

IQWiG-Berichte – Nr. 547

**Sonografiegesteuerte hochfo-
kussierte Ultraschalltherapie
bei sekundären bösartigen
Neubildungen der Leber und
der intrahepatischen
Gallengänge**

Addendum zum Auftrag H16-02E

Addendum

Auftrag: H17-04
Version: 1.0
Stand: 29.09.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge – Addendum zum Auftrag H16-02E

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.08.2017

Interne Auftragsnummer:

H17-04

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Barth
- Lars Beckmann
- Thomas Jaschinski
- Julia Kreis

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Lebertumoren/Metastase, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

Keywords: High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Liver neoplasm/secondary, Assessment of Potential, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
3.1 Für die Bewertung relevante Dokumente	3
3.2 Darstellung der relevanten Studien	4
3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	4
3.3 Zusammenfassende Bewertung der Studien	12
3.4 Zusammenfassung	14
4 Fazit	16
5 Literatur	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studiencharakteristika der relevanten Studien	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LITT	laserinduzierte Thermotherapie
MWA	Mikrowellenablation
PEI	perkutane Ethanol-Injektionstherapie
RFA	Radiofrequenzablation
SGB	Sozialgesetzbuch
TACE	transarterielle Chemoembolisation
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 02.08.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H16-02E beauftragt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, auf der Basis der vom G-BA übermittelten Dokumente für die Methode Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (USgHIFU) bei nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge erneut zu prüfen, ob die Methode einen Nutzen oder ein Potenzial gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) aufweist.

Die Informationsgrundlage der vorliegenden Bewertung bildeten primär die Dokumente, die der G-BA zeitgleich mit der Beauftragung des Addendums an das IQWiG übermittelt hat. Der G-BA hat diese Dokumente im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zu einer geplanten Richtlinienänderung von einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften oder stellungnahmeberechtigten Medizinprodukteherstellern erhalten. Die Bewertung der Dokumente durch das IQWiG folgte der Methodik, die in der ursprünglichen §-137h-Bewertung zur Anwendung kam, und orientierte sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Zur Bewertung des USgHIFU bei nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge wurden Ergebnisse aus 5 zusätzlich übermittelten Dokumenten zu 5 Studien sowie aus 1 Studie aus der ursprünglichen §-137h-Bewertung berücksichtigt.

Es handelte sich dabei jeweils um 1-armige Verlaufsbeobachtungen, davon 3 zur Behandlungsmethode USgHIFU und 3 zu jeweils einer der ablativen Behandlungsmethoden Radiofrequenzablation (RFA), laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und Mikrowellenablation (MWA), die als relevante Vergleichstherapien betrachtet wurden. Alle Studien bezogen sich auf Patientinnen und Patienten mit Metastasen der Leber.

Mangels direkt vergleichender Studien wurde geprüft, ob die Studien einen indirekten Vergleich ermöglichen, um so Aussagen zum Potenzial der USgHIFU-Behandlung in der vorliegenden Indikation ableiten zu können. Dabei zeigte sich, dass ein solcher indirekter Vergleich nicht sinnvoll möglich war. So erwiesen sich die Studien – sofern entsprechende Informationen vorlagen – als zu unterschiedlich insbesondere hinsichtlich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, der Vorbehandlungen, der infrage kommenden Behandlungsoptionen und der Behandlungsstrategien bezüglich Begleittherapie und Nachbehandlung. In anderen Fällen fehlten relevante Informationen zu eben diesen Aspekten. Damit wäre es bei einem indirekten Vergleich nicht möglich einzuschätzen, auf welche Einflussgrößen sich potenzielle Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Studien zurückführen lassen.

Damit kann auch bei Berücksichtigung der zusätzlich übermittelten Studien der mögliche Stellenwert des USgHIFU bei nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge nicht beurteilt werden und kein Potenzial abgeleitet werden.

Zusammenfassend ändert sich das Ergebnis der §-137h-Bewertung H16-02E durch die zusätzlich übermittelten Studien nicht. Auf Basis der vorliegenden Bewertungsunterlagen lässt sich für die Behandlungsmethode USgHIFU bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge weder ein Nutzen noch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

1 Hintergrund

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 30.01.2017 eine Bewertung der Methode Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (Auftrag H16-02E) erstellt [1]. Es handelte sich um eine Bewertung gemäß § 137 h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) zur Bewertung des Nutzens und Potenzials neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. In der ursprünglichen Bewertung ergab sich auf der Basis der Angaben des anfragenden Krankenhauses (aK) die folgende Fragestellung:

Ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall (USgHIFU) bei nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge im Vergleich zu anderen Ablationsverfahren (wie z. B. die Radiofrequenztherapie), zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE), zur Chemotherapie oder zur symptomatischen Therapie im Rahmen der Palliativbehandlung.

Aus den ursprünglich übermittelten Bewertungsunterlagen ließ sich mangels geeigneter vergleichender Daten für die Fragestellung nicht erkennen, dass der USgHIFU gegenüber möglichen Vergleichsinterventionen patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Nutzens oder eines Potenzials hat.

