

A publication of Oncotherm

April 2011
Volume 2.
ISSN 2191-6438

ONCOTHERMIA JOURNAL

**Extended papers on the topics
from the First International
Oncothermia-Symposium**

www.Oncothermia-Journal.com

Editorial



Dear Reader,

We are proud to present the second issue of the *Oncothermia Journal*. The reactions on the first magazine were very positive. It seems that we reach our goal in supporting our users by offering them scientific results in this publication.

In this issue we present a range of interesting articles that focus on extending the topics from our First International Symposium in November last year. Also we are happy to introduce two clinics: The Arcadia Praxis in Kassel, Germany and the China-Japan Friendship Hospital in Beijing, China.

Our Editorial Board has two additional members now. We warmly welcome Dr. Clifford L. K. Pang who is the Managing Director of Clifford Group in the P.R. China and Dr. Mohammad Al Masri who is the Director of Tamer Corporation for Medical Supplies in Jordan.

Our *Oncothermia Journal* is well recognized in Germany. It was accepted by the German National Library as a regular publication and all issues will be collected by them for their visitors.

We hope that you enjoy reading the articles. If you have any suggestions regarding possible topics for future issues of the *Oncothermia Journal*, please contact one of the Managing Editors.

Sincerely

Prof. Dr. András Szász

Lieber Leser,

wir sind stolz, Ihnen die zweite Ausgabe des *Oncothermia Journals* präsentieren zu dürfen. Die Reaktionen auf das erste Magazin waren sehr positiv. Es scheint, dass wir unser Ziel, unsere Anwender durch wissenschaftliche Publikationen zu unterstützen, erreichen.

In dieser Ausgabe präsentieren wir Ihnen eine Reihe interessanter Artikel, die sich auf die Weiterführung der Themen vom Ersten Internationalen *Oncothermie-Symposium* konzentrieren. Außerdem freuen wir uns, Ihnen zwei Kliniken vorzustellen: Die Arcadia Praxis in Kassel, Deutschland und das China-Japan Friendship Hospital in Beijing, China.

Unser redaktioneller Beirat hat zwei neue Mitglieder bekommen. Wir freuen uns, Dr. Clifford L. K. Pang, Geschäftsführer der Clifford Group in der P.R. China und Dr. Mohammad Al Masri, Direktor der Tamer Corporation for Medical Supplies in Jordanien begrüßen zu dürfen.

Das *Oncothermia Journal* wird in Deutschland gut angenommen. Es wurde von der Deutschen Nationalbibliothek als regelmäßige Publikation angenommen und wird dort archiviert.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen der neuen Ausgabe. Falls Sie Vorschläge für neue Themen haben, können Sie sich gerne an unsere Redaktion wenden.

Mit den besten Grüßen

Prof. Dr. András Szász

Editor-in-Chief

Prof. Dr. András Szász

Head of the Department of Biotechnics, St. Istvan University, Godollo, Hungary
Chief Scientific Officer (CSO), Oncotherm GmbH, Belgische Allee 9, 53842 Troisdorf, Germany
Tel: +49 2241 31992-0; Fax: +49 2241 31992-11; Email: Szasz@oncotherm.de

Managing Editors

Ms. Janina Leckler

Oncotherm GmbH, Belgische Allee 9, 53842 Troisdorf, Germany
Tel: +49 2241 31992-0; Fax: +49 2241 31992-11; Email: Leckler@oncotherm.de

and

Ms. Anetta Erdelyi

Oncotherm Ltd., Ibolya u. 2. 2071, Paty, Hungary ; E-mail: erdelyianetta@oncotherm.org

Editorial Board

Prof. Dr. Alexander Herzog

Chief-physician, Fachklinik Dr. Herzog, Germany

Prof. Dr. Clifford L. K. Pang

Managing Director of Clifford Group, P.R. China

Dr. Gabor Andocs

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Science, St. Istvan University, Hungary

Prof. Dr. Gabriella Hegyi

Department of Complementary Medicine, Medical School, University of Pecs, Hungary

Prof. Dr. Giammaria Fiorentini

Oncology Unit, San Giuseppe General Hospital, Italy

Dr. Gurdev Parmar

Director of Integrated Health Clinic, Canada

Prof. Dr. Mohammad Al Masri

Director of Tamer Corporation for Medical Supplies, Jordan

Dr. Nora Meggyeshazi

1st Department of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University, Hungary

Dr. Olivér Szász

CEO of Oncotherm Group, Germany and Hungary

As the editorial team we are committed to a firm and coherent editorial line and the highest possible printing standards. But it is mainly you, the author, who makes sure that the Oncothermia Journal is an interesting and diversified magazine. We want to thank every one of you who supports us in exchanging professional views and experiences. To help you and to make it easier for both of us, we prepared the following rules and guidelines for abstract submission.

