beschriebenen Patienten schon in anderen Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe von Vogl berichtet wurde.

Titel der Studie	Vogl. Thermische Ablation von Lebermetastasen. Aktueller Stand und Perspektiven. Radiologe 41(1), 49-55. 2001.
Studientyp nach Durchsicht	Fallserie (kumulativ schon in mehreren Vorveröffentlichungen berichtet)
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT bei Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	606 Patienten (Alter 28 bis 84 Jahre) mit 1651 Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren; Anzahl der Läsionen <=5 cm, Durchmesser der Metastasen <= 5 cm, kein extrahepatischer Organbefall, informed consent, 6-Jahreszeitraum
Intervention	LITT: Nd:YAG-Laser (1064 nm) sowie Halbleiterlaser (800-950 nm), Kontrolle mittels MRT
Vergleichsintervent.	Keine
Verblindung	Keine
Randomisation	Keine
Outcomes	MRT, Überlebenszeit
Follow up	bis zu ca. 72 Monaten (aus Abbildung geschätzt)
Drop Outs	Keine Angabe
Intention to treat Analyse	Entfällt
Statistische Auswertung	Deskriptiv, Kaplan-Meier-Kurve
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Primärtumoren: Kolorektale Karzinome (368 Pat.), Mammakarzinome (116 Pat.), hepatozelluläre Karzinome (26 Pat.), u.a. Tumoren Lokale Tumorkontrolle in der 3- bzw. 6-Monatskontrolle 98,3%; Rate klinisch nicht relevanter Komplikationen 3,5%, Rate klinisch relevanter Komplikationen 1,2%, mittlere Überlebenszeit des Gesamtkollektivs 40,9 Monate, keine statistisch signifikanten Unterschiede der Überlebensraten für das kolorektale Karzinom,
Fazit der Verfasser	Das derzeit am besten evaluierte Therapieverfahren von Lebermetastasen stellt die MR-gesteuerte LITT aufgrund des optimalen Therapiemonitorings und der optimierten Interventionsmöglichkeiten dar.
Fazit des Auswerterers	Weitere (Mehrfach-) Veröffentlichung durch den Autor. Es wird nicht erkennbar, dass über ein neues Patientenkollektiv berichtet wird, das in keiner Vorveröffentlichung enthalten war. Die Behandlung der in die Untersuchung eingegangenen unterschiedlichen Primärtumoren wird nach internationalen Standards seit Jahrzehnten in getrennten Studien untersucht und völlig unüblich. Die Ergebnisse dieser Fallserie sind als Pilotstudie zu werten, können die Evaluierung der potentiellen Wirksamkeit und Risiken der LITT in kontrollierten Studien jedoch keineswegs ersetzen.

Titel der Studie	Wacker FK, Reither K, Ritz JP, Roggan A, Germer CT, Wolf KJ. MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of hepatic metastasis combined with arterial blood flow reduction: technique and first clinical results in an open MR system. J Magn Reson Imaging 2001; 13:31-36
Studientyp nach Durchsicht:	Fallserie
Fragestellung/Indikation	Überprüfung der Anwendbarkeit und Sicherheit eines offenen, 0,2T MRT-Systems zur Metastasenlokalisierung unter gleicher intraarterieller Einbringung resorbierbarer Stärke zur passageren Lebergefäßblockierung.
Beschreibung des Untersuchungskollektives Ein-/Ausschlusskriterien	20 Patienten (6 Frauen, 14 Männer), 16 Patienten mit kolorektalem Ca, ein Ovarial-Ca und drei Mamma-Ca Patientinnen. Insgesamt 34 Metastasen mit einem durchschnittlichen Volumen von 21,6 cm ³ . Sicherung der Metastase durch MRT oder CT, Ausschlusskriterien: mehr als 5 Metastasen, Metastasendurchmesser > 4cm, keine extrahepatische Metastasierung, Inoperabilität oder Ablehnen einer Operation durch die Patienten. Schriftliche Einverständniserklärung.
Art der Behandlung (genaue Bezeichnung)	Bei den ersten 10 Patienten Legen eines Femoralkatheters zur späteren Einbringung der Stärkeinfusion in die Leberarterie unter angiographischer Kontrolle, MRT-gesteuerte (offenes 0,2T MRT) LITT mit gekühlten Lasersonden nach Applikation der Stärkelösung, Behandlungsdauer je nach Metastasengröße 20-28 Minuten. Kontrolle der Wärmeausdehnung unter MRT. Kontrollaufnahme mit Vollring-MRT nach 24-48 Stunden nach Behandlung. Die letzten 10 Patienten erhielten keine Verabreichung der Stärkeinfusion.
Vergleichsintervent.	Keine
Verblindung (z.B. Patient/-Anwender)	Keine Verblindung der Auswerter beschrieben
Randomisation	Keine
Outcomes Welche ? Art der Messung ?	Volumen der Lebermetastasen nach Behandlung, gemessen in einem geschlossenen 1,5T MRT System.
Follow-Up	24-48 Stunden nach LITT-Behandlung Kontrast-MRT, weitere Nachuntersuchung mit MRT nach 3 Monaten, die bei 18 der 20 Patienten bis zum Zeitpunkt der Publikation durchgeführt wurde. Die längste Nachbeobachtungszeit betrug 14 Monate.
Drop Outs	Keine beschrieben.
Intention to treat Analyse	Keine beschrieben
Statistische Auswertung:	Keine
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Alle 34 Metastasen der 20 Patienten konnten behandelt werden. Keine fatalen Komplikationen während der Behandlung, 16 Patienten berichteten über atemabhängige Schmerzen nach Behandlung, die symptomatisch behandelt werden konnten. Bei der Nachuntersuchung der behandelten Metastasen im Vollring-MRT fiel eine Unterschätzung der Läsionsgröße im offenen System auf, so dass ein Sicherheitsabstand im Gesunden eingehalten werden muss. Die Einbringung der Stärkelösung zur vorübergehenden Blockierung der Leberperfusion war nicht mit Komplikationen verbunden.
Fazit der Verfasser:	Die Autoren postulieren, dass, wenn die Wirksamkeit der LITT in kontrollierten, vergleichenden Studien etabliert wurde, die Durchführung unter offenen 0,2T eine probate Alternative zu CT-gesteuerten Punktionen unter späterer MRT-Kontrolle darstellen könnte.
Fazit des Auswerters:	Keine Aussagen zur Wirksamkeit (Lebensqualität und Überlebenszeit verlängernder Effekt) der Methode möglich, Durchführbarkeit und Patientensicherheit scheinen unter den angeführten Studienbedingungen gegeben zu sein.

9.2.3. Mammakarzinom

Titel der Studie	A. B. Akimov, V. E. Seregin, K. V. Rusanov, E. G. Tyurina, T. A. Glushko, V. P. Nevzorov, O. F. Nevzorova, and E. V. Akimova. Nd: YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer. <i>Lasers Surg.Med</i> 22 (5):257-267, 1998.
Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	LITT bei Mammakarzinom aller Stadien (FIGO I-IV), sowohl neoadjuvant vor Radikaloperation, als auch alternativ zur Radikaloperation und palliativ
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	Einschlusskriterium: primäres Mammakarzinom 35 Patientinnen, davon 28 mit neoadjuvanter LITT vor OP, 7 mit LITT statt OP 4 mit palliativer LITT
Intervention	Ultraschall-gesteuerte LITT nach Ultraschall-Platzierung der Sonde
Vergleichsintervent.	keine
Verblindung	keine
Randomisation	keine
Outcomes	s.u.
Follow up	1 Jahr – 3 Jahre
Drop Outs	nicht bekannt
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	rezidivfreie Intervalle (1-3 Jahre) bei neoadjuvanter LITT geschätzt anhand Kaplan-Meier-Statistik
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	geschätztes rezidivfreies 3-Jahres-Intervall nach LITT bei prämenopausalen Frauen: 27% d. Pat. bei postmenopausalen Frauen: 92% d. Pat.
Fazit der Verfasser	LITT von Bedeutung als neoadjuvante Therapie vor Radikaloperation bei postmenopausalen Frauen
Fazit des Auswerters	Wegen erheblicher formaler Mängel (keine Staging vor Therapie, keine Korrelation mit Resultat oder adjuvanter Therapie nach Primärtherapie, keine Differenzierung nach histologischen Subtypen/Rezeptorstatus, keine technische Verfahrenskontrolle (Thermometrie, Wattstärkendifferenzierung etc.), und Abweichen vom technischen Standard der übrigen LITT-Anwender sollte die Studie nicht berücksichtigt werden.

Titel der Studie	Dowlashi K et al, Stereotactically Guided Laser Therapy of Occult Breast Tumors, Arch Surg/Vol 135, Nov 2000, 1345-1352
Studientyp nach Durchsicht	„Work-in Progress Report“; experimentell, nicht randomisiert, Verlaufsbeobachtung ohne Kontrollgruppe
Fragestellung/ Indikation	Stereotaktische LITT klinisch okkulten Mammakarzinome mit anschließender (1 bis 8 Wochen später) brusterhaltender Operation
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	Klinisch okkulte, d.h. ausschließlich durch Mammographie-Screening entdeckte Mammakarzinome Insgesamt 36 Patientinnen ab 42 Jahre davon 34 mit invasiven Mamma-Ca, 2 mit Ca in situ
Intervention	stereotaktische Platzierung der Laser-Sonde (Diomed-Laser) Thermometrie mittels Thermosensor-Sonde in unmittelbarer Nachbarschaft zum Interventionsbezirk; vor und nach Eingriff dopplersonographische Kontrolle der Tumor-Vaskularisation; bei 10 Patientinnen vor und nach Eingriff PET; histologische Aufarbeitung des mit LITT behandelten Tumorbezirks bei allen 36 Patientinnen, spätestens 8 Wochen nach LITT
Vergleichsintervent.	keine
Verblindung	keine
Randomisation	keine
Outcomes	-
Follow up	bis 8 Wochen nach LITT
Drop Outs	-
Intent.to treat Analyse	-
Stat. Auswertung	-
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III (experimentelle Anwendung)
Ergebnisse	Eine vollständige, histologisch nachgewiesene Zerstörung des Tumors durch LITT konnte bei einer Tumorgöße unterhalb von 1,5cm erzielt werden.
Fazit der Verfasser	Durchschnittlich wurde eine 66% Nekrose der Tumormasse erzielt. Aus Sicht der Autoren ist die LITT geeignet zur Behandlung invasiver duktaler Karzinome nicht größer als 1,5 cm, die Entfernung zur Haut sollte mehr als 1 cm betragen. Uneignet zur LITT erscheinen invasive lobuläre Ca sowie multizentrische Carcinomata.
Fazit des Auswerters	Die noch nachzuweisende Wirksamkeit der LITT als geeignete Methode zur vollständigen Zerstörung kleiner duktaler Mammakarzinome (kleiner als 1,5cm) vorausgesetzt, könnte die LITT möglicherweise zukünftig alternativ zur chirurgischen Tumorektomie oder Lobektomie im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie (d.h. gefolgt von Radio- und Chemotherapie und hormoneller Ablation) eingesetzt werden. Es bleibt jedoch unklar, welchen Benefit die Patientin davon haben könnte, es sei denn – was bezweifelt werden muss, und worüber die Studie keine Auskunft gibt – bei einer LITT-Entfernung des Tumors könnte man im Gegensatz zu einer Tumorektomie auf eine Allgemeinanästhesie verzichten. Da bereits kleine Mammakarzinome eine Fernmetastasierung (insbesondere ossäre Metastasen) induziert haben können, und die Prognose für die Patientin weniger von der Art der Sanierung des Lokalbefundes, als von anderen Faktoren abhängt (Tumor-Staging, Grading, Rezeptorstatus, Lebensalter, genetische Belastung etc.), kann nicht erkannt werden, welche medizinische Notwendigkeit die Einführung der LITT zur Behandlung des Mammakarzinoms im Frühstadium (klinisch okkult) haben soll, da sich zwischenzeitlich die brusterhaltende Therapie durchgesetzt hat, und die im Rahmen der BET durchgeführten chirurgischen Tumorektomien oder Lobektomien, ggf. mit anschließendem Wiederaufbau, nicht mehr zu den erheblichen kosmetischen Defekten und psychischen Traumatisierungen führen, die früher durch die radikalen Mastektomien verursacht wurden.

Titel der Studie	Ismail MS et al, Laser-Induced Thermotherapy (LITT) for Retreatment of Locally Advanced recurrences of Breast Cancer, Lasers Med Sci 1999, 14:136-142
Studientyp nach Durchsicht	experimentelle Anwendung
Fragestellung/ Indikation	1. LITT als Palliativbehandlung von Brustwandrezidiven bei Zustand insbesondere nach Strahlentherapie bei Patientinnen, die für chirurgische Maßnahmen (TRAM-Flap oder Lattissimus dorsi-Flap) nicht mehr in Frage zu kommen scheinen 2. Monitoring bzw. Thermometrie mittels farbkodierter Duplexsonographie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	6 Pat. im Alter von 50 bis 84 Jahren mit Brustwand-Rezidiven bei Z.n. radikaler Mastektomie, Strahlentherapie, Chemotherapie und Hormontherapie insgesamt 11 Anwendungen bei 6 Pat.
Intervention	Nd:YAG-Laser Ultraschall-gesteuerte Platzierung der Laser-Sonde (qualitative) Thermometrie mittels farbcodierter Duplexsonographie Verlaufskontrollen mit farbkodierter Duplexsonographie Lokalanästhesie bei Tumorgröße unter 1cm, sonst Allgemeinanästhesie
Vergleichsintervention	keine
Verblindung	-
Randomisation	-
Outcomes	-
Follow up	bis zu 3 Jahre, jedoch uneinheitlich 2 Pat. mit solitären Brustwand-Rezidiv 6 Monate nach LITT noch rezidivfrei
Drop Outs	-
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	-
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc bis III
Ergebnisse	Sofern die Haut noch nicht infiltriert ist, kann durch die LITT eine Ulceration vermieden werden. Die vollständige Wundheilung der Tumornekrosezone ist bei Hinterlassen einer kleinen Hauteindellung als Zeichen der subkutanen Narbe nach spätestens 8 Wochen abgeschlossen. Bei 2 Patientinnen (von insgesamt 6) wurde eine verzögerte Wundheilung (bis zu 12 Wochen) beobachtet, was auf eine beginnende Hautinfiltration bzw. zu dichte Nachbarschaft der behandelten Bezirke zurückgeführt wurde. Auf Analgetika kann nach dem Eingriff nicht verzichtet werden, auch nicht bei den Patientinnen, bei denen die LITT in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde.
Fazit der Verfasser	LITT als Methode der Palliativbehandlung von Brustwandrezidiven, insbesondere solitären, insbesondere auch bei nachbestrahlten Patientinnen geeignet. Die farbkodierte Duplexsonographie wird als geeignete Methode der on line-Überwachung der Temperaturentwicklung im Gewebe sowie zur Verlaufskontrolle bezeichnet
Fazit des Auswerters	Da die chirurgische Sanierung von Lokalrezidiven der Brustwand bei Z.n. Strahlentherapie wegen zu befürchtender Wundheilungsstörungen problematisch sein kann, ist der Ansatz der Autoren, hier nach einer alternativen Methode zu suchen, grundsätzlich begrüßenswert. Allerdings erscheinen die Ergebnisse der LITT in diesem Zusammenhang –auch wenn die Fallzahl sehr klein ist – wenig ermutigend: ein Drittel der Patientinnen erlitt ebenfalls längerdauernde Wundheilungsstörungen, und die Prozedur – obwohl minimal invasiv - bzw. die Abheilungsphase der Tumornekrose erwies sich keineswegs als schmerzfrei.

	<p>Aus der Studie geht nicht hervor, warum die Patientinnen, für die eine LITT als Palliativbehandlung möglicherweise in Frage käme (Pat. mit solitärem kleinem Brustwandrezidiv ohne Hautinfiltration), nicht doch noch operabel sein sollten (die genannten Schwenklappenplastiken sind hierfür nicht erforderlich). Studien mit größeren Fallzahlen sowie im Vergleich zur chirurgischen Entfernung oder erneuten Bestrahlung eines solitären Brustwandrezidivs werden unter Beweis stellen müssen, ob von der LITT diesbezüglich keine Verschlechterung der Gesamtprognose der Patientin befürchtet werden muss bzw. tatsächlich eine Verbesserung der Lebensqualität (die aber am wenigsten durch ein kleines solitäres Brustwandrezidiv beeinträchtigt wird) erhofft werden kann. Die medizinische Notwendigkeit, für diese Indikation die LITT einzuführen, muss derzeit noch mit Fra-gezeichen versehen werden.</p> <p>Für disseminierte, großflächige Brustwandrezidive oder Befunde mit be-ginnender Hautinfiltration scheint die LITT wegen der zu befürchtenden Wundheilungsstörungen nicht in Frage zu kommen.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Titel der Studie	A. Masters and S. G. Bown. Interstitial laser hyperthermia. <i>Semin. Surg. Oncol.</i> 8 (4):242-249, 1992.
Studientyp nach Durchsicht	Experimentelle Studie/Grundlagenforschung zur LITT
Fragestellung/ Indikation	Bedeutung der LITT im Zusammenhang mit brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	5 Pat. Mit tastbarem Mammakarzinom, brusterhaltende Therapie vorgesehen
Intervention	Ultraschall-gesteuerte Platzierung der Sonde, Ultraschall-Überwachung der Thermoentwicklung (Nd: YAG-Laser)
Vergleichsintervent.	-
Verblindung	-
Randomisation	-
Outcomes	-
Follow up	-
Drop Outs	-
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	-
Vorschlag zur Evidenzbewertung	experimentelle Studie
Ergebnisse	Tumornekrose von 5 bis 23 mm, 1 Tumor mit 20mm Ausdehnung völlig nekrotisiert durch LITT Sämtliche mit LITT behandelte Bezirke vollständig histopathologisch aufgearbeitet
Fazit der Verfasser	Zukünftige Rolle der LITT möglicherweise als neoadjuvantes Verfahren vor brusterhaltender OP
Fazit des Auswerters	Begrüßenswerte experimentelle Studie, jedoch sehr kleines Kollektiv. Studienmängel: Einschlusskriterien sehr weit gefasst (tastbare Mammatumore), oder aber nicht ausreichend dargestellt.

9.2.4. Kopf- Halstumoren

Titel der Studie	U. Bockmuhl, D. Knobber, T. Vogl, and M. Mack. Einsatz der MR-gesteuerten laserinduzierten Thermotherapie (LITT) bei Plattenepithelkarzinomrezidiven im Hals-Kopf-Bereich. <i>Laryngorhinootologie</i> 75 (10):597-601, 1996.
Studientyp nach Durchsicht	Kasuistiken
Fragestellung/ Indikation	LITT zur Palliativbehandlung
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	5 Pat. mit inoperablen Rezidiven nach Primärtherapie 1 Pat. mit primär inoperablem fortgeschrittenen Larynxkarzinom
Intervention	On line-MR-gesteuerte LITT (Nd: YAG-Laser), Lokalanästhesie
Vergleichsintervent.	keine
Verblindung	keine
Randomisation	keine
Outcomes	Verringerung des Tumolvolumens um 55% Schmerzreduktion und Rückbildung der Dysphagie in 2/3 der Fälle
Follow up	-
Drop Outs	2 von 6 Pat. im Verlauf der Behandlung verstorben
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	keine
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Ergebnisse	s. outcomes
Fazit der Verfasser	LITT sollte in das Gesamtkonzept der Behandlung von Rezidivtumoren im Kopf-Hals-Bereich einbezogen werden.
Fazit des Auswerters	LITT wegen der raschen Verbesserung der Lebensqualität (Schmerzreduktion etc.) begrüßenswert als Palliativbehandlung, wenn Prognose hierdurch nicht schlechter als bei anderen Methoden.

Titel der Studie	G. K. Eyrich, E. Bruder, P. Hilfiker, B. Dubno, H. H. Quick, M. A. Patak, K. W. Gratz, and H. F. Sailer. Temperature mapping of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) in lymphangiomomas of the head and neck. <i>Lasers Surg.Med</i> 26 (5):467-476, 2000.
Studientyp nach Durchsicht	Kasuistik
Fragestellung/ Indikation	Keine onkologische Fragestellung, LITT zur Behandlung benigner kongenitaler Lymphangiome von Zunge und/oder Hals
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	4 Pat.
Intervention	MR-gesteuerte LITT (Nd:YAG-Laser)
Vergleichsintervent.	-
Verblindung	-
Randomisation	-
Outcomes	-
Follow up	bis 6 Monate
Drop Outs	-
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	-
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Ergebnisse	Gute klinische Ergebnisse (Verringerung der Schluckbeschwerden etc.), minimal invasiv und nebenwirkungsarm, bei 3 Pat. War 6 Monate nach LITT eine partielle operative Tumorresektion möglich, aber Rezidivrisiko (d.h. erneutes Anwachsen des Lymphangioms) bleibt.
Fazit der Verfasser	s. Ergebnisse
Fazit des Auswerters	Keine onkologische Fragestellung, Studien deshalb im strengen Sinne nicht zu berücksichtigen

Titel der Studie	J. Feyh, R. Gutmann, A. Leunig, L. Jager, M. Reiser, R. E. Saxton, D. J. Castro, and E. Kastenbauer. MRI-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) of head and neck tumors: progress with a new method. <i>J Clin Laser Med Surg.</i> 14 (6):361-366, 1996.
Studientyp nach Durchsicht	Kasuistik, Studienmängel, eher Expertenmeinung
Fragestellung/ Indikation	Palliativbehandlung von fortgeschrittenen Karzinomen nach Primärtherapie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	5 Pat. Mit inoperablen T4-Rezidiven (?)
Intervention	on line-MR-gesteuerte LITT
Vergleichsintervent.	keine
Verblindung	keine
Randomisation	-
Outcomes	-
Follow up	bis 2 Jahre
Drop Outs	-
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	-
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III (Studienmängel)
Ergebnisse	Tumorreduktion bis zu 90% bei geringem Blutungsrisiko, deutlich und rasche Verbesserung der Lebensqualität (Schmerzreduktion etc.)
Fazit der Verfasser	Palliativbehandlung mittels LITT der chirurgischen Palliativbehandlung überlegen, da weniger komplikationsträchtig
Fazit des Auswerters	Methodische Mängel: fragwürdiges Staging (T4-Rezidive?), die 5 Fälle wurden nicht in analoger Weise miteinander verglichen. Eher Expertenmeinung

Titel der Studie	L. Jager, G. U. Muller-Lisse, R. Gutmann, J. Feyh, M. Thoma, and M. Reiser. Erste Ergebniss der MRT-gesteuerten laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie von Kopf- und Halstumoren. <i>Radiologe</i> 36 (3):236-244, 1996.
Studientyp nach Durchsicht	Kasuistik
Fragestellung/ Indikation	Palliativbehandlung inoperabler Kopf-Hals-Tumoren
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	5 pat. Im Alter von 55 bis 88 Jahren, inoperable T4NXMX-Tumoren
Intervention	On-line-MRT-gesteuerte LITT, MRT-Positionierung der Sonde
Vergleichsintervent.	Keine
Verblindung	-
Randomisation	-
Outcomes	-
Follow up	bis zu 4 Monate
Drop Outs	1 Pat. erscheint nicht mehr zu den Kontrolluntersuchungen
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	-
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Ergebnisse	Validierung der Temperatursensitivität, it 2D_Flash-Sequenz, MRT-Positionierung gegenüber CT-Positionierung der Sonde vorteilhafter, nebenwirkungsarm, erhebliche Verringerung des Blutungsrisikos, nachweisbare Tumornekrose, deutliche Verbesserung der Lebensqualität
Fazit der Verfasser	s.o.
Fazit des Auswerters	Studienmängel: zu kleines Kollektiv, kein systematisches follow up. Dennoch begrüßenswerte Methode der Palliativbehandlung (bei noch nachzuweisender gleicher oder gar besserer, aber keinesfalls schlechterer Prognose), da minimal invasives Verfahren mit rascher Verbesserung der Lebensqualität

Titel der Studie	M. Mack, T. J. Vogl, J. Eichler, P. Muller, R. Straub, A. Roggan, and R. Felix. Laser-induced thermoablation of tumours of the head and neck under MR tomographic control. <i>Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies</i> 7 (6):573-579, 1998.
Studientyp nach Durchsicht	keine eigenständige Studien, sondern Aufstockung einer älteren Studie
Fragestellung/ Indikation	Validierung der Thermometrie Validierung des MRT-Follow-up
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	15 pat. Mit Kopf-Hals-Tumor-Rezidiven, davon 1 Patient mit pleomorphem Adenom insgesamt 25 Laserapplikationen bei 18 Tumoren (welche? Histologische Typen? Tumorstadien?)
Intervention	CT-gesteuerte Positionierung der Sonde, on line MRT-Monitoring LITT, TurboFlash/2D-Flash-Thermometrie
Vergleichsintervent.	-
Verblindung	-
Randomisation	-
Outcomes	1 Pat. (pleomorphes Adenom) noch 4 Jahre nach LITT rezidivfrei
Follow up	Bis 4 Jahre (Pat. Mit pleomorphem Adenom), sonst?
Drop Outs	Bei 1 von 15 Pat. Therapieabbruch wg. Unverträglichkeit (Schmerzen).
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	-
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc-III (Eher Kasuistik/Expertenmeinung bezüglich der klinischen Resultate, Validierung der Thermometrie)
Ergebnisse	MR-gesteuerte LITT geeignet bis max. 4 cm Tumordurchmesser, MRT geeignet zur optimalen Verlaufskontrolle, ausgezeichnete Thermometrie mittels 2D-Flash/Turbo-Flash-Sequenz, deutliche Verbesserung der Lebensqualität (Schmerzreduktion etc.) bei 11 von 15 Pat., LITT als Methode der Palliativbehandlung von Kopf-Hals-Tumorrezidiven geeignet
Fazit der Verfasser	s.o.
Fazit des Auswerters	Keine eigenständige Studie, sondern Aufstockung einer älteren Studie. Eher Kasuistik, ansonsten große Studienmängel (mit Ausnahme der Validierung der Thermoablation). Da LITT minimal-invasives Verfahren, nebenwirkungsarm und wenig komplikationsträchtig, sowie aufgrund der deutlichen Verbesserung der Lebensqualität bei ca. 75% der Pat. LITT als Methode der Palliativbehandlung begrüßenswert, wenn dadurch keine Verschlechterung der Gesamtprognose gegenüber anderen Methoden zu erwarten ist.

Titel der Studie	T. J. Vogl, M. G. Mack, P. Muller, C. Philipp, M. Juergens, D. Knobber, A. Roggan, P. Wust, V. Jahnke, and R. Felix. MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie bei Tumoren in der Kopf-Hals-Region: Erste klinische Ergebnisse. <i>Rofo Fortschr. Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr.</i> 163 (6):505-514, 1995.
Studientyp nach Durchsicht	Aufstockung einer älteren Studie um 2 Patienten
Fragestellung/ Indikation	Behandlung von frühen Rezidiven im Kopf-Hals-Bereich (1-11 Monat nach Primärtumor) nach Primärtherapie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	7 Pat. mit Frührezidiven 1 Pat. mit Primärtumor
Intervention	CT-Platzierung der LITT-Sonde MR-Steuerung der LITT, 2d Flash/Turbo-Flash
Vergleichsintervent.	keine
Verblindung	keine
Randomisation	keine
Outcomes	-
Follow up	2 Tage – 1 Woche – 4 Wochen (!)
Drop Outs	-
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	-
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc (keine eigenständige Studie, Aufstockung der Studie: „VOGL, Recurrent Nasopharyngeal Tumors: Preliminary Clinical Results with Interventional MR-Imaging-controlled LITT“)
Ergebnisse	s. dort
Fazit der Verfasser	s. dort
Fazit des Auswerters	s. dort

Titel der Studie	T. J. Vogl, M. G. Mack, P. Muller, C. Phillip, H. Bottcher, A. Roggan, M. Juergens, M. Deimling, D. Knobber, P. Wust, and . Recurrent nasopharyngeal tumors: preliminary clinical results with interventional MR imaging--controlled laser-induced thermotherapy. <i>Radiology</i> 196 (3):725-733, 1995.
Studientyp nach Durchsicht	Vorher-/Nacher-Studie
Fragestellung/ Indikation	LITT-Behandlung von frühen Rezidivtumoren (1-11 Monate) nach Primärtherapie im Kopf-Hals-Bereich, einschließlich in vivo-Überprüfung der MR-Thermotherapie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	6 Pat. mit Frührezidiv, Tumorstadium größer/gleich T2, sowohl nodalpositiv- als auch nodalnegativ, verschiedene histologische Subtypen
Intervention	on line MR-monitoring LITT nach CT-gesteuerter Platzierung der Sonde, keine Vollnarkose
Vergleichsintervent.	keine
Verblindung	keine
Randomisation	keine
Outcomes	s.u.
Follow up	bis 3 Monate (MRT-Verlaufskontrolle)
Drop Outs	1 Pat. 1 Monat nach LITT verstorben
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	keine
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Bei pleomorphen Adenomen (maligne? Oder borderline?) 100% Tumornekrose durch LITT, sonst wg. Limitierender Faktoren (z.B. Nähe zu vulnerablen Strukturen wie Nerven und Gefäße) zu durchschnittlich 50% Tumornekrose erzielt (4-28 cm ²). Gute Steuerbarkeit der Hitzeentwicklung durch MR-Thermometrie. Nebenwirkungsarm, kurze Rekonvalenszenzeit. Rasche Verbesserung der Lebensqualität (Schmerzreduktion, Reduzierung von Heiserkeit und Schluckbeschwerden, Freiwerden der Eustachischen Tube bei 2/3 aller Pat.). Psychologisch vorteilhaft, da Verstümmelung im Gesichtsbereich reduzierbar.
Fazit der Verfasser	Begrüßenswerte Methode der Palliativbehandlung von Rezidivtumoren im Kopf-Hals-Bereich.
Fazit des Auswerters	Methodische Mängel: zu kurzes Follow-up, zu kleines Kollektiv, Mischung nodalpositiver und nodalnegativer Fälle. Verbesserung der Lebensqualität offensichtlich sehr rasch (Schmerzreduktion noch am Tage der Behandlung), begrüßenswerte Alternative der Palliativbehandlung, wenn Gesamt-Prognose für den mit LITT behandelten Pat. Nicht schlechter sein sollte als im Vergleich zu anderen Methoden.