Der G-BA hat das IQWiG am 02.08.2017 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H16-02E beauftragt.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, auf der Basis der vom G-BA übermittelten Dokumente für die Methode Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge erneut zu prüfen, ob die Methode einen Nutzen oder ein Potenzial gemäß § 137h SGB V aufweist.

Die Informationsgrundlage der vorliegenden Bewertung bildeten primär die Dokumente, die der G-BA zeitgleich mit der Beauftragung des Addendums an das IQWiG übermittelt hat. Der G-BA hat diese Dokumente im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zu einer geplanten Richtlinienänderung von einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften oder stellungnahmeberechtigten Medizinprodukteherstellern erhalten. Die Bewertung der Dokumente durch das IQWiG folgte der Methodik, die in der ursprünglichen §-137h-Bewertung zur Anwendung kam, und orientierte sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Bewertung der übermittelten Unterlagen

3.1 Für die Bewertung relevante Dokumente

Zu prüfen waren insgesamt 14 Dokumente, die dem IQWiG vom G-BA übermittelt worden waren. Alle 14 eingereichten Studien waren abgeschlossen.

6 der übermittelten Publikationen wurden nicht herangezogen, da die darin enthaltenen Informationen für eine Verwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht geeignet oder nicht ausreichend waren:

- Cirincione 2017 [2]: Es handelt sich um ein narratives Review zum Vergleich der induzierten Immunmodulation bei HIFU und Strahlentherapie, in dem keine verwertbaren Daten zur vorliegenden Fragestellung dargestellt werden.
- Hüther 2006 [3, S.1-16]: Es handelt sich um ein Kapitel (die Einleitung) einer Dissertation, die keine verwertbaren Daten zur vorliegenden Fragestellung enthält.
- Marinova 2016 [4]: Es handelt sich um ein narratives Review zur HIFU-Behandlung bei gynäkologischen Tumoren ohne verwertbare Daten zur vorliegenden Fragestellung.
- Rossi 2013 [5]: Es handelt sich um einen Fallbericht.
- She 2016 [6]: Es handelt sich um ein narratives Review zur HIFU-Behandlung bei verschiedenen Tumoren ohne verwertbare Daten zur vorliegenden Fragestellung.
- Zhang 2009 [7]: Es handelt sich um eine 1-armige Verlaufsbeobachtung zur USgHIFU-Behandlung bei hepatozellulärem Karzinom und enthält keine Daten zur vorliegenden Fragestellung.

3 der eingereichten Studien waren bereits im Rahmen der ursprünglichen §-137h-Bewertung berücksichtigt worden. Die Publikationen Cheung 2012 [8] (Fallbericht zu USgHIFU bei kolorektaler Lebermetastase) und Zhang 2010 [9] (narratives Review zur USgHIFU-Behandlung bei verschiedenen Tumoren ohne verwertbare Daten zur vorliegenden Fragestellung) werden wie in der ursprünglichen Bewertung nicht herangezogen. Die bereits in der ursprünglichen §-137h-Bewertung herangezogene Studie Orsi 2010 (vgl. [1]) wird in dieser Bewertung erneut berücksichtigt, um zu prüfen, ob sie in der Zusammenschau mit den zusätzlich übermittelten Studien relevante Erkenntnisse liefert.

Für die vorliegende Bewertung wurden damit 6 abgeschlossene Studien berücksichtigt: Neben 3 Studien zum Therapieverfahren USgHIFU wurden 3 weitere Studien zu relevanten Vergleichstherapien berücksichtigt. Die für die vorliegende Bewertung berücksichtigten Studien werden im Folgenden dargestellt. Alle Studien waren 1-armige Verlaufsbeobachtungen und schlossen Patientinnen und Patienten mit sekundären Lebertumoren ein:

- Orgera 2011 [10]: USgHIFU-Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren
- Orsi 2010 [11]: USgHIFU-Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren
- Park 2009 [12]: USgHIFU-Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen aufgrund eines primären Kolon- oder Magenkarzinoms
- Van Tilborg 2011 [13]: Radiofrequenzablation (RFA) bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen
- Vogl 2014 [14]: Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) bei Patientinnen und Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen
- Yu 2015 [15]: Mikrowellenablation (MWA) bei Patientinnen und Patienten mit Lebermalignomen

3.2 Darstellung der relevanten Studien

Die Studien- und Patientencharakteristika der 6 relevanten Studien werden im folgenden Kapitel kurz beschrieben und in Tabelle 1 dargestellt.