Als redaktionelles Team vertreten wir eine stringente Linie und versuchen, unserer Publikation den höchst möglichen Standard zu verleihen. Es sind aber hauptsächlich Sie als Autor, der dafür Sorge trägt, dass das Oncothermia Journal zu einem interessanten und abwechslungsreichen Magazin wird. Wir möchten allen danken, die uns im Austausch professioneller Betrachtungen und Erfahrungen unterstützen. Um beiden Seiten die Arbeit zu erleichtern, haben wir die folgenden Richtlinien für die Texterstellung entworfen.

1. Aims and Scope

The Oncothermia Journal is an official journal of the Oncotherm Group, devoted to support them, making a collective for using the results and making it common for general use. The Oncothermia Journal has an open-minded character, expecting the complete study-papers, case-reports, reviews, hypotheses, opinions, and all the informative materials which could be helpful for the international Oncotherm community. Advertisement connected to the topic is also welcome.

- *Clinical Studies*: Regional or local or multilocal oncothermia or electro cancer therapy (ECT) treatments, case-reports, practical considerations in complex therapies, clinical trials, physiological effects, Oncothermia in combination with other modalities, and treatment optimization.
- *Biological Studies*: Mechanisms of oncothermia, thermal-or non-temperature dependent effects, response on electric fields, bioelectromagnetic applications for tumors, Oncothermia treatment combination with other modalities, effects on normal and malignant cells and tissues, immunological effects, physiological effects, etc.
- *Techniques of oncothermia*: Technical development, new technical solutions, proposals.
- Hypotheses, suggestions, opinions to improve the oncothermia and electro-cancer-therapy methods, intending the development of the treatments.

Futher information about the Journal, including links to the online sample copies and content pages can be found on the website of the journal: www.Oncothermia-Journal.com.

1. Selbstverständnis und Ziele

Das Oncothermia Journal ist das offizielle Magazin der Oncotherm Gruppe und soll diejenigen unterstützen, die ihre Ergebnisse der Allgemeinheit zur Verfügung stellen möchten. Das Oncothermia Journal ist neuen Inhalten gegenüber offen, sollte aber vor allem Studienarbeiten, Fallstudien, Hypothesen, Meinungen und alle weiteren informativen Materialien, die für die internationale Oncotherm-Gemeinschaft hilfreich sein könnten, enthalten. Werbung mit Bezug zum Thema ist ebenfalls willkommen.

- *Klinische Studien*, regionale, lokale oder multilokale Oncothermie oder Electro Cancer Therapy (ECT) Behandlungen, Fallstudien, praktische Erfahrungen in komplexen Behandlungen, klinische Versuche, physiologische Effekte, Oncothermie in Kombination mit anderen Modalitäten und Behandlungsoptimierungen.
- *Biologische Studien*. Mechanismen der Oncothermie, thermale oder temperaturunabhängige Effekte, Ansprechen auf elektrisches Feld, bioelektromagnetische Anwendungen bei Tumoren, Kombination von Oncothermie und anderen Modalitäten, Effekte auf normale und maligne Zellen und Gewebe, immunologische Effekte, physiologische Effekte etc.
- *Oncothermie-Techniken*. Technische Entwicklungen, neue technische Lösungen.
- Hypothesen, Meinungen, wie die Oncothermie- und ECT-Methoden verbessert werden können, um die Behandlung zu unterstützen.

2. Submission of Manuscripts

All submissions should be made online at the Oncothermia Journal by email Oncothermia-Journal@oncotherm.org.