9.2.5. Hirntumoren

Titel der Studie	Kahn, Bettag et al., 1996: Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie von zerebralen Tumoren unter kernspintomographischer Kontrolle Radiologie 36 (9): 713-721
Studientyp nach Durchsicht	Pilotstudie bei Patienten zum Nachweis von Praktikabilität, Sicherheit und Effektivität
Fragestellung/ Indikation	Effekte der LITT in der Behandlung zerebraler Tumoren
Beschreibung des Untersuchungskollektivs (Ein-/ Ausschlusskriterien)	16 Patienten (4 f, 12 m; Alter 24-78, mittel: 48 Jahre), Tumoren supratentoriell lokalisiert, Durchmesser 18-35 mm. Ausschluss: > 35 mmm (bestimmt mit MRT), Einblutungen. Diagnose auf Grund stereotakt. Biopsie
Intervention	LITT: Nd-YAG-Laser (1064 nm) + ITT-Lichtleiter. Vorbehandlung/-untersuchung mittels MR und CT. Laserleistung: 15 Pat. wurden mit 4 Watt, 1 Pat. mit 5 Watt, Bestrahlungsdauer: 10-20min. Verbaler Kontakt zu Patienten und visuelle Kontrolle
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	-
Randomisation	-
Outcomes	MRI-Aufnahmen
Follow up	MR Verlaufsuntersuchungen (n= 77) 24 h und 4-6 Tage nach LITT, MR-Kontrollen 8-18 Tage, 19-31 Tage und 2 Monate nach LITT, Verlaufsuntersuchungen nach 3 – 6 Monaten
Drop Outs	keine
Intention to treat Analyse	Nachweis von Praktikabilität, Sicherheit und Effektivität
Statistische Auswertung	Vergleich der Läsionsgrößen während und nach LITT
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Bei 4 Patients Zunahme der Läsionsgröße um 4-9 % innerhalb von 4-6 Tagen. 14 Pat. zeigten leichte bis deutliche Zunahme des perifokalen Ödems 2 Patienten zeigten neurologische Verschlechterung
Fazit der Verfasser	YAG-Lasrer für interstitielle Applik. gut geeignet. Einsatz eines bildgebenden Verfahrens zur Prozesskontrolle erforderlich. Patienten mit niedriggradigen Astrozytomen haben größten Benefit. klinischer Stellenwert kann z.Z. noch nicht bestimmt werden. Bedeutung der MRT zur Prozessüberwachung gezeigt.
Fazit des Auswerters	kritische Selbsteinschätzung der Verfasser, pos. Bewertung hinsichtlich der Prozesskontrolle

Titel der Studie	Reimer P, Bremer Ch, Horch CH et al: MR-Monitored LIT as a Palliative Concept in Patients with High Grade Gliomas: Preliminary Clinical Experience. JMIR 1998; 8: 241-244
Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Nachweis der LITT als Palliativ-Behandlungskonzept bei Patienten mit schweren Hirntumoren im Anschluss der Standard-Behandlung der Radiotherapie.
Beschreibung des Untersuchungskollektivs (Ein-/ Ausschlusskriterien)	4 Pat. (2 f, 2 m) mit Grad III/IV Gliomas in der Nähe von motorischem oder Sprachzentrum. Alter: 55 Jahre
Intervention	minimal invasiv bei Palliativ-Patienten
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	-
Randomisation	-
Outcomes	MRI-Aufnahmen auch zur Lokalisation der LITT
Follow up	nach 6 Wochen und nach 3 Monate nach LITT-Behandlung zeigten sich die Bereiche "nekrotisch"- Bildgebendes Verfahren: MRI.
Drop Outs	keine
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	Deskriptive Darstellung
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Bei 1 Pat. kann die Läsion total beseitigt werden und auch 6 Monate nach LITT nicht nachweisbar. Bei Pat 2 und 3 bleibt die TumorgroÙe konstant über 4 Monate. Pat. 4 hat nach 3 Monaten eine Einblutung (hemorrhage), die von den Verfassern als nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit LITT-Behandlung bewertet wird.
Fazit der Verfasser	keine Schmerzen bei Behandlung, für Palliativmed. gut geeignet. Ergebnisse müssen in klinischer Studie geprüft werden und sind mit anderen minimal invasiv. Methoden zu vergleichen.
Fazit des Auswerters	ausführliche qualitativ-deskriptive Darstellung, Abbildung der MRI unmittelbar vor und nach LITT. Autoren weisen selbst auf Notwendigkeit größerer klinischer Studien hin.

Titel der Studie	Schwabe B; Kahn Th; Harth Th; Ulrich F; Schwarzmaier HJ: Laser-Induced Thermal Lesions in the Human Brain: Short- and Long-Term Appearance on MRI. J Computer Assisted tomography 1997; 21 (5): 818-825
Studientyp nach Durchsicht	Folgestudie einer Pilotstudie (Phase I) von 1991
Fragestellung/ Indikation	Langzeit-Beobachtung von mit LITT behandelten Gehirntumoren mit MRI. Follow-Up von bis zu 4 Jahren nach LITT.
Beschreibung des Untersuchungskollektivs (Ein-/ Ausschlusskriterien)	18 Pat. mit Hirntumoren und vorangegangener LITT.
Intervention	minimal invasiv bei Palliativ-Patienten: LITT: Nd-YAG-Laser (1064 nm) + ITT-Lichtleiter. Vorbehandlung/-untersuchung mittels MR und CT. Laserleistung: 3,9 - 5 Watt, Bestrahlungsdauer: 10-20min.
Vergleichsintervention	Keine
Verblindung	-
Randomisation	-
Outcomes	MRI-Aufnahmen
Follow up	5-1434 Tage nach LITT, pro Patient 2-15 Follow-up-Untersuchungen (graph. Darstellung für jeden einzelnen Pat.)
Drop Outs	3 Pat. wurden von der Auswertung ausgeschlossen (mit Begründung).
Intention to treat Analyse	-
Statistische Auswertung	Deskriptive Darstellung
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Bei allen Pat. zeigen die Läsionen 5 konzentrische Zonen mit interpret. Signalen. Einheitliche Entwicklung der Läsionen über Beobachtungszeitraum, Ausnahme: 2 Fälle mit Varianten. Anfängliche Läsionsgröße: 171 – 581 mm
Fazit der Verfasser	Die MR –follow up zeigen, dass eine anschließende LITT-Behandlung die Läsionen nach einer anfänglichen Expansion sehr stark zusammenschrumpfen lässt ohne weitere pseudocystische Effekte.
Fazit des Auswerters	Tabellarisch aufgeführte Charakterisierung jedes einzelnen Pat. Verfasser weisen auf Notwendigkeit einer kontroll. randomisierten Studie hin.

9.3. Fragenkatalog

26.03.2001

Fragenkatalog zur laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT)

Bitte benennen Sie zu jeder Antwort Ihre Quellen (z.B. Studien, Ergebnisse von Konsensuskonferenzen)

Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Auf welchem Wirkungs-Prinzip beruht die Methode?
2. Welche Wirkung(en) der Methode sind beim Menschen gesichert; wie und womit können die gesicherten Wirkungen gemessen werden?
3. Bei welchen Indikationen ist die Wirksamkeit der Methode durch kontrollierte Studien nachgewiesen?
4. Wie ist der Spontanverlauf bei diesen Erkrankungen (Indikationen)?
5. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o. g. Erkrankungen?
6. Welche dieser Ziele sind - ggf. teilweise - mit dieser Methode zu erreichen?
7. Ist die Methode alternativ oder additiv anzuwenden?
8. Wie ist der Nutzen der Methode im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf?
9. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
10. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Methode verbunden?

Ergänzende Fragen zur Anwendung:

11. Welches Therapieschema muß eingehalten werden und durch wen ist dieses standardisiert?
12. Gibt es verschiedene gleichwertige Verfahren und welche ist als optimal anzusehen?
13. Welche apparativen Anforderungen sind einzuhalten, durch wen sind die Standards festgelegt?
(Bitte beschreiben Sie detailliert die zur Anwendung kommenden Geräte und den Ablauf der Behandlung)
14. Kann die Behandlung nur unter gleichzeitigem Einsatz bildgebender Verfahren erfolgen? Welche Untersuchungen sind vor und nach der Behandlung erforderlich? Ist die Notwendigkeit aufwendiger Verfahren (z.B. MRT) im Vergleich z.B. zur Sonografie wissenschaftlich belegt worden?
15. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit:

16. In wieweit sind die genannten Erkrankungen (Indikationen) unter Berücksichtigung der derzeitigen Kenntnisse zur Prognose und zur Therapie behandlungsbedürftig?
17. Welche Methoden stehen zur Behandlung dieser Erkrankungen grundsätzlich zur Verfügung?
18. Welche Vorteile liegen angesichts der Behandlungsalternativen in dieser Methode?

Kosten

19. Wie ist die Inzidenz der als behandlungsbedürftig genannten Erkrankungen in Deutschland?
20. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der Methode? (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)
21. Wie sind die Kosten dieser Methode im Vergleich zu etablierten Methoden?
22. Welche Kosten könnten durch den alternativen Einsatz der genannten Therapie vermieden werden?

9.4. Pressemitteilung zur durch das BMBF geförderten Studie



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

bmb+f

Aktuell

167/2000
02.11.2000

Schonende Tumorbehandlung mit Laser

BMBF fördert bundesweite Studie zur Zerstörung von Lebermetastasen durch Laserbehandlung mit 1 Million Mark

Mit rund einer Million Mark fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit März dieses Jahres eine Studie über die potenziell nachhaltige Zerstörung von Metastasen durch Laserstrahlen in der Leber, die sich in Folge von Dickdarmkrebs dort angesiedelt haben. Ziel der Studie ist es, herauszufinden, ob die ebenfalls vom BMBF geförderte sogenannte **Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)** genauso wirksam ist wie die herkömmliche chirurgische Entfernung der Metastasen. Bei einem positiven Ergebnis könnte den betroffenen Kranken in einigen Jahren ein schonenderes Therapieverfahren für die Behandlung zur Verfügung stehen.

Die Studie wird vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Frankfurt gemeinsam mit der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin sowie dem Zentrum zur Methodischen Betreuung von Therapiestudien (ZMBT) in Heidelberg durchgeführt. Weitere Kliniken in Berlin und Krefeld sind derzeit beteiligt.

Das Verfahren ist für die Patientinnen und Patienten schonend, weil es nur einen relativ geringfügigen Eingriff erfordert. Der Laserstrahl führt zur gezielten Zerstörung des Tumorgewebes, ohne dass umliegendes gesundes Gewebe beschädigt wird. Das vom Frankfurter Institut weiterentwickelte LITT-Verfahren wurde dort bereits an einer großen Patientengruppe mit unterschiedlichen

Pressereferat:
Hannoversche Straße 28 – 30
10115 Berlin
Telefon: (01888) 57 – 50 50

Telefax: (01888) 57 – 5551
E-Mail: Presse@bmbf.bund.de
Internet: <http://www.bmbf.de>

Krebserkrankungen angewendet und konnte dabei seine gute Wirksamkeit bei weniger Komplikationen zeigen. Die an Dickdarmkrebs erkrankten Patienten stellten dabei die größte Gruppe dar, an der die neue Technik zur Behandlung von Lebermetastasen zum Einsatz kam.

Im Verlauf der nach strengen internationalen Standards konzipierten Untersuchung sollen insgesamt 400 Patienten mit Lebermetastasen vergleichend entweder mit der LITT oder konventionell behandelt werden. Es soll dabei geprüft werden, ob die neue Technik hinsichtlich der Heilungschancen für die Patienten mit der chirurgischen Methode vergleichbar oder ihr sogar überlegen ist. Falls dies der Fall sein sollte, könnte das auch zu einer Kostensenkung führen, da wegen der geringeren Belastung der Patienten die Durchführung der LITT ambulant möglich wäre.

Jährlich erkranken etwa 40.000 bis 50.000 Menschen in Deutschland an Dickdarmkrebs, dem so genannten „kolorektalen Karzinom“. Die meisten dieser Tumore werden erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Bei etwa 25 % der Patienten mit Dickdarmkrebs finden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen in der Leber. Bis zu 60 % der Betroffenen entwickeln trotz einer operativen Entfernung des primären Tumors im Darm im weiteren Verlauf der Erkrankung Metastasen in der Leber, und ein Viertel der Patienten mit Dickdarmkrebs sterben an dieser Lebermetastasierung. Die chirurgische Entfernung der Lebermetastasen stellt zur Zeit das einzige etablierte Verfahren zur potenziellen Heilung der Patienten dar.

Weitergehende Informationen können unter folgender Adresse bezogen werden:

DLR
Projekträger des BMBF
Gesundheitsforschung
Südstr. 125
53175 Bonn
Tel.: (02 28) 38 21- 2 49 / Fax: (02 28) 38 21- 2 57

9.5. Anhang Studienniveau

"Randomised studies are needed to evaluate this method clinically and determine survival time and quality of life"

(Russ, D., Orth, K., and Steiner, R. The potential of laser-induced interstitial thermotherapy to treat liver metastases. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 7(6), 519-525. 1998.)

„These methods may enable a temporary relief of symptoms, but no significant impact on survival time, and no true long term benefit has been proven. Prospective randomized trials against combined treatment as well as untreated patients are required for a more meaningful judgement and improved effectiveness“

(Scheele, J., Stangl, R., and Altendorf, Hofmann A. Chirurgische Eingriffe bei Lebermetastasen. *Langenbecks Arch.Chir Suppl II Verh.Dtsch.Ges.Chir* , 217-225. 1990.)

„Controlled, randomized studies are now needed to evaluate the method in comparison with other palliative treatment modalities“

(Schroder, T., Castren-Persons, M., Lehtinen, A., and Taavitsainen, M. Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. *Ann Chir Gynaecol.* 83(4), 286-290. 1994.)

Schlussfolgerung: *"Further studies are necessary to directly compare laser and microwave therapy for different clinical indications"*

(Vogl, T. J., Mack, M. G., Muller, P., Straub, R., Eichler, K., and Felix, R. Laser-induced and microwave thermotherapy of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 59 Suppl 2, 86-88. 1998.)

„Die chirurgische Resektion stellt derzeit das einzige kurative Verfahren in der Behandlung maligner Lebertumore dar. Unter Berücksichtigung prognoserelevanter Faktoren kommen jedoch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beispielsweise nur maximal 30% der Patienten mit Lebermetastasen eines colorectalen Carcinoms für eine chirurgische Resektion in Frage. Mit allen anderen Therapieoptionen konnte bisher keine überzeugende Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden.“

Albrecht, D., Germer, C., Isbert, C., and Buhr, H. J. Die laserinduzierte Thermotherapie zur palliativen Behandlung maligner Lebertumoren: Ergebnisse einer klinischen Studie. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 113, 136-138. 1996.

„Die chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen stellt derzeit das einzige Therapieverfahren mit potentiell kurativer Zielsetzung dar. Nach Scheele beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 39,3%.

Albrecht, D., Germer, C. T., Roggan, A., Isbert, C., Ritz, J. P., and Buhr, H. J. Die Optimierung der Laserinduzierten Thermotherapie zur Behandlung von Lebermetastasen colorectaler Carcinome, eine interdisziplinäre Aufgabe - Eine klinische Studie. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 115, 1438-1440. 1998.

„Eine Wertung der Methode in Bezug auf einen prognostischen Gewinn für die behandelten Patienten ist aufgrund des inhomogenen und kleinen Patientenkollektives bei der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht möglich.“

Albrecht, D., Germer, C., Isbert, C., and Buhr, H. J. Die laserinduzierte Thermotherapie zur palliativen Behandlung maligner Lebertumoren: Ergebnisse einer klinischen Studie. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 113, 136-138. 1996.

„Waiting for further validation about the encouraging data obtained with the other interstitial methods and in particular with radiofrequency (RF) and laser interstitial photocoagulation (FLI), PEI is a valid alternative to surgery for selected HCC patients and is a good palliation in cases with not resectable liver metastases which are anyway suitable for locoregional treatments“

(Torzilli, G., Livraghi, T., and Olivari, N. [Interstitial percutaneous therapies in primary and secondary liver tumors] *Terapie percutanee interstiziali dei tumori primitivi e secondari del fegato.* *Ann.Ital.Chir* 70(2), 185-194. 1999.)

9.6. Folien zum Assessment



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren

Ein gemeinsames Assessment der
Bundesärztekammer und der
Kassenärztlichen Bundesvereinigung
17./18. Januar 2002

H24_Hyperthermie\Material_LITT\LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Worum geht es ?

- Verfahren zur lokalen Tumordestruktion
- Koagulation mittels Laser
- 1983 erstmals beschrieben
- Anwendung an wenigen Uni-Kliniken
- Aggressive Bewerbung
- Unklarer Stellenwert des Verfahrens

H24_Hyperthermie\Material_LITT\LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Lokale Verfahren bei Malignomen

- Standards: Operative Verfahren, Strahlentherapie, Chemotherapie
- Perkutane, lokal destruierende Verfahren:
 - Alkoholinjektion
 - Kälteapplikation
 - Mikrowellenapplikation
 - Radiowellen
 - LITT
 -

H24_Hyperthermie\Material LITT\LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Fragestellungen

- Indikationen ?
- Nutzen und Risiken belegt ?
- Verfahren standardisiert ?
- Alternativen ?
- Empfehlung zur Anwendung ?
- Besondere Anwendungsbedingungen ?

H24_Hyperthermie\Material LITT\LITT-Vortrag.ppt





BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Methodik der Bewertung

- Gemeinsame Arbeitsgruppe BÄK / KBV
- Systematische Literaturrecherche
- Stellungnahmen eingeholt
- Evidenzbasierte Auswertung
- Schriftliche Dokumentation
- Peer Review
- Veröffentlichung

H24_Hyperthermie\Material LITT\LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Prozeduraler Ablauf der LITT

- Perkutaner Zugang zum Tumor
- Koagulation mit Lasersonden
- Kontrolle durch MRT, CT, Sonografie
- 6 bis 24-stündige Nachbeobachtung
- Therapiekontrolle nach 24 bis 48 Stunden

H24_Hyperthermie\Material LITT\LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

In Erprobung bei

- Primären Lebertumoren / Lebermetastasen
- Mammakarzinom
- Kopf-Hals-Tumoren
- Hirntumoren
- Weitere Tumoren: u.a. Auge, Gallenblase, Knochen, Pankreas, Magen-Darm-Trakt, Niere, Urogenitaltrakt

H24_Hyperthermie/Material LITT/LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Lebertumor / Lebermetastasen

- Kurative Option grundsätzlich nur bei Lebermetastasen eines Kolorektal-CA
- Zur LITT bisher ausschließlich unkontrollierte Fallserien
- Benefit der LITT für Patienten unklar
- BMBF-Studie zur kurativen Therapie von Lebermetastasen mit LITT bis 2007

H24_Hyperthermie/Material LITT/LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Fazit: Lebertumor / Lebermetastasen

- LITT im experimentellen Stadium
- Kurativ: Ausschließlich in kontrollierten Studien mit Vergleich zum Goldstandard „Operative Resektion“ vertretbar
- Palliativ: Potentiell bei unbeherrschbaren Schmerzen bei Lebermetastasen (unter Studienbedingungen)
- 24-stündige stationäre Überwachung

H24_Hyperthermie\Material LITT\LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Fazit: Kopf-Halstumoren

- LITT im experimentellen Stadium
- Kurativ: Keine Studien, keine vergleichenden Untersuchungen mit der Standardtherapie
- Palliativ: Potentiell bei unbeherrschbaren Schmerzen oder obstruktiven Prozessen; Vergleich mit palliativen Standardverfahren erforderlich

H24_Hyperthermie\Material LITT\LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Fazit: Mammakarzinom

- LITT im experimentellen Stadium
- Kurativ / Palliativ: Wissenschaftlich belegte, operative Standardverfahren verfügbar
- Palliativ: Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der LITT gegenüber einer Tumorexcision ist bisher nicht belegt

H24_Hyperthermie\Material LITT\LITT-Vortrag.ppt



BÄK

Assessment: LITT bei malignen Tumoren

KBV

Fazit: Hirntumoren und andere

- LITT im experimentellen Stadium
- Bisherige Erprobung nur an kleinen Patientenzahlen
- Risiken nicht abschätzbar
- Hirntumoren: 1998 letzte Veröffentlichung

H24_Hyperthermie\Material LITT\LITT-Vortrag.ppt

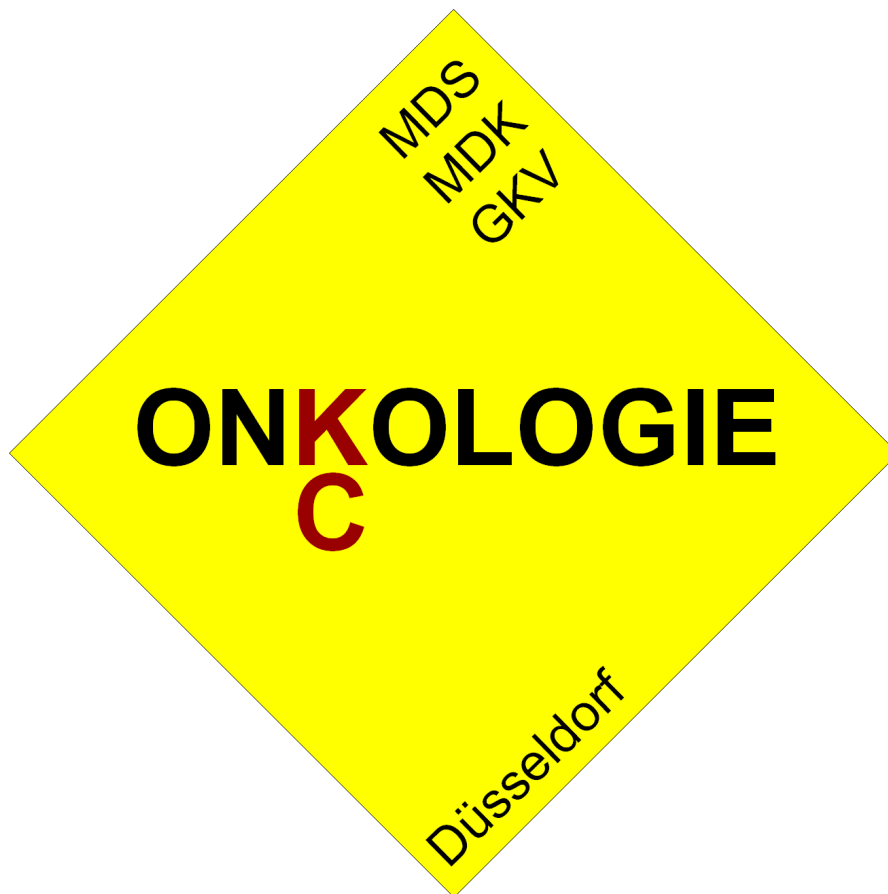


Zusammenfassung

- Die LITT zur Koagulation von Tumoren oder Metastasen befindet sich im experimentellen Stadium
- Es liegen keine angemessenen Vergleiche zu den Standardverfahren vor
- Die LITT sollte entsprechend der Deklaration von Helsinki nur unter Studienbedingungen erprobt werden

13. Grundsatzgutachten LITT des MDS vom 05.02.2003

**Grundsatzgutachten LITT
des MDS
vom 05.02.2003**



Grundsatzgutachten LITT

05.02.2003

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1. Vorgelegte Unterlagen.....	6
1.2. Einführung in das Thema, Anlass der Begutachtung.....	7
1.3. Inhaltliche Abgrenzung des Gutachtenauftrags.....	8
2. Einleitende Übersicht: Epidemiologie maligner Lebertumore und ihre Behandlungsmöglichkeiten.....	9
2.1. Lebermetastasen kolorektaler Karzinome	9
2.2. Hepatozelluläres Karzinom.....	10
2.3. Neuroendokrine Tumore	12
2.4. Lebermetastasen anderer Tumore.....	12
2.5. Zusammenfassung: Formen von Lebertumoren und ihre Behandlungsmöglichkeiten ...	12
3. Grundlagen der Thermotherapie.....	14
3.1. Prinzipien der Thermotherapie - gemeinsame Aspekte.....	14
3.2. Thermotherapie unter Wärmezufuhr.....	15
3.2.1. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)	15
3.2.2. Radiofrequenzablation	15
3.2.3. Ultraschallanwendung.....	17
3.3. Thermotherapie unter Wärmeentzug: Kryotherapie.....	18
3.3.1. Physikalische Grundlage	18
3.3.2. Technische Umsetzung.....	18
3.3.3. Notwendige Ausstattung	18
3.3.4. Vorteile	18
3.3.5. Nachteile und Risiken	18
4. Klinische Daten zur Laserinduzierten Thermotherapie (LITT).....	19
4.1. LITT bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom.....	19
4.2. LITT bei Patienten mit Lebermetastasen.....	20
4.2.1. Kolorektales Karzinom	20
4.2.2. andere Primärtumore	22
4.3. Beanspruchte Indikationen.....	23
4.4. Kontraindikation und Risiken.....	24
4.5. Anbieter.....	25
5. Klinische Daten der als Leistung gem. § 2 SGB V bzw. als Vertragsleistung einzustufenden Verfahren	25
5.1. konservativ - Chemotherapie.....	25
5.1.1. systemische Chemotherapie bei Metastasen kolorektaler Tumore.....	25
5.1.2. systemische Chemotherapie beim hepatozellulären Karzinom.....	26
5.1.3. Lebermetastasen nicht-kolorektaler, nicht-endokriner Primärtumoren.....	26
5.2. operative Resektion.....	27
5.2.1. Metastasen kolorektaler Karzinome.....	27
5.2.2. Metastasen nicht-kolorektaler, nicht-endokriner Tumore.....	27
5.2.3. Hepatozelluläres Karzinom	28
5.3. Lebertransplantation	28
5.4. Zusammenfassung chirurgischer Verfahren	28

5.5. Interventionell-radiologische Verfahren	29
5.5.1. Perkutane Alkoholinjektionen.....	29
5.5.2. Transarterielle Embolisation	31
5.5.3. Transarterielle Chemoembolisation	31
5.5.4. Transarterielle Chemoembolisation in Kombination mit PEI.....	32
6. Sozialmedizinische Bewertung der LITT	33
6.1. Einstufung als innovatives Therapieverfahren ("Neulandverfahren")	33
6.2. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen	33
6.3. Außervertragliche Leistung im ambulanten Bereich	33
6.3.1. EBM.....	33
6.3.2. GOÄ	33
6.4. Abrechnung im stationären Bereich	34
6.4.1. Bundespflegegesetzverordnung	34
6.4.2. G-DRG	34
6.5. Rechtsäußerungen und Rechtsprechung	35
6.6. Einordnung der LITT nach den Regeln der Begutachtungsanleitung NUB	36
6.6.1. Einleitung	36
6.6.2. Hepatozelluläres Karzinom.....	36
6.6.3. Metastasen kolorektaler Karzinome.....	37
6.6.4. Metastasen nicht-kolorektaler nicht-endokriner Tumore.....	40
6.6.5. Neuroendokrine Tumore (Karzinoide etc.).....	40
7. Wirtschaftliche Aspekte	41
7.1. Kosten des Verfahrens - LITT	41
7.1.1. Preisbildung der Frankfurter Klinik.....	41
7.1.2. Finanzierung der randomisierten Studie durch das BMBF.....	41
7.2. Kosten anderer Verfahren	42
7.2.1. operative Resektion	42
7.2.2. Chemotherapie.....	42
7.3. Bewertung	43
8. Zusammenfassende Bewertung	44
9. Literatur	45
Anlage 1: Ablaufschema Begutachtungsanleitung NUB	51
Anlage 2: Evidenz-Level und Grad der Empfehlung	52
Anlage 3: HCC und CCC - TNM: Klinische Klassifikation UICC 1997	53
Anlage 4: Stadieneinteilung nach dem Scoringssystem von Okuda	54
Anlage 5: „Referenzliste LITT“ der Firma SOMATEX GmbH, Berlin	55
Anlage 6: Kostenvoranschlag	56
Anlage 7: Rechnung	60
Anlage 8: Suchstrategie	62
Anlage 9: Klinische Daten weiterer experimenteller Therapieverfahren	64

Zusammenfassung

Die Laserinduzierte Thermotheapie (LITT) ist ein Verfahren zur Zerstörung von Geweben mittels Hitze. Energiequelle ist Laserlicht, welches mittels Glasfasern in das Gewebe geleitet wird. Dies kann auch mit wenig eingreifender Techniken durch Punktion der Organe ohne operative Eröffnung von Körperhöhlen oder operative Schaffung eines Zugangsweges erfolgen. Grundsätzlich ist dabei jedes auf dem Wege der Punktion erreichbare Organ behandelbar. Tatsächlich ist bereits eine Vielzahl von Anwendungen berichtet worden. Eine Durchsicht der Literatur ergab aber, dass lediglich für bösartige Erkrankungen der Leber eine Datenbasis existiert, die eine Bewertung zulässt. Für sämtliche anderen Indikationen ist die Datenqualität und -quantität nicht ausreichend. Diese Indikationen sind daher nicht Gegenstand dieses Gutachtens. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung hat ebenfalls einen HTA-Bericht zu diesem Thema veröffentlicht, in dem auf diese weiteren Indikationen eingegangen wird¹. Den dort gemachten Beurteilungen schließen wir uns ausdrücklich an.

Bösartige Tumoren der Leber sind zahlenmäßig häufig und zum Großteil Metastasen, nur ein geringer Teil sind Leberzellkarzinome oder andere lebereigene Tumore. Lediglich Lebermetastasen von Dickdarm- /Enddarm-Karzinomen können als möglicherweise heilbar eingestuft werden. Für alle anderen Ursprungsgewebe ist die Metastasierung in die Leber gleichbedeutend mit einem unheilbaren Krankheitsstadium. Keine der hier zu betrachtenden Krankheiten ist in dem Sinne selten, dass sie die Beweiserleichterung für sich beanspruchen könnte, welche die Rechtsprechung für den Fall des erheblich erschwerten Nachweises der Wirksamkeit formuliert hat.

Damit ist zu fordern, dass die Wirksamkeit dieser neuen Methode, welche vor Aufnahme in den Kanon der vertragsärztlichen Leistungen der Zustimmung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen nach § 135 SGB V bedarf, auf dem Evidenzniveau der randomisierten Studie belegt ist.

Daten zu LITT ist aber bisher nur in Form von Fallsammlung publiziert worden. Die behandelten Patienten wiesen unterschiedliche Grunderkrankungen, Vorbehandlungen und Tumorstadien auf. Fehlende Angaben Publikationen ebenso wie entsprechende Kommentare aus der Rechtsprechung zeigen an, dass bei der Erprobung dieses Verfahrens die Vorgaben für die Durchführung klinischer Studien nicht beachtet wurden. Eine randomisierte vergleichende prospektive kontrollierte Studie zu einem Teilaspekt ist initiiert, jedoch wohl mit Problemen in der Rekrutierung behaftet.

Damit fehlt es am notwendigen Wirksamkeitsnachweis, um das Verfahren als dem Stand der medizinischen Wissenschaft gem. § 2 SGB V entsprechend einzustufen. Demzufolge kommt eine positive sozialmedizinische Bewertung derzeit nicht in Betracht. Dies ist um so bedauerlicher, als bereits seit langem und in großer Zahl Behandlungen erfolgen und es sich durchaus um einen vielversprechenden Ansatz mit potentielltem Nutzen handeln kann.

Wissenschaftlichen Ansprüchen genügende Studien sind daher dringend notwendig, bevor das Verfahren abschließend bewertet werden kann.