3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Therapieverfahren: Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (USgHIFU)

Orgera 2011 ist eine 1-armige Verlaufsbeobachtung, in die 22 Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren eingeschlossen und zwischen 2008 und 2009 mittels USgHIFU behandelt wurden. Von diesen hatten 8 Patientinnen und Patienten insgesamt 13 Lebermetastasen aufgrund eines primären Kolonkarzinoms (n = 6, davon 1 Patientin oder Patient mit zusätzlichen Metastasen in der Lunge) beziehungsweise aufgrund eines primären Mammakarzinoms (n = 2, davon 1 Patientin oder Patient mit zusätzlichen Metastasen im Sternum). Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kamen aufgrund von Komorbiditäten beziehungsweise lokal fortgeschrittener Erkrankung oder aufgrund der Nähe von großen Blutgefäßen oder Eingeweide zum Tumor weder für einen chirurgischen Eingriff noch für eine RFA infrage oder sie lehnten beide Behandlungen ab. Der Karnofsky-Index lag bei mindestens 70 %. Die Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen erhielten vor der Behandlung eine Chemotherapie. Die USgHIFU-Behandlung wurde jeweils in 1 Sitzung unter Vollnarkose durchgeführt. Begleit- oder Nachbehandlungen wurden nicht berichtet. Die Nachbeobachtungszeit betrug 3 Monate. Tumoransprechen und unerwünschte Ereignisse wurden als Endpunkte berichtet.

Orsi 2010 ist eine 1-armige Verlaufsbeobachtung, in die 31 Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren eingeschlossen wurden. Darunter waren 17 Patientinnen und Patienten mit sekundären Lebertumoren aufgrund eines kolorektalen Karzinoms (n = 13), eines Brustkrebs (n = 2) und eines neuroendokrinen Tumors (n = 2), die

zwischen 2007 und 2009 eine USgHIFU-Behandlung erhielten. Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie weitere Patientencharakteristika, z. B. Allgemeinzustand oder Begleiterkrankungen fanden sich nicht. Über Vor-, Begleit- oder Nachbehandlungen der Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen lagen keine Angaben vor. Bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kamen Resektion, RFA, TACE oder Embolisation entweder nicht infrage oder wurden abgelehnt. Die USgHIFU-Behandlung wurde unter Vollnarkose durchgeführt. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen oder hepatozellulärem Karzinom wurde mit 12 Monaten (Minimum: 1 Monat; Maximum: 18 Monate) angegeben, während Abbildungen eine maximale Nachbeobachtungsdauer von 24 Monaten suggerieren. Erfasste Endpunkte waren Gesamtüberleben, Tumoransprechen, lokale Tumorprogression, Krankenhausverweildauer und unerwünschte Ereignisse.

Park 2009 ist eine 1-armige Verlaufsbeobachtung, in die 13 Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen aufgrund von Kolon- oder Magenkarzinom eingeschlossen wurden, die zwischen 2006 und 2007 eine USgHIFU-Behandlung in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten. Von diesen hatten 10 Patientinnen und Patienten Läsionen aufgrund eines primären Kolonkarzinoms (insgesamt 18 Läsionen; 1 bis 3 je Patientin oder Patient) und 3 Patientinnen und Patienten aufgrund eines primären Magenkarzinoms (insgesamt 5 Läsionen; 1 bzw. 3 je Patientin oder Patient). Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kamen für eine chirurgische Resektion der Leber nicht infrage oder lehnten diese ab. 9 der Patientinnen und Patienten hatten vor dem USgHIFU verschiedene Vorbehandlungen erhalten (TACE, RFA, perkutane Ethanol-Injektionstherapie [PEI-Therapie], Lobektomie). Die USgHIFU-Behandlung wurde unter Vollnarkose durchgeführt. 3 Patienten in der Patientengruppe mit Kolonkarzinom wurden nachbehandelt (mittels PEI-Therapie, mittels TACE und anschließender chirurgischer Resektion bzw. mittels chirurgischer Resektion). Bei den 3 Patientinnen und Patienten mit primärem Magenkarzinom erfolgte keine Nachbehandlung. Die Nachbeobachtungszeit betrug 25 bis 434 Tage (Mittelwert 207 Tage) in der Patientengruppe mit Kolonkarzinom und 273 bis 534 Tage (Mittelwert 403 Tage) in der Patientengruppe mit Magenkarzinom. Tumoransprechen, Schmerz und unerwünschte Ereignisse wurden als Endpunkte berichtet.

Therapieverfahren: Radiofrequenzablation (RFA)

Van Tilborg 2011 ist eine 1-armige Verlaufsbeobachtung, in die 100 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 237 nicht resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen eingeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten hatten zwischen 1999 und 2009 jeweils mindestens 1 RFA-Behandlung erhalten. Die RFA-Behandlung wurde allein oder in Kombination mit chirurgischer Resektion anderer, resezierbarer Lebermetastasen durchgeführt (n = 37). Es wurden solche Läsionen mittels RFA behandelt, die als nicht resektabel eingestuft wurden; außerdem wurde die RFA statt Resektion für solche Patientinnen und Patienten gewählt, die sich bereits einer oder mehrerer Resektionen oder Hemihepatektomien für andere Lebermetastasen unterzogen hatten. Eine RFA-Behandlung wurde bei Patientinnen und