2. Manuskripte einreichen

Manuskripte können online eingereicht werden: Oncothermia-journal@oncotherm.org

3. Preparation of Manuscripts

Manuscripts must be written in English, but other languages can be accepted by special reasons, when it has an English abstract.

Texts should be supplied in a format compatible with Microsoft Word for Windows (PC). Charts and tables are considered textual and should also be supplied in a format compatible with Word. All figures (illustrations, diagrams, photographs) should be supplied in JPG format.

Manuscripts may be any length, but must include:

- *Title Page.* Title of the paper, authors and their affiliations, 1-5 keywords. At least one corresponding author should be identified, whose email address has to be provided with full contact details.
- *Abstracts.* Abstracts should include the: Purpose, Materials and Methods, Results, Conclusions.
- *Text.* Unlimited volume.
- *Tables and Figures.* Tables and figures should be referred to in the text. (numbered figures and tables). Each table and/or figure must have a legend that explains its purpose without reference to the text. Figure files will ideally be supplied as jpg-file (300dpi for photos).
- *References.* Oncothermia Journal uses the Vancouver (Author-Number) system to indicate references in the text, tables and legends, e.g. [1], [1-3], [1-3]. The full references should be listed numerically in order of appearance, and presented following the text of the manuscript.

3. Manuskripte vorbereiten

Manuskripte müssen in englischer Sprache vorliegen. Andere Sprachen können in Ausnahmefällen akzeptiert werden, wenn ein englisches Abstract vorliegt.

Texte sollten in einem mit Microsoft Word für Windows (PC) kompatiblen Format eingereicht werden. Tabellen sollten in einem Word-kompatiblen Format eingefügt werden. Alle Graphiken (Illustrationen, Diagramme, Photographien) sollten im jpg Format vorliegen.

Manuskripte können jede Längen haben, müssen aber die folgenden Punkte enthalten:

- *Titelseite.* Titel der Arbeit, Autor, Klinikzugehörigkeit, 1-5 Schlüsselworte. Es muss mindestens ein Autor ausgewiesen sein, dessen Email-Adresse und Kontaktdetails angegeben werden.
- *Abstracts.* Abstracts müssen enthalten: Zielsetzung, Material und Methoden, Ergebnisse, Fazit.
- *Text.* Beliebige Länge.
- *Abbildungen und Tabellen.* Abbildungen und Tabellen sollten im Text erläutert werden (nummeriert). Jede Abbildung / Tabelle muss eine erklärende Bildunterschrift haben. Bilder sollten als jpg verwendet werden (300 dpi).
- *Zitate.* Das Oncothermia Journal verwendet die Vancouver Methode (Autornummer), um Zitate auszuweisen, z.B. [1], [1-3], [1-3]. Die Bibliographie erfolgt numerisch in Reihenfolge der Erwähnung im Text.

4. Copyright

It is a condition of publication that authors assign copyright or license the publication rights in their articles, including abstracts to the Journal. The transmitted rights are not exclusive, the author(s) can use the submitted material without limitations, but Oncothermia Journal also has right to use it.

4. Copyright

Es ist eine Publikationsvoraussetzung, dass die Autoren die Erlaubnis zur Publikation ihres eingereichten Artikels und des dazugehörigen Abstracts unterschreiben. Die überschriebenen Rechte sind nicht exklusiv, der Autor kann das eingereichte Material ohne Limitation nutzen.

5. Electronic Proofs

When proofs are ready, corresponding authors will receive e-mail notification. Hard copies of proofs will not be mailed. To avoid delays in publication, corrections to proofs must be returned within 48 hours, by electronic transmittal or fax.

5. Elektronische Korrekturfahne

Wenn die Korrekturfahnen fertig gestellt sind, werden die Autoren per Email informiert. Gedruckte Kopien werden nicht per Post versandt. Um Verzögerungen in der Produktion zu verhindern, müssen die korrigierten Texte innerhalb von 48 Stunden per Email oder Fax zurückgesandt werden.

6. Offprints and Reprints

Author(s) will have the opportunity to download the materials in electronic form, and use it for own purposes. Offprints or reprints from Oncothermia Journal are not available.

6. Sonderdrucke und Nachdrucke

Die Autoren haben die Möglichkeit, das Material in elektronischer Form herunterzuladen, Sonderdrucke und Nachdrucke des Oncothermia Journals sind nicht erhältlich.

