

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. Ärztgruppen 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

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)

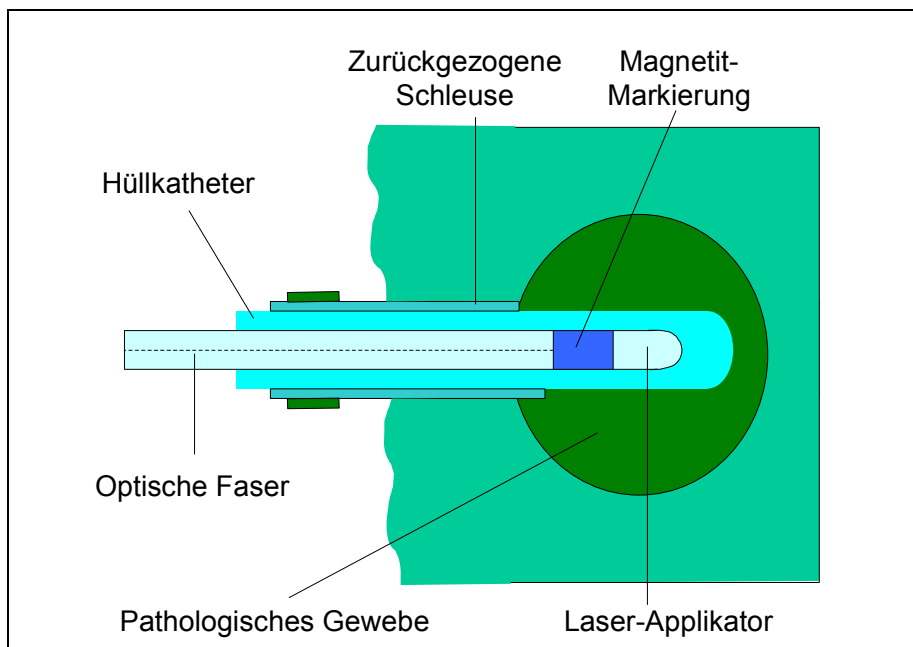


Abb.1 Schematische Darstellung des LITT-Applikators

5.2.3. 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) Endometriumbiablotion (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. *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, 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. Röntgenstr. 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.

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.

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.

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.

Erörterung des angemessenen Studienniveaus

Veröffentlichte RCTs liegen nicht vor

Laufender durch das BMBF geförderter RCT

Autoren halten RCTs für notwendig

Auch randomisierter Vergleich mit anderen Verfahren notwendig

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 Tumorzentrum München aufgeführt (Tumorzentrum München, (1. Februar 1998)

Karzinombefall der Leber entweder durch Leberzellkarzinom oder Metastasierung anderer Primärtumoren

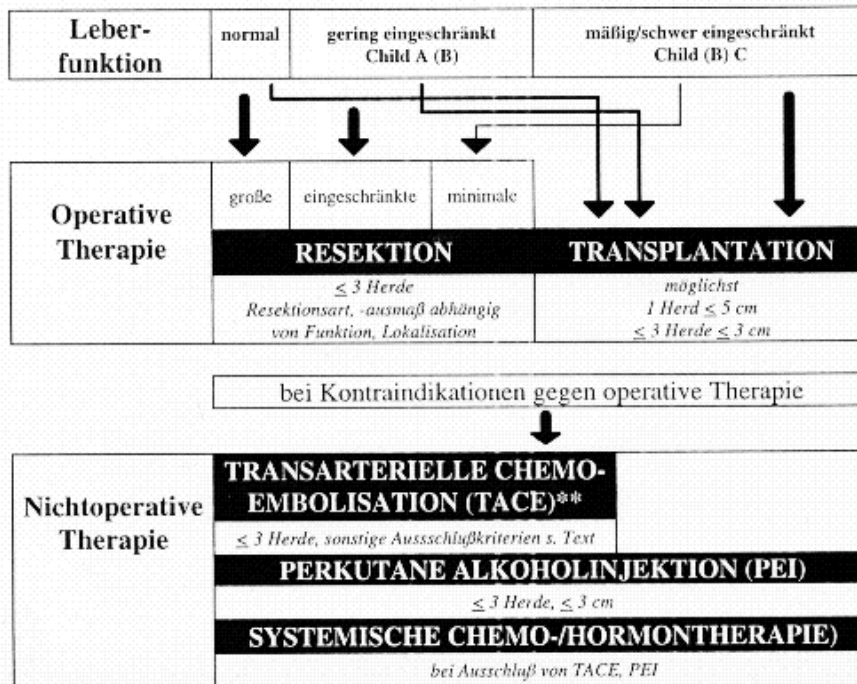
Primäre Leberzelltumore in Deutschland relativ selten

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. *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. 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 Thermoerapie 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(suppl):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, Gdanietz 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. Dowlatshahi 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, Müller 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, Müller 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, Müller 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, Kasper 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. Müller FP, Delmes E, Fiedler V, Schröder M, Schmidt WU, Verreet PR. Perspektiven der virtuellen Kontrolle viszeralkirurgischer 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 Thermotheapie 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 Tumorbekämpfung,
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. Vorderwandplazentae
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 Thermotherapie (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 Thermotherapie 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 Thermotherapie 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 Thermotherapie 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 Thermotherapie 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 intrahapatiches 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 Untersuchungs-kollektives 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 Vergleichs-intervention	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	<i>„Die LITT stellt eine sichere und effektive palliative Behandlungsmethode zur lokalen Tumorkontrolle bei Patienten mit malignen Lebertumoren dar.“</i> <i>„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.“</i>
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 Auswerters	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 Metastasenlokalisation 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. Lasers Surg.Med 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 Latis-simus dorsi-Flap) nicht mehr in Frage zu kommen scheinen 2. Monitoring bzw. Thermometrie mittels farbkodierter Duplexsonographie
Beschreibung des Untersuchungs-kollektives (Ein-/ Aus-schlusskriterien)	6 Pat. im Alter von 50 bis 84 Jahren mit Brustwand-Rezidiven bei Z.n. radikaler Mastektomie, Strahlentherapie, Chemotherapie und Hormontheapie 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
Vergleichs-intervention	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 Ana-lyse	-
Statistische Auswer-tung	-
Vorschlag zur Evi-denzbewertung	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 spä- testens 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 be- handelten Bezirke zurückgeführt wurde. Auf Analgetika kann nach dem Eingriff nicht verzichtet werden, auch nicht bei den Patientinnen, bei denen die LITT in Allgemeinanästhesie durchge- führt wurde.
Fazit der Verfasser	LITT als Methode der Palliativbehandlung von Brustwandrezidiven, insbe- sondere solitären, insbesondere auch bei nachbestrahlten Patientinnen geeignet. Die farbkodierte Duplaxsonographie wird als geeignete Methode der on line-Überwachung der Temperaturentwicklung im Gewebe sowie zur Ver- laufskontrolle bezeichnet
Fazit des Auswerters	Da die chirurgische Sanierung von Lokalrezidiven der Brustwand bei Z.n. Strahlentherapie wegen zu befürchtender Wundheilungsstörungen proble- matisch 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 Fall- zahl 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 Fragezeichen versehen werden.</p> <p>Für disseminierte, großflächige Brustwandrezidive oder Befunde mit beginnender 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 Tumorgroße 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