¹ Erhältlich unter <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003736991>

Abkürzungsverzeichnis²

BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung	
BSG	Bundessozialgericht	
CCC	Cholangiocelluläres Carcinom	
CR	Vollremission	(<i>“complete remission”</i>)
CT	Computer-Tomographie	
FDG	(18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose	
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	
HAI	Infusion in die Leberarterie	(<i>“hepatic arterial infusion”</i>)
HCC	Hepatozelluläres Karzinom	(<i>“hepatocellular carcinoma”</i>)
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall	(<i>“high intensity focussed ultrasound”</i>)
HTAR	Health Technology Assessment Report	
IOUS	Intraoperativer Ultraschall	(<i>“intraoperative ultrasound”</i>)
ISTO	Informationszentrum für Standards in der Onkologie	
LITT	Laser-induzierte Thermo-Therapie	
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung	
MDS	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen	
MR, MRT	Magnet-Resonanz (-Tomographie)	
Nd:YAG	Neodym:Yttrium-Aluminium-Granat (Neodym-dotierter Kristall, Hauptbestandteil des Nd:YAG-Lasers)	
NIR	Nahes Infrarot (hier: ~800 – 1064 nm)	(<i>„near-infrared“</i>)
NNT	Notwendige Zahl behandelter Patienten (<i>Bezugsgröße für die notwendige Probandenzahl, um ein definiertes Therapieergebnis zu erreichen</i>)	(<i>“number needed to treat”</i>)
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden	
OPS	Operationenschlüssel nach § 301 SGB V	
PD	Krankheitsprogress	(<i>„progressive disease“</i>)
PEI	Perkutane Alkoholinjektion	(<i>„percutaneous ethanol injection“</i>)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie	
PR	Partielle Remission	(<i>“partial remission”</i>)
R₀	Kein Nachweis eines Tumorrestes bei der mikroskopischen Untersuchung des Resektionspräparates	
RFA	Radiofrequenzablation	
SD	Stabiler Krankheitsverlauf	(<i>„stable disease“</i>)
SE	Sonderentgelt	
SGB	Sozialgesetzbuch	
TACE	Transarterielle Chemoembolisation	(<i>“transcatheter arterial chemoembolization”</i>)
TAE	Transarterielle Embolisation	(<i>“transcatheter arterial embolization”</i>)
ZNS	Zentralnervensystem	

² Falls die Abkürzung nicht aus der deutschen Bedeutung abgeleitet werden kann, wird in Klammern der englische Ursprung angegeben

1. Einleitung

1.1. Vorgelegte Unterlagen

- Anschreiben der Bundesknappschaft an das Kompetenz Centrum Onkologie vom 13.11.2000, 2 Seiten
- Auftragsformular des Kompetenz Centrums Onkologie, 1 Seite
- Gutachten des Kompetenz Centrums Onkologie über die Budgetverhandlung mit dem Klinikum Krefeld, betreffend LITT vom 02.08.2000, 3 Seiten
- Schreiben des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikums der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität an die Bundesknappschaft vom 06.11.2000, 27 Seiten
- Kostenübernahmeantrag derselben Klinik vom 19.10.2000
- Widerspruch zu einem – dem Kontext nach offensichtlich ablehnenden – Bescheid der Bundesknappschaft vom 26.10.2000, datiert vom 02.11.2000, betreffend denselben Patienten, 4 Seiten
- Kostenübernahmeantrag derselben Klinik vom 04.09.2000, 9 Seiten
- Kostenübernahmeantrag der chirurgischen Klinik der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg für eine Therapie bei Prof. Vogl in Frankfurt betreffend eines Patienten, geboren 1944 vom 04.05.2000, 1 Seite
- Antwortschreiben der Bundesknappschaft an das Universitätsklinikum Magdeburg vom 09.05.2000 mit Notizen eines Telefonats vom 15.05.2000
- Erneutes Antwortschreiben der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg vom 16.05.2000, 2 Seiten
- Kostenübernahmeantrag der Abteilung für Chirurgie des Krankenhauses Neuenkirchen betreffend eines Patienten, geboren 1930, 1 Seite
- Zeitungsartikel „Laserstrahl verdampft Leberkrebs“, 1 Seite
- Zeitungsartikel „Bundesknappschaft – kleine Lebertumore mit Stickstoff bekämpfen“ aus der Recklinghausener Zeitung vom 02.03.2000, 1 Seite
- Fax von Dr. André Roggan in Beantwortung einer Anfrage eines Verwandten eines Patienten, 1 Seite
- Gutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung Westfalen-Lippe - Fachreferat Arzneimittel neue und unkonventionelle Heilmethoden - vom 02.07.1999, Ablehnung einer LITT-Intervention bei einem Patienten mit multiplen, unter anderem hepatischen und pulmonalen Filiae des Kolonkarzinoms

1.2. Einführung in das Thema, Anlass der Begutachtung

Laserinduzierte Thermotheapie („LITT“) ist ein Verfahren der interventionellen Radiologie, welches mittels minimal-invasiver perkutaner Techniken Zerstörung von Gewebe in der Tiefe des Körpers gelegener Organe und damit Therapie von Tumorerkrankungen ermöglichen soll.

„Thermotheapie“ bedeutet, dass ein therapeutischer Effekt durch Zufuhr oder Entzug von thermischer Energie = Wärme in einem Ausmass, dass daraus dauerhafte Gewebezzerstörung resultiert, angestrebt wird. Außer der Kryotherapie, welche Gewebsdestruktion durch Vereisen erreicht, sind bisher drei grundsätzlich verschiedene Methoden der Wärmeanwendung entwickelt worden: Neben der erwähnten LITT, welche auf Laser-Infrarotlicht basiert, verwendet man zur Thermotheapie als Energieübertrager elektromagnetische Wellen (Radiofrequenz, Mikrowellen) und mechanische Wellen (Ultraschall).

Allen Methoden gemeinsam ist, dass durch Anwendung von Wärme bzw. Kälte Eiweißstoffe denaturieren, was zum Gewebsuntergang führt. Kritisch ist die Sicherstellung einer ausreichend genauen und reproduzierbaren Abkühlungs- bzw. Erwärmungszone in einem definierten Zielvolumen, welches den Tumor umschließt. Direkte Erfolgskontrolle mittels bildgebender Verfahren ist notwendig. Dies hat zur vorzugsweisen Etablierung dieser Verfahren in der Interventionellen Radiologie geführt. Nur dort ist üblicherweise die dafür notwendige aufwendige Geräteausstattung vorhanden.

Anlass für dieses Gutachten war die beobachtete Zunahme von Kostenerstattungsanträgen für LITT, veranlasst insbesondere durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main. Die dortigen Aktivitäten haben unter der Leitung des vorher am Benjamin-Franklin-Klinikum in Berlin tätigen Prof. Vogl mittlerweile ein erhebliches Volumen erreicht. Diese beiden Kliniken und das Städtische Klinikum Krefeld sind die drei zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Gutachtens dem MDK gegenüber in Erscheinung getretenen Anbieter des LITT-Verfahrens. Nach Auskunft der Herstellerfirma ist die Prozedur aber mittlerweile an etlichen Kliniken eingeführt (siehe Anlage 4 „Referenzliste“). Dabei wurden nach Angaben der Frankfurter Arbeitsgruppe mittlerweile bei 899 Patienten 2.520 Läsionen, d.h. im Schnitt etwa 3 Herde pro Patient, behandelt (Stand Mai 2001, publiziert November 2002).

Die gestiegene Frequenz der Anträge führte dazu, dass die Bundesknappschaft Bochum am 13. November 2000 das Kompetenz Centrum Onkologie mit der Erstellung eines Grundsatzgutachtens zur Laserinduzierten Thermotheapie beauftragte. Es sollte unter Anwendung der Begutachtungsanleitung „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)“ und Berücksichtigung der insoweit aktuellen Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes eine sozialmedizinische Bewertung der vorgenannten Behandlungsmethode vorgenommen werden. Ziel ist zunächst die leistungsrechtliche Entscheidung über die bei den Bundesknappschaften abhängigen Kostenanträge, gegebenenfalls eine Weitergabe an den Bundesausschuss nach § 135 SGB V.

1.3. Inhaltliche Abgrenzung des Gutachtauftrags

Prinzipiell eignet sich diese Methode für jede Lokalisation, sofern mittels eines perkutanen Katheters erreichbar. Fallberichte über einen Einsatz außerhalb der Leber existieren insbesondere bei Tumorerkrankungen des Uterus (Law 1999), sog. "Kopf-Hals-Tumoren" (Mack 1998, Vogl 1995) und ZNS (Kahn 1994). In einem Reviewartikel (Vogl 1999) waren darüber hinaus über 14 Patienten mit Rezidiv eines „primären Beckentumors“ oder Lymphknotenbeteiligung im Abdomen aufgeführt, über die kasuistisch berichtet wird. Der Vollständigkeit halber seien aus anderen Arbeitsgruppen Berichte über den Einsatz bei Lymphangiomen der Kopf- und Halsregionen (Eyrich 2000), Mammakarzinomen (Milne 2000), inoperablen Nierentumoren (de Jode 1999) und Prostataneoplasien (Müller-Lisse 1996) erwähnt; auch hier handelt es sich jeweils um präliminäre Daten.

Wie Prof. Vogl in seinem Schreiben an die Bundesknappschaft vom 06.11.2000 – Seite 4 – anführt, sind mehr als 95 % der von ihm behandelten Tumore in der Leber lokalisiert. Bei etwa 56 % der Patienten und 63 % der behandelten Läsionen handelt es sich dabei um Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, die verbliebenen etwa 40 % der Patienten hatten andere Tumorerkrankungen. Da die Arbeitsgruppe von Prof. Vogl international führend auf dem Gebiet der Laserinduzierten Thermotherapie ist, gibt es auch von anderen Arbeitsgruppen keine ausreichenden Fallzahlen bei anderen Indikationen, um zum heutigen Zeitpunkt eine grundsätzliche Stellungnahme zu ermöglichen.

Obwohl der Gutachtauftrag keine nähere Eingrenzung auf ein bestimmtes Organ oder bestimmte Erkrankungen beinhaltet, kann sich das Gutachten aufgrund der geschilderten Datenlage nur auf bösartige Erkrankungen der Leber beziehen. Nur für dieses Organ liegt eine ausreichende Anzahl von Beobachtungen vor; sämtliche andere Indikationen befinden sich auch nach Durchsicht der Literaturrecherche zum heutigen Zeitpunkt definitiv noch in einem frühen experimentellen Stadium.

Da die LITT nur perkutan angewandt wird, sollen zur weiteren Eingrenzung im Folgenden nur die perkutan anzuwendenden Methoden der Thermotherapie vergleichend besprochen werden.

Dies ist insoweit sachgerecht, als die thermochirurgische Behandlung der Leber als Ergänzung des operativen Arsenal im Rahmen einer Laparotomie oder Laparoskopie nach heutigem Stand nicht ambulant zu erbringen ist und somit auch nicht in die Abrechnung des vertragsärztlichen Bereiches fällt, sondern im stationären Pflegesatz enthalten ist.

Es werden im Folgenden daher nur perkutan anzuwendende thermochirurgische bzw. thermoablative Eingriffe besprochen.

2. Einleitende Übersicht: Epidemiologie maligner Lebertumore und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Primäre maligne Erkrankungen der Leber (Leberzellkarzinom und Karzinome der intrahepatischen Gallenwege) sind in Deutschland selten. Nach den Schätzungen des Tumorregisters München, veröffentlicht unter <http://www.krebsinfo.de/ki/epidaten/tab719.html>, ist in Deutschland mit ca. 5.000 jährlichen Neuerkrankungen, entsprechend etwa 1,4 % aller Tumorerkrankungen, zu rechnen.

Wesentlich häufiger sind Metastasen von Krebserkrankungen anderer Organe. Nach derselben Quelle ist mit etwa 25.000 jährlichen Fällen neuauftretener Lebermetastasen zu rechnen. Die Hälfte, nämlich etwa 13.000 Fälle, entfallen dabei auf Metastasen kolorektaler Tumore. Häufige Primärtumoren bei Lebermetastasen sind außerdem noch Magenkarzinom, Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom sowie Mammakarzinom, die zwischen 1.800 und 3.000 Erkrankungsfälle pro Jahr verursachen. Metastasen anderer Primärtumore sind selten.

Eine Sonderrolle spielen die neuroendokrinen Tumore, da hier zum einen trotz ausgedehntem Befall eine lange Überlebenszeit beobachtet werden kann, zum anderen die Notwendigkeit bestehen kann, die Schwere von hormonell induzierten paraneoplastischen Symptomen durch Reduktion der Tumormasse zu lindern. Diese werden daher in einer eigenen Kategorie behandelt.

2.1. Lebermetastasen kolorektaler Karzinome

Wie erwähnt, bilden Lebermetastasen mit etwa $\frac{5}{6}$ der Neuerkrankungen die größte Gruppe hepatischer Malignome, nur $\frac{1}{6}$ sind primäre Tumore des Lebergewebes. In der Gruppe von Patienten mit Lebermetastasen ist in gut der Hälfte mit etwa 13.000 Fällen pro Jahr ein kolorektales Karzinom der Primärtumor, davon etwa in 10.500 Fällen ein Kolon- und in 2.500 Fällen ein Rektumkarzinom. Diese Gruppe nimmt insofern eine Sonderstellung gegenüber den anderen Tumorerkrankungen ein, als es sich bei dieser Entität unter bestimmten Umständen um eine heilbare Erkrankung handelt:

- Es muss sich um die einzige Metastasenlokalisierung handeln, weitere Metastasen der Erkrankung in anderen Organen dürfen nicht vorhanden sein
- Der Tumor muss einer vollständigen Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand zugänglich sein und
- Es muss nach der Resektion noch ausreichend funktionstüchtiges Lebergewebe zurückbleiben.

Nach den Angaben von Yoon (Yoon 1999) sind bei etwa $\frac{1}{4}$ der 13.000 Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms keine weiteren Organe befallen (dies entspricht etwa 3.300 Fällen pro Jahr in Deutschland). Davon sind etwa 10 – 25 % Kandidaten für eine chirurgische Resektion (330 – 825 Fälle pro Jahr). Somit ist die chirurgische Resektion eine Option für maximal 6 % der Patienten mit neu aufgetretenen hepatischen Metastasen (825 von 13.000) und etwa 1,5 % aller Patienten mit kolorektalem Karzinom (825 / 49.000). Man darf also nicht übersehen, dass die Gruppe der Patienten, die sich für eine chirurgische Resektion qualifiziert, klein ist. Diese Gruppe profitiert aber erheblich von der Maßnahme: nach einer Übersichtsarbeit (Yoon 1999) beträgt das mediane Überleben zwischen 28 und 46 Monaten, das 5-Jahres-Überleben zwischen 24 und 38 %. Verglichen mit dem unbehandelten Verlauf (medianes Überleben ca. 8 bis 10 Monate, 5-Jahres-Überleben 0 – 2 %) ist ein Überlebensvorteil offensichtlich. Die chirurgische Resektion von Lebermetastasen ist daher das bevor-

zugte Standardverfahren und entspricht dem gesicherten Stand der medizinischen Erkenntnisse, falls die oben genannten Bedingungen erfüllt sind.

In einer Arbeit von Stangl und Scheele aus Erlangen (Stangl 1994) wird das Überleben einer konsekutiven Serie von 1.017 Patienten beschrieben, die entweder keine Behandlung (n=484), eine systemische Chemotherapie (n=70), eine lokoregionäre Chemotherapie (n=123) oder eine Resektion erhalten haben (n=340). Hierbei zeigt sich ein 5-Jahres-Überleben in der Resektionsgruppe von 32 %, während sowohl die Beobachtungsgruppe als auch die beiden Chemotherapiegruppen ein 5-Jahres-Überleben von 0 % aufwiesen. Auch das mediane Überleben war mit 41 Monaten in der Resektionsgruppe am längsten. Hier zeigte sich, dass die beiden Chemotherapiegruppen mit 12,7 Monaten (regionale Therapie) und 11,1 Monaten (systemische Therapie) signifikant besser abschnitten als die Beobachtungsgruppe, bei der das mediane Überleben 7,5 Monate betrug. Alle p-Werte für die genannten Vergleiche waren kleiner als 0,01. Kein Unterschied konnte zwischen regionaler und systemischer Chemotherapie gefunden werden (p=0,5). Die klinische Relevanz dieser Arbeit ergibt sich aus der Tatsache, dass klar gezeigt wurde, dass R₀-Resektionen von Lebermetastasen bei einem relevanten Anteil von Patienten offensichtlich kurativ sein können, während ein Langzeitüberleben bei Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome durch systemische oder lokoregionale Chemotherapie nicht möglich ist.

Choti (Choti 1999) berichtete Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich von lokoregionaler Chemotherapie über die Arteria hepatica („HAI“) und systemischer intravenöser Therapie von Lebermetastasen. In allen entsprechend ausgewerteten Studien fand sich eine signifikant bessere Ansprechrate bei HAI gegenüber systemischer Therapie (etwa 50 % vs. 20 %), dies hatte jedoch in 3 von 4 diesbezüglich ausgewerteten Studien keinen Einfluss auf das Überleben. Nur in einer französischen Studie war das Überleben nach 2 Jahren in der HAI-Gruppe mit 23 von 168 verglichen mit der mit systemischer Chemotherapie (EV-Protokoll) behandelten Gruppe (13 von 168) signifikant (p<0,02) besser. Diese Daten zeigen, dass bei lokoregionaler Chemotherapie über einen arteriellen Katheter die Ansprechraten im Vergleich zur systemischen Chemotherapie höher sind. Das bessere Ansprechen führt aber in der Mehrzahl der Studien nicht zu einem Überlebensvorteil.

Tatsächlich zeigt eine Metaanalyse von Jonker (Jonker 2000), dass bei Chemotherapie eine hochsignifikante Verlängerung des 1-Jahres-Überleben gegenüber einer nicht behandelten Kontrollgruppe zu beobachten ist (p<0,00001), dass jedoch bereits nach 2 Jahren dieser Unterschied nicht mehr signifikant ist (p=0,053).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Patienten mit isolierten hepatischen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, soweit möglich, einer chirurgischen Resektion in kurativer Intention, d.h. vollständiger Entfernung aller tumorbehafteten Leberanteile mit ausreichendem Sicherheitsabstand, zugeführt werden sollten. Qualifiziert sich ein Patient nicht für diese Therapie, ist ihm vorzugsweise eine chemotherapeutische Behandlung anzubieten. Auch diese Maßnahme entspricht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Aufgrund des geringeren Aufwandes bei Vermeidung eines chirurgischen Eingriffs wird in der Regel der systemischen gegenüber der lokoregionalen Chemotherapie der Vorzug zu geben sein. Demnach Aufklärung therapiewilligen Patienten eine chemotherapeutische Behandlung vorzuenthalten, ist angesichts der geschilderten Datenlage heutzutage nicht mehr akzeptabel.

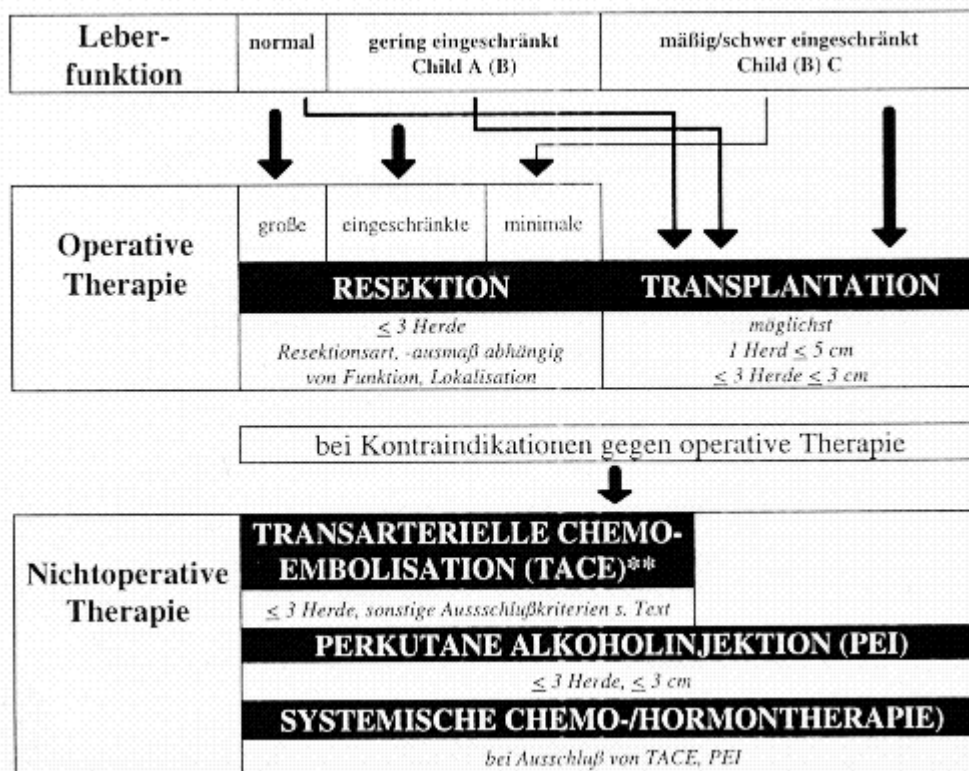
2.2. Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom ist in Deutschland mit ca. 5.000 Neuerkrankungen und ca. 3 bis 5 Todesfällen pro 100.000 Einwohnern selten. Es entwickelt sich bevorzugt auf dem Boden von Viruserkrankungen (Hepatitis B und Hepatitis C) sowie nach Exposition gegenüber Aflatoxinen. Die unterschiedliche Exposition erklärt die ausgeprägten geographischen Unterschiede: in Südostasien und Afrika ist diese Erkrankung bis zu 20 mal häufiger als in Deutschland.

Hepatozelluläre Karzinome (HCC) in gesunder Leber sind selten (Übersicht bei Sternick 2000). Daraus ergibt sich für die Therapie ein wesentliches Problem: nahezu alle Patienten mit hepatozellulären Karzinomen haben neben der Karzinomerkkrankung noch eine andere wichtige Begleiterkrankung der Leber, nämlich Leberzirrhose und/oder Hepatitis B-/Hepatitis C-Virus-Infektion.

Auf diese Faktoren muss bei Auswahl der Therapie unbedingt geachtet werden. Nach den Empfehlungen der Interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie „Primäre Leberkarzinome“ wird die operative Resektion mit Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes als Standardtherapie für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom ohne assoziierte Zirrhose empfohlen. Damit lassen sich 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 10 und 30 % erzielen. Bei Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis oder Leberzirrhose ist jedoch das Risiko deutlich erhöht. Eine ausgeprägte Leberzirrhose stellt eine Kontraindikation zur Leberresektion dar. Für einen Teil der Patienten ist eine Transplantation eine kurative Therapieoption (Hillert 2000). Für die verbliebenen Patienten mit einem nicht resektablen, aber auf die Leber beschränkten hepatozellulären Karzinom kann eine andere, lokal destruierende Therapie in Frage kommen. Während die Kryochirurgie und die perkutane Alkoholinjektion als Standards etabliert und gut dokumentiert sind (Übersicht bei Brunken 2000), sind in jüngerer Zeit die MRT-kontrollierte Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und die Radiofrequenz- bzw. Mikrowellenkoagulationstherapie hinzugetreten. Die mit diesen Verfahren zu erreichenden Remissions- und Überlebensraten müssen sich mit denen der Alkoholinjektion und der Kryochirurgie messen.

Ein weiteres lokoregionales Therapieverfahren ist die Transarterielle Chemoembolisation (TACE).



** alternativ regionale Chemotherapie über A.-hepatica-Katheter (falls Laparotomie aus anderen Gründen erfolgt/indiziert)

Abb. 1: Algorithmus zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms ohne extrahepatische Manifestation

(aus "Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Gastrointestinale Tumoren" 5., vollkommen neu bearbeitete Auflage 1997 Tumorzentrum München, <http://www.med.uni-muenchen.de/tzm/empfehlung/gastro/>)

Leider fehlen vergleichende Studien für die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Abbildung 1 zeigt zur Veranschaulichung beispielhaft die aktuelle Empfehlung des Tumorzentriums München zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Hierbei handelt es sich nicht um eine evidenzbasierte Leitlinie, jedoch um die beste verfügbare deutsche Leitlinie.

Zum Verständnis mancher Arbeiten bedarf es der Kenntnis der Stadieneinteilung nach dem Scoringsystem von Okuda, die im Anhang aufgeführt wird.

2.3. Neuroendokrine Tumore

Lebermetastasen eines Karzinoidtumors oder anderer neuroendokriner Tumore des Gastrointestinaltraktes treten oft diffus infiltrierend oder multifokal in der Leber auf. Sie wachsen häufig langsam, können dabei aber ausgeprägte Symptome durch Ausschüttung hormonaktiver Substanzen hervorrufen. Diese Erkrankungen stellen dann auch bei lokaler Beschwerdefreiheit eine palliative Therapieindikation dar. Bei Versagen der gegenwärtigen Standardtherapie (Somatostatinanaloge, Interferon) kann der Einsatz lokal destruierender bzw. resezierender Verfahren zur Tumormassenreduktion erwogen werden, um damit die Masse hormonproduzierenden Gewebes zu verringern. Bilchik (Bilchik 1997) berichtet von einem guten palliativen Effekt von LITT bei Lebermetastasen von auf Chemotherapie-, Somatostatin- und Interferon-resistenten Karzinoiden. Es konnten ausgeprägte Verringerungen der Tumormarker und erhebliche Besserung der Symptome erzielt werden. Somit bleibt im Rahmen dieses Gutachtens zu überprüfen, inwieweit LITT einen Stellenwert in der symptomatischen palliativen Therapie von Lebermetastasen bei Karzinoidtumoren hat.

2.4. Lebermetastasen anderer Tumore

Lebermetastasen, die von anderen Tumorarten ausgehen, sind erheblich schlechter untersucht und dokumentiert. Größere retrospektive Serien oder gar prospektive Studien fehlen für sämtliche Primärtumore außer kolorektalen Tumoren. Dies bedeutet, dass etwa für die Hälfte neuauftretener Lebermetastasen keine validen Daten zur Verfügung stehen, um die Rolle der chirurgischen Resektion für grundsätzlich resektable Befunde zu definieren. Lediglich für Lebermetastasen, die ein Mamma- oder Magenkarzinom zum Ursprung haben, liegen Literaturdaten vor.

2.5. Zusammenfassung: Formen von Lebertumoren und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Die chirurgische Resektion ist die Therapie der ersten Wahl bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Bei 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 30 % ist diese Therapie potentiell kurativ. Die chirurgische Therapie anderer hepatischer Metastasen kann nicht als allgemein etabliert bezeichnet werden.

Während LITT sich bei prinzipiell resektablen Tumoren mit der Leberchirurgie vergleichen lassen muss, steht sie bei technisch und/oder medizinisch nicht operablen Patienten in Konkurrenz zu anderen lokal destruierenden Verfahren und zum konservativen, chemotherapeutischen Vorgehen.

Bei hepatozellulären Karzinomen kommen die lokal destruierenden Verfahren zum Einsatz, wenn eine Resektion oder Transplantation nicht möglich ist. Die LITT steht hier in Konkurrenz

zu den als vertragsärztliche Leistung etablierten Verfahren der Kryochirurgie und perkutanen Alkoholinjektionen sowie der transarteriellen Chemoembolisation.

Auch in der Therapie der Leberbeteiligung von Karzinoiden und anderen neuroendokrinen Tumoren mit Leberbeteiligung steht die LITT in Konkurrenz zur konservativen Therapie sowie zu sämtlichen anderen lokal destruierenden Verfahren.

3. Grundlagen der Thermotherapie

3.1. Prinzipien der Thermotherapie - gemeinsame Aspekte

Bei der Thermotherapie werden therapeutische Effekte durch die Zufuhr bzw. den Entzug thermischer Energie – der „Wärme“ – erzielt. Während der Entzug von Wärme (oft auch – physikalisch nicht ganz korrekt – als "Zufuhr von Kälte" bezeichnet) einheitlich mittels Einbringen einer gekühlten Sonde erzielt wird, die ihrer direkten Umgebung auf dem Weg der direkten und konvektiven Wärmeleitung Energie entzieht, wird die Zufuhr thermischer Energie auf verschiedene Arten erreicht. Technische Bedeutung haben vor allem die Energiezufuhr mittels elektromagnetischer Wellen verschiedener Wellenlängen erlangt. Daneben existiert auch noch die Möglichkeit der Energiezufuhr mittels mechanischer Druckwellen (Ultraschall). Die direkte Zufuhr von Wärme mittels einer beheizten Sonde hat bisher keine technische Bedeutung erlangt.

Bei allen Verfahren beruht der therapeutische Effekt auf der Induktion einer Nekrose, also eines Gewebsuntergangs.

Ein allen Therapievarianten gemeinsames Problem stellt der konvektive Abtransport bzw. die konvektive Zufuhr von Wärme über das Blutgefäßsystem während der Therapie dar. Diese bewirkt eine Minderung des therapeutischen Effektes in der Nähe von größeren Gefäßen, so dass es dort schwierig sein kann, die gewünschte Konformation (räumliche Ausdehnung) der Nekrosezone zu erzielen.

Darüber hinaus ist der therapeutische Effekt auch von der Wärmeleitfähigkeit des Lebergewebes abhängig. Dies kann im Sinne des sogenannten „Oven“-Effekts (Livraghi) therapeutisch genutzt werden, größere Herde zu behandeln, da sie von wärmeisolierendem zirrhotischen Bindegewebe umgeben sind. Durch Inhomogenitäten der Wärmeleitung können auch Probleme auftreten: So kann es schwierig sein, einen ausreichenden Sicherheitsabstand jenseits eines Fibroseareals zu erzielen. Ähnliche Überlegungen gelten für die dielektrischen Eigenschaften des Gewebes. Insgesamt können also verschiedenste Inhomogenitäten des Gewebes zu schwer vorhersehbaren Änderungen der Geometrie der Wärmeverteilung und damit des erzielten therapeutischen Effektes führen.

Allen Prozeduren gemeinsam ist daher die ungenügende Vorhersagbarkeit des therapeutischen Effektes, welche eine direkte „real-time“-Bildgebung oder aber zumindest eine sehr zeitnahe Erfolgskontrolle mittels Bildgebung erforderlich macht. Dabei stellt sich das Problem, dass die Zone der beobachtbaren thermischen Einwirkung sowohl bei der Kryo- als auch bei der Thermotherapie nicht zwingend mit der späteren Nekrosezone übereinstimmt. Dies macht sowohl zusätzliche Sicherheitsabstände bei der Therapie als auch weitere nachfolgende Erfolgskontrollen notwendig.

Durch das Prinzip der perkutanen Applikation scheidet bei interventionell-radiologischen Methoden die Möglichkeit der intraoperativen Ultraschalluntersuchung (IOUS) der Leber aus. Dabei handelt es sich um die derzeit sensitivste Methode der Entdeckung von Lebermetastasen. Die Sensitivität wird mit 98 – 100 % beschrieben. In Abhängigkeit von dem Befund wird die operative Strategie bei bis zu 49 % der Patienten intraoperativ geändert; die Durchführung einer IOUS ist zu fordernder Standard bei chirurgischer Resektion (Paul 1994, Fortunato 1995, Cervone 2000, Ozsunar 2000). Allerdings bleibt ein positiver Effekt der Ausrichtung des Operationsverfahrens nach dem Ergebnis der IOUS auf das Langzeitüberleben noch zu beweisen (Choti 1999).

3.2. Thermotherapie unter Wärmezufuhr

3.2.1. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

3.2.1.1. Physikalische Grundlage

Für die Laserinduzierte Thermotherapie wird Laserlicht im Bereich des nahen Infrarot (NIR) verwendet. Neben dem ursprünglich verwendeten Nd:YAG-Laser (1064 nm) werden auch Halbleiter-Laser (800 – 950 nm) verwendet (Vogl 1999 a). Die Photonen des Infrarotlichtes werden von den Molekülen des Gewebes absorbiert, die auf diese Weise erhitzt werden. Von dem erhitzten Gewebe aus findet wiederum mittels direkter Wärmeleitung eine sekundäre Erwärmung umgebenden Gewebes statt. Bei den gewählten Wellenlängen ist die Eindringtiefe in das Gewebe relativ groß.

3.2.1.2. Technische Umsetzung

Das notwendige Infrarotlicht wird mittels Lasern produziert, die von verschiedenen Herstellern (unter anderem Dornier, Martin) kommerziell angeboten werden. Die erzeugte Strahlung wird von lichtleitenden Fasern, die über perkutan eingebrachte Sonden in das Zielvolumen eingebracht werden, weitergeleitet. Weiter entwickelte Applikatoren („Ringmode-Applikator“, "Scattering-Dome-Applikator“) sorgen für homogenere Verteilung des Lichtes im Gewebe. Falls größere oder unregelmäßig geformte Volumina behandelt werden müssen, können bei einer ausreichenden Zahl vorhandener Laserstrahlen auch mehrere Applikatoren simultan zum Einsatz kommen. Die Entwicklung gekühlter Sonden vermeidet das Problem zu hoher Temperaturen unmittelbar an der Sonde, welche dosislimitierend sind, da Verdampfen und Verkohlen von Geweben zu vermeiden sind.

Über die grundsätzlich denkbare Methode der photodynamischen Therapie, bei welcher die Modifikation über das Licht anregbarer Farbstoffe den therapeutischen Effekt bewirkt, ist bisher in diesem Zusammenhang nicht berichtet worden.

3.2.1.3. Notwendige Ausstattung

Nach Angaben von Prof. Vogl, dem hauptsächlichen Anwender und Entwickler der Methode in Deutschland, benötigt man außer der Laserquelle und dem Applikatorenset ein Spiral-Computertomographiegerät zur Positionierung der Sonden sowie ein geeignetes MRT-Gerät zur Real-time-Temperaturmessung während des Eingriffes.

3.2.1.4. Vorteile

Geringer invasiv als Kryotherapie, vergleichbare Invasivität mit Radiofrequenzapplikation.

3.2.1.5. Nachteile und Risiken

Hoher diagnostischer Aufwand mit Spiral-CT und MRT, keine spezifischen Nachteile gegenüber anderen Methoden.

3.2.2. Radiofrequenzablation

3.2.2.1. Physikalische Grundlage

Die Radiofrequenzablation basiert auf Interaktion elektromagnetischer Energie in Form von elektromagnetischen Wellen mit dem Gewebe unter Ausnutzung der dielektrischen Eigenschaften des Gewebes.