7. Advertising

The Oncothermia Journal accepts advertising in any languages, but prefers English at least partly. The advertising must have connection with the scope of the Oncothermia Journal and must be legally correct, having controlled values and true info.

7. Werbung

Das Oncothermia Journal akzeptiert Werbeanzeigen in allen Sprachen, wünscht aber die zumindest teilweise Gestaltung in englischer Sprache. Die Werbung muss eine Beziehung zu den Themen des Oncothermia Journals haben und der Wahrheit entsprechende Inhalte aufweisen.

8. Legal responsibility

Authors of any publications in the Oncothermia Journal are fully responsible for the material which is published. The Oncothermia Journal has no responsibility for legal conflicts due to any actual publications. The Editorial Board has the right to reject any publications if its validity is not enough controlled or the Board is not convinced by the Authors.

8. Haftung

Die Autoren aller im Oncothermia Journal veröffentlichten Artikel sind in vollem Umfang für ihre Texte verantwortlich. Das Oncothermia Journal übernimmt keinerlei Haftung für die Artikel der Autoren. Der redaktionelle Beirat hat das Recht, Artikel abzulehnen.

9. Reviewing

The Oncothermia Journal has a special peer-review process, represented by the Editorial Board members and specialists, to whom they are connected. To avoid personal conflicts the opinion of Reviewer will not be signed, her/his name will be handled confidentially. Papers which are not connected to the scope of the Journal could be rejected without reviewing.

9. Bewertung

Die Texte für das Oncothermia Journal werden vom redaktionellen Beirat kontrolliert. Um Konflikte zu vermeiden, werden die Namen des jeweiligen Korrektors nicht öffentlich genannt. Artikel, die nicht zu den Themen des Journals passen, können abgelehnt werden.

Contents

CONTENTS

Contents	7
Sinn oder Unsinn des PSA Screenings / Dr. med. Marianne Müller /	11
<i>Gefahr der Begriffsvermischung- Vorsorge und Früherkennung.....</i>	<i>12</i>
<i>Die ERSPC Studie (Stand 2009).....</i>	<i>12</i>
<i>Biopsie (Stanze).....</i>	<i>14</i>
<i>PSA Screening lässt uns ca. 10 Jahre früher Tumoren erkennen.....</i>	<i>15</i>
<i>Die ERSPC Studie (Stand 2010).....</i>	<i>16</i>
„Hyperthermie: Wo bleibt die Evidenz?“ / Dr. med. Alexander Herzog /	18
<i>Die Hyperthermie auf dem Weg zur Evidenz-basierten Medizin.....</i>	<i>19</i>
<i>Ein Beispiel zur Grundlagenforschung:</i>	<i>20</i>
<i>Hyperthermie und Bestrahlung beim Cervix- Karzinom</i>	<i>21</i>
<i>Hyperthermie beim Mammakarzinom.....</i>	<i>22</i>
<i>Hyperthermie beim Ovarial-Karzinom.....</i>	<i>23</i>
<i>Hyperthermie bei Kopf/Hals-Tumoren</i>	<i>23</i>
<i>Hyperthermie beim Rektumkarzinom.....</i>	<i>24</i>
<i>Hyperthermie und Hirntumore.....</i>	<i>25</i>
<i>Evidenz der Hyperthermie</i>	<i>26</i>
Effects of Electrochemotherapy in Treating Patients with Venous Malformations / Prof. Dr. Jing-Hong Li /	27
<i>Methods.....</i>	<i>28</i>
Clinical materials	28
Treatment facility	29
Treatment Methods	29
Evaluation of therapeutic effect	30
<i>Results.....</i>	<i>30</i>
<i>Discussion.....</i>	<i>31</i>
Die Erstattungsfähigkeit hyperthermischer Behandlungen durch die GKV - Anspruch und Wirklichkeit nach dem Nikolaus-Beschluss des BVerfG / Dr. Frank Breitzkreutz /	40
<i>I. Einführung und Überblick.....</i>	<i>41</i>
<i>II. Gesetzessystematik und Rechtsfortbildung durch das BVerfG.....</i>	<i>41</i>
<i>III. Die bisherige Auslegung der Nikolaus-Grundsätze in der Praxis.....</i>	<i>42</i>
1. Die konkreten Vorgaben des BVerfG	42
2. Die Auslegung durch die Sozialgerichte	43
<i>IV. Der Kernbereich der Leistungspflicht.....</i>	<i>46</i>
<i>V. Erweiterung des Kernbereiches.....</i>	<i>47</i>
<i>VI. Fazit.....</i>	<i>48</i>