Patienten mit entweder 1 Läsion mit einem Durchmesser ≤ 7 cm oder 2 bis 5 Läsionen < 5 cm durchgeführt; in Einzelfällen wurden diese Kriterien während des Eingriffs auf Läsionen mit einem Durchmesser $\leq 8,5$ cm oder 8 Läsionen ausgeweitet. Die Vor- und Begleitbehandlungen unterschieden sich zwischen den Patientinnen und Patienten, u. a. nach Art der Metastasierung. Patientinnen und Patienten mit synchroner Metastasierung ($n = 34$) erhielten eine adjuvante Chemotherapie; Patientinnen und Patienten mit metachroner Metastasierung ($n = 66$) wurden nicht einheitlich mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung erhielten eine palliative Chemotherapie. Die RFA-Behandlung wurde unter Vollnarkose durchgeführt. Von den insgesamt 237 RFA-Behandlungen wurden 221 im Rahmen einer offenen Laparotomie und 16 perkutan durchgeführt. Es wurden unterschiedliche Nachbehandlungen durchgeführt (RFA, Chemotherapie, chirurgische Resektion, Radiotherapie). Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 bis 93 Monate (Mittelwert 29 Monate). Erfasste Endpunkte waren Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse.

Therapieverfahren: Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Vogl 2014 ist eine 1-armige Verlaufsbeobachtung, in der 594 Patientinnen und Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zwischen 1999 und 2010 mit LITT in Deutschland behandelt wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit maximal 10 Läsionen mit einem Durchmesser $\leq 11,5$ cm; Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden Lebermetastasen nach partieller Leberresektion, mit Metastasen in beiden Leberlappen und mit lokalen nicht resezierbaren Läsionen ($n = 475$); außerdem Patientinnen und Patienten mit schweren Komorbiditäten, mit allgemeinen Kontraindikationen für eine Operation oder Patientinnen und Patienten, die eine chirurgische Resektion ablehnten ($n = 267$). Insgesamt wurden 337 mit kurativer und 257 mit palliativer Absicht behandelt. Der weitaus größte Teil der Patientinnen und Patienten ($n = 507$) hatte bereits 1 oder mehrere Vorbehandlungen erhalten (Leberresektion, Chemotherapie, TACE). Alle erhielten mindestens 1 LITT-Behandlung (Spanne 1 bis 7; Mittelwert 2,26). Zum Anästhesieverfahren während der Behandlung wurden keine Angaben gemacht. Bei Krankheitsprogression wurden Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie ($n = 71$), TACE ($n = 170$) oder beiden Therapien ($n = 30$) nachbehandelt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 0 bis 121 Monate (Mittelwert 22,5 Monate). Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurden als Endpunkte berichtet.

Therapieverfahren: Mikrowellenablation (MWA)

Yu 2015 ist eine 1-armige Verlaufsbeobachtung, in die 1249 Patientinnen und Patienten mit Lebermalignomen eingeschlossen wurden; diese wurden zwischen 2005 und 2012 mit Mikrowellenablation behandelt. 307 von den insgesamt 1249 Patientinnen und Patienten hatten insgesamt 653 Lebermetastasen aufgrund diverser Primärtumore (gastrointestinales Karzinom: 387, Mammakarzinom: 47, Lungenkarzinom: 44; Pankreaskarzinom: 38, extrahepatisches Gallengangskarzinom: 37, Ovarialkarzinom: 26, andere Primärtumore: 74). Einschlusskriterien waren u. a. maximal 3 Läsionen ≤ 4 cm bzw. 1 Läsion ≤ 8 cm und ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2. Aufgrund

der Angaben in der Publikation bleibt unklar, ob es sich hier tatsächlich um nicht resezierbare Metastasen handelte beziehungsweise wie hoch deren Anteil war. Alle Patientinnen und Patienten erhielten mindestens 1 MWA-Behandlung. Zu Vor- und Begleitbehandlungen liegen keine Informationen vor. Zum Anästhesieverfahren während der Behandlung wurden keine Angaben gemacht. Bei lokaler Tumorprogression wurden Patientinnen und Patienten mit erneuter MWA (n = 72), TACE (n = 25) oder chirurgischer Resektion (n = 10) nachbehandelt; diese Angaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, nicht nur auf diejenigen mit Lebermetastasen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 1 bis 92 Monate (Median 20,3 Monate). Erfasste Endpunkte waren Gesamtüberleben und lokale Tumorprogression, wobei Gesamtüberleben nur für die Gesamtpopulation berichtet wurde.