Vereinfacht ausgedrückt, wird die Tatsache, dass Moleküle eine elektrische Dipol-Eigenschaft mit einem Plus- und einem Minuspol haben und damit die Tendenz aufweisen, sich unter Einwirkung eines elektromagnetischen Feldes entlang dessen Orientierung auszurichten, dazu genutzt, durch schnelle Änderung der Ausrichtung dieses Feldes den Molekülen Bewegungsenergie zuzuführen. Im Ergebnis bewirkt dies nichts anderes als Wärmezufuhr.

Dabei ist die im gegebenen Gewebe pro Volumeneinheit abgegebene Leistung proportional zur Frequenz des elektromagnetischen Feldes und der Dielektrizitätskonstante des Gewebes sowie zum Quadrat der Feldstärke der elektromagnetischen Strahlung. Bei Kenntnis der spezifischen Wärmekapazität des Gewebes, dessen Volumen bzw. Masse und der gewünschten Temperaturänderung lässt die notwendige Energie ermitteln. Die eingesetzten Frequenzen variieren über einen weiten Bereich, beginnend bei einigen hundert Kilohertz- bis hin zum Gigahertzbereich. Dies überzieht das gesamte Spektrum der Radiofrequenz- und Mikrowellenstrahlung. Da es sich dabei jedoch lediglich um quantitative, nicht aber um qualitative Unterschiede handelt, werden Radiofrequenz und Mikrowellenstrahlung im Folgenden gemeinsam behandelt.

Therapieverfahren, die auf Wärmezufuhr mittels elektromagnetischer Wellen beruhen, erzielen ihren Effekt durch Denaturierung von Eiweißstoffen aufgrund der Hitze, die durch die Resonanzschwingung von Molekülen erzeugt wird. Dabei wird in einem Teil des Gewebes die Hitze direkt durch die Wellen erzeugt, ein anderer Teil des Gewebes erfährt die Hitzeeinwirkung durch Wärmeleitung aus dem Bereich der direkten Einwirkung der elektromagnetischen Strahlung. Dem gegenüber treten die – denkbaren – Effekte durch Induktion eines elektrischen Stroms zurück, auch elektrochemische/elektrophysiologische Reaktionen tragen nicht signifikant zum Effekt bei.

Zur technischen Umsetzung benötigt man einen Radiofrequenzgenerator, der ebenfalls kommerziell erhältlich ist (z. B. Firma Thermex-Thermatron Inc. oder Firma Rita Medical System Inc.). Über Elektroden wird elektrische Energie in den Körper gebracht, dabei wird eine große indifferente Elektrode am Körper befestigt, der andere Pol besteht in der Spitze der eigentlichen Therapie-Elektrode, welche perkutan eingebracht wird. Zur besseren Verteilung der elektrischen Energie im Gewebe existieren heute Elektroden, die seitlich ausfahrbare Haken an der Spitze tragen, welche die räumliche Charakteristik der Energieabgabe ins Gewebe so verändern, dass unter Schonung des nadelspitzennahen Gewebes ein größerer Nekrose-Durchmesser erzielt werden kann.

3.2.2.2. Notwendige Ausstattung

Radiofrequenzgenerator, Applikatoren (Elektroden), zumindest Ultraschall zum Monitoring des Ergebnisses.

3.2.2.3. Vorteile

Etwas geringerer Aufwand im Vergleich zur Kryochirurgie, da die Lagerung von Stickstoff/Argon entfällt.

3.2.2.4. Nachteile und Risiken

Keine spezifischen Risiken, kleinere Nekrosezonen als mittels Kryochirurgie.

3.2.3. Ultraschallanwendung

3.2.3.1. Physikalische Grundlage

Die physikalische Grundlage der Thermotherapie mittels Ultraschall beruht auf der direkten Zufuhr mechanischer Energie in Form von Druckwellen (entspricht „Schallwellen“), die in geeigneter Weise auf das gewünschte Ziel fokussiert werden. Durch die Konzentration der Zufuhr mechanischer Energie auf einen kleinen Bereich des Gewebes kann dort eine ausreichende Hitze erzeugt werden, um eine Koagulationsnekrose zu erzeugen. Neben den bereits oben diskutierten Problemen der Wärmeleitfähigkeit und Wärmekapazität des Gewebes sowie des konvektiven Wärmetransportes tritt hier spezifisch das Problem der Impedanz für Schallwellen hinzu.

3.2.3.2. Technische Umsetzung

Die Erzeugung von Ultraschall ist eine Technologie, die in der Medizin seit langem eingeführt ist. In der speziellen Ausprägung der „HIFU“ (High Intensity Focussed Ultrasound) befindet sich die Methode aber für die Anwendung im Bereich der Leber noch in der präklinischen Entwicklung. In die klinische Praxis eingeführt worden ist das Verfahren lediglich für die Anwendung im Bereich der Prostata, wo aufgrund der anatomischen Verhältnisse (direkte Nachbarschaft der Prostata zum Enddarm) die Schallankopplung über eine transrektale Sonde leicht gelingt. Für die Anwendung an intraabdominellen Organen liegen nur präklinische Daten vor (Prat 1999, Arefiev 1998, Lafon 1998, Prat 1995, Sibille 1993, Sibille 1993 a, Lafon 1998, Prat 1994, Ginter 2000, Barkman 1999, Bohris 1999, Yang 1992). Therapiegeräte für die Anwendung an der Prostata sind kommerziell erhältlich (z. B. Firma Ablatherm) und werden in Deutschland eingesetzt (z. B. Krankenhaus Harlaching in München, Caritas Krankenhaus in Regensburg). Die Firma Edap Techno Med, Hersteller des Ablatherm-Gerätes, ist über einen Forschungs- und Entwicklungsvertrag mit Siemens verbunden; Ziel der gemeinsamen Aktivitäten ist die Entwicklung von MRT-gesteuerten HIFU-Geräten.

3.2.3.3. Notwendige Ausstattung

Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein kommerziell erhältliches Produkt existiert, kann die notwendige Ausstattung nicht angegeben werden.

3.2.3.4. Vorteile

Grundsätzlich ist eine Anwendung ohne Verletzung einer äußeren oder inneren Körperoberfläche denkbar, so dass es sich um das am wenigsten invasive Verfahren handeln könnte.

3.2.3.5. Nachteile und Risiken

Zur Anwendung im Rahmen der Patientenversorgung an gastrointestinalen Organen, insbesondere auch der Leber, ist das Verfahren heute noch nicht geeignet.

3.3. Thermotherapie unter Wärmeentzug: Kryotherapie

3.3.1. Physikalische Grundlage

Die Kryotherapie beruht auf Entzug thermischer Energie durch direkten Kontakt des Gewebes mit einer gekühlten Sonde. Der Wärmetransport erfolgt dabei durch direkte Wärmeleitung. Folge ist eine Schädigung der Zellen durch Zerstörung der Zellwände aufgrund von Elektrolytverschiebungen, insbesondere während des Auftau- und Einfrierprozesses, so dass wiederholte Auftau- und Einfriervorgänge die Gewebetoxizität des Verfahrens erhöhen.

3.3.2. Technische Umsetzung

Kryotherapie kann sowohl bei offener Leberchirurgie, laparoskopisch als auch perkutan durchgeführt werden. Medizinische Geräte auf Flüssig-Stickstoff-Basis mit einem Regelmechanismus zur Kontrolle des Einfrier- und Auftauvorgangs werden kommerziell angeboten. Hersteller ist z. B. die Firma Kryomedical Siencist Inc., New Jersey, USA. Die Firma Kryo Care, Endocare Inc., USA, verwendet nicht Stickstoff, sondern Argon als Kühlmittel.

3.3.3. Notwendige Ausstattung

Außer dem eigentlichen Kryotherapiegerät werden geeignete Sonden oder Applikatoren, die ebenfalls kommerziell erhältlich sind benötigt, daneben bedarf es einer Tankanlage für Flüssigstickstoff bzw. Argon. Zur Dokumentation des Behandlungserfolges ist zumindestens ein Ultraschallgerät erforderlich, die Dokumentation kann auch im CT oder MRT erfolgen.

3.3.4. Vorteile

Es können intraoperativ auch relativ große Läsionen behandelt werden.

3.3.5. Nachteile und Risiken

Während das Verfahren für die offene Chirurgie gut etabliert ist, besteht nur limitierte Erfahrung im perkutanen Einsatz.

4. Klinische Daten zur Laserinduzierten Thermotherapie (LITT)

Ein großer Teil der Literatur zur Laserinduzierten Thermoablationstherapie kommt aus den Arbeitsgruppen von Prof. Vogl, ehemals Berlin, jetzt Frankfurt. Bei dieser Literatur ist es schwierig, Mehrfachzitate identischer Daten zu vermeiden, da offensichtlich immer über das Selbe, stets wachsende Kollektiv berichtet wird. Es werden daher jeweils nur die wichtigsten Arbeiten aufgeführt, weitere Arbeiten finden sich gegebenenfalls ohne Erwähnung im Text im Literaturverzeichnis. Im Folgenden werden einige wesentliche Arbeiten chronologisch aufgeführt, daneben werden Arbeiten zitiert, die Ergebnisse bestimmter Subgruppen besonders herausarbeiten.

4.1. LITT bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

In seiner Arbeit „MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen bei primären Leberzellkarzinomen“ (Vogl, Onkologe 1998) werden von Vogl trotz des Titels keine Daten zum hepatozellulären Karzinom präsentiert.

Pacella (Pacella, Radiology 2001) berichtet über 30 Patienten, mit einem grossen HCC (im Mittel 5,2 cm (3,5 – 9,6 cm) Durchmesser), von denen 19 nur diesen einen Tumor und 11 bis zu 3 weitere kleine Herde (insgesamt zusätzlich 15 kleine HCC, im Mittel 1,9 cm (0,8 – 3,0 cm) Durchmesser) aufwiesen. Sie wurden kombiniert mittels ultraschallgesteuerter LITT (269 Behandlungen in 127 Sitzungen), nach 30 bis 90 Tagen gefolgt von Transarterieller Chemoembolisation, behandelt. Ein follow-up gelang bei 28/30 Patienten. 6 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, die Todesursachen waren Leberversagen (n=3), Varizenblutung (n=1) und HCC (n=2).

	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
Lokalrezdiv große HCC	7%	7%	7%	
Lokalrezdiv kleine HCC	0%	0%	0%	
Rezdiv-HCC in anderen Segmenten	19%	66%	83%	
Überleben	92%	68%	40%	
Tumorfrees Überleben	74%	34%	(17%)	
Überleben für Child-Pugh-Klasse A (n=20)	100%	100%	60%	Unterschied statistisch
Überleben für Child-Pugh-Klasse A (n=10)	78%	0%		signifikant

Interessanterweise wird in dieser Studie angegeben, dass die LITT billiger als alle anderen Hyperthermie-Methoden sei, da ein Satz optischer Fasern (es wurden einfache gerade abgeschnittene Glasfasern benutzt) mit \$1.000 – 1.500 zu veranschlagen sei und bis zu fünfzig mal wiederverwendet werden könne. Die Autoren stufen ihre Daten als Machbarkeitsbeleg ein und schließen mit den Worten: „Schließlich sind weitere prospektive und, wenn möglich, randomisierte Studien erforderlich, um zu ermitteln, ob diese Behandlungen, allein oder in Kombination, für Patienten mit in einem mittleren Stadium diagnostizierten HCC einen substantiellen Überlebensvorteil bringen können.“

Es konnten keine weiteren Publikationen gefunden werden, in denen tragfähige Daten zum hepatozellulären Karzinom präsentiert wurden.

4.2. LITT bei Patienten mit Lebermetastasen

4.2.1. Kolorektales Karzinom

Vogl berichtete erstmals über 20 Patienten mit 33 Läsionen, die im Zeitraum April 1993 bis Juni 1994 mit LITT behandelt wurden (Vogl, Radiology 1995). Der Durchmesser betrug 10 – 40 mm. Es wurden Daten zum Ansprechen über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten präsentiert. Innerhalb dieses Zeitraums blieben 44 % der Patienten mit Tumoren unter 20 mm und 27 % der Patienten mit Tumoren über 20 mm Durchmesser ohne Rezidiv. Überlebensdaten wurden nicht präsentiert.

Im Jahr 1996 berichtet Vogl von 50 Patienten aus dem Zeitraum vom 01.04.1993 bis zum 31.10.1995, bei denen 83 Läsionen mit 176 LITT-Applikationen behandelt wurden (Vogl, Röntgenpraxis 1996). 35 Patienten hatten Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, 3 Patientinnen Metastasen eines Mammakarzinoms. Darüber hinaus wurden Patienten mit Metastasen eines Nierenzellkarzinoms, Ösophaguskarzinoms, Teratoms, Pharynxkarzinoms, Schilddrüsenkarzinoms sowie Sarkoms und auch Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom behandelt, ohne dass dies näher aufgeschlüsselt wurde. Der Tumordurchmesser betrug in dieser Gruppe 1 cm bis 8 cm, nachdem jetzt Läsionen über 4 cm Durchmesser mittels einer „Laserstrahlweiche“ mit mehreren Applikationen behandelt werden konnten. Hier werden erstmals präliminäre Daten zum Überleben präsentiert, demnach betrug die kumulative Überlebensrate des Gesamtkollektivs mit Lebermetastasen nach 7 Monaten 93 %, nach 13 Monaten 74 % und nach 27 Monaten 44 %.

1997 berichtet Vogl dann in Lancet in einem Kurzbeitrag ("research letter") über 99 Patienten, bei denen 282 Läsionen mit 833 LITT-Applikationen behandelt wurden (Vogl, Lancet 1997). 54 der Patienten hatten Metastasen eines kolorektalen Karzinoms nach Lebermetastasenresektion in der Restleber, 36 hatten Metastasen in beiden Leberlappen und 9 hatten Kontraindikationen für Chirurgie. Patienten mit mehr als 5 Metastasen waren ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit Metastasen mit einem größeren Durchmesser als 4 cm oder extrahepatischen Tumorbefall. Es wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet (keine Todesfälle, Infektionen oder Verletzungen der Leber oder der Gallenwege). In der Nachbeobachtungszeit starben 23 der 99 behandelten Patienten, davon 2 aus nicht-tumorassoziierter Ursache, 13 an Tumorprogression in der Leber und 8 an Tumorprogression anderer Lokalisationen. Das kumulative Überleben betrug 80 % nach einem Jahr, 70 % nach 2 Jahren und 42 % nach 3 Jahren. Das mediane Überleben nach der Kaplan-Meier-Methode betrug 36,4 Monate. Bereits 1997 endete Vogl mit dem Schlusssatz: „Unsere Daten können die Basis eines randomisierten Vergleichs von LITT mit Chirurgie sein.“

Im August 1997 berichtet Vogl über 134 konsekutive Patienten mit 383 Lebermetastasen, von denen 88 Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, 20 Lebermetastasen eines Mammakarzinoms und 26 Metastasen anderer Primärtumoren hatten (Vogl, Endoscopy 1997). Es wurden Patienten mit weniger als 5 Läsionen eingeschlossen, von denen keine größer als 40 mm im Durchmesser sein sollte. Weitere Einschlusskriterien waren die Unmöglichkeit der chirurgischen Resektion, entweder aus medizinischen Gründen, aus chirurgischen Gründen (technisch inoperabel, Metastasen in beiden Leberlappen) oder aufgrund der fehlenden Zustimmung zur Operation. Patienten mit Rezidiven nach Teilresektion der Leber waren ebenfalls zur Teilnahme an der Studie qualifiziert. Es wurde über ein kumulatives Überleben von 86 % nach 12 Monaten, 63 % nach 28 Monaten und ein medianes Überleben von 35 Monaten berichtet. Ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten sowie zwischen Patienten mit kolorektalen Metastasen und Metastasen von anderen Primärtumoren wurde nicht gesehen. Eine genaue Aufschlüsselung mit Zahlen zu den einzelnen Entitäten fehlt.

Im Jahr 1998 berichtet derselbe Autor erneut über 127 Patienten, die im Zeitraum von Dezember 1996 bis Dezember 1997 mit LITT behandelt wurden (Vogl, Radiology 1998). Insgesamt wurden 318 Lebermetastasen behandelt, von denen 78 Metastasen eines kolorektalen

Karzinoms waren. 24 Patientinnen hatten Metastasen eines Mammakarzinoms, 9 ein hepatozelluläres Karzinom und eine Anzahl anderer Tumore bei 16 Patienten. Kriterium für den Einschluss waren wiederum Patienten mit Metastasen nach Teilresektion, Metastasen in beiden Leberlappen und Patienten mit Kontraindikationen für Chirurgie, ebenso wie Patienten mit mehr als 5 Metastasen, Metastasen größer als 4 cm im größten Durchmesser oder Metastasen mit extrahepatischer Tumorausdehnung. Während im Datenteil keine Überlebenszeiten angegeben wurden, wurde in der Diskussion eine mediane Überlebenszeit von 35,56 Monaten bei 136 Patienten mit kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen angegeben, die sich allerdings auf ein anderes Kollektiv von bereits seit 1993 eingeschlossenen Patienten bezog.

Eine weitere Arbeit derselben Gruppe berichtete über LITT-Behandlung von 251 Patienten mit 733 Läsionen (Vogl, Onkologie 1998). Die Gruppe teilt sich auf in 159 kolorektale Karzinome, 42 Mammakarzinome, 14 primäre hepatozelluläre Karzinome sowie 36 andere Primärtumore mit Lebermetastasen. Bei 97 Patienten lag ein Rezidiv der Erkrankung nach Leberteilresektion vor, weitere 97 wurden wegen Metastasen in beiden Leberlappen als nicht-resektabel angesehen. 57 weitere Patienten wurden eingeschlossen, weil sie entweder medizinische Kontraindikationen für eine Operation oder nicht-resektable Läsionen aufwiesen oder die operative Resektion verweigerten. Ein Patient verstarb an einer möglicherweise mit dem Eingriff assoziierten Perforation des Jejunums vier Wochen nach dem Eingriff. Des Weiteren wurde ein Leberabszess beobachtet, zwei weitere Patienten hatten starke Schmerzen, die mehr als 24 Stunden, aber nicht mehr als 1 Woche anhielten. Nicht relevante subkapsuläre Hämatome wurden bei 8 Patienten gesehen, ein reaktiver Pleuraerguss bei 39. Die lokale Tumorkontrollrate betrug 89,59 %, das mediane Gesamtüberleben betrug 40,97 Monate beim Gesamtkollektiv und 36,43 Monate in der Subgruppe mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 74 %, die 3-Jahres-Überlebensrate 49 % und die 4-Jahres-Überlebensrate 29 %. Auch hier führt der Autor im Satzeschluss aus, dass diese gegenüber der Literatur verbesserten Überlebenszeiten in randomisierten Studien überprüft werden müssten, um zu klären, ob diese Methode als primäre Behandlungsmodalität für Lebermetastasen in Betracht kommt.

Ein Reviewartikel in *European Radiology* mit dem Titel „Interventional MR: Interstitial therapy“ berichtet über 324 Patienten mit 902 Leberläsionen: 199 Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, 51 mit Metastasen eines Mammakarzinoms, 58 mit Metastasen anderer Tumore sowie 16 Patienten mit hepatozellulären Karzinomen. 1 Patient erlitt eine möglicherweise LITT assoziierte Jejunumperforation, 2 Patienten hatten signifikante Schmerzen, 21 entwickelten subkapsuläre Hämatome ohne klinische Symptome und 1 eine selbstlimitierende intraabdominelle Blutung. 60 Patienten entwickelten einen Pleuraerguss rechtsseitig, davon benötigten 3 eine perkutane Drainage. Eine Lokalinfektion an der Punktionsstelle war bei 2 Patienten gesehen worden. Bei den ersten 100 mit konventioneller LITT-Applikationssonde behandelten Patienten betrug die lokale Tumorkontrollrate 71 %, in der zweiten Therapiephase mit einem weiterentwickelten System (Patienten Nr. 100 bis 175) 79 %, wobei jeweils nicht angegeben ist, auf welche Zeit sich diese Rate bezieht. In der dritten Phase der Anwendung mit einem gekühlten System betrug die lokale Tumorkontrollrate nach 3 Monaten 98 % und nach 6 Monaten 97 %. Das kumulative Überleben der Patienten mit Lebermetastasen betrug median 40,97 Monate, wobei die Gruppe der Patienten mit kolorektalen Karzinomen ein medianes Überleben von 39,33 Monaten hatten. Die Patientinnen mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms hatten ein medianes Überleben von 56,23 Monaten. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms und anderer Primärtumoren (Vogl, *European Radiology* 1999). In einer weiteren Übersichtsarbeit („Interventionelle MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotheapie bei onkologischen Fragestellungen Stand und Ausblick“) wurde über die identische Gruppe von 335 Patienten berichtet (Vogl, *Radiologie* 1999).

In 2001 werden dann (Vogl, *Eur J Ultrasound*) 676 Patienten mit 1.914 Läsionen sowie (Mack, *Abdom. Imaging* 2001) 705 Patienten mit 1981 Läsionen berichtet. Hier wird eine Komplikationsrate von 7,5% angegeben, davon seien 1,3% „klinisch relevant“ gewesen. Die Lokalkon-

trolle nach 3 Monaten betrug 99,3%, nach 6 Monaten 97,9%. Das mittlere Überleben für Patienten mit nicht resezierbaren Metastasen eines kolorektalen Karzinoms wurde mit 41,8 Monaten berichtet, das 1-Jahres-Überleben betrug 93%, die 2-, 3-, und 5-Jahres-Raten waren 74%, 50% und 30%. Patientinnen mit Lebermetastasen von Mammakarzinomen erreichten ein mittleres Überleben von 4,3 Jahren.

Aktuellere Zahlen aus dieser Arbeitsgruppe sind dem Gutachtenauftrag beiliegenden Schreiben der Frankfurter Universitätsklinik vom 6. November 2000 entnommen, diese werden unter dem ausdrücklichen Vorbehalt präsentiert, dass es sich um nicht publizierte Daten handelt, die aber dennoch nicht unerwähnt bleiben sollten:

746 Patienten mit 2048 Tumoren, 7688 Laserapplikationen. Davon > 95 % Lebertumore. 420 Patienten mit 1275 Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms bilden die größte Subgruppe.

Behandlungsergebnis aller Patienten mit Lebermetastasen:

Mittleres Überleben 4,0 Jahre, Medianes Überleben nicht angegeben, aber aus dem Kaplan-Meier-Plot mit etwa 3,2 Jahren abzuschätzen. 1-J-ÜL 92 %, 2-J-ÜL 73 %, 3-J-ÜL 54 %, 5-J-ÜL 36 %. Lokale Tumorkontrolle nach 3 Monaten 98,1%, nach 6 Monaten 97,3 %.

Daten der Untergruppe von Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms:

Mittleres Überleben 3,8 Jahre, Medianes Überleben 3,0 Jahre. 1-J-ÜL 93 %, 2-J-ÜL 74 %, 3-J-ÜL 50 %, 5-J-ÜL 30 %.

Die aktuellste vorliegende Arbeit (Vogl, Radiology 2002) wird unter 4.3. – Komplikationen - ausführlicher dargestellt.

Sie berichtet über einen Zeitraum von 8 Jahren, in dem 899 Patienten mit malignen Lebertumoren behandelt wurden, und konzentriert sich auf Komplikationen des Verfahrens. Die Zahl der behandelten Läsionen betrug 2.520, die der „LITT-Prozeduren“ 2.132. Das mittlere Alter war 59,9 Jahre (24,6 – 88,6). Das Geschlechtsverhältnis m/f betrug 1,2 / 1.

Erneut betont er hier folgende Einschlusskriterien:

- weniger als 5 Läsionen
- jede Läsion kleiner als 5 cm
- keine extrahepatische Erkrankung

Die Verteilung auf die Primärtumoren war folgende

• Kolorektale Karzinome	517	(57,5%)
• Mammakarzinome	163	(18,1%)
• Hepatozelluläre Karzinome	42	(4,7%)
• Andere Primärtumore	177	(19,7%)

4.2.2. andere Primärtumore

In einem Artikel in „Der Gynäkologe“ wird über eine Subgruppe von 51 Patientinnen mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms berichtet. Die lokale Tumorkontrollrate in der Leber lag nach 3 Monaten bei 98,2 % und nach 6 Monaten bei 97,1 %. Die mittlere Überlebensrate betrug ab Diagnosestellung der Metastase 50,29 Monate, gerechnet ab dem Tag der Laserbehandlung betrug die mittlere Überlebenszeit 36,31 Monate. Es wurden Patientinnen behandelt, die von Seiten des Primärtumors vollständig reseziert und therapiert waren, maximal 5 Läsionen mit maximal 50 mm Durchmesser hatten, bei denen die Möglichkeiten der Radio-,

Chemo- oder Hormontherapie völlig ausgeschöpft waren und/oder die eine Progression der Metastasen unter Chemotherapie oder Rezidivmetastasen z. B. nach Hepatektomie aufwiesen. Des Weiteren wurden Patientinnen mit bilobulärem Befallsmuster oder Kontraindikation zur Operation behandelt, daneben auch Patienten, die bei denen bei primär inoperabler Situation die Möglichkeit bestand, diese in eine operable Situation zu überführen. Ausschlusskriterium war das Vorliegen extrahepatischer Metastasierung (Vogl, Gynäkologe 1999).

Daten anderer Arbeitsgruppen sind ausgesprochen rar. Bremer berichtet 1998 (Bremer 1998) von präliminären klinischen Daten von zwei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Weitere Daten sind auch in der internationalen Literatur nicht aufzufinden.

4.3. Beanspruchte Indikationen

Indikationen für die LITT-Therapie werden von der Frankfurter Arbeitsgruppe in der Literatur wie folgt angegeben:

- ≤ 5 Läsionen
- nicht größer als 40 mm im Durchmesser
- chirurgisch nicht resektabel
- Inoperabilität aus medizinischen Gründen
- Nichteinwilligung in die Operation
- Ausschluss von extrahepatischem Tumor

(Aus dem Kontext ergibt sich die zusätzliche Bedingung der grundsätzlichen Möglichkeit des Erreichens einer R₀-Situation durch das Verfahren)

Es wird dabei nicht nach HCC, Metastasen kolorektaler Karzinomen und anderer Tumore differenziert.

Auf ihrer Homepage³ werden von den Anbietern mit Stand 07.02.2003 jedoch folgende Indikationen genannt:

- LITT von Lebertumoren
 - Maximale Anzahl: 5 Läsionen
 - Maximaler Durchmesser: 50 mm
 - Rezidivmetastasen bei Patienten, bei denen bereits eine Leberteileresektion erfolgte.
 - Progreß der Metastasen unter Chemotherapie
 - Bilobulärer Befall (Befall beider Leberlappen)
 - Patienten mit Kontraindikationen zur Operation
 - Patienten, die bei primärer Inoperabilität durch LITT in eine operable Situation überführt werden können (Metastasen in beiden Leberlappen).
 - LITT als Ersatz der chirurgischen Resektion oder systemischen/lokalen Chemotherapie, wenn diese vom Patienten abgelehnt wird.
- LITT von Weichteiltumoren
 - Rezidivtumoren
 - Kopf- Halsregion
 - Oberbauch
 - Retroperitoneum
 - Lymphknotenmetastasen
 - Kopf- Halsregion
 - Oberbauch

³ zu erreichen unter http://www.kgu.de/zrad/Diagnostik/f_litt_02.shtml

- Retroperitoneum
- Spezialindikationen
 - Nierentumor
 - Prostata tumor
 - Sonstige Weichteiltumore

4.4. Kontraindikation und Risiken

Die Kontraindikationen entsprechen denen, die allgemein für einen vergleichbaren operativen Eingriff an der Leber hinsichtlich Gerinnung, Aszites etc. akzeptiert sind. Die hauptsächlichsten Risiken bilden Blutungen, Perforation von Hohlorganen und Infektionen.

Vogl (Vogl, Radiology 2002) selbst gliedert die Patienten des 8-Jahres-Zeitraums aufgrund der zwischenzeitlichen technischen Evolution in vier zeitlich aufeinanderfolgende Gruppen (Gruppen 1 – 3 die ersten 5½ Jahre, Gruppe 4 die letzten 2½ Jahre):

- Patienten 1 – 100 4 – 5 Watt Laserleistung, bis 2 konv. Applikatoren
- Patienten 101 – 175 bis 5 Applikatoren, Einführung der Rückzugstechnik zur Vergrößerung des Nekroseareals
- Patienten 176 – 286 35 - 40 Watt Laserleistung, gekühlter Applikator, bis 7cm Nekrose
- Patienten 287 – 899 wie vorherige Zeile, aber ambulante Versorgung

Bei der Beschreibung der Prozedur wird eine Patientenaufklärung und Einwilligung hinsichtlich der Risiken des Verfahrens erwähnt. Eine Studie wird nicht erwähnt.

Schwere Komplikationen waren definiert als Notwendigkeit der Hospitalisation, ungeplante Steigerung der Versorgungsintensität, verlängerte Hospitalisation > 48h, Fortdauern unerwünschter Erscheinungen und schließlich Tod. Folgende schwere Komplikationen traten auf:

- 3 (0,1%) Todesfälle innerhalb 30 Tagen nach LITT
- 16 (0,8%) Pleuraerguss mit der Notwendigkeit der Entlastung
- 15 (0,7%) Leberabszesse mit der Notwendigkeit der Drainage (signifikant häufiger [12%] nach Whipple-OP bei Pankreaskarzinom)
- 4 (0,2%) Gallengangsverletzungen
- 3 (0,1%) Segmentinfarkte
- 1 (0,05%) transfusionsbedürftige abdominelle Blutung.

Komplikationen wurden als leicht eingestuft, wenn sie folgenlos blieben und keine Therapie erforderten, jedoch eine Beobachtung über Nacht im Krankenhaus erforderten. Die Zahlen waren folgende:

- 710 (33,3%) Fieber > 38,5°C nach dem Eingriff
- 155 (7,3%) Pleuraerguss mit ohne Notwendigkeit der Entlastung
- 69 (3,2%) Subkapsuläre Hämatome
- 24 (1,1%) Subkutane Hämatome
- 7 (0,3%) Pneumothoraces
- 2 (0,1%) Blutungen (1 intrahepatisch, 1 abdominell)

Weiters traten an Komplikationen auf, wohl ohne den obigen Definitionen zu entsprechen:

- 1215(57%) Schmerzen
- 448 (21%) Übelkeit

- 75 (3,5%) Luftnot
- 24 (1,1%) Biliome
- 4 (0,2%) Hautinfektionen an der Punktionsstelle

Dabei bestand kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen ambulanter Versorgung und dem Auftreten von Pleuraergüssen oder subkapsulären Hämatomen.

Seit der ambulanten Durchführung werden die Patienten in einem Hotel untergebracht und müssen selbst eine Begleitperson stellen, für die eine ebenfalls eine Kostenübernahme beantragt wird. Angesichts der erwähnten Komplikationsraten u.a. an Schmerzen, Übelkeit und Fieber stellt sich hier durchaus die Frage, ob dieses Vorgehen gerechtfertigt ist. Die Tatsache, dass es unter LITT bisher zu drei Todesfällen gekommen ist, die von den Anbietern als therapieassoziiert eingestuft werden, ist hier als Begründung nicht ausreichend. Tatsächlich sind 42 schwere Komplikationen aufgetreten, dies entspricht einer Rate von 4,7%, die Rate an leichten Komplikationen ist wesentlich höher. Wenn für die Versorgung und damit letztlich für die Sicherheit des Patienten im Hotel eine Begleitperson erforderlich ist, ist die damit Frage nach der resultierenden Qualifikation der offenbar notwendigen Überwachungsperson kritisch zu diskutieren. Im Ergebnis scheint hier eine stationäre Durchführung durchaus nicht nur aus rein medizinischen Aspekten forciert worden zu sein. Mit eine Ursache könnte hier auch durchaus gewesen sein, dass es der Klinik nicht gelungen ist, diese Behandlungsform im stationären Budget zu verankern.

4.5. Anbieter

Der mit Abstand dominierende Anbieter im deutschsprachigen Raum ist die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Vogl in Frankfurt, daneben existieren LITT-Arbeitsplätze auch an der Universitätsklinik in Münster und in den Städtischen Krankenanstalten Krefeld.