Locoregional hyperthermia in combination with chemotherapy for metastatic breast cancer patients: The Mammatherm- trial / Dr. med. Julia Jückstock /	50
<i>Introduction</i>	51
<i>Patients and methods</i>	53
<i>Results</i>	54
<i>Conclusions</i>	54
Why does Oncothermia destroy the rouleaux formed erythrocytes? / Dr. med. Henning Saupe /	56
<i>Forming of rouleaux patterns. Basic principles of blood-flow</i>	57
<i>Dielectrophoretic force</i>	57
Bestmögliche Ergebnisse der Oncothermie (Elektrohyperthermie) bei der Therapie von Karzinomen und Sarkomen in Kombination mit weiteren schul medizinischen Behandlungsmethoden ohne wesentliche Nebenwirkungen / Dr. med. Wulf-Peter Brockmann /	59
<i>Teil A</i>	60
<i>Teil B</i>	62
Therapieergebnisse in Wort und Bild	62
Fall 1 Primärhistologie: Prostatakarzinom	62
Fall 2 Primärhistologie: Mammakarzinom.....	63
Fall 3 Primärhistologie: Mammakarzinom.....	65
Fall 4 Primärhistologie: Mammakarzinom.....	66
Fall 5 Primärhistologie: Kardiakarzinom	67
Fall 6 Primärhistologie: Mammakarzinom.....	68
Fall 7 Primärhistologie: Glioblastoma multiforme Grad IV WHO.....	68
Fall 8 Primärhistologie: Glioblastoma multiforme Grad IV WHO.....	69
Fall 9 Primärhistologie: niedrig differenziertes Stromasarkom des rechten Ovars.....	70
Fall 10 Primärhistologie: Urothelkarzinom der Harnblase (pT3, N2, Mx; G3).....	71
Fall 11 Primärhistologie: Kleinzell. Bronchialkarzinom.....	72
Fall 12 Primärhistologie: Ovarialkarzinom.....	73
Fall 13 Primärhistologie: Pankreaskopfkarcinom	74
Fall 14 Primärhistologie: Gallenwegskarzinom	75
Fall 15 Primärhistologie: Lymphoepitheliales Sarkom	76
<i>Zusammenfassung der Kombinationsbausteine im Einzelnen:</i>	77
Oncothermia landscape I.....	80
<i>Oncothermia on our basis - Introduction of the Arcadia-Praxisklinik, Kassel.....</i>	80
Oncothermia landscape II.	83
<i>The electric field in action - Introduction of the China-Japan Friendship Hospital, Beijing.....</i>	83
Advertisement.....	87

Articles

Sinn oder Unsinn des PSA Screenings

Dr. med. Marianne Müller

Praktische Ärztin

Rabenstraße 35

88471 Laupheim

Germany

Tel 07392 912 505

www.dr-mariannemueller.de

info@dr-mariannemueller.de

Sinn oder Unsinn des PSA Screenings

Im Folgenden wird eine statistische Datenauswertung der ERSPC Studie (2009) unter Einbeziehung weiterführender Statistiken und Hintergründe unternommen. In diesem Zusammenhang erfolgt eine kritische Auseinandersetzung mit der ihrerseits häufig unkritischen Übernahmepraxis von scheinbar verstandener Studiendaten durch Ärzte und Verantwortliche im Gesundheitswesen.

Gefahr der Begriffsvermischung- Vorsorge und Früherkennung

Eine häufig unklare begriffliche Abgrenzung zwischen den Termini „Vorsorge“ und „Früherkennung“ fällt schon im Vorfeld der Berichterstattung über Screeningmaßnahmen auf. Hier soll den Patienten vorgegaukelt werden, dass durch regelmäßige Arztbesuche, gerade