Die Studiencharakteristika der relevanten Studien sind in der folgenden Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1: Studiencharakteristika der relevanten Studien

Studie	Orgera 2011 [10]	Orsi 2010 [11]	Park 2009 [12]	Van Tilborg 2011 [13]	Vogl 2014 [14]	Yu 2015 [15]
Therapieverfahren	▪ USgHIFU	▪ USgHIFU	▪ USgHIFU + Chemotherapie	▪ RFA ▪ RFA + Chemotherapie ▪ RFA + Resektion ^a	▪ LITT	▪ MWA
Patientinnen und Patienten mit sekundären Lebertumoren^b (Gesamt-population)	8 (22)	17 (31)	13 (13)	100 (100)	594 (594)	307 ^c (1249)
Anzahl der sekundären Lebertumore	13	24	23 ▪ 1 Läsion n = 5 ^d /2 ^e ▪ 2 Läsionen n = 2 ^d ▪ 3 Läsionen n = 3 ^d /1 ^e	237	1545 ▪ Mittelwert (SD) 2,78 (0,08) ▪ Min.: 1; Max 10 ▪ 1 Läsion n = 135 ▪ 2 bis 4 Läsionen n = 300 ▪ ≥ 5 Läsionen n = 140 ▪ k. A. n = 19	653
Größe der sekundären Lebertumore	▪ Mittelwert (SD) 1,6 cm (6,7) ▪ Min.: k. A. ^f ; Max.: k. A. ^f	k. A. ^f	▪ Mittelwert (SD) ^g 4,6 (k. A.) ^d cm/ 5,2 (k. A.) ^e cm ▪ Min.: k. A.; Max.: k. A.	▪ Mittelwert (SD) 2,4 cm (k. A.) ▪ Min.: 0,2 cm; Max.: 8,3 cm	▪ Median 3,1 cm (k. A.) ▪ Min.: 0,56 cm; Max.: 11,5 cm	k. A. ^f
Lage der sekundären Lebertumore	k. A.	k. A.	k. A.	▪ zentral n = 98 ▪ peripher n = 139	▪ unilobär n = 334 ▪ bilobär n = 260	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Studiencharakteristika der relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie	Orgera 2011 [10]	Orsi 2010 [11]	Park 2009 [12]	Van Tilborg 2011 [13]	Vogl 2014 [14]	Yu 2015 [15]
Primäre Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kolonkarzinom n = 6 ▪ Mammakarzinom n = 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kolonkarzinom n = 13 ▪ Mammakarzinom n = 2 ▪ neuroendokriner Tumor n = 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kolonkarzinom n = 10 ▪ Magenkarzinom n = 3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kolonkarzinom n = 71 ▪ Rektumkarzinom n = 29 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kolonkarzinom n = 365 ▪ kolorektales Karzinom n = 229 	<p>653 Lebermetastasen beruhen auf folgenden Primärerkrankungen^h:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gastrointestinales Karzinom ▪ Mammakarzinom ▪ Lungenkarzinom ▪ Pankreaskarzinom ▪ extrahepatisches Gallengangskarzinom ▪ Ovarialkarzinom ▪ Andere
Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie (alle) 	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TACE n = 3^d/2^e ▪ PEI n = 1^d/1^e ▪ RFA n = 1^d ▪ RFA + Lobektomie n = 1^d ▪ keine genannt n = 4^d 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie n = 46 ▪ Resektion n = 8^a ▪ RFA (k. A.) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie + Resektion + TACE n = 34 ▪ Chemotherapie + Resektion n = 100 ▪ Chemotherapie + TACE n = 82 ▪ Chemotherapie n = 224 ▪ Resektion + TACE n = 8 ▪ Resektion n = 21 ▪ TACE n = 38 ▪ ohne n = 87 	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Studiencharakteristika der relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie	Orgera 2011 [10]	Orsi 2010 [11]	Park 2009 [12]	Van Tilborg 2011 [13]	Vogl 2014 [14]	Yu 2015 [15]
Begleittherapie	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie (alle) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie (bei synchroner Metastasierung) ▪ Resektion n = 37^a 	k. A.	k. A.
Nachbehandlung	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TACE + Resektion n = 1^d ▪ PEI n = 1^d ▪ Resektion n = 1^d 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RFA 1x n = 13 ▪ RFA 2x n = 5 ▪ RFA 3x n = 2 ▪ Chemotherapie n = 8 ▪ Resektion n = 8^a ▪ Radiotherapie n = 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie n = 71 ▪ TACE n = 170 ▪ Chemotherapie + TACE n = 30 	k. A. ^f
Berichtete Endpunkteⁱ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumoransprechen ▪ unerwünschte Ereignisse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Tumoransprechen ▪ lokale Tumorprogression ▪ Krankenhausverweildauer ▪ unerwünschte Ereignisse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumoransprechen ▪ unerwünschte Ereignisse ▪ Schmerz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ progressionsfreies Überleben ▪ unerwünschte Ereignisse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ progressionsfreies Überleben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale Tumorprogression
Nachbeobachtungszeit	3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Median 12 Monate ▪ (Min.: 1; Max.: 18 Monate)^j 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittelwert 6^d/13^e Monate^g ▪ (Min.: 1^d/9^e; Max.: 14^d/18^e Monate)^g 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittelwert 29 Monate ▪ (Min.: 6; Max.: 93 Monate) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittelwert 22,5 Monate ▪ (Min.: 0; Max.: 121 Monate) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Median 20,3 Monate ▪ (Min.: 1; Max.: 92 Monate)