5. Klinische Daten der als Leistung gem. § 2 SGB V bzw. als Vertragsleistung einzustufenden Verfahren

5.1. konservativ - Chemotherapie

5.1.1. systemische Chemotherapie bei Metastasen kolorektaler Tumore

Stellvertretend für den gesamten Bereich sei hier das systematische Review der Cochrane Library von Best et al. zitiert (Best 2000). In dieser Metaanalyse werden Daten von 13 randomisierten Studien berichtet, bei 7 Studien waren die Originaldaten für eine Reanalyse verfügbar, ansonsten wurden die publizierten Daten ausgewertet. Regionale Chemotherapie wurde in 5 dieser Studien überprüft, in 7 wurde der Wert intravenöser Chemotherapie getestet, eine Studie prüfte eine oral applizierbare Substanz. Dabei fand sich für systemische Chemotherapie eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit nach 6,12 und 18 Monaten, nach 24 Monaten jedoch war die Sterblichkeit der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden, eher geringer. Bei der Analyse der Daten individueller Patienten (866 Patienten, 753 events) war die Hazard ratio 0,65 und statistisch signifikant verschieden zugunsten einer Reduktion der Sterblichkeit in der Interventionsgruppe. Dies entspricht einer 35%igen Reduktion des „risk of death“ und resultiert in einem 79%igen Überleben nach 6 Monaten, verglichen mit 63 % der Kontrollgruppe. Nach 12 Monaten betragen die Zahlen 50 % vs. 34 %. Das mediane Überleben betrug 8 Monate in der Kontrollgruppe und 11,7 Monate in der Chemotherapiegruppe, dies entspricht einer Differenz von 3,7 Monaten. Nach diesen Daten beträgt die „number needed to treat“ (NNT) um einen Patienten sowohl nach 6 Monaten als auch nach 12 Monaten mehr am Leben zu haben, 6.

Nur 4 Studien konnten Daten zum „progression free survival“ liefern (insgesamt 474 Patienten). 3 dieser 4 Studien benutzten 5-FU als Behandlungsregime. Das relative Risiko für Tumorprogress war in der Chemotherapiegruppe signifikant verringert (0,64 nach 3 Monaten, 0,788 nach 6 Monaten). Nach 12 Monaten war der Effekt noch grenzwertig signifikant (RR 0,86, 95 % CI 0,77 bis 0,96). In der Analyse der Daten individueller Patienten zeigte sich ein Vorteil des „progression free survival“ von 25 % nach 6 Monaten (61 % vs. 36 %) nach 12 Monaten betragen die Zahlen 41 vs. 16 %. Das mediane „progression free survival“ betrug 4 Monate in der Kontrollgruppe und 10 Monate in der Chemotherapiegruppe.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser 13 Studien, dass die palliative Chemotherapie für Patienten mit einem fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom mit einer signifikanten Verbesserung des Überlebens einhergeht. Dabei wurde in der Metaanalyse der Chemotherapieeffekt tendenziell unterschätzt, da teils auch Patienten der Kontrollgruppen im weiteren Verlauf Chemotherapie erhalten haben. Obwohl 9 der 13 Studien eine 5-FU-basierte Chemotherapie im Interventionsarm verwendeten, waren keine 2 Studien mit identischer Intervention vertreten. Das Ergebnis der Studie kann daher insgesamt nur im Sinne des Nachweises einer Effektivität der Chemotherapie interpretiert werden. Es kann daraus nicht auf eine bestimmte Patientenpopulation oder auf eine bestimmte Chemotherapiekombination bzw. einen bestimmten Modus der Chemotherapieapplikation geschlossen werden.

Die bereits erwähnten Daten der Arbeit von Stangl (Stangl 1994) und einer Metaanalyse von Rougier (Rougier 1996) belegen, dass, obwohl eine deutlich erhöhte Responderate in der intraarteriellen Chemotherapiegruppe beobachtet werden kann, diese sich nicht in eine Verlängerung des Überlebens im Vergleich zur systemischen Chemotherapie übersetzt. Während die systemische Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms aufgrund der Datenlage bei Patienten mit Therapiewunsch als Standard angesehen wird, ist dies nach gegenwärtigem Stand für die intraarterielle Applikation in die Leber nicht der Fall. Die Richtlinien der DKG empfehlen eine solche Methode nur dann als Alternative, wenn im Rahmen einer aus anderen Gründen notwendigen operativen Intervention ein Zugang in die Arteria hepatica gelegt werden kann. Eine Operation nur zu diesem Zweck wird abgelehnt.

Zusammenfassend kann systemische Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom als anerkannter Standard der medizinischen Wissenschaft gewertet werden. Dies gilt sowohl für die systemische Form als auch für die intraarterielle Form, sofern der dafür notwendige intraarterielle Zugang nicht zu einer zusätzlichen operativen Intervention führt.

5.1.2. systemische Chemotherapie beim hepatozellulären Karzinom

Bis heute konnte für das hepatozelluläre Karzinom keine Einzelsubstanz- oder Kombinationstherapie gefunden werden, die reproduzierbare Remissionsraten über 25 % oder eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit nachweisen. Die meisten klinischen Erfahrungen liegen mit Doxorubicin vor (Strumberg 1999).

Außerhalb von klinischen Studien ist die systemische Chemotherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen hepatozellulären Karzinoms nicht als Standard anzusehen.

5.1.3. Lebermetastasen nicht-kolorektaler, nicht-endokriner Primärtumoren

Eine ausführliche Darstellung der Chemotherapieoptionen anderer hepatisch metastasierter Tumore ist für die Beantwortung der Frage nach der LITT-Indikation entbehrlich.

5.2. operative Resektion

5.2.1. Metastasen kolorektaler Karzinome

Die operative Resektion ist, sofern damit eine R₀-Resektion zu erzielen ist, im Gegensatz zur Chemotherapie potentiell kurativ. Sie ist deshalb etablierter Standard, sofern die Indikation dazu besteht. Das Ausmaß der Resektion wird dadurch limitiert, dass die Funktion des verbleibenden Leberrestes für das weitere Überleben ausreichend sein muss. Bei ansonsten gesunder Leber können ausgedehnte Resektionen mit bis zu 60 bis 80 % Leberparenchymverlust einhergehen. Eine vollständige Erholung der Lebersyntheseleistung ist bei einer gesunden Leber bereits nach wenigen Wochen und in wenigen Einzelfällen nach wenigen Tagen zu beobachten. Die vollständige Restitution des Leberparenchymvolumens erfolgt nach ca. 6 bis 12 Monaten. Eine zirrhotische Leber verliert die Fähigkeit zur Regeneration mit dem Ausmaß des Zirrhosegrades.

Entscheidend ist, dass die Beurteilung der Operabilität einer Läsion einem in diesen Eingriffen erfahrenen Chirurgen vorbehalten ist. Es ist daher zu fordern, dass Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms aufgrund der grundsätzlich kurativen Chance eines operativen Vorgehens einem dafür kompetenten Zentrum vorgestellt werden, bzw. ein Arzt eines solchen Zentrums konsiliarisch hinzugezogen wird.

5.2.2. Metastasen nicht-kolorektaler, nicht-endokriner Tumore

Lang berichte 1999 über Erfahrungen, die in einem Zeitraum von 11 Jahren an der Klinik für Abdominal- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover unter der Leitung von Herrn Prof. Pichlmayer gemacht wurden. Es wurden 140 Leberresektionen bei 127 Patienten vorgenommen, darunter 120 Ersteingriffe, 14 Zweitresektionen, 6 Drittresektionen. Lebermetastasen folgender Primärtumore wurden behandelt: Mamma (34), Leiomyosarkom (20), Pankreas (16), Hypernephrom (13), Melanom (9), Magen (9), Lunge und Nebenniere (jeweils 6), 14 sonstige Tumore. Bei den 120 Erstresektionen lag in 51 % (n= 61) ein extrahepatischer Tumor vor. Es konnten 82 (68 %) R₀ reseziert werden. 13 (11 %) waren eine R₁, 25 (21 %) eine R₂-Resektion. Nach R₀-Resektion betrug das mediane Überleben 28 %, das 5-Jahres-Überleben 24 %. Für R₁- und R₂-Resektion betrug das mediane Überleben 8 Monate, das 5-Jahres-Überleben 0 %. Die perioperative Letalität bei Ersteingriffen betrug 5,8 %. Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstresektion keinen extrahepatischen Tumor aufwiesen, wiesen ein medianes Überleben nach R₀-Resektion von 32 Monaten und ein 5-Jahres-Überleben von 25 % auf. Nach R₁-/R₂-Resektion betrug das mediane Überleben 7 Monate. Patienten mit extrahepatischem Tumornachweis (Primärtumor und/oder sonstige Metastasen) hatten, sofern eine R₀-Resektion erzielt werden konnte, ein 5-Jahresüberleben von 23 % und ein medianes Überleben von 24 Monaten zu erwarten. Es wird herausgestellt, dass nicht so sehr das Ausmaß der Ausbreitung der Lebermetastasen, sondern die Möglichkeit einer R₀-Resektion entscheidend für den Behandlungserfolg waren. Die Autoren verweisen weiter darauf, dass das mediane Überleben und die 5-Jahresprognose nach R₀-Resektion von Lebermetastasen vom Mammakarzinom (38 Monate, 35 %) und Leiomyosarkom (32 Monaten, 17 %) deutlich günstiger war als der übliche Verlauf bei Patienten mit unbehandelten Lebermetastasen. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Lebermetastasen beim Mammakarzinom wird mit 6 Monaten und beim Leiomyosarkom mit 14 Monaten angegeben (Lang, 1999).

Da es sich hierbei zweifelsohne um ein hochselektiertes Patientengut handelt, das mit der Grundgesamtheit der entsprechenden Entitäten sicher nicht vergleichbar ist, fällt es schwer, diese Ergebnisse zu verallgemeinern. Sie sind aber – wie auch von den Autoren gefordert – sicher Grundlage genug, kontrollierte Studien auf diesem Gebiet voranzutreiben.

Selzner (Selzner 2000) berichtet von 17 Patientinnen mit Mammakarzinom, die einer Metastasenentfernung unterzogen wurden; 10 Patienten erhielten eine neoadjuvante Hochdosische-

therapie mit Stammzelltransplantation vor der Operation. Er berichtet über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 22 %.

Scheuerlein (Scheuerlein 1998) berichtet von 21 Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen nach Metastasenresektion eine 2-Jahres-Überlebensrate von 60 % erzielt werden konnte, falls beim Nachwachsen der Lebermetastasen eine Nachresektion erfolgte.

Raab (Raab 1998) resezierte Lebermetastasen bei 34 Patientinnen mit Mammakarzinom und erreichte ebenfalls ein 5-Jahres-Überleben bei R₀-Resektion.

Ochiai (Ochiai 1994) berichtet von einer Serie von 21 Patienten mit Magenkarzinom, die nach kurativ intendierter Resektion von Lebermetastasen ein 5-Jahres-Überleben von etwa 20 % aufwiesen.

Diese kleinen Gruppen lassen keine sichere Bewertung zu, legen aber nahe, dass bei ausgesuchten Patienten mit Mamma- oder Magenkarzinom die chirurgische Metastasenresektion in der Leber möglicherweise zu einem Überlebensvorteil führen kann; zur Klärung dieser Frage sind Studien auch hier dringend erforderlich.

Bei weiteren Einzelfällen isolierter hepatischer Metastasierung bei Nierenzellkarzinomen, Wilmstumoren, malignen Melanomen des Auges sowie Resttumoren nach Therapie des Keimzelltumors und anderen nicht von kolorektalen Karzinomen ausgehenden Metastasen, kann mangels Evidenz keine Aussage zum Stellenwert der Metastasen Chirurgie gemacht werden.

5.2.3. Hepatozelluläres Karzinom

Beim hepatozellulären Karzinom ist die Resektion die Therapie der ersten Wahl. Sofern keine Leberzirrhose vorliegt, leben nach 5 Jahren noch 44 % der resezierten Patienten. Für Patienten mit Zirrhose ist das Ergebnis deutlich schlechter, kein Patient überlebte 5 Jahre (Hillert 2000). Deshalb ist die Leberzirrhose der entscheidende Faktor für die Prognose der Patienten. Bei einer Leberzirrhose Child A kann bei klein oder günstig liegenden Tumoren reseziert werden, schwieriger ist die Indikationsstellung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und größeren Tumoren. Es wird empfohlen, größere Resektionen nur noch im Stadium Child A durchzuführen. Die maximale Tumorgroße soll 5 cm, die maximale Zahl von Tumorknoten 3 bei ausreichendem Sicherheitsabstand und Parenchymreserve betragen. Gerade atypische Resektionen bei eingeschränkter funktioneller Parenchymreserve sind häufig nicht ausreichend radikal (Hillert 2000). Nach Leberteileresektion bei Leberzirrhose beträgt die assoziierte postoperative Letalität etwa 10 bis 20 %.

5.3. Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist eine Option für Patienten mit Leberzirrhose und solitärem Tumor und Durchmesser < 5 cm oder maximal 3 Knoten mit einem Durchmesser < 3 cm, bei denen keine Gefäßinvasion und keine extrahepatische Metastasierung nachzuweisen sind. Bei Beachtung dieser Kriterien ist ein 5-Jahres-Überleben zwischen 49 % (Pichlmayr, 1997, zitiert nach Hillert, 2000) und 69 % (Mazzafero, 1996, zitiert nach Hillert, 2000) erreichbar.

5.4. Zusammenfassung chirurgischer Verfahren

Während die operative Behandlung auf die Leber beschränkter Metastasen kolorektaler Karzinome als Standard anzusehen ist, sofern eine R₀-Resektion möglich erscheint, ist dies für Metastasen anderer Tumore nicht gesichert. Die vorliegenden Daten sind spärlich und systematische Untersuchungen fehlen. Für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom ist die Resek-

tion, soweit möglich, Therapie der ersten Wahl. Allerdings sind nur wenige Patienten aufgrund der häufigen Komorbiditäten (Virus-Hepatitis, Zirrhose) Kandidaten für eine radikale Resektion. Eine Lebertransplantation ist bei Patienten mit gering ausgedehnten Tumoren, aber fortgeschrittener Zirrhose die Therapie der ersten Wahl.

5.5. Interventionell-radiologische Verfahren

5.5.1. Perkutane Alkoholinjektionen

5.5.1.1. Hepatozelluläres Karzinom

Die perkutane Alkoholinjektion ist bei Tumoren mit fortgeschrittenem Stadium des hepatozellulären Karzinoms als etabliertes Verfahren zu betrachten. Teratani berichtet in einem in japanischer Sprache erschienen Artikel (Teratani, 2000) über eine Serie von 793 Patienten, von denen 90 % bei hepatozellulärem Karzinom einer PEI unterzogen wurden. Das 5-Jahres-Überleben betrug 39,8 %. Unter Ausschluss der Child C-Patienten erreichte das 5-Jahres-Überleben ein Niveau von 41,2 %. Da auch im Stadium IV a ein 5-Jahres-Überleben von 24,4 % erreicht wurde, sehen die Autoren auch dieses Stadium als eine Indikation für perkutane ablative Verfahren an.

Takano berichtet über eine Serie von 600 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. 53,7 wurden reseziert, 31,5 % erhielten eine transarterielle Katheterembolie, 8,2 % eine perkutane Alkoholinjektion und 6,6 % eine regionale Chemotherapie. Das kumulative 5-Jahres-Überleben nach Alkoholinjektion betrug 49,6 %, das 7-Jahres-Überleben 33,1 %. Das 5-Jahres-Überleben war damit vergleichbar mit dem der operativen Eingriffe (52 %) und der transarteriellen Embolisation (46,5 %) (Takano, 2000).

Lin berichtet über 47 Patienten, bei denen Tumore kleiner als 5 cm mit PEI behandelt wurden. Alle Patienten hatten eine Leberzirrhose. Das 4-Jahres-Überleben betrug 39 % (Lin, 2000).

Seki (Seki, 2000) berichtet über eine retrospektive nicht randomisierte Studie, bei der 90 Patienten untersucht wurden. Patienten mit gut differenziertem HCC erreichten nach PEI ein 5-Jahres-Überleben von 58 %, bei perkutaner Mikrowellentherapie 70 %. Patienten mit mäßig oder schlecht differenziertem HCC hatten in dieser Studie ein signifikant besseres Überleben mit perkutaner Mikrowellentherapie als nach PEI (5-Jahres-Überleben 78 % vs. 35 %). Dies deckt sich mit den Daten von Livraghi (Livraghi, 1999), der bei 86 Patienten mit kleinem HCC (≤ 3 cm, insgesamt 112 Herde) 42 mal eine Radiofrequenzablation, 44 mal eine PEI durchführte. Eine komplette Nekrose des Tumors wurde bei 47 von 52 Tumoren mit RF (90 %) und bei 48 von 60 Tumoren mit PEI (80 %) erreicht. Daten zum Überleben werden nicht angegeben.

Giorgio berichtet über 112 Patienten, die 215 Herde von HCC hatten. Der Durchmesser betrug 0,6 bis 14 cm, median 4,1 cm. Es wurde eine „one-shot PEI“ in Vollnarkose durchgeführt. Insgesamt wurden zwischen 16 und 120 ml Äthanol pro Sitzung gegeben. Das 3-Jahres-Überleben betrug 76 %, davon hatten die Patienten mit Child A 92 %, Child B 72 % und Child C 40 %. Patienten mit einem einzelnen Herd überlebten 3 Jahre zu 82 %, Patienten mit multiplen Herden zu 58 % (Giorgio 1998).

Die bekannteste Arbeit zu PEI ist sicherlich die von Livraghi (Livraghi 1995), in der er über 746 Patienten berichtet. Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die Child-Klassen A 293, B 149, und C 20. Hatten diese Patienten ein einzelnes HCC von 5 cm oder kleiner betrug die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate für Child A 79 % bzw. 47 %, für Child B 63 % bzw. 29 % bis 63 % und bei Child C 12 % bzw. 0 %. Bei Patienten mit einer Zirrhose Child A war das 5 Jahres-Überleben für multiple HCC (n=121) 36 %, für einzelne HCC < 5 cm (n=28) 30 % und für fort-

geschrittenen HCC (n = 16) 0 %. Es wurde bei 1,7 % über schwere Komplikationen und eine 0,1%ige Mortalitätsrate berichtet.

Eine Umfrage von Di Stasi zur Sicherheit des Verfahrens fasst Ergebnisse von 1.066 Patienten zusammen und berichtet eine Komplikationsrate von n=24 (3,2 %), davon 8 Blutungen und 7 Fälle von Tumoraussaat. Starke Schmerzen führten bei 3,7 % der Patienten zum Abbruch der Therapie, 13,5 % benötigten Schmerzmittel und 24 % hatten nach der PEI Fieber. 74 % der Patienten hatten einen einzelnen Tumorherd, 26 mehrere Herde. Bis auf vier Patienten hatten alle eine Zirrhose: 53 % Child A, 38 % Child B, 9 % Child C. Median wurden 6,7 Sitzungen mit einer mittleren Dosis von 5,0 ml Ethanol benötigt, um einen Herd zu zerstören (Di Stasi 1997).

Eine sehr große Studie von Ryu berichtet über die therapeutischen Ergebnisse von Resektion, TAE und PEI bei 3250 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Rahmen einer retrospektiven Metaanalyse. Dabei wurde das Behandlungsergebnis in prognostischen Untergruppen untersucht:

- In der Gruppe mit einem Tumordurchmesser ≤ 30 cm, Anzahl der Tumoren ≤ 3 und klinischem Stadium I zeigte sich, dass das Überleben nach Resektion und PEI nicht unterschiedlich war, das Überleben nach TAE war signifikant schlechter.
- Bei Patienten mit Stadium II war das Überleben nach PEI signifikant besser als nach Resektion und TAE.
- Patienten mit Tumorstadium I oder II, Tumordurchmesser ≥ 30 mm und ≤ 3 Tumorlokalisationen überlebten signifikant länger nach Resektion als nach TAE.
- Patienten im Stadium I mit Tumordurchmesser ≥ 30 mm aber mehr als 3 Tumorlokalisationen überlebten ebenfalls länger nach Resektion als nach TAE.

Es wird abgeleitet, dass Resektion und PEI für Patienten im Stadium I mit nicht mehr als 3 Tumoren, alle unter 30 mm Durchmesser gleichwertig sind und beide empfohlen werden können.

Im Stadium II wird die PEI für Patienten mit Patienten ≤ 3 Tumoren, alle < 30 mm, empfohlen. Patienten mit größeren Tumoren sollen unabhängig von der Zahl nach Möglichkeit operiert werden (Ryu 2000).

5.5.1.2. Lebermetastasen

Curabian (Curabian, 1997) berichtet in einem HTAR über die perkutane Alkoholinjektion als Behandlung des Leberkarzinoms. Während er diese Modalität bei hepatozellulären Karzinomen wegen geringer Morbidität und Mortalität, der Möglichkeit funktionierendes Lebergewebe zu sparen, der einfachen Wiederholbarkeit und der niedrigen Kosten als attraktive Methode für kleine Tumore bezeichnet, ergab die Analyse für Lebermetastasen, dass bei einer wesentlich schlechteren Datenlage (keine prospektiv kontrollierten Daten, keine Langzeitüberlebensdaten) die Effektivität als allenfalls palliativ einzuschätzen ist. Es besteht aufgrund der Bewertung der Datenlage durch diesen HTAR Evidenz, dass die perkutane Alkoholinjektion eine relativ ineffektive Behandlungsform für Metastasen des kolorektalen Karzinoms ist.

Auch andere Autoren empfehlen übereinstimmend, die perkutane Alkoholinjektion nicht bei anderen Tumoren als hepatozellulären Karzinomen einzusetzen. Sie begründen dies damit, dass hepatozelluläre Karzinome aufgrund ihrer anatomischen Besonderheiten (Einkapselung der Karzinomherde in zirrhotisches Gewebe) natürliche Barrieren für das Vordringen des Alkohols in der Leber haben, so dass die Diffusion gut vorhersagbar auf den Tumor beschränkt bleibt. Im Gegensatz dazu ist die Diffusion in Lebermetastasen wesentlich schlechter und es besteht die Gefahr des unkontrollierten „Ausbrechens“ des Alkohols mit nachfolgenden Komplikationen durch Läsion kritischer Regionen.

Zusammengefasst ist die perkutane Alkoholinjektionstherapie bei hepatozellulären Karzinomen als medizinischer Standard auch im Sinne von § 2 SGB V anzusehen, während sie in der Therapie der Lebermetastasen keine anerkannt wirksame Therapiemaßnahme darstellt.

5.5.2. Transarterielle Embolisation

5.5.2.1. Hepatozelluläres Karzinom

Bruix (Bruix, 1998) randomisierte 80 Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-operablem hepatozellulärem Karzinom in eine Gruppe mit transarterieller Embolisation (engl. transcatheter arterial embolisation, „TAE“) und eine Gruppe mit symptomatischer Behandlung. Die Gruppen waren hinsichtlich Leberfunktion und Tumorstadium nicht unterschiedlich. 55 % der Patienten zeigten eine Remission, das Überleben war jedoch zwischen den beiden Gruppen nicht verschieden: Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 49 % bzw. 50 % und die 4-Jahres-Überlebensrate 13 % bzw. 27 % ($p=0,72$).

Ein systematisches Review von Chan et al. (Chan, 2000) untersucht die Rolle von adjuvanten und neoadjuvanten Therapieverfahren bei operablen hepatozellulären Karzinomen. Sie kommt zu dem Schluss, dass die untersuchten Verfahren, darunter auch Embolisation und Chemoembolisation, weder Überleben noch krankheitsfreies Überleben nach kurativer Resektion für hepatozelluläres Karzinom verlängern.

5.5.2.2. Lebermetastasen

Bei der Therapie von Lebermetastasen spielt die transarterielle Embolisation keine Rolle.

5.5.3. Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation ist wie die transarterielle Embolisation ebenfalls ein palliatives Therapieverfahren. Eine komplette Tumorzerstörung gelingt selten.

5.5.3.1. Hepatozelluläres Karzinom

Sie wird empfohlen, falls eine minimal-invasive Methode zur lokalen palliativen Therapie des hepatozellulären Karzinoms angestrebt wird. Eine Rolle in der potentiell kurativen Therapie spielt sie ebenso wenig wie als adjuvante Therapie. Eine Übersicht dazu findet sich auch bei Steiner (Steiner, 2000). In Kombination mit perkutaner Alkoholinjektion wird dieses Verfahren in Deutschland von Allgaier in Freiburg proklamiert. Diese Kombinationstherapie stützt sich auf Daten von Yamakodo (Yamakodo 1999), der 26 Patienten mit nicht-resektablem HCC 2 bis 6 Wochen nach TACE einer portalen PEI unterzog und damit ein 5-Jahres-Überleben von 51 % erzielte.

5.5.3.2. Lebermetastasen

Bei der Therapie von Lebermetastasen spielt die alleinige transarterielle Chemoembolisation keine Rolle.

Bavisotto publizierte 1999 Daten, welche die weitere Untersuchung der Kombination von systemischer Chemotherapie mit 5-FU und TACE nahe legen. Auch hierbei handelt es sich aber nicht um ein Standardverfahren. (Bavisotto 1999)

5.5.4. Transarterielle Chemoembolisation in Kombination mit PEI

Lencioni (Lencioni, 1998) berichtet über 86 Patienten mit großem HCC (3,1 bis 8 cm) und Child-Klasse A oder B, die prospektiv untersucht wurden. Alle diese Patienten bekamen eine einzelne TACE gefolgt von PEI. Das „Follow-up“ betrug im Median 26 Monate. Es konnte ein 5-Jahres-Überleben von 47 % nach 5 Jahren erzielt werden, dabei lebten die Child A-Patienten zu 59 %, die Child B-Patienten zu 35 %.

Huang berichtet über eine Analyse von 419 Patienten mit HCC, die einen operablen Tumor hatten. Die Patienten, die eine Operation trotz operablem Status ablehnten (46 Patienten = 11 %) wurden einer TACE unterzogen. Das 5-Jahresüberleben in der Operationsgruppe war 41 %, in der TACE-Gruppe 11 %. (Huang 1999)

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass bislang nicht gezeigt werden konnte, dass die Kombinationstherapie von TACE und PEI wirksamer ist, als die alleinige Behandlung mit PEI. Im Vergleich zur operativen Resektion scheint TACE eine eher unterlegene Wirksamkeit zu besitzen. TACE ist deshalb kein anerkannter Standard bei der kurativ intendierten Therapie des HCC.

6. Sozialmedizinische Bewertung der LITT

6.1. Einstufung als innovatives Therapieverfahren ("Neulandverfahren")

Auch wenn Komponenten der LITT - therapeutische Anwendung von Laserlicht und perkutane Punktion der Leber - etablierte Bestandteile der Medizin darstellen, führt doch die Kombination zu einer völlig neuartigen Methode, die erst Mitte der 90er Jahre Eingang in die Praxis des bisher im wesentlichen einzigen Anbieters fand.

Sie ist unter anderem auch in den USA von der FDA bisher nicht zugelassen worden und wird dort als experimentell eingestuft (Report of the Joint Working Group on Image-Guided Diagnosis and Treatment 1999).

An der Einstufung als "Neulandverfahren" kann daher kein Zweifel bestehen.

6.2. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Eine ablehnende Entscheidung des Bundesausschusses, die eine Anerkennung im NUB-Verfahren ausschließen würde, liegt nicht vor. Der Bundesausschuss hat sich bisher nicht mit diesem Verfahren beschäftigt, auch ein Antrag an den Ausschuss ist bislang (2/03) nicht bekannt.

6.3. Außervertragliche Leistung im ambulanten Bereich

6.3.1. EBM

Die LITT zählt bisher nicht zu den vertragsärztlichen Leistungen im ambulanten Bereich. Der EBM sieht keine Position für die LITT vor. Damit handelt es sich um eine außervertragliche Leistung.

6.3.2. GOÄ

Eine Analogbewertung der Bundesärztekammer zur LITT existiert nicht. Die GOÄ sieht folgende möglicherweise für den eigentlichen Eingriff einschlägigen Leistungen vor:

GOÄ 3185

Operation an der Leber (z. B. Teilresektion oder Exzision eines Tumors). Punkte: 3000, einf. Satz €174,86, 2,3-facher Satz €402,18.

GOÄ 445

Zuschlag bei ambulanter Durchführung von operativen Leistungen, die mit Punktzahlen von 1200 und mehr Punkten bewertet sind Punkte: 2200. Nur einfacher Satz: 128,23. Der Zuschlag nach Nummer 445 ist je Behandlungstag nur einmal berechnungsfähig. Der Zuschlag nach Nummer 445 ist neben den Zuschlägen nach den Nummern 442 bis 444 nicht berechnungsfähig.

GOÄ 441

Zuschlag für die Anwendung eines Lasers bei ambulanten operativen Leistungen, je Sitzung. Der Zuschlag nach Nummer 441 beträgt 100 v.H. des einfachen Gebührensatzes der betreffenden Leistung, jedoch nicht mehr als 67,49. Der Zuschlag nach Nummer 441 ist je Behandlungstag nur einmal berechnungsfähig

Neben den Leistungen der bildgebenden Diagnostik werden von Prof. Vogl diese Ziffern abgerechnet, was aus unserer Sicht nicht zu beanstanden ist.

6.4. Abrechnung im stationären Bereich

6.4.1. Bundespflegesatzverordnung

Unter den Bedingungen der Bundespflegesatzverordnung ist weder eine Fallpauschale noch ein Sonderentgelt definiert, welches die LITT umfasst. Die Abrechnung erfolgt ggf. im Rahmen der tagesgleichen Pflegesätze.

Auch der Versuch der Abrechnung des Sonderentgeltes SE 12.09 ist nicht statthaft:

Das Sonderentgelt

SE 12.09 *„Teilresektion der Leber oder Exzision eines Tumors, auch mit Zystektomie“*,

beinhaltend exakt folgende OPS-301-Schlüssel:

5-501.1[x] ⁴	<i>Endozystenresektion (bei Echinokokkuszyste)</i>
5-501.20	<i>Keilexzision, offen chirurgisch</i>
5-501.22	<i>Keilexzision, Umsteigen laparoskopisch - offen chirurgisch</i>
5-502.[w] ⁵	<i>Anatomische (typische) Leberresektion</i>

kann nicht geltend gemacht werden, da der spezielle OPS-Schlüssel

5-501.33 *Destruktion, lokal, perkutan*

ausdrücklich nicht in der Leistungsbeschreibung der Sonderentgelt-Definition SE12.09 enthalten ist.

Eine analoge Abrechnung eines Sonderentgeltes in Anwendung der Ziffer 2 der Abrechnungsbestimmungen, Bundesweiter Sonderentgeltkatalog für Krankenhäuser, Ziffer 2 c⁶, würde der offensichtlichen Intention der Bestimmungen zuwider laufen, unter den genau aufgelisteten OPS-Ziffern die Ziffern 5-501.3 [x]⁴ auszunehmen und scheidet daher ebenfalls aus.

Der OPS-Code 8-154.1 ("Leber") aus der Gruppe 8-154 ("Therapeutische perkutane Punktion von Organen des Bauchraumes ") als möglicherweise einschlägiger Code ist in der Definition des SE ebenfalls nicht aufgeführt.

6.4.2. G-DRG

ICD-10-Code Version 2.0 **C78.7** („Sekundäre bösartige Neubildung der Leber“) bzw. **C22.0** („Leberzellkarzinom“) und OPS-301-Code Version 2.1 **5-501.33** („Lokale Destruktion von erkranktem Gewebe der Leber, perkutan“) sind hier einschlägig. Der OPS-Code 8-154.1 ("Le-

⁴ [x] Es gelten alle 6-Steller dieses Kodes. 6. Stelle: 0 - Offen chirurgisch, 1 - Laparoskopisch, 2 - Umsteigen laparoskopisch - offen chirurgisch, x - Sonstige, y - N.n.bez.

⁵ [w] Es gelten alle 5-Steller dieses Kodes. 5. Stelle: 0 - Segmentresektion (ein Segment), 1 - Hemihepatektomie links [Resektion der Segmente 2 und 3], 2 - Hemihepatektomie rechts [Resektion der Segmente 5 bis 8], 3 - Sogenannte Trisegmentektomie [Resektion der Segmente 4 bis 8], 5 - Resektion sonstiger Segmentkombinationen (Hinw: Hier ist die Resektion mehrerer nicht zusammenhängender Segmente zu kodieren), x - Sonstige, y - N.n.bez.

⁶ Der Bundesweite Sonderentgelt-Katalog für Krankenhäuser (nach §15 Abs. 1 Nr. 1 in Verbindung mit § 14 Abs. 3 der Bundespflegesatzverordnung), Ziffer 2, lautet:
"2. Maßgeblich für die Zuordnung eines Patienten zu einem Sonderentgelt und damit für die Abrechenbarkeit des Entgelts ist der im Entgeltkatalog ausgewiesene Leistungskomplex. Dabei gilt folgende Rangfolge der Definitionen: a) der Operationenschlüssel nach OPS-301 (Spalte 4);... [b] nicht anwendbar; c) die Textdefinition (Spalte2); sie ist maßgeblich, soweit eine nähere Definition der Sonderentgelte mit den Schlüsseln nach Spalte 4 und 3 nicht dargestellt werden kann und somit nur aus der Textfassung hervorgeht."

ber") aus der Gruppe 8-154 ("Therapeutische perkutane Punktion von Organen des Bauchraumes ") als ebenfalls möglicherweise einschlägiger Code ist demgegenüber weniger spezifisch und daher nicht anzuwenden, darüber hinaus ist er keine OR-Prozedur und führt in eine Fehler-DRG.

Es resultiert die DRG H42B, bei zusätzlichen schweren oder schwersten CC die DRG H42A.

Bewertung für das Jahr 2003:

DRG	Relativgewicht	Mittl. VWD	Erster Tag mit Abschlag	Erster Tag mit Zusatzentgelt	Basisbetrag bei Basisrate 2.900,-€
H42A	1,387	10,6	3	26	4.022,30
H42A	0,869	6,2	1	21	2.520,10

6.5. Rechtsäußerungen und Rechtsprechung

Das Bundesversicherungsamt hat mit Rndschreiben vom 17.05.2001 die bundesunmittelbaren Kassen darauf hingewiesen, dass es sich bei der LITT um eine experimentelle Behandlungsform handele, die nicht zu Lasten der GKV erbracht werden könne.

Für LITT spezifische oder einschlägige Urteile der Obergerichte liegen nicht vor. Es sind daher die allgemeinen Grundsätze zum individuellen Heilversuch zu Lasten der GKV, wie sie insbesondere das BSG zuletzt in seinem Urteil vom 29.3.2000 - "ASI", AZ: - festgeschrieben hat, zu beachten.

Ein interessantes Sozialgerichtsurteil sei jedoch hier auszugsweise zitiert:

Sozialgericht Koblenz - AZ.: S 11 KR 379/00 vom 22.11.2001 unter Ablehnung der Kostenerstattung nach § 13 SGB V:

„Dass ein erforderlicher Prüfantrag beim Bundesausschuss unstreitig bislang nicht gestellt worden ist, liegt im Verantwortungsbereich der Anwender der neuen Behandlungsmethode. Es befremdet daher, dass ausgerechnet von Prof. Dr. Vogl Vorwürfe erhoben werden. Es befremdet des Weiteren, dass von ihm Experimente an todkranken Patienten entgegen der Vorgaben der Deklaration von Helsinki, dh außerhalb vorgeschriebener Studien und ohne Einschaltung der Ethikkommission stattgefunden haben. Das ärztliche Berufsrecht schreibt für klinische Versuche dieser Art die Beteiligung der Ethikkommission ausdrücklich vor (vgl § 1 Abs 4 der Musterberufsordnung der Bundesärztekammer in der Fassung von 1988, abgedruckt in DR 1988, 2547 ff). Nur dadurch wird sichergestellt, dass nicht allein die Interessen der medizinischen Forschung, sondern auch die der Patienten beim Versuchsaufbau hinreichend berücksichtigt werden und dass ethisch fragwürdige Versuch unterbleiben.“

6.6. Einordnung der LITT nach den Regeln der Begutachtungsanleitung NUB

Die im folgenden verwendete Nummerierung bezieht sich auf die in der Anlage abgebildete Systematik der Begutachtungsanleitung NUB.

(Anlage 1: Ablaufschema Begutachtungsanleitung NUB.)

6.6.1. Einleitung

Im Folgenden werden die verschiedenen Situationen und die möglichen Therapieformen einzeln besprochen, bei denen eine therapeutische Rolle für die LITT gesehen werden könnte.

Vorausgeschickt sei, dass die LITT in keinem Fall die geforderte Bejahung des Punktes (6) oder der Punkte (6a), (7), und (8) erreicht.

Da von einer indikationsbezogenen Anwendung durch eine erhebliche Zahl von Ärzten (7) definitiv nicht gesprochen werden kann, erübrigt sich dabei die Beurteilung, inwieweit LITT indikationsbezogen eine breite Resonanz in der Fachdiskussion hervorgerufen hat (8).

Es bleibt daher noch abstrakt zu beurteilen, inwieweit jeweils die Punkte (3) "Vertragliche Behandlungsmöglichkeiten vorhanden" und (6) "Wirksamkeit indikationsbezogen anhand einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Fällen aufgrund wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken nachgewiesen?" sowie ggf. (10) "wirtschaftlich?" zutreffen.

6.6.2. Hepatozelluläres Karzinom

6.6.2.1. R₀-Resektion möglich

Mit der Resektion ist eine vertragliche Behandlungsmöglichkeit mit gesicherter Wirksamkeit vorhanden, auf die verwiesen werden muss.

Eine LITT wäre nur im Rahmen einer randomisierten Studie (LITT vs. chirurgische Resektion, ggf. vs. PEI) ethisch statthaft. Im stationären Bereich regelt für den Fall der Durchführung im Rahmen einer Studie für den Bereich der BpflV § 137c SGB V, für den Bereich der G-DRG § 8 Abs. 1 KEntgG die Kostentragung, im ambulanten Bereich gibt es derzeit keine analoge Regelung.

6.6.2.2. R₀-Resektion technisch möglich, aber aufgrund medizinischer Kontraindikationen nicht durchführbar, Transplantation durchführbar

Mit der Transplantation ist für Patienten mit lokalisiertem HCC und Kontraindikationen für eine Resektion eine vertragliche Behandlungsmöglichkeit mit gesicherter Wirksamkeit vorhanden, auf die verwiesen werden muss.

6.6.2.2.1. Sonderfall: Überbrückung der Zeit bis zur Transplantation

Falls ein auf einer Transplantationsliste geführter Patient zwecks Zeitgewinn nach Ansicht des transplantationschirurgischen Zentrums einem lokal destruktiven Verfahren unterzogen werden soll, bestehen präliminäre Erfahrungen nur mit der RFA und PEI. Daten zur LITT sind nicht dokumentiert. Die Anwendung der LITT in dieser Situation entspricht nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft.

6.6.2.3. R₀-Resektion oder Transplantation nicht möglich, aber lokale Tumorkontrolle („R₀-Situation“) potentiell mittels perkutanem Verfahren zu erzielen

Therapie der Wahl ist in dieser Situation die PEI, welche eine Vertragsleistung ist, auf die verwiesen werden muss. Sie ist potentiell kurativ und bringt der Operation vergleichbare Ergebnisse. Falls eine PEI nicht in Betracht kommt, bestehen jedenfalls wesentlich größere Erfahrungen mit der Radiofrequenzablation, die aufgrund ihrer ebenfalls fehlenden Anerkennung durch den Bundesausschuss aber ebenfalls nur innerhalb von Studien zum Einsatz kommen sollte.

6.6.2.4. lokale Tumorkontrolle („R₀-Situation“) mit keinem der verfügbaren Verfahren erreichbar

Es gibt keine Evidenz, die belegt, dass eine reine Tumormassenverkleinerung - um eine solche handelt es sich bei der Vornahme dieser Therapie - einen Vorteil für den Patienten bringt. Falls eine Therapie in palliativer Absicht, also nur zur Symptomlinderung, geplant ist, ist zu prüfen, ob der Zweck nicht mit anderen vertraglichen Leistungen erreicht werden kann. Sehr häufig besteht die Möglichkeit eines endoskopischen Vorgehens zur Sicherung des Gallenabflusses oder der Durchführung einer Chemoembolisation. Wirksamkeit nicht nachgewiesen.

6.6.2.5. Metastasen in anderen Organen

Es ist nicht durch Evidenz belegbar, dass die LITT der Leber bei gleichzeitig bestehenden Metastasen in anderen Organen einen Überlebensvorteil bringt. Wirksamkeit nicht nachgewiesen.

6.6.3. Metastasen kolorektaler Karzinome

6.6.3.1. R₀-Resektion möglich

Mit der Resektion ist eine vertragliche Behandlungsmöglichkeit mit gesicherter Wirksamkeit vorhanden, auf die verwiesen werden muss.

Für die Durchführung von LITT im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien gelten die gleichen Voraussetzung, wie sie unter Abschnitt 6.6.2.1 dargelegt wurden.

6.6.3.2. R₀-Resektion technisch möglich, aber aufgrund medizinischer Kontraindikationen nicht durchführbar

Durch Metaanalysen gesichert lebensverlängernd ist Chemotherapie.

Damit ist eine Vertragsleistung vorhanden, auf die verwiesen werden kann.

Die Durchführung einer kontrollierten randomisierten Studie zum Stellenwert von LITT bei dieser Indikation ist zu fordern (siehe Abschnitt 6.6.2.1.). Zur Problematik der Einordnung der Ergebnisse der LITT siehe im folgenden unter 6.6.3.3..

6.6.3.3. R₀-Resektion nicht möglich, Tumor chemotherapierefraktär, durch perkutanes Therapieverfahren kann potentiell eine lokale Tumorkontrolle („R₀-Situation“) erzielt werden

Dies ist der am schwierigsten zu beurteilende Sachverhalt:

Falls eine Resektion nicht möglich ist und der Tumor auf Chemotherapie (nicht mehr) anspricht, gibt es keine Standardtherapie und keine Vertragsleistung mehr, auf die verwiesen werden kann.

Im Grundsatz käme hier die Anwendung der LITT im Sinne eines „individuellen Heilversuchs“ in Betracht, falls die „Wirksamkeit indikationsbezogen anhand einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Fällen aufgrund wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken nachgewiesen“ werden kann.

Obwohl die Wirksamkeit sowohl indikationsbezogen als auch mittlerweile an einer prinzipiell ausreichenden Zahl von Fällen hätte ermittelt werden können, fehlt es aus folgenden Gründen am Kriterium der "wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistik":

➤ Einschlusskriterien

Die LITT kommt bei folgenden Konstellationen zum Einsatz:

- ≤ 5 Tumorknoten und
- Durchmesser der einzelnen Läsion nicht größer als 40 mm im Durchmesser und
- kein Nachweis von extrahepatischem Tumor

und

- chirurgisch nicht resektabel oder
- Inoperabilität aus medizinischen Gründen oder
- Nichteinwilligung in die Operation

Problematisch ist folgendes:

- Es fehlt die Beschränkung des Einsatzes von LITT auf solche Fälle, bei denen eine lokale Tumorkontrolle („R₀-Situation“) primär möglich erscheint
- Die relative kleine maximal akzeptierte Ausdehnung (< 4 cm) der Erkrankung ohne Angabe einer unteren Mindestgrenze, schließt alle operativ zu resezierenden Fälle im Grundsatz ein.
- Wer die Entscheidung über die technische Irresektabilität nach welchen Kriterien trifft, ist unklar. Selbstverständlich ist eine solche Entscheidung letztlich subjektiv. Gerade deshalb ist zu fordern, dass ein in der Chirurgie der Lebermetastasen erfahrener Operateur eines unabhängigen Zentrums die Zuordnung trifft oder zumindest extern validiert. Ansonsten ist eine Positivselektion möglich.
- Gleiches gilt für die Inoperabilität aus medizinischen Gründen. Auch hier ist aufgrund derselben Erwägungen die Stellung der Kontraindikation aus medizinischen Gründen, durch von der Studiengruppe unabhängige Gastroenterologen/Hepatologen nach prospektiv festgelegten Kriterien zu fordern. Dieser Punkt ist noch kritischer zu bewerten als die Ent-

scheidung über die technische Operabilität, da diese ggf. anhand von Bildmaterial retrospektiv überprüft werden kann, während der unmittelbare Eindruck vom Patienten nachträglich kaum zu verifizieren ist. Auch hier besteht die Gefahr einer Positivselektion. Allerdings sollte die Zahl der aufgrund medizinischer Kontraindikationen Inoperablen, aber technisch Operablen bei Metastasen kolorektaler Karzinome vergleichsweise klein sein, da bei diesen Patienten in der Regel nicht das Problem der Komorbidität (Virus-Hepatitis und Zirrhose) besteht.

- Vollständig entwertet wird die Statistik durch das letzte Einschlusskriterium "Nichteinwilligung in die Operation". Dies führt zwangsläufig zu einer Positivselektion, da diese Patienten technisch und medizinisch operabel sind und damit die günstige Prognose aufweisen.

Eine Heilung dieses Fehlers kann nur durch Abtrennen der Daten dieser Patienten und vollständig getrennte Auswertung dieser Subgruppe erfolgen, die dann Phase-II-Daten zum Vergleich LITT vs. OP erbringen würden.

Das angewandte Pooling mit der Vermischung von Patienten mit unterschiedlicher Prognose führt dazu, dass die klinische Relevanz der Daten nicht beurteilt werden kann. Dem kann auch nicht entgegengebracht werden, dass so die "Versorgungswirklichkeit" abgebildet werde.

➤ technische Evolution

- Obwohl vom Autor selbst drei Phasen der technologischen Entwicklung (einfache Faser, spezielle Applikatoren zur Lichtstreuung, gekühlte Sonden) unterschieden werden, werden die Daten zusammengefasst. Bei erheblichen technischen Änderungen ist dies nicht statthaft.

➤ Datenanalyse

- Sie erfolgt sehr undifferenziert und trennt allenfalls kolorektale von anderen Primärtumoren. Nach den oben angegebenen sehr verschiedenen Situationen wird nicht differenziert. Dies ist schwer verständlich, da die LITT potentiell nach den veröffentlichten Daten ein im Vergleich zum Standard überlegenes Verfahren sein **könnte**:

Die Daten für das Gesamtkollektiv sind sehr günstig und liegen im Bereich der mit operativer Resektion behandelten Patienten. Sie sind jedenfalls deutlich besser als die Chemotherapie-Daten (2-Jahres-Überleben nach Chemotherapie annähernd 0 % vs. 5-J-ÜL ~ 30 % bei LITT).

Sowohl bei den technisch oder medizinisch irresektablen, chemotherapienaiven als auch bei den technisch oder medizinisch irresektablen, chemotherapierefraktären Fällen ist im Grundsatz vorstellbar, dass mittels LITT bessere Ergebnisse als mit Chemotherapie zu erzielen sind. Dazu müssten diese Subgruppen aus dem Gesamtkollektiv herausgetrennt werden und - unter den og. Bedingungen der Definition von Irresektabilität - getrennt ausgewertet werden.

Sollte hier eine signifikante Rate von Patienten mit 5-Jahres-Überleben nachweisbar sein, bestünde ein sehr gewichtiges Argument zugunsten von LITT: Die Forderung nach einer vergleichenden Studie LITT vs. Chemotherapie könnte dann sogar unethisch sein, da mit der alternativen Chemotherapie kein Patient nach 5 Jahren mehr lebt.

Die fehlende Präsentation so aufbereiteter Daten legt nahe, dass sich entweder im LITT-Kollektiv in diesen Gruppen kein Überlebensvorteil zeigt (keine Wirksamkeit) oder die Daten in dieser Richtung nicht auswertbar sind (dann: nicht einwandfrei geführte Statistik).

Jedenfalls ist das Fehlen solcher Angaben ein starkes Gegenargument gegen die Wirksamkeit von LITT und schließt aus den angegebenen Gründen die Leistungspflicht der GKV nach den NUB-Kriterien aus.

6.6.3.4. lokale Tumorkontrolle („R₀-Situation“) auch mit LITT nicht erreichbar

Auch in dieser Situation besteht keine Evidenz, die belegt, dass eine reine Tumormassenverkleinerung - um eine solche handelt es sich bei der Vornahme dieser Therapie - die Prognose des Patienten verbessert.

Falls eine Therapie in palliativer Absicht, also nur zur Symptomlinderung, geplant ist, ist auch in dieser Situation zu prüfen, ob der Zweck (z. B. Sicherung des Gallenabflusses) nicht mit anderen vertraglichen Leistungen (z. B. endoskopische Anlage einer Drainage) erreicht werden kann. Kein Wirksamkeitsnachweis.

6.6.3.5. Metastasen in anderen Organen

Eine Leistungspflicht der GKV besteht grundsätzlich nicht, da nicht durch Evidenz belegt werden kann, dass die LITT von Lebermetastasen bei gleichzeitig bestehenden Metastasen in anderen Organen einen Überlebensvorteil bringt. Kein Wirksamkeitsnachweis.

6.6.4. Metastasen nicht-kolorektaler nicht-endokriner Tumore

Es existiert keine Evidenz, die belegt, in welchen Situationen die Metastasenresektion bei nicht-kolorektalen, nicht-endokrinen Tumoren einen positiven Effekt hat. Auch wenn Fallberichte existieren, ist die Abgrenzung der Indikationen mangelhaft und die Datenlage zu LITT retrospektiv und anekdotisch.

Die LITT bei Metastasen entspricht deshalb grundsätzlich nicht dem Leistungsumfang der GKV. Kein Wirksamkeitsnachweis.

6.6.5. Neuroendokrine Tumore (Karzinoide etc.)

Hier besteht die Sondersituation, dass eine Tumormassenreduktion eine gute palliative Wirksamkeit haben kann. Bei nur geringer Evidenz (Bilchik 1997) empfehlen wir daher dennoch, bei durch ein leberchirurgisches Zentrum attestierter Inoperabilität und Versagen von Chemotherapie, Interferon und Somatostatinanaloga die LITT im Einzelfall zur palliativen tumorreduktiven Therapie dieser sehr seltenen Erkrankung (die Inzidenz aller gastrointestinaler Karzinoide beträgt < 0,5/100.000 pro Jahr entspricht < 400 Erkrankungsfälle pro Jahr in Deutschland) in Betracht zu ziehen, wobei auch diese Therapie im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie erfolgen sollte.

7. Wirtschaftliche Aspekte

7.1. Kosten des Verfahrens - LITT

7.1.1. Preisbildung der Frankfurter Klinik

Der Preis wird faktisch – auch wenn er so nicht angegeben wird – durch die Addition eines Grundpreises + eines Aufschlags je nach der Zahl der Applikationen ermittelt. Die Werte sind aus DM-Preisen durch Umrechnung ermittelt, da uns eine Euro-Rechnung noch nicht vorlag.

Leistung	€
Grundpreis	2.115,74
Preis pro Power-Applikation	872,21
Einfach-Power-Applikation	2.987,95
Zweifach-Power-Applikation	3.860,16
Dreifach-Power-Applikation	4.732,36
Vierfach-Power-Applikation	5.604,57
Fünffach-Power-Applikation	6.476,78
Sechsfach-Power-Applikation	7.348,99

Dabei können durchaus mehrere Applikationen erforderlich sein, deren Preise sich dann addieren. Der Preisrahmen reicht daher von ca. 3.000,00 € für eine einfache Läsion bis hin zu 20.000,00 € und mehr für komplexere Situationen.

7.1.2. Finanzierung der randomisierten Studie durch das BMBF

Die Förderungsdatenbank des BMBF macht folgende Angaben über das Projekt:

Förderkennzeichen:	01KX9916
Thema:	Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie: Multizentrische randomisierte Studie zur LITT bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms
Ressort:	BMBF
Referat:	612
Laufzeit Beginn:	01.03.2000
Laufzeit Ende:	28.02.2007
Fördersumme (DM):	785.500,00
Leistungsplansystematik:	G01050 Medizintechnik
Förderart:	Direkte Projektförderung
Förderprofil:	Forschung und Entwicklung zur Daseinsvorsorge
Bundesland:	Hessen
Empfängergruppe:	Hochschulen
Zuwendungsempfänger/ Auftragnehmer:	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Ausführende Stelle:	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main - Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Frankfurt

Der auf den ersten Blick nicht unbeträchtliche Förderbetrag ist nur zur Finanzierung von sogenanntem "studienbedingtem Overhead", d.h., den Kosten der Erhebung und Verwaltung der in Rahmen der Studie zu erhebenden Daten, ausreichend.

Die Finanzierung der Kosten für die eigentliche Intervention ist durch diese Mittel nicht abge-

deckt. Es kann daher nicht darauf verwiesen werden, dass eine Ablehnung der Kostenübernahme allein dadurch gerechtfertigt ist, dass die Kosten für den Eingriff bereits von dritter Seite, nämlich dem BMBF, übernommen werden. Dies ist nicht sachgerecht.

7.2. Kosten anderer Verfahren

7.2.1. operative Resektion

7.2.1.1. Bundespflegesatzverordnung

Unterstellt man einen 14-tägigen chirurgischen Aufenthalt, dann ergibt sich durch Ansetzen des SE 12.09 (2.068,39 €) bei einem angenommenen fiktiven Basispflegesatz von 80,00 € und einem fiktiven Abteilungspflegesatz von 200,00 € (Abteilungspflegesatz für 12 Berechnungstage um 20 vom Hundert ermäßigt) ein Betrag von 5.508,39 €.

7.2.1.2. G-DRG

Unterstellt man einen 14-tägigen chirurgischen Aufenthalt ohne Beatmung > 24h sowie eine Basisrate von 2.900,00 €, sowie den ICD-10-V2.0-Code C78.7 und verwendet beispielsweise die OPS-301-V2.1-Codes 5-502.1 oder 5-501.20, dann ergibt sich je nach Nebendiagnosen eine der G-DRG H01C, H01B oder H01A.

Bewertung für das Jahr 2003:

DRG	Relativgewicht	Mittl. VWD	Erster Tag mit Abschlag	Erster Tag mit Zusatzentgelt	Basisbetrag bei Basisrate 2.900,-€
H01C	2,437	12,8	3	28	7.067,30
H01B	3,221	17,1	5	32	9.340,90
H01A	4,467	26,1	8	41	12.954,30

7.2.2. Chemotherapie

Die initiale palliative primäre Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms verursacht folgende Kosten (24 Wochen, nur Medikamente, ohne Berücksichtigung des GKV-Rabattes, Apothekenabgabepreise 2001, gerundet):

- 5-FU-Bolus plus **niedrig**dosierte Folinsäure : 1.760,00 €
- hochd. 5-FU 24-h-Infusion ohne Folinsäure: 1.080,00 €
- *hochd. 5-FU 24-h-Inf. plus **hochd.** Folinsäure: 17.040,00 €
- Capecitabine 6.190,00 €
- Irinotecan nach Saltz (**niedrigd.** Folinsäure): 17.540,00 €
- *Irinotecan nach Douillard (**hochd.** Folinsäure): 23.570,00 €
- *Oxaliplatin nach de Gramont: 24.620,00 €
- *Oxaliplatin chronomodul. nach Giacchetti 39.011,00 €

*entspricht nach Bewertung des KC Onkologie nicht den Anforderungen von § 2, 12 SGB V

7.3. Bewertung

Die vergleichende Bewertung der Wirtschaftlichkeit des Verfahrens ist aufgrund fehlenden Wirksamkeitsnachweises nicht erforderlich, da ein Verfahren ohne bewiesene Wirksamkeit per se nicht wirtschaftlich sein kann.

Dennoch seien hier einige Anmerkungen gemacht:

Es wurden bisher (letzte Publikation) 899 Patienten mit 2520 Läsionen und Applikationen behandelt. Durchschnittlich hatten die Patienten damit 2,8 Läsionen.

Aus der letzten entsprechend veröffentlichten Arbeit war bekannt, dass bei 2048 Tumoren 7688 Laserapplikationen, also 3,75 Applikationen pro Läsion, erfolgten. Dieser Wert wird für die Rechnung übernommen

Damit ergibt sich orientierend folgender bisheriger Kostenaufwand⁷:

	Zahl im Kollektiv	Einzelpreis €	Gesamt €
Läsionen			
Grundpreis pro Läsion	2520	2.115,74	5.331.664,80
+ Preis pro Applikation		872,21	
Applikationen pro Läsion	3,75	3270,79	
Summe: Applikationen	9450	872,21	8.242.384,50
SUMME	899		13.574.049,30
Kosten pro Patient			15.099,05

Allein daraus resultiert ein höherer Aufwand für LITT als für eine offen-chirurgische Leberresektion oder eine Standardchemotherapie. Hinzu kommen weitere Aufwendungen für Fahrt- und Hotelkosten sowie die Kosten für eine von den Leistungsanbietern geforderte Begleitperson. Eine hypothetische Wirtschaftlichkeitsprüfung würde also zu einem für LITT ungünstigen Ergebnis selbst für den Fall gleicher Wirksamkeit führen.

⁷ Für die Idee zu dieser Art der Darstellung danke ich Frau Dr. Grün, MDK Niedersachsen

8. Zusammenfassende Bewertung

Die laserinduzierte Thermotheapie maligner Erkrankungen der Leber ist ein neues Verfahren im Sinne von § 135 SGB V, für dessen Übernahme in die vertragsärztliche Versorgung es der positiven Bewertung durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen bedarf. Diese ist bisher nicht beantragt.

Die Auswertung der Literatur ergab, dass in allen untersuchten Indikationen das Evidenzniveau nicht über die retrospektive Auswertung von Fallsammlungen hinausging, auch wenn vereinzelt ein prospektives Design behauptet wird. Vergleichende kontrollierte Studien fehlen gänzlich. Dabei wird die Notwendigkeit solcher Studien durchaus gesehen. Für Patienten mit operablen Lebermetastasen ist eine randomisierte kontrollierte Studie mit Förderung durch das BMBF initiiert, die aber nach unserer Kenntnis nicht ausreichend Patienten rekrutiert.

Spätestens nach den 2002 vorgelegten Daten zur Sicherheit des Verfahrens kann die Komplikationsrate und damit das Risiko bewertet werden. Die Bewertung des Nutzens und damit die relevante Nutzen-Risiko-Abwägung, wie sie auch von der Rechtsprechung gefordert wird, ist aber nicht möglich. Die bisher vorgelegten Daten zeigen für das Gesamtkollektiv eine 5-Jahres-Überlebensrate von ~30 % und liegen damit etwa im Bereich der von Stangl und Scheele publizierten chirurgischen Daten eines grossen Kollektives und deutlich unter den Ergebnissen jüngerer chirurgischer Phase-II-Daten. Sie sind damit nicht von einer Qualität, die eine randomisierte Prüfung des neuen Verfahrens unethisch erscheinen lassen – dies wäre z.B. für ein 5-Jahres-Überleben von 90% der Fall -, vielmehr ist eine solche Prüfung regelmäßig erforderlich. Es wurde ausführlich dargestellt (6.6.3.3.), welche Probleme die bisher gewählte Form der Ergebnisauswertung und Darstellung unweigerlich mit sich bringt. Im Ergebnis führt dies dazu, dass trotz grosser Fallzahlen und eines Beobachtungszeitraums von 8 Jahren keine ausreichende Beurteilung der Wirksamkeit des Verfahrens in seiner Hauptindikation der malignen Lebererkrankungen möglich ist. Die Beweiserleichterung des erheblich erschwerten Nachweises der Wirksamkeit können die hier diskutierten Indikationen nicht für sich in Anspruch nehmen. Auch das hepatozelluläre Karzinom ist mit einer Neuerkrankungszahl von 5.000/Jahr eine Erkrankung, für die die Nichtdurchführbarkeit klinischer Studien nicht unterstellt werden kann. Die pädiatrische Onkologie hat mit einer Neuerkrankungszahl von unter 2.000/Jahr für alle pädiatrisch-onkologischen Indikationen ein vorbildliches Studiengebäude errichtet, an dem sich die Onkologie messen muss. Auch in der Onkologie des Erwachsenen sind für doppelt so seltene Erkrankungen (Akute Myeloische Leukämie) etablierte Studiengruppen mit kontinuierlichen Konzepten entstanden.

Damit ist sozialmedizinisch zwar eine Begutachtung nach den Regeln der NUB-Anleitung erforderlich, da für dieses Kollektiv ein Verweis auf den Sozialgerichtsweg ausscheidet, jedoch ist auch für die Fälle, wo auf eine Vertragsleistung nicht verwiesen werden kann, eine positive Bewertung nicht möglich, da es am notwendigen Wirksamkeitsbeleg fehlt. Dies ist um so bedauerlicher, als nicht verkannt werden darf, dass es sich hier um eine hochinteressante Entwicklung mit grossem potentielltem Nutzen handelt, die lediglich aufgrund der Unzulänglichkeiten der wissenschaftlichen Aufarbeitung immer noch nicht einer Evaluation ihrer Wirksamkeit zugeführt werden kann.

Selbstverständlich kann ein solches Gutachten nicht jede Eventualität berücksichtigen. Gerade für das Gebiet der palliativen Behandlungen kommt es in erheblichem Masse auf die Umstände des Einzelfalles an. Dies gilt z.B. für die Karzinoidtumore, die aufgrund ihrer Seltenheit und ihrer speziellen Problematik unseres Erachtens nicht ausgeschlossen werden sollten. Aber auch für die palliative Situation muss der Maßstab hier eng angelegt werden.

Für die hier nicht angesprochenen Indikationen machen wir uns ausdrücklich den Standpunkt des Assessments der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zu eigen, den wir uneingeschränkt teilen.

9. Literatur

HTA-Bericht:

Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung - Dezernat 1 "Leistungs-evaluation" - Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren. Ein Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Köln 2002 . <http://www.kbv.de>.