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Studiencharakteristika der relevanten Studien (Fortsetzung)

a: bezogen auf andere resezierbare Lebermetastasen
b: Anzahl Patientinnen und Patienten, deren Lebermetastasen nicht resezierbar waren bzw. die eine Resektion ablehnten
c: unklar, ob die Metastasen nicht resezierbar waren
d: Patientenpopulation mit primärem Kolonkarzinom
e: Patientenpopulation mit primärem Magenkarzinom
f: Daten nur für die Gesamtpopulation berichtet, nicht jedoch für Patientinnen und Patienten mit sekundären Lebertumoren
g: eigene Berechnung
h: Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten mit sekundären Lebertumoren die jeweilige Primärerkrankung hatten.
i: berichtet für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen
j: Es werden Ergebnisse nach 24 Monaten berichtet.
k. A.: keine Angaben; LITT: laserinduzierte Thermotherapie; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MWA: Mikrowellenablation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten; PEI: perkutane Ethanol-Injektionstherapie; RFA: Radiofrequenzablation; SD: Standardabweichung; TACE: transarterielle Chemoembolisation; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall

Einschätzung der Ergebnissicherheit

Alle Studien zu dieser Fragestellung sind 1-armige Verlaufsbeobachtungen, die der Evidenzstufe IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA [16] entsprechen. Die Ergebnissicherheit ist somit übergreifend als minimal einzustufen.

3.3 Zusammenfassende Bewertung der Studien

Die 3 Studien zur USgHIFU-Behandlung [10-12] waren allesamt klein und lieferten Daten für insgesamt nur 38 Patientinnen und Patienten mit sekundären Lebertumoren. In keiner der übermittelten Studien wurde die zu bewertende Intervention USgHIFU direkt mit anderen Therapien verglichen.

Mangels solcher vergleichender Studien wurde deswegen geprüft, ob die übermittelten Studien einen indirekten Vergleich ermöglichen, um so Aussagen zum Potenzial der USgHIFU-Behandlung in der vorliegenden Indikation ableiten zu können. Dazu wurden 3 weitere vom G-BA übermittelte Studien zu anderen Ablationsverfahren herangezogen [13-15].

Grundsätzlich ist es für einen indirekten Vergleich jedoch erforderlich, dass die Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über die Interventionen hinweg vergleichbar sind. Hierin unterscheiden sich die vorgelegten Studien jedoch grundlegend bzw. es fehlen Angaben, die eine Beurteilung der Vergleichbarkeit erlauben (vgl. Tabelle 1).

Zwar wurden in allen Studien Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen eingeschlossen, jedoch unterschieden sich die Patientenpopulationen hinsichtlich der infrage kommenden Behandlungsoptionen und der Behandlungsstrategien.

So wurde in 4 Studien (Orgera 2011, Park 2009, Van Tilborg 2011 und Vogl 2014) ein breites Spektrum an verschiedenen Vorbehandlungen durchgeführt. In 2 Studien (Yu 2015 und Orsi 2010) fehlten allerdings diese Informationen, sodass unklar bleibt, ob und welche Vorbehandlungen eventuell durchgeführt wurden. Auch wurden in den Studien teilweise Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die explizit für eine der anderen untersuchten Behandlungen nicht infrage kamen: Für die Patientinnen und Patienten in Orgera 2011 und Orsi 2010 kam eine RFA als Behandlungsoption nicht infrage (bei Orsi 2010 darüber hinaus auch keine TACE oder Embolisation); demgegenüber untersuchte die Studie Van Tilborg 2011 die Intervention RFA bei Patientinnen und Patienten mit sekundären Lebertumoren. Des Weiteren unterschieden sich die einzelnen Patientenpopulationen bezüglich der Anzahl, der Lage und der Größe der sekundären Lebertumore (Läsionen), bzw. es fehlten Angaben dazu. Die Studien Park 2009 und Vogl 2014 enthielten Angaben zur Anzahl der Läsionen je Patientin bzw. Patient (1 bis 3 bzw. 1 bis 10), alle anderen Studien enthielten nur Informationen zur Gesamtanzahl der Läsionen. Daten zur Größe der Läsionen für die interessierende Patientenpopulation mit sekundären Lebertumoren lagen nur in den 4 Studien Orgera 2011, Park 2009, Van Tilborg 2011 und Vogl 2014 vor. Dabei unterschied sich die Größe der Läsionen zum Teil deutlich, mit Mittelwerten zwischen 1,6 cm (Orgera 2011) und

5,2 cm (Park 2009), eine Angabe zur Standardabweichung des Mittelwerts fand sich außerdem nur in der Studie Orgera 2011. Zur Lage der sekundären Lebertumore wurden nur in Van Tilborg 2011 und Vogl 2010 Angaben (mit allerdings unterschiedlicher Klassifikation) gemacht, in den anderen Studien fanden sich diesbezüglich keine Informationen.