Zeitschriftenartikel:

- Arefiev A et al.: Ultrasound-induced tissue ablation: studies on isolated, perfused porcine liver. *Ultrasound Med Biol*; 24 (7): 1033-43, 1998
- Barkman CA et al.: Thermotherapy: feasibility study using a single focussed ultrasound transducer. *International Journal of Hyperthermia*; 15; 1; 63-76, 1999 Jan-Feb, 1999
- Bavisotto LM et al.: Hepatic transcatheter arterial chemoembolization alternating with systemic protracted continuous infusion 5-fluorouracil for gastrointestinal malignancies metastatic to liver: a phase II trial of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC 1104). *Clin Cancer Res*; 5(1):95-109 1999
- Beerlage HP et al.: Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol*; 37 (1): 2-13, 2000
- Best L et al.: Palliative chemotherapy for advanced a metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000, Oxford: Update software
- Bilchik A et al.: Cryosurgical palliation of metastatic neuroendocrine tumors resistant to conventional therapy. *Surgery*; 122(6): 1040-7 discussion 1047-8 1997
- Bilchik AJ et al.: Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications *Cancer J Sci Am*; 5(6): 356-61 1999
- Bockmühl U et al.: Einsatz der MR-gesteuerten laser-induzierten Thermotherapie (LITT) bei Plattenepithelkarzinomrezidiven im Kopf-Hals-Bereich. *Laryngorhinootologie*; 75(10): 597-601 1996
- Bohris C et al.: Quantitative MR temperature monitoring of high-intensity focused ultrasound therapy. *Magnetic Resonance Imaging*; 17; 4; 603-10; 1999 May; 1999
- Bremer C et al.: Preliminary clinical experience with laser-induced interstitial thermotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging*; 8(1): 235-9 1998
- Bruix J et al.: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology*; 27(6): 1578-83 1998
- Brunken C et al.: Die palliative Therapie des HCC. Perkutane Ethanolinjektion (PEI) und Kryotherapie *Internist (Berl)*; 41(2 Pt 2): 205-7 2000
- Buscarini L et al.: Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med*; 20(2): 47-53 1999
- Cervone A et al.: Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg*; 66(7):611-5 2000
- Chan ES-Y et al.: New adjuvant and adjuvant therapy for operabel hepatocellular carcinoma (Cochrane Review): In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000, , Oxford: Update software

- Choti MA et al.: Management of hepatic metastases. *Liver Transpl Surg*; 5(1):65-80 1999
- Curabian P: Percutaneous ethanol injektion therapy as a treatment for hepatic cancer. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 1-896956-01-7. 1997 pp 17
- Curley SA et al.: Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg*; 232(3):381-91 2000
- de Jode MG et al.: MR-guided laser thermoablation of inoperable renal tumors in an open-configuration interventional MR scanner: preliminary clinical experience in three cases. *J Magn Reson Imaging*; 10(4):545-9 1999
- Di Stasi M et al.: Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scand J Gastroenterol*; 32(11):1168-73 1997
- Eyrich GK et al.: Temperature mapping of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) in lymphangiomas of the head and neck. *Lasers Surg Med*; 26(5): 467-76 2000
- Fong Y: A promising technique for liver cancer *Cancer J Sci Am*; 5(6): 339-40 1999
- Fortunato L et al.: Is CT portography (CTAP) really useful in patients with liver tumors who undergo intraoperative ultrasonography (IOUS)? *Am Surg*; 61(7): 560-5 1995
- Francica G et al.: Ultrasound-guided percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma by radiofrequency hyperthermia with a 'cooled-tip needle'. A preliminary clinical experience. *Eur J Ultrasound*; 9(2): 145-53 1999
- Ginter S: Numerical simulation of ultrasound-thermotherapy combining nonlinear wave propagation with broadband soft-tissue absorption. *Ultrasonics*; 37 (10): 693-6, 2000
- Giorgio A et al.: Percutaneous ethanol injection under general anesthesia for hepatocellular carcinoma: 3 year survival in 112 patients. *Eur J Ultrasound* 8(3): 201-6 1998
- Goldberg SN et al.: Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *Am J Roentgenol*; 174(2): 323-31 2000
- Hansler J et al.: Ultraschallgesteuerte interstitielle Hochfrequenz-Thermotherapie (HFTT)--in-vitro-Untersuchung an der Rinderleber.; Ultrasound-controlled interstitial high frequency thermotherapy (HFTT)--in vitro studies of the bovine liver. *Ultraschall Med*; 19 (2): 59-63, 1998
- Henrion J et al.: Surveillance for hepatocellular carcinoma: compliance and results according to the aetiology of cirrhosis in a cohort of 141 patients. *Acta Gastroenterol Belg*; 63(1): 5-9 2000
- Herfarth KK et al.: Stereotactic Single-Dose Radiation Therapy of Liver Tumors: Results of a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 19: 164-170 2001
- Hillert C et al.: Die kurative Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Resektion oder Transplantation? *Internist (Berl)*; 41(2 Pt 2): 191-7 2000
- Holtkamp et al.: Sonographisch gesteuerte perkutane Hochfrequenzthermotherapie von Lebertumoren mit perfundierten Nadelelektroden. *Z Gastroenterol*; 38(3): 221-7 2000
- Huang YH et al.: Supportive treatment, resection and transcatheter arterial chemoembolization in resectable hepatocellular carcinoma: an analysis of survival in 419 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 11(3): 315-21 1999

- Jonker DJ et al.: Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.
Br J Cancer; 82(11): 1789-94 2000
- Kahn T et al.: MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of cerebral neoplasms.
J Comput Assist Tomogr; 18(4): 519-32 1994
- Knoefel WT et al.: Kolorektale Lebermetastasen: bestimmt die Anzahl der Metastasen, ob eine Resektion onkologisch sinnvoll ist?
Swiss Surg; 6(1): 6-10 2000
- Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2000, B9, Seite 174 ff
- Lafon C et al.: Design and in vitro results of a high intensity ultrasound interstitial applicator.
Ultrasonics; 36 (1-5): 683-7, 1998
- Lafon C et al.: Design and preliminary results of an ultrasound applicator for interstitial thermal coagulation.
Ultrasound in Medicine and Biology; 24; 1; 113-22; 1998 Jan; 1998
- Lang H et al.: Ergebnisse der Resektion nicht-kolorektaler nicht-neuroendokriner Lebermetastasen.
Chirurg; 70(4): 439-46 1999
- Law P et al.: Magnetic-resonance-guided percutaneous laser ablation of uterine fibroids.
The Lancet; Vol 354; December 11, 1999
- Lencioni R et al.: Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate.
Eur Radiol; 8(3): 439-44 1998
- Lin SM et al.: Percutaneous ethanol injection therapy in 47 cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma 5 cm or less: a long-term result.
Int J Clin Pract; 53(4): 257-62 1999
- Livraghi T et al.: Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection.
Radiology; 197(1): 101-8 1995
- Livraghi T et al.: Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions.
Radiology; 214(3): 761-8 2000
- Mack MG et al.: Laser-induced thermoablation of tumours of the head and neck under MR tomographic control.
Min Invas Ther & Allied Technol 1998; 7 / 6: 573-579
- Mack MG et al.: Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases.
Abdom Imaging; 26(4):369-74 2001
- Marone G et al.: Ablazione percutanea ecoguidata del carcinoma epatocellulare su cirrosi mediante radiofrequenza con "ago freddo".; Echo-guided radiofrequency percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma in cirrhosis using a cooled needle)
Radiol Med (Torino); 95(6): 624-9 1998
- Mazzaferro V et al.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis
NEJM; 334(11): 693-9 1996
- Milne PJ et al.: Development of stereotactically guided laser interstitial thermotherapy of breast cancer: in situ measurement and analysis of the temperature field in ex vivo and in vivo adipose tissue.
Lasers Surg Med; 26(1): 67-75 2000
- Müller-Lisse GU et al.: MRT-Monitoring vor, während und nach der interstitiellen laserinduzierten Thermotherapie der benignen Prostatahyperplasie. Erste klinische Erfahrungen.
Radiologe; 36(9): 722-31 1996
- Nicoli N et al.: Intraoperative and percutaneous radiofrequency thermal ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma
Chir Ital; 52(1): 29-40 2000

- Ochiai T et al.: Hepatic resection for metastatic tumours from gastric cancer: analysis of prognostic factors. *Br J Surg*; 81(8): 1175-8 1994
- Okuda K et al.: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment - study of 850 patients. *Cancer* 56: 918-928 1985
- Ozsunar Y et al.: Impact of intraoperative ultrasonography on surgical treatment of liver tumours. *Acta Radiol*; 41(1): 97-101 2000
- Pacella CM et al.: Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Results of Combined Treatment with Laser Thermal Ablation and Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Radiology* 219:669-678, 2001
- Paul MA et al.: Impact of intraoperative ultrasonography on treatment strategy for colorectal cancer. *Br J Surg*; 81(11): 1660-3 1994
- Prat F et al.: A high-intensity US probe designed for intraductal tumor destruction: experimental results. *Gastrointest Endosc*; 50 (3): 388-92, 1999
- Prat F et al.: Extracorporeal high-intensity focused ultrasound for VX2 liver tumors in the rabbit. *Hepatology*; 21 (3): 832-6, 1995
- Prat F et al.: Focused liver ablation by cavitation in the rabbit: a potential new method of extracorporeal treatment. *Gut*; 35; 3; 395-400; 1994 Mar; 1994
- Raab R et al.: Liver metastases of breast cancer: results of liver resection. *Anticancer Res*; 18(3C): 2231-3 1998
- Roggan A et al.: Applikatorenentwicklung und Bestrahlungsplanung bei der Laserinduzierten Thermotherapie (LITT). *Biomed Tech (Berl)*; 42 Suppl: 332-3 1997
- Rossi S et al.: Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*; 167(3): 759-68 1996
- Rossi S et al.: Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR AM J ROENTGENOL*; 170(4): 1015-22 1998
- Rougier P: Hepatic metastasis of colorectal cancers interarterial chemotherapy. Value and Aduications. *Presse Med*; 25 (35): 1683-8, 1996
- Ryu M et al.: Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous trans-hepatic ethanol inject ion in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol*; 27(4): 251-7 1997
- Scheuerlein H et al.: Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim Mammakarzinom. *Zentralbl Chir*; 123 Suppl 5: 130-4 1998
- Seki T et al.: Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*; 89(6): 1245-51 2000
- Selzner M et al.: Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery*; 127(4): 383-9 2000
- Sibille A et al.: Characterization of extracorporeal ablation of normal and tumor-bearing liver tissue by high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*; 19 (9): 803-13, 1993
- Sibille A et al.: Extracorporeal ablation of liver tissue by high-intensity focused ultrasound. *Oncology*; 50 (5): 375-9, 1993
- Solbiati L: New applications of ultrasonography: interventional ultrasound. *Eur J Radiol*; 27 Suppl 2: 200-6, 1998
- Stangl R et al.: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*; 343(8910): 1405-10 1994

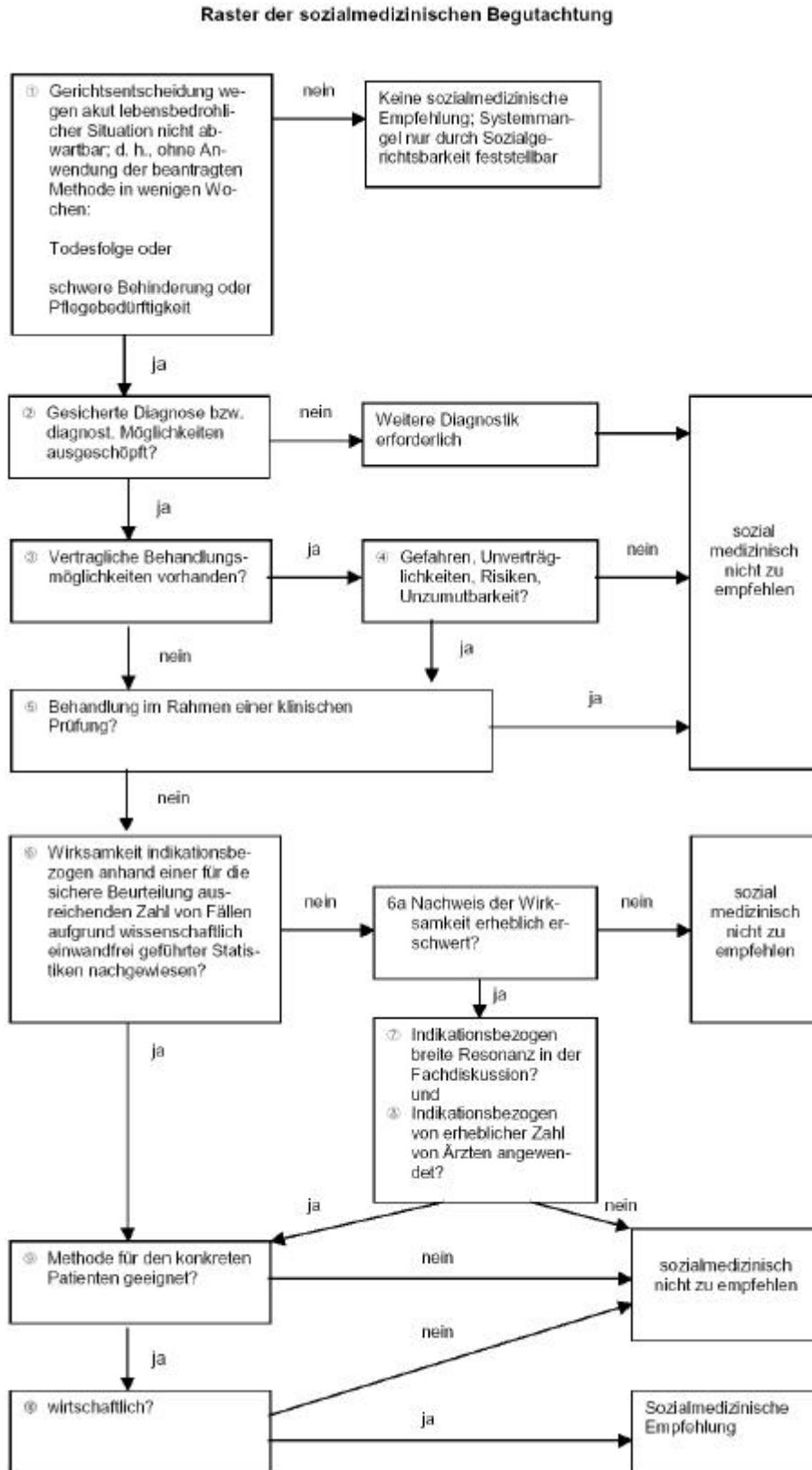
- Steiner P et al.: Die palliative Therapie des HCC. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und Thermoablation
Internist (Berl); 41(8): 783 2000
- Sterneck M: Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms. Das Problem der Grunderkrankung.
Internist (Berl); 41(2 Pt 2): 185-90 2000
- Strumberg D et al.: Hepatozelluläres Karzinom.
In: Schmoll et al. (Hrsg.): Kompendium Internistische Onkologie. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin 1999 pp 1070 ff.
- Takano S et al.: Multimodality treatment for patients with hepatocellular carcinoma: a single institution retrospective series
Eur J Surg Oncol; 26(1): 67-72 2000
- Teratani T et al.: (Percutaneous tumor ablation therapy for the advanced stage of HCC) [japanisch]
Gan To Kagaku Ryoho; 27(10): 1496-500 2000
- Tumorzentrum München: "Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Gastrointestinale Tumore" 5., vollkommen neu bearbeitete Auflage 1997,
<http://www.med.uni-muenchen.de/tzm/empfehlung/gastro/>
- Vogl TJ et al.: Erste klinische Erfahrungen zur MR-gesteuerten laserinduzierten Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen im präoperativen Einsatz.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfah; 164(5): 413-21 1996
- Vogl TJ et al.: Interventional MR: interstitial therapy.
Eur Radiol; 9(8): 1479-87 1999
- Vogl TJ et al.: Interventionelle MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie bei onkologischen Fragestellungen. Stand und Ausblick.
Radiologe; 39(9):764-71 1999
- Vogl TJ et al.: In-vitro-Evaluierung der MR-Thermometrie zum Einsatz der laserinduzierten Thermotherapie.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfah; 167(6): 638-44 1997
- Vogl TJ et al.: Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: general principals, equipment(s), procedure(s)--side effects, complications and results.
Eur J Ultrasound; 13(2):117-27 2001
- Vogl TJ et al.: Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen unter MRT-Kontrolle. Prospektive Ergebnisse eines optimierten Therapieverfahrens.
Radiologe; 35(3): 188-99 1995
- Vogl TJ et al.: Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art.
Eur Radiol; 9(4): 675-84 1999
- Vogl TJ et al.: Magnetic resonance imaging--guided abdominal interventional radiology: laser-induced thermotherapy of liver metastases.
Endoscopy; 29(6): 577-83 1997
- Vogl TJ et al.: Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions)
Radiology; 225(2): 367-77 2002
- Vogl TJ et al.: Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results.
Radiology; 196(1): 257-65 1995
- Vogl TJ et al.: MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen: Klinische Evaluierung.
Röntgenpraxis; 49(7): 161-8 1996
- Vogl TJ et al.: MR-gesteuerte laser-induzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen und primären Leberzellkarzinomen.
Onkologe 4:450-458 1998
- Vogl TJ et al.: MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie bei Tumoren in der Kopf-Hals-Region: Erste klinische Ergebnisse.

- RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr; 163(6): 505-14 1995
- Vogl TJ et al.: Perkutane interstitielle Thermotherapie maligner Lebertumoren
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr; 172(1): 12-22 2000
- Vogl TJ et al.: Recurrent nasopharyngeal tumors: preliminary clinical results with interventional MR imaging-controlled laser-induced thermotherapy.
Radiology; 196(3): 725-33 1995
- Vogl TJ et al.: Therapiemöglichkeiten bei nicht resektablen Lebermetastasen. Perkutane radiologische Interventionen.
Chirurg; 70(2): 133-40 1999
- Vogl TJ et al.: Verifizierung der MR-Thermometrie mittels in vivo intraläsionaler, fluoroptischer Temperaturmessung für die laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr; 169(2): 182-8 1998
- Weimann A et al.: Chirurgische Therapie maligner Lebertumoren: Resektion und Transplantation.
Internist (Berl); 38(10): 963-9 1997
- Yamakado K et al.: Long-term follow-up arterial chemoembolization combined with transportal ethanol injection used to treat hepatocellular carcinoma
J Vasc Interv Radiol; 10(5): 641-7 1999
- Yang R et al.: Extracorporeal liver ablation using sonography-guided high-intensity focused ultrasound.
Investigative Radiology; 27; 10; 796-803; 1992 Oct; 1993
- Yoon SS et al.: Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases.
Oncologist; 4(3): 197-208 1999

Anlage 1: Ablaufschema Begutachtungsanleitung NUB

Lediglich grafisch zusammengefasst übernommen aus:
 Begutachtungsanleitung "Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) ohne Fertigarzneimittel". Auf Empfehlung des Vorstandes des MDS vom Beschlussgremium nach § 213 SGB V am 14.02.2002 als Richtlinie nach § 282 Satz 3 SGB beschlossen.

Raster der sozialmedizinischen Begutachtung



Anlage 2: Evidenz-Level und Grad der Empfehlung**Evidenzlevel****Stufe Evidenz-Typ**

- Ia** Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort).
- Ila** Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien
-
- Ilb** Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe
-
- Ilc** Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen.
-
- III** Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
-

Quelle: Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1999, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 56 vom 21. März 2000, in Kraft getreten am 22. März 2000 zuletzt geändert am 10. April 2000, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 128 vom 12. Juli 2000 und Nr. 137 vom 25. Juli 2000, in Kraft getreten am 13./26. Juli 2000

Grad der Empfehlung:**Grad Definition**

- A** Evidenz des Evidenz-Typs I oder übereinstimmende Ergebnisse zahlreicher Studien des Typs II a oder II b
-
- B** Evidenz des Typs II a – c, Ergebnisse im allgemeinen übereinstimmend
-
- C** Evidenz des Typs II a - c, Ergebnisse nicht übereinstimmend
-
- D** Keine oder geringe Menge systematisch erhobener empirischer Daten

Anlage 3: HCC und CCC - TNM: Klinische Klassifikation UICC 1997**TNM: Klinische Klassifikation UICC 1997****T-Primärtumor**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, ohne Gefäßinvasion, oder solitärer Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, ohne Gefäßinvasion.
T3	Solitärer Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, einer davon mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, mit oder ohne Gefäßinvasion
T4	Multiple Tumoren in mehr als einem Lappen oder Tumor(en) mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder Vv. hepaticae oder Tumor(en) mit Invasion von Nachbarorganen, ausgenommen Gallenblase; oder Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums

Anmerkung:

Zur Feststellung der T-Kategorien wird die Leber durch die Ebene zwischen Gallenblase und der V. cava in zwei Lappen unterteilt

N-Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

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	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 3 oder mehr Lymphknoten
-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

Stadiengruppierung

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

Anlage 4: Stadieneinteilung nach dem Scoringsystem von Okuda

Leberbefall	50 % = 0 Pkt.	> 50 % = 1 Pkt.
Ascites	nein = 0 Pkt.	ja = 1 Pkt.
Bilirubin	3 mg/dl = 0 Pkt.	> 3 mg/dl = 1 Pkt.
Albumin	> 3 g/dl = 0 Pkt.	< 3 g/dl = 1 Pkt.
<hr/>		
Stadium I	0 Punkte	
Stadium II	1 - 2 Punkte	
Stadium III	3 - 4 Punkte	

Anlage 5: „Referenzliste LITT“ der Firma SOMATEX GmbH, Berlin

Stand: Januar 2001

Referenzliste LITT

SOMATEX GmbH
Schiedstraße 1
15910 Rietzneuendorf/b. Berlin

Kunde	Adresse	Ansprechpartner	Abteilung	Tel.-Nr.	Fax-Nr.
1 Uni-Klinik Mainz	Langenbeckstraße 1 55131 Mainz	Dr. Pitton Dr. Hadjan	Radiologie Chirurgie	06131/172057 06131/175553	06131/176633 06131/175553
2 Uni-Klinik Göttingen	Robert-Koch-Straße 40 37077 Göttingen	Dr. Ritzel	Endoskopie	0551/396310	0551/398946
3 Krankenhaus Neukölln-Berlin	Rudower Straße 48 12351 Berlin	Dr. Philipp Dr. Urban	Lasermedizin Lasermedizin	030/60042209 030/60042209	030/60043870 030/60043870
4 Robert-Rössle-Klinik Berlin	Wilbergstraße 50 13126 Berlin	Dr. Stroszczyński	Radiologie	030/94171268	
5 Uni-Klinik Charité	Rohrdamm 7 13629 Berlin	Dr. Rogalla Dr. Puls	Radiologie Radiologie	030/28025451 030/45057001	030/28028736
6 Uni-Klinik Frankfurt	Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main	Prof. Hosten Prof. Vogl Dr. Mack Dr. Diebold	Radiologie Radiologie Radiologie Radiologie	030/45057174 069/63017258 069/63014736 069/63015174	030/45057901 069/63017278 069/63017278 069/63014222
7 Uni-Klinik Mannheim	Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim	Dr. Mühlner	Endoskopie	0621/3830	0621/3832161
8 Elisabeth Krankenhaus GmbH	Rönnigenstraße 10 45661 Recklinghausen	Dr. Kloke	Hämatologie	02361/6010	02361/601125
9 Uni-Klinik Essen	Hufelandstraße 55 45122 Essen	CA Dr. Debatin	Radiologie	0201/7231501	0201/7231548
10 Städtisches Klinikum Karlsruhe	Moltkestraße 90 76133 Karlsruhe	PD Dr. Reimer	Radiologie	0721/9741901	0721/9741909
11 Klinikum München-Großhadern	Marchionistraße 15 81377 München	OA Dr. Helmberger	Radiologie	089/70953660	089/70958832
12 München; GMP Küchler	Burgstraße 7 (Marienplatz) 80331 München	Dr. Küchler	Rad. Diagnostik	089/2121960	089/2904704
13 Nürnberg; Klinikum Nord	Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1 90419 Nürnberg	OA Dr. Adamus	Radiologie	0911/3982541	0911/3982999
14 Suhl; Zentralklinikum	Albert-Schweitzer-Str. 2 98527 Suhl	CA PD Dr. Kupczyk-Joeris	Chirurgie	03681/355240	03681/355241
15 Berlin; Uniklinik Benjamin Franklin	Hindenburgdamm 30 12200 Berlin	Dr. Germer Dr. Wacker	Chirurgie Radiologie	030/84452620 030/84452211	030/84452740 030/84452740
16 Krefeld; Städtisches Klinikum	Lutherplatz 40 47605 Krefeld	Dr. Schwarzmeier	Radiologie	02151/321351	02151/322067
17 Leipzig; Uniklinik	Johannisallee 32 a 04103 Leipzig	Prof. Schmidt	Radiologie	0341/9718185	0341/9718209
18 Bonn; Uniklinik	Sigmund-Freud-Str. 25 53105 Bonn	Dr. Bachmann	Radiologie	0228/2875237	0228/2879083

Anlage 6: Kostenvoranschlag

Universitätsklinikum Frankfurt am Main
 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

KOSTENÜBERNAHME DURCH DIE KRANKENVERSICHERUNG

für Patient: , geb.

Versicherten-Nr.

Hiermit sichern wir die Übernahme der nachstehend angegebenen Kosten für die ambulante LITT-Behandlung im Rahmen einer Einzelfallentscheidung (außervertragliche Leistung) zu:

Voraussichtliche Behandlungskosten zur Behandlung aller jetzt sichtbaren Läsionen

Anzahl	Powerapplikation	Einzelpreis	Gesamtpreis
	Einfach Power-Applikation	5.843,92 DM	
	Doppel Power-Applikation	7.549,81 DM	
	Dreifach Power-Applikation	9.255,70 DM	
2x	Vierfach Power-Applikation	10.961,59 DM	2x 10.961,59
	Fünfach Power-Applikation	12.667,48 DM	
	Sechsfach Power-Applikation	14.373,37 DM	
Voraussichtliche Gesamtbehandlungskosten			21.923,18

Bitte beachten Sie, daß es sich dabei um eine Abschätzung der Behandlungskosten handelt. Im Einzelfall ist jedoch eine Abweichung nach oben oder unten möglich, wenn sich während einer Behandlung neue Tumoren zeigen bzw. es zwischen der Therapieplanung und der Behandlung zu einer Größenprogression der zu therapierenden Läsion gekommen ist.

Ort, Datum

Stempel und Unterschrift Krankenversicherung

ERKLÄRUNG DES PATIENTEN

Hiermit verpflichte ich, .. geb. ... mich zur Zahlung des Differenzbetrages, für den Fall, daß meine Krankenversicherung, die Behandlungskosten nur teilweise (Zuschuß) erstattet.

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin/des Patienten

**Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie**

Aufstellung der Materialkosten für LITT

Einfach-Power-Applikation

Material	Menge	Einzelpreis	Anteil	Verbrauch	Preis DM	nachrichtlich EUR
Angio-Wäsche-Set	Stück	61,63 DM	1,00	1	61,63 DM	31,51
Laserapplikations-Set Fa. Somatex	Stück	1.107,80 DM	1,00	1	1.107,80 DM	566,41
Laserapplikator microdom 0,9 mm	Stück	1.155,36 DM	1,00	1	1.155,36 DM	590,73
MR-kompatibler Pumpenschlauch 1,5 m	Stück	45,82 DM	1,00	1	45,82 DM	23,43
MR-kompatibler Twin-Spülschlauch	Stück	87,00 DM	1,00	1	87,00 DM	44,48
Lokalanästhesiekatheter	Stück	67,28 DM	1,00	1	67,28 DM	34,40
Fibrinkleber Tissucoll Duo S	2 ml	347,72 DM	1,00	1	347,72 DM	177,79
Summe Material		2.872,61 DM			2.872,61 DM	1.468,74

Doppel-Power-Applikation

Material	Menge	Einzelpreis	Anteil	Verbrauch	Preis DM	nachrichtlich EUR
Angio-Wäsche-Set	Stück	61,63 DM	1,00	1	61,63 DM	31,51
Laserapplikations-Set Fa. Somatex	Stück	1.107,80 DM	1,00	2	2.215,60 DM	1.132,82
Laserapplikator microdom 0,9 mm	Stück	1.155,36 DM	1,00	1	1.155,36 DM	590,73
MR-kompatibler Pumpenschlauch 1,5 m	Stück	45,82 DM	1,00	2	91,64 DM	46,85
MR-kompatibler Twin-Spülschlauch	Stück	87,00 DM	1,00	2	174,00 DM	88,96
Lokalanästhesiekatheter	Stück	67,28 DM	1,00	2	134,56 DM	68,80
Fibrinkleber Tissucoll Duo S	2 ml	347,72 DM	1,00	2	695,44 DM	355,57
Summe Material		2.872,61 DM			4.528,23 DM	2.315,25

Dreifach-Power-Applikation

Material	Menge	Einzelpreis	Anteil	Verbrauch	Preis DM	nachrichtlich EUR
Angio-Wäsche-Set	Stück	61,63 DM	1,00	1	61,63 DM	31,51
Laserapplikations-Set Fa. Somatex	Stück	1.107,80 DM	1,00	3	3.323,40 DM	1.699,23
Laserapplikator microdom 0,9 mm	Stück	1.155,36 DM	1,00	1	1.155,36 DM	590,73
MR-kompatibler Pumpenschlauch 1,5 m	Stück	45,82 DM	1,00	3	137,46 DM	70,28
MR-kompatibler Twin-Spülschlauch	Stück	87,00 DM	1,00	3	261,00 DM	133,45
Lokalanästhesiekatheter	Stück	67,28 DM	1,00	3	201,84 DM	103,20
Fibrinkleber Tissucoll Duo S	2 ml	347,72 DM	1,00	3	1.043,16 DM	533,36
Summe Material		2.872,61 DM			6.183,85 DM	3.161,75

Vierfach-Power-Applikation

Material	Menge	Einzelpreis	Anteil	Verbrauch	Preis DM	nachrichtlich EUR
Angio-Wäsche-Set	Stück	61,63 DM	1,00	1	61,63 DM	31,51
Laserapplikations-Set Fa. Somatex	Stück	1.107,80 DM	1,00	4	4.431,20 DM	2.265,64
Laserapplikator microdom 0,9 mm	Stück	1.155,36 DM	1,00	1	1.155,36 DM	590,73
MR-kompatibler Pumpenschlauch 1,5 m	Stück	45,82 DM	1,00	4	183,28 DM	93,71
MR-kompatibler Twin-Spülschlauch	Stück	87,00 DM	1,00	4	348,00 DM	177,93
Lokalanästhesiekatheter	Stück	67,28 DM	1,00	4	269,12 DM	137,60
Fibrinkleber Tissucoll Duo S	2 ml	347,72 DM	1,00	4	1.390,88 DM	711,15
Summe Material		2.872,61 DM			7.839,47 DM	4.008,26

Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Fünffach-Power-Applikation

Material	Menge	Einzelpreis	Anteil	Verbrauch	Preis DM	nachrichtlich EUR
Angio-Wäsche-Set	Stück	61,63 DM	1,00	1	61,63 DM	31,51
Laserapplikations-Set Fa. Somatex	Stück	1.107,80 DM	1,00	5	5.539,00 DM	2.832,05
Laserapplicator microdom 0,9 mm	Stück	1.155,36 DM	1,00	1	1.155,36 DM	590,73
MR-kompatibler Pumpenschlauch 1,5 m	Stück	45,82 DM	1,00	5	229,10 DM	117,14
MR-kompatibler Twin-Spülschlauch	Stück	87,00 DM	1,00	5	435,00 DM	222,41
Lokalanästhesiekatheter	Stück	67,28 DM	1,00	5	336,40 DM	172,00
Fibrinolyse Tissuecell Duo S	2 ml	347,72 DM	1,00	5	1.738,60 DM	868,93
Summe Material		2.872,61 DM			9.495,09 DM	4.854,76

Sechsfach-Power-Applikation

Material	Menge	Einzelpreis	Anteil	Verbrauch	Preis DM	nachrichtlich EUR
Angio-Wäsche-Set	Stück	61,63 DM	1,00	1	61,63 DM	31,51
Laserapplikations-Set Fa. Somatex	Stück	1.107,80 DM	1,00	6	6.646,80 DM	3.398,45
Laserapplicator microdom 0,9 mm	Stück	1.155,36 DM	1,00	1	1.155,36 DM	590,73
MR-kompatibler Pumpenschlauch 1,5 m	Stück	45,82 DM	1,00	6	274,92 DM	140,56
MR-kompatibler Twin-Spülschlauch	Stück	87,00 DM	1,00	6	522,00 DM	266,89
Lokalanästhesiekatheter	Stück	67,28 DM	1,00	6	403,68 DM	206,40
Fibrinolyse Tissuecell Duo S	2 ml	347,72 DM	1,00	6	2.086,32 DM	1.066,72
Summe Material		2.872,61 DM			11.150,71 DM	5.701,27