Zu adjuvanten Therapien liegen explizite Informationen nur aus den beiden Studien Park 2009 und Van Tilborg 2011 vor. Bei Park 2009 erhielten alle Patientinnen und Patienten eine adjuvante Chemotherapie, bei Van Tilborg 2011 wurden die Patientinnen und Patienten abhängig von der Art der Metastasierung begleitend mit Chemotherapie behandelt und außerdem chirurgisch, sofern die Personen weitere, resektable kolorektale Lebermetastasen aufwiesen. Bei allen anderen Studien fehlten Informationen zu einer eventuell durchgeführten Begleittherapie, sodass unklar bleibt, ob Interventionen neben den Prüfinterventionen stattfanden. Über eine erfolgte Nachbehandlung berichten 4 der 6 Studien (Park 2009, Van Tilborg 2011, Vogl 2014 und Yu 2015), wobei sehr unterschiedliche Verfahren zum Einsatz kamen (TACE, PEI, RFA in unterschiedlicher Häufigkeit, Chemotherapie, Radiotherapie, MWA, Resektion, sowie verschiedene Kombinationen).

Die Ergebnisse der Studien lassen sich auf dieser Basis nicht sinnvoll miteinander vergleichen, da sich zum einen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Vorbehandlungen und der infrage kommenden Behandlungsoptionen sowie zum anderen die Behandlungsstrategien bezüglich Begleittherapie und Nachbehandlung voneinander unterscheiden, beziehungsweise für einige Studien gar keine Angaben hierzu vorlagen. Somit ist unklar, auf welche Einflussgrößen sich potenzielle Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Studien zurückführen lassen.

Selbst wenn ein indirekter Vergleich angestrebt werden würde, dann bestünde darüber hinaus das Problem, dass in den Studien unterschiedliche Endpunkte zu unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten erhoben wurden. Die einzigen patientenrelevanten Endpunkte, für die Daten sowohl zum USgHIFU als auch zu mindestens einer Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen vorliegen, sind Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse.

Hierzu berichtet Vogl 2014 nach LITT-Behandlung Gesamtüberlebensraten nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren von 78 %, 50 %, 28 %, 16 % und 8 % bei einem medianen Überleben von 25 Monaten. Nach der RFA-Behandlung in Van Tilborg 2011 lagen die Gesamtüberlebensraten nach 1, 3, 5 und 8 Jahren bei 93 %, 77 %, 36 % und 24 % bei einem mittleren Überleben von 56 Monaten. Orsi 2010 berichtet für die USgHIFU-Behandlung nach 1 und 2 Jahren Gesamtüberlebensraten von jeweils 88 %; Daten zu späteren Beobachtungszeitpunkten liegen für die USgHIFU-Behandlung nicht vor.

Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse liegen Angaben aus 4 Studien [10-13] vor. Die Studie Orgera 2011 berichtet 1 (12,5 %) USgHIFU-bedingtes unerwünschtes Ereignis, das vermutlich nicht schwerwiegend war. In Orsi 2010 trat kein USgHIFU-bedingtes

unerwünschtes Ereignis auf. Park 2009 und Van Tilborg 2011 erfassten nach USgHIFU 3 (23 %) und nach RFA 9 (9 %) schwerwiegende Komplikationen gemäß der Klassifikation der Society of Interventional Radiology [17,18]. Beide Studien berichten jeweils 1 Todesfall, der infolge eines Verschlusses der Gallenwege (Park 2009) bzw. infolge eines Myokardinfarkts auftrat, der nicht auf der RFA-Intervention beruhte (Van Tilborg 2011).

Wie oben beschrieben, sind diese Daten jedoch im Vergleich nicht sinnvoll interpretierbar. So wird die Gesamtüberlebensrate beispielsweise potenziell nicht nur durch die Prüfintervention, sondern auch durch die Merkmale der Patientinnen und Patienten vor der Behandlung wie Größe und Anzahl der Metastasen und Vorbehandlungen beeinflusst, vor allem aber auch durch mögliche Begleit- und Nachbehandlungen. Auch bei den behandlungsbedingten Komplikationen kann beispielsweise eine unterschiedliche Lokalisation der Tumore eine Rolle spielen.

In den Studien zur USgHIFU-Behandlung kamen entweder zusätzliche tumormodifizierende Begleit- oder Nachbehandlungen (Park 2009: begleitende Chemotherapie, verschiedene Nachbehandlungen) zum Einsatz oder es bestand Unklarheit darüber (Orgera 2011, Orsi 2010). Daher können aus diesen Studien schon deshalb auch keine Schlüsse auf die Wirksamkeit des USgHIFU im Vergleich zum progredienten natürlichen Verlauf der Erkrankung gezogen werden, da die vorliegenden Ergebnisse nicht eindeutig dem USgHIFU oder einer zusätzlichen Therapie zugeordnet werden können.

Damit kann auch bei Berücksichtigung der zusätzlich übermittelten Studien weder ein Nutzen noch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für den USgHIFU in der angefragten Indikation abgeleitet werden.