Universitätsklinikum Frankfurt am Main
 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Kostenaufstellung nach GOÄ		Erforderliche Applikationen (siehe zentralisiertes Merkmal)									
		GOÄ Nr.	GOÄ Einheitspreis	Einheitspreis	Einheitspreis	Einheitspreis	Einheitspreis				
Leistungsleistung											
Verbreiterung und Terminplanung	5	1,0	9,12 DM	1	9,12 DM	1	9,12 DM	1	9,12 DM	1	9,12 DM
Symptombezogene Untersuchung	3	1,0	17,10 DM	1	17,10 DM	1	17,10 DM	1	17,10 DM	1	17,10 DM
Beachtung											
Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)											
Erfahrung, Operationsplanung und -aufklärung, mindestens 20 Minuten	34	1,0	34,20 DM	1	34,20 DM	1	34,20 DM	1	34,20 DM	1	34,20 DM
Infusion i.v. mehr als 30 Minuten	272	1,0	20,52 DM	1	20,52 DM	1	20,52 DM	1	20,52 DM	1	20,52 DM
CT-Abdominalbereich	5372	1,0	296,40 DM	1	296,40 DM	1	296,40 DM	1	296,40 DM	1	296,40 DM
Computergestützte Analyse	5377	1,0	91,20 DM	1	91,20 DM	1	91,20 DM	1	91,20 DM	1	91,20 DM
lokale Anästhesie	490	1,0	6,95 DM	2	13,90 DM	3	20,85 DM	4	27,80 DM	5	34,75 DM
Funktion (späterer) Wundverschluss	315	1,0	28,50 DM	2	57,00 DM	3	85,50 DM	4	114,00 DM	5	142,50 DM
MRT-gesteuerte LITT (Abdomen)	2001	1,0	14,82 DM	2	29,64 DM	3	44,46 DM	4	59,28 DM	5	74,10 DM
Ergänzendes Scannen nach Kontrastmittelgabe	5720	1,0	501,60 DM	1	501,60 DM	1	501,60 DM	1	501,60 DM	1	501,60 DM
Computergestützte Analyse	5731	1,0	114,00 DM	1	114,00 DM	1	114,00 DM	1	114,00 DM	1	114,00 DM
Intravenöse Kontrastmittelinjektion	5733	1,0	91,20 DM	1	91,20 DM	1	91,20 DM	1	91,20 DM	1	91,20 DM
Operator Eingriff an der Leber, analog	345	1,0	14,82 DM	1	14,82 DM	1	14,82 DM	1	14,82 DM	1	14,82 DM
Zuschlag operativer Eingriff mittels Laser	3185	1,0	342,00 DM	1	342,00 DM	1	342,00 DM	1	342,00 DM	1	342,00 DM
Zuschlag Ambulante Operation (analog)	441	1,0	132,00 DM	1	132,00 DM	1	132,00 DM	1	132,00 DM	1	132,00 DM
Beobachtung / Betreuung nach Operation, Überwachung für 6-8 Stunden (axiallog)	445	1,0	250,80 DM	1	250,80 DM	1	250,80 DM	1	250,80 DM	1	250,80 DM
Arztbrief	449	1,0	102,60 DM	1	102,60 DM	1	102,60 DM	1	102,60 DM	1	102,60 DM
MRT-Nachkontrolle (sonstige Tage)	75	1,0	14,82 DM	1	14,82 DM	1	14,82 DM	1	14,82 DM	1	14,82 DM
MRT-gesteuerte LITT (Abdomen)	5720	1,0	501,60 DM	1	501,60 DM	1	501,60 DM	1	501,60 DM	1	501,60 DM
Ergänzendes Scannen nach Kontrastmittelgabe	5731	1,0	114,00 DM	1	114,00 DM	1	114,00 DM	1	114,00 DM	1	114,00 DM
Computergestützte Analyse	5733	1,0	91,20 DM	1	91,20 DM	1	91,20 DM	1	91,20 DM	1	91,20 DM
Intravenöse Kontrastmittelinjektion	345	1,0	14,82 DM	1	14,82 DM	1	14,82 DM	1	14,82 DM	1	14,82 DM
Zwischensumme ärztliche Leistungen			2.804,27 DM		2.854,54 DM		2.904,81 DM		2.955,08 DM		3.005,35 DM
Material											
Materialkosten	\$ 10		2.872,61 DM		4.528,23 DM		6.183,85 DM		7.839,47 DM		9.495,09 DM
Kontrastmittel, 2x1,5 ml Gadolinium (Magnevist)	\$ 10		167,04 DM		167,04 DM		167,04 DM		167,04 DM		167,04 DM
Zwischensumme Materialkosten			3.039,65 DM		4.695,27 DM		6.350,89 DM		8.006,51 DM		9.662,13 DM
Gesamt			5.843,92 DM		7.549,81 DM		9.255,70 DM		10.961,59 DM		12.667,48 DM
											11.317,75 DM

Anlage 7: Rechnung



Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Die Verwaltungsdirektorin

Abteilung 6.3

Patientenmanagement und Abrechnung

Rechnungs-Nr.:

Bei Zahlungen bitte angeben

Rechnungsdatum: 07.05.2001

Sachbearbeiter:

Telefon: 069 / 6301 - 5086

PID - Fall-Nr.:

Aufnahmedatum:

Mitglieds-Nr.:

Aktenzeichen:

Patient:

RECHNUNG

AMBULANT

Seite: 1

Von	Bis	Lst.Nr.	Bezeichnung	Anz.	Einzelpreis	Abschlag	Faktor	Gesamtpreis
GOÄ								
.03.01		0003	Eingehende Beratung	1	17,10		1,0000	17,10
.03.01		0005	Symptombezogene Untersuchung	1	9,12		1,0000	9,12
.03.01		0034	Erörterung der Auswirkung einer Krankheit	1	34,20		1,0000	34,20
.03.01		0075	Ausführlicher Krankheits- und Befundbericht	1	14,82		1,0000	14,82
.03.01		0272	Infusion, intravenös von mehr als 30 Min. Dauer	1	20,52		1,0000	20,52
.03.01		0315	Punktion eines Organs z.B. Leber, Milz, Niere, Hoden	1	28,50		2,0000	57,00
.03.01		0345	Intravenöse Einbringung des Kontrastmittels	1	14,82		1,0000	14,82
.03.01		0441	Zuschlag für die Anwendung eines Lasers	1	132,00		1,0000	132,00
.03.01		0445	Zuschlag bei ambulanter Operation	1	250,80		1,0000	250,80
.03.01		0449	Postoperative Betreuung und Beobachtung	1	102,60		1,0000	102,60
.03.01		0490	Infiltrationsanästhesie kleiner Bezirke	1	6,95		2,0000	13,90
.03.01		2001	Versorgung einer kleinen Wunde einschl. Naht	1	14,82		2,0000	29,64
.03.01		3185	Operation an der Leber	1	342,00		1,0000	342,00
.03.01		5372	Computertomographie im Abdominalbereich	1	296,40		1,0000	296,40
.03.01		5377	Zuschlag CT für computergesteuerte Analyse	1	91,20		1,0000	91,20
.03.01		5720	Magnetresonanztomographie Abdomen/Becken	1	501,60		1,0000	501,60
.03.01		5731	MRT ergänzende Serie(n) zu Nrn. 5700-5730	1	114,00		1,0000	114,00
.03.01		5733	Zuschlag MRT für computergesteuerte Analyse	1	91,20		1,0000	91,20
.03.01		0345	Intravenöse Einbringung des Kontrastmittels	1	14,82		1,0000	14,82
.03.01		5720	Magnetresonanztomographie Abdomen/Becken	1	501,60		1,0000	501,60
.03.01		5731	MRT ergänzende Serie(n) zu Nrn. 5700-5730	1	114,00		1,0000	114,00
.03.01		5733	Zuschlag MRT für computergesteuerte Analyse	1	91,20		1,0000	91,20
arterial § 10 GOÄ								
.03.01		90087	Tissucol Duo S Fibrinkleber 2,0 ml	1	347,72		2,0000	695,44
.03.01		90228	Kontrastmittel Magnevist (Gadolinium) 2 x 15 ml	1	167,04		1,0000	167,04
.03.01		90229	Angio-Wasche-Set	1	61,63		1,0000	61,63
.03.01		90230	Laserapplikations-Set (Power-System), Somatex	1	1.107,80		2,0000	2.215,60
.03.01		90231	LITT Microdom-Laserapplikator 0,9 mm	1	1.155,36		1,0000	1.155,36
.03.01		90232	MR-kompatibler Twin-Spülschlauch	1	87,00		2,0000	174,00
.03.01		90233	MR-kompatibler Pumpenschlauch 150 cm	1	45,82		2,0000	91,64

U 40a

Postanschrift: Universitätsklinikum • 60590 Frankfurt Lieferanschrift: Theodor-Stern-Kai 7 • 60590 Frankfurt Institutskennzeichen: 260612124
Bankverbindungen: Frankfurter Sparkasse • Kto.-Nr. 37 9999 • BLZ 500 502 01 Landeszentralbank • Kto.-Nr. 500 015 09 • BLZ 500 000 00
Postbank Frankfurt • Kto.-Nr. 760-603 • BLZ 500 100 60



Rechnungs-Nr.:
Bei Zahlungen bitte angeben

RECHNUNG

AMBULANT Seite: 2

Von	Bis	Lst.Nr.	Bezeichnung	Anz.	Einzelpreis	Abschlag	Faktor	Gesamtpreis
03.01		90234	Anästhesiekatheter (Fa. Somatex) Aus technischen Gründen: Der berechnete Faktor entspricht der Anzahl der Applikationen	1	67,28		2,0000	134,56

Zu zahlen 7.549,81

LITT - Doppelapplikation
Außervertragliche Leistung der GKV.

Bitte zahlen Sie den Rechnungsbetrag an das Klinikum
und reichen Sie die Rechnung zur möglichen Kostenerstattung
bei Ihrer Krankenkasse ein.

Zahlungsbedingungen: Der Rechnungsbetrag wird mit der Zustellung der Rechnung fällig. Bei Zahlungsverzug von mehr als 21 Tagen nach Rechnungsdatum werden Verzugszinsen und Mahngebühren berechnet. Nicht berücksichtigte Zahlungen können abgezogen werden. Nachberechnungen und Berichtigungen bleiben vorbehalten.

Originalrechnung!
KLINIKUM
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

überwiesen am 11.5.01

mour/leukemia[All Fields]) OR tumour/lineage[All Fields]) OR tumour/medulloblastoma[All Fields]) OR tumour/mesenchyme[All Fields]) OR tumour/mesothelial[All Fields]) OR tumour/nerve[All Fields]) OR tumour/nodal[All Fields]) OR tumour/nontarget[All Fields]) OR tumour/nontumour[All Fields]) OR tumour/nude[All Fields]) OR tumour/plasm[All Fields]) OR tumour/pleomorphic[All Fields]) OR tumour/pnet[All Fields]) OR tumour/s[All Fields]) OR tumour/sarcoma[All Fields]) OR tumour/sham[All Fields]) OR tumour/symptom[All Fields]) OR tumour/tissues[All Fields]) OR tumour/vermis[All Fields]) OR tumour/vessel[All Fields]) OR tumoural[All Fields]) OR tumourally[All Fields]) OR tumourangiogenesis[All Fields]) OR tumourassociated[All Fields]) OR tumourbed[All Fields]) OR tumourbiological[All Fields]) OR tumourbiology[All Fields]) OR tumourcards[All Fields]) OR tumourcells[All Fields]) OR tumourchemotherapy[All Fields]) OR tumourcidal[All Fields]) OR tumourectomies[All Fields]) OR tumourectomy[All Fields]) OR tumoured[All Fields]) OR tumourette[All Fields]) OR tumourettes[All Fields]) OR tumourfluoroscopy[All Fields]) OR tumourforschung[All Fields]) OR tumourfree[All Fields]) OR tumourgenesis[All Fields]) OR tumourgenetik[All Fields]) OR tumourgenic[All Fields]) OR tumourgenicity[All Fields]) OR tumourgrowth[All Fields]) OR tumouri[All Fields]) OR tumouric[All Fields]) OR tumouricidal[All Fields]) OR tumouriet[All Fields]) OR tumourigenicity[All Fields]) OR tumourigenesis[All Fields]) OR tumourigenic[All Fields]) OR tumourigenicity[All Fields]) OR tumourigenized[All Fields]) OR tumourigens[All Fields]) OR tumourimmunologie[All Fields]) OR tumourimmunology[All Fields]) OR tumourincidence[All Fields]) OR tumouristasis[All Fields]) OR tumouristatic[All Fields]) OR tumourless[All Fields]) OR tumourlet[All Fields]) OR tumourlets[All Fields]) OR tumourlets/ned[All Fields]) OR tumourlike[All Fields]) OR tumourmamongst[All Fields]) OR tumourmarker[All Fields]) OR tumournephrectomy[All Fields]) OR tumourogenity[All Fields]) OR tumourogenesis[All Fields]) OR tumourogenic[All Fields]) OR tumourogenically[All Fields]) OR tumourogenicity[All Fields]) OR tumourology[All Fields]) OR tumourolytic[All Fields]) OR tumourostatic[All Fields]) OR tumourous[All Fields]) OR tumourously[All Fields]) OR tumourovascular[All Fields]) OR tumourpartially[All Fields]) OR tumourpathology[All Fields]) OR tumourpatients[All Fields]) OR tumourpositive[All Fields]) OR tumourprotective[All Fields]) OR tumourreductive[All Fields]) OR tumourresection[All Fields]) OR tumours[All Fields]) OR tumours/abscesses[All Fields]) OR tumours/cysts[All Fields]) OR tumours/g[All Fields]) OR tumours/inverted[All Fields]) OR tumours/malformations[All Fields]) OR tumours/medulloblastomas[All Fields]) OR tumours/melanomas[All Fields]) OR tumours/number[All Fields]) OR tumours/optional[All Fields]) OR tumours/pituitary[All Fields]) OR tumours/smooth[All Fields]) OR tumours/testes[All Fields]) OR tumours/tissues[All Fields]) OR tumours/total[All Fields]) OR tumours/tumour[All Fields]) OR tumours/year[All Fields]) OR tumours1[All Fields]) OR tumours6[All Fields]) OR tumoursis[All Fields]) OR tumoursize[All Fields]) OR tumoursof[All Fields]) OR tumourspecific[All Fields]) OR tumoursuppressor[All Fields]) OR tumourtake[All Fields]) OR tumourus[All Fields]) OR tumourvirologie[All Fields]) OR tumourvirus[All Fields]))

#5	("LITT"[All Fields] AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR tumor[Text Word]) OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR tumour[Text Word])))	102
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (<i>Ergebnisse zusammenfassen</i>)	406
#7	("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND ("human"[MeSH Terms] OR "hominidae"[MeSH Terms]) OR "Human"[MeSH Terms]))	498094
#8	#6 NOT #7 (<i>Ausschluss reine Tierstudien</i>)	399
#9	Davon thematisch relevant	106

Anlage 9: Klinische Daten weiterer experimenteller Therapieverfahren

Aufgrund des ebenfalls noch experimentellen Charakters dieser Verfahren ist dieser Abschnitt aus dem Hauptteil zur besseren Lesbarkeit entfernt, jedoch hier aufgenommen worden, um für den Interessierten weitere Informationen zu bieten.

1. Perkutane Kryotherapie

1.1. Phase-I/II-Studien:

Silverman (Silverman 2000) berichtete über initiale Erfahrungen mit der MRT-gesteuerten perkutanen Kryotherapie von Lebertumoren. Er behandelte 12 Patienten mit insgesamt 15 hepatischen Tumoren, deren medianer Durchmesser 2,9 cm betrug. Dabei wurden insgesamt 18 Kryoablationen durchgeführt. 14 der Tumore waren Metastasen, einer war ein Hämangiom, sämtliche waren mittels Biopsie gesichert. Die Untersuchung fand in einem offenen 0,5-Tesla-MRT-Gerät statt, die Untersuchung wurde mittels Real-time-Monitoring kontrolliert. Die während der Prozedur angefertigten Aufnahmen der „Eisbälle“ wurden mit Kontrast-MRT-Untersuchung 24 Stunden nach der Kryoablation verglichen, um das Ausmaß der Nekrosezonen zu verifizieren. Es traten keine wesentlichen Komplikationen und keine klinisch relevanten Änderungen der Leberenzyme im Serum, des Kreatinins oder der Myoglobinkonzentration im Serum auf. Die erzielten Vereisungsregionen waren scharf von der Umgebung abgegrenzt. Mittels einer einzelnen Kryonadel konnte ein Vereisungsareal von 4,9 x 2,2 x 2,2 cm erzielt werden, mit 3 gleichzeitig eingesetzten Kryonadeln konnte ein Vereisungsareal von 6,0 x 5,6 x 4,9 cm erreicht werden. Die während des Eingriffs ermittelte Vereisungszone korrelierte gut mit der Abschätzung der Kältenekrose im 24 Stunden später angefertigten MRT. Daten zum Krankheitsverlauf wurden nicht vorgestellt.

1.2. Phase-III-Studien:

Keine bekannt

1.3. Indikationen

Aufgrund der präliminären Datenlage kann keine mögliche Indikation angegeben werden.

1.4. Kontraindikationen und Risiken

entfällt

1.5. Anbieter

In Deutschland nach unserer Kenntnis keine.

2. Radiofrequenzablation und Mikrowellen

2.1. Phase-I/II-Studien:

2.1.1. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Curley beschreibt eine nicht randomisierte prospektive Phase-I/II-Studie an Patienten mit Leberzirrhose und nicht-resektablen hepatozellulären Karzinom. Die Verteilung auf die Child-Klassen war A - 50, B - 31 und C - 29 Patienten. 69 % der Patienten wurden perkutan, 31 % der Patienten intraoperativ mit Radiofrequenzablation behandelt. 149 Läsionen wurden behandelt, deren durchschnittlicher Durchmesser bei der perkutanen Therapie 2,8 cm, bei der Laparotomie 4,6 cm betrug. Lokalrezidive entwickelten 3,6 % der Patienten, alle diese Patienten entwickelten im Verlauf weitere Leberherde. Weitere 45,5 % der Patienten entwickelten Lebertumore an anderer Lokalisation oder extrahepatische Metastasen. 56 Patienten (50,9 %) zeigten nach mindestens 12 Monaten Beobachtungszeit (medianes Follow-up 19 Monate) keinen Anhalt für Progress oder Rezidiv der Erkrankung. Es gab keine behandlungsassoziierten Todesfälle, 14 Patienten (12,7 %) entwickelten therapieassoziierte Komplikationen (Curley 2000).

Nicoli berichtet retrospektiv über 47 Patienten mit Leberzirrhose, bei denen 52 Herde von hepatozellulärem Karzinom mit einem medianen Durchmesser von 2,9 cm (1 – 6 cm) mit Radiofrequenzablation behandelt wurden. 33 Patienten wurden perkutan behandelt, 14 Patienten wurden nach Laparotomie intraoperativ behandelt. Es wurden keine therapieassoziierten Todesfälle oder wesentliche Komplikationen beobachtet. Das mediane Follow-up betrug 11,8 Monate, 6 Patienten verstarben, das 2-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier betrug 83 %. Medianer Krankenhausaufenthalt war 3,4 Tage bei perkutaner und 11,2 Tage bei offener Therapie (Nicoli 2000).

Francica berichtet über 15 Patienten, bei denen 20 Herde eines HCC mit Radiofrequenzablation behandelt wurden, medianer Durchmesser 28,1 mm (1,0 – 4,3 cm). 9 Läsionen waren größer als 3 cm. 5 Patienten erlebten im Nachbeobachtungszeitraum (Median 15 Monate) ein Rezidiv, das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben betrug 64 %. 2 von 3 beobachteten Todesfällen waren Folge von Tumorausbreitung in der Leber (Francica 1999).

Buscarini berichtet über 14 Patienten mit HCC (Größe 3,8 – 6,8 cm, median 5,2 cm), die mit einer Kombination von transarterieller Embolisation und nachfolgender Radiofrequenzablation behandelt wurden. Nach einem medianen Verlauf von 13,2 Monaten (6 – 23) verstarb ein Patient an nicht-krankheitsassoziiertes Ursache, 5 Patienten entwickelten Rezidive, von denen 4 erneut therapiert werden konnten. Es wurden keine therapieassoziierten Todesfälle berichtet (Buscarini 1999).

Marone berichtet über 13 Patienten mit 19 Tumoren eines HCC (medianer Durchmesser 2,9 cm, Range 1,0 – 4,1 cm), die mit Radiofrequenzablation behandelt wurden. Es gab keinen therapieassoziierten Todesfall und keinen Todesfall in der Nachbeobachtungszeit, 5 Patienten entwickelten einen Krankheitsprogress. Die mediane Nachbeobachtungsdauer war 11 Monate (Marone 1998).

Livraghi berichtet prospektiv nicht randomisiert über die Behandlung mit Radiofrequenzablation bei 114 Patienten mit 126 hepatozellulären Karzinomen, die größer als 3 cm im Durchmesser waren. 80 Tumoren waren von mittlerer Größe (3,1 – 5,0 cm), 46 waren groß (5,1 – 9,5 cm). Der mediane Durchmesser für alle Tumoren war 5,4 cm. 75 Tumoren wurden als "nicht-infiltrierend" bezeichnet, 51 als "infiltrierend". Eine komplette Nekrose wurde in 60 Läsionen (47,6 %) erreicht, eine "beinahe komplette" (90 – 99 %) Nekrose in 40 Läsionen (31,7 %), eine partielle (50 – 89 %) Nekrose in den verbleibenden 26 Läsionen (20,6 %). Tumore mittlerer Größe und/oder nicht-infiltrierende Tumore wurden signifikant häufiger erfolgreich behandelt als große und/oder infiltrierende Tumoren. 2 wesentliche Komplikationen (Todesfall, Blutung, die einen operativen Eingriff erforderte) und 5 kleinere Komplikationen (selbstlimitierende Blutung, anhaltender Schmerz) wurden beobachtet. Der einzige Todesfall, der beobachtet wurde, ist nach Ansicht der Autoren mehr einem unsterilen Vorgehen als der Therapieform als solcher zuzuschreiben (Livraghi 2000).

Rossi berichtet über 23 Patienten, bei denen 25 Herde eines hepatozellulären Karzinoms kleiner als 3 cm in kurativer Intention perkutan mit Radiofrequenzablation behandelt wurden. Während der Nachbeobachtungszeit von 24,8 Monaten (6 – 64) hatten 3 der 24 Patienten einen Krankheitsrückfall, davon wurden 9 erneut mit Radiofrequenzablation behandelt. Insgesamt wurden 36 Herde bei 24 Patienten behandelt. Komplikationen wurden nicht beschrieben. 3 Patienten starben an Leberversagen aufgrund von Krankheitsprogress, 3 aufgrund von Herzversagen, 1 wegen Pneumonie. Das mediane Überleben war 44 Monate, die Überlebensrate betrug 95 % für das 1., 48 % für das 2., 67 % für das 3. und 45 % für das 4. und 5. Jahr (Rossi 1998).

Rossi berichtete ebenfalls über 50 mit Radiofrequenzablation behandelte Patienten, von denen 39 1 HCC und 11 Metastasen hatten. Bei 49 Patienten konnte der Tumor vollständig zerstört werden, 1 Patient mit großem Tumor wurde lediglich zur Tumormassenreduktion behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 22,6 Monaten (3 – 66 Monate) hatten 16 der 39 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom einen Krankheitsprogress, davon 2 lokales Rezidiv und 14 neue Läsionen. 9 dieser 16 rezidierten Patienten wurden erneut erfolgreich einer Radiofrequenzablation unterzogen. Von allen 39 Patienten verstarben 11 im Beobachtungszeitraum, davon 5 an Leberversagen aufgrund Tumorprogress und 6 an nicht-tumorasoziierten Ursachen. Das mediane Überleben betrug 44 Monate, die 1-Jahres-Überlebensrate 94 %, 2-Jahres-Überlebensrate 86 %, 3-Jahres-Überlebensrate 68 % und 4- und 5-Jahres-Überlebensrate betragen 40 %. Bei den Patienten mit Metastasen war nur 1 Patient nach 12 Monaten tumorfrei. Komplikationen wurden in beiden Therapiearmen nicht beobachtet (Rossi 1996).

2.1.2. Lebermetastasen (kolorektalen und nicht-kolorektalen Ursprungs)

Siehe auch unter 4.2.1.1.; dort wird über ein Kollektiv berichtet, das auch Lebermetastasen einschließt (Rossi 1996).

Holtkamp berichtet über die Behandlung von 12 hepatischen Malignomen mit Radiofrequenzablation, davon 11 Metastasen bei 5 Patienten. Der Durchmesser betrug 12 – 47 mm, 8 von 12 Tumoren blieben bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 (5 – 12 Monaten) in Remission, es wurden keine wesentlichen Komplikationen beobachtet (Holtkamp 2000).

Eine Studie von Bilchik berichtet über 50 Patienten mit 132 nicht-resektablen hepatischen Metastasen, die mit Radiofrequenzablation behandelt wurden. Der Durchmesser war 0,5 – 9 cm. Die nähere Aufschlüsselung zeigte 41 Metastasen kolorektaler Karzinome in 22 Patienten, 13 HCC in 7 Patienten, 37 neuroendokrine Metastasen in 6 Patienten, 41 Metastasen anderer Tumore in 15 Patienten. Bei 13 Patienten wurde die Therapie perkutan durchgeführt (25 Läsionen), 21 Patienten mit 58 Läsionen erhielten

eine Laparoskopie, 16 Patienten mit 49 Läsionen eine Minilaparotomie. Der mediane Krankenhausaufenthalt war 1 Tag bzw. 5 Tage. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten waren 27 Patienten krankheitsfrei, 17 lebten mit ihrer Krankheit, 6 waren an der Krankheit verstorben (3 Pat. mit Kolonkarzinom, 3 Pat. mit Melanom) und 3 Patienten wurden erneut mit RFA therapiert.

Eine interessante Nebenbeobachtung war, dass der intraoperative Ultraschall unbekannte hepatische Läsionen bei 12 von 37 Patienten (32 %) identifizierte, diese Läsionen wurden ebenfalls ablatiert. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund interessant, dass die Patienten in dieser Studie mit CT, MRT und 18 FDG-PET voruntersucht worden waren (Bilchik 1999).

Bilchik begrenzt die perkutane Anwendung von Radiofrequenzablation auf Patienten mit rezidivierender bzw. persistierender Erkrankung, die als chirurgische Hochrisikopatienten eingestuft werden müssen (Bilchik 1999). Bei den übrigen Patienten bevorzugt er eine laparoskopische Anwendung, da zum einen bei 12 % der Patienten, die präoperativ ein PET, CT oder MRT erhalten hatten, intraoperativ extrahepatische Läsionen nachweisbar waren. Darüber hinaus identifizierte der intraoperative Ultraschall bei 32 % der Patienten zusätzliche, vorher nicht erkannte Läsionen in der Leber. Der ersten Gruppe - Patienten mit extrahepatischen Läsionen - konnte damit die Morbidität der Ablation erspart bleiben, bei der zweiten Gruppe - neu entdeckte intrahepatische Läsionen - konnten zusätzlich gefundene Herde in derselben Sitzung behandelt werden.

Er empfiehlt die RFA als Primärbehandlung für ausgewählte Patienten mit kleinen hepatischen Läsionen, daneben in Verbindung mit anderen ablativen oder Resektionsverfahren bei Patienten mit multiplen oder größeren hepatischen Läsionen.

In seinem Kommentar zur Arbeit von Bilchik schränkt Fong die Indikationen weiter ein: Er analysiert die Situation aufgrund der verfügbaren Evidenz.

- Beim hepatozellulären Karzinom sieht er aufgrund gesicherter 33%iger 5-Jahres-Überlebensrate der perkutanen Alkoholinjektion die Notwendigkeit einer vergleichenden Studie und empfiehlt die RFA für diese Indikation nicht.
- Für alle operativ zu behandelnden Läsionen ist weiterhin die Operation der Standard und eine ablativ Therapie nur im Rahmen von kontrollierten randomisierten Studien vertretbar.
- Für nicht operable Metastasen kolorektaler Karzinome fordert er Studien, die Chemotherapie mit Ablationsverfahren vergleichen und verweist darauf, dass gerade Problemregionen der Ablationsverfahren (Nähe der großen Gefäße, Herznähe, Nähe der großen Gallengänge) diejenigen Regionen sind, die mit größter Wahrscheinlichkeit für Symptome und Prognose der Patienten entscheidend sind.

Nach Ansicht von Fong ist bei offenem Vorgehen die Kryotherapie zu bevorzugen, da größere Areale behandelt werden können und das intraoperative Monitoring einfacher ist. Er verweist auf die gleiche Dauer der Hospitalisation nach Kryotherapie. Radiofrequenzablation ist seiner Meinung nach nur für perkutane Anwendung zu bevorzugen. Ein ebenfalls ungeklärtes Gebiet ist die Notwendigkeit zusätzlicher Therapie nach Radiofrequenzablation, insbesondere die Frage, ob zusätzliche Chemotherapie nützlich ist. Auch hier sind nach Ansicht von Fong Studien unerlässlich (Fong, 1999).

Buscarini empfiehlt die perkutane RFA in Kombination mit transarterieller Katheterembolisation als adäquate Methode für Patienten mit hepatozellulären Karzinomen größer als 3 (bis max. 6,8) cm, ohne auf andere Methoden einzugehen. Eine Evidenzbasierte Analyse findet nicht statt (Buscarini 1999).

Goldberg sieht schon aus technischen Gründen des Verfahrens die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen bei Tumoren mit einem Durchmesser von über 3 cm. Ebenso wie Fong in seinem Kommentar (Fong 1999) weist Goldberg auf das Problem hin, dass zwar die Rolle der Chemoembolisation und der perkutanen Alkoholinjektion für die Behandlung kleinerer hepatozellulärer Karzinome gesichert sei. Langzeitüberlebensdaten für Patienten, bei denen intrahepatische Metastasen mit Thermoablationsverfahren behandelt wurden, sind aber nicht verfügbar (Goldberg 2000).

Livraghi verweist auf der Basis eigener Erfahrungen darauf, dass bei der Behandlung von kleinen hepatozellulären Karzinomen die Radiofrequenzablation im Vergleich zur perkutanen Alkoholinjektion eine 10 % höhere Rate an komplett ablatierten Tumoren erreicht. Er empfiehlt die Radiofrequenzablation gegenüber der perkutanen Alkoholinjektion zu bevorzugen, wenn infiltrierende und nicht-infiltrierende mittelgroße HCC sowie infiltrierende große HCC behandelt werden sollen. Bei nicht-infiltrierenden großen HCC entfällt die Methode, falls bei Patienten Risikofaktoren für Komplikationen der Durchführung der PEI in einer Sitzung vorliegen (ausgeprägte portale Hypertension, Ösophagusvarizen mit Blutungsrisiko, Leberzirrhose mit einer Einschränkung der Leberfunktion entsprechend Child B oder chronischer Niereninsuffizienz) (Livraghi 2000).

Choti gibt in seinem Reviewartikel (Choti 1999) eine sehr viel kritischere Stellungnahme ab: er bezieht sich auf die interstitiellen Thermotherapieverfahren, Strahlentherapie und PAI insgesamt und stellt fest, dass „während einige dieser Ansätze vielversprechend sind und unter Umständen weniger invasive Methoden der lokalen Tumorablation ermöglichen, ihre Rolle in der Behandlung von metastasierten Tumorleiden noch definiert werden muss“.

In einem Review im American Journal of Radiology stellt Goldberg fest (Goldberg 2000), dass die perkutan durchgeführte Thermoablationstherapie ein spannendes und in Wachstum befindliches Gebiet sei, welches bisher bei optimistischen Resultate für die minimal invasive Behandlung von selektierten fokalen Tumorerkrankungen erbracht habe. Er stellt aber weiter fest, dass Schlüsselfragen noch bearbeitet werden müssten und hält die Durchführung prospektiv randomisierter multizentrischer Studien für dringend erforderlich.

2.2. Phase-III-Studien

Keine bekannt

2.3. Radiofrequenzablation - Anbieter im deutschsprachigen Raum

U.a.:
Kantonsspital St. Gallen - Chirurgie,

Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für radiologische Diagnostik
Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Innere Medizin II
Universitätsklinik Münster, Institut für klinische Radiologie
Klinikum Chemnitz
Universitätsklinik Erlangen
Universitätsklinik Göttingen, Gastroenterologie
Universitätsklinik Düsseldorf, Gastroenterologie

3. Strahlentherapie

3.1. Hochpräzisionsstrahlentherapieverfahren

Die Hochpräzisionsstrahlentherapieverfahren wurden bei Lebermetastasen und hepatozellulären Karzinomen bisher nur vereinzelt eingesetzt. Herfarth, Debus und Wannemacher berichten über stereotaktische Einzelbestrahlungen bei 60 Lebertumoren (4 Primärtumore, 56 Metastasen) bei 37 Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5,7 Monate. Nach 6 Wochen zeigte sich 4 mal CR, 28 mal PR und 22 mal SD sowie einmal „progressiv disease“. Nach einer „Dosisescalations- und Lernphase“ betrug die lokale 18 Monate-Tumorkontrollrate 81 %. Bisher wurden 12 lokale Rezidive beobachtet. Die längste Nachbeobachtungszeit liegt bisher bei 26,1 Monaten (Herfarth 2001).

Die kurativ intendierte Hochpräzisions-Bestrahlung von Lebertumoren hat zurzeit bei sehr begrenzter Erfahrung experimentellen Charakter. Dies gilt nicht für analgetische Indikationen in konv. Technik.

3.2. interstitielle Strahlentherapie mit ⁹⁰Y-Seeds

Diese Daten sind präliminär und begründen keine Rolle der Strahlentherapie in der Therapie hepatischer Tumore.