3.4 Zusammenfassung

Zur Bewertung des USgHIFU bei nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge wurden Ergebnisse aus 5 zusätzlich übermittelten Dokumenten zu 5 Studien sowie aus 1 Studie aus der ursprünglichen §-137h-Bewertung berücksichtigt.

Es handelte sich dabei jeweils um 1-armige Verlaufsbeobachtungen, davon 3 zur Behandlungsmethode USgHIFU und 3 zu jeweils einer der ablativen Behandlungsmethoden RFA, LITT und MWA, die als relevante Vergleichstherapien betrachtet wurden. Alle Studien bezogen sich auf Patientinnen und Patienten mit Metastasen der Leber.

Mangels direkt vergleichender Studien wurde geprüft, ob die Studien einen indirekten Vergleich ermöglichen, um so Aussagen zum Potenzial der USgHIFU-Behandlung in der vorliegenden Indikation ableiten zu können. Dabei zeigte sich, dass ein solcher indirekter Vergleich nicht sinnvoll möglich war. So erwiesen sich die Studien – sofern entsprechende Informationen vorlagen – als zu unterschiedlich insbesondere hinsichtlich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, der Vorbehandlungen, der infrage kommenden

Behandlungsoptionen und der Behandlungsstrategien bezüglich Begleittherapie und Nachbehandlung. In anderen Fällen fehlten relevante Informationen zu eben diesen Aspekten. Damit wäre es bei einem indirekten Vergleich nicht möglich einzuschätzen, auf welche Einflussgrößen sich potenzielle Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Studien zurückführen lassen.

Damit kann auch bei Berücksichtigung der zusätzlich übermittelten Studien der mögliche Stellenwert des USgHIFU bei nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge nicht beurteilt werden und kein Potenzial abgeleitet werden.

4 Fazit

Zusammenfassend ändert sich das Ergebnis der §-137h-Bewertung H16-02E durch die zusätzlich übermittelten Studien nicht. Auf Basis der vorliegenden Bewertungsunterlagen lässt sich für die Behandlungsmethode USgHIFU bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge weder ein Nutzen noch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge: Bewertung gemäß §137h SGB V; Auftrag H16-02E [online]. 30.01.2017 [Zugriff: 15.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 482). URL: https://www.iqwig.de/download/H16-02E_USgHIFU-bei-sekundaeren-Lebertumoren_Bewertung-137h-SGB-V.pdf.
2. Cirincione R, Di Maggio FM, Forte GI, Minafra L, Bravata V, Castiglia L et al. High-intensity focused ultrasound- and radiation therapy-induced immuno-modulation: comparison and potential opportunities. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43(2): 398-411.
3. Hüther A. Die Inhibition des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors als innovativer Therapieansatz bei gastrointestinalen Tumoren [Dissertation]. Berlin: Freie Universität; 2006. URL: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000001924.
4. Marinova M, Rauch M, Schild HH, Strunk HM. Novel non-invasive treatment with high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Ultraschall Med* 2016; 37(1): 46-55.
5. Rossi M, Raspanti C, Mazza E, Menchi I, De Gaudio AR, Naspetti R. High-intensity focused ultrasound provides palliation for liver metastasis causing gastric outlet obstruction: case report. *J Ther Ultrasound* 2013; 1: 9.
6. She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong Med J* 2016; 22(4): 382-392.
7. Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009; 19(2): 437-445.
8. Cheung TT, Poon RT, Yau T, Tsang DS, Lo CM, Fan ST. High-intensity focused ultrasound as a treatment for colorectal liver metastasis in difficult position. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(7): 987-988.
9. Zhang L, Wang ZB. High-intensity focused ultrasound tumor ablation: review of ten years of clinical experience. *Front Med China* 2010; 4(3): 294-302.
10. Orgera G, Monfardini L, Della Vigna P, Zhang L, Bonomo G, Arnone P et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results. *Radiol Med (Torino)* 2011; 116(5): 734-748.
11. Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Della Vigna P et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *Am J Roentgenol* 2010; 195(3): W245-W252.

12. Park MY, Jung SE, Cho SH, Piao XH, Hahn ST, Han JY et al. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for treating liver metastasis from colon and stomach cancer. *Int J Hyperthermia* 2009; 25(3): 180-188.
13. Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, Van Waesberghe JH, Mackintosh MO, Meijer S et al. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol* 2011; 84(1002): 556-565.
14. Vogl TJ, Dommermuth A, Heinle B, Nour-Eldin NE, Lehnert T, Eichler K et al. Colorectal cancer liver metastases: long-term survival and progression-free survival after thermal ablation using magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy in 594 patients; analysis of prognostic factors. *Invest Radiol* 2014; 49(1): 48-56.
15. Yu J, Liang P, Yu XL, Cheng ZG, Han ZY, Mu MJ et al. Local tumour progression after ultrasound-guided microwave ablation of liver malignancies: risk factors analysis of 2529 tumours. *Eur Radiol* 2015; 25(4): 1119-1126.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
17. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology* 2005; 235(3): 728-739.
18. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20(7 Suppl): S377-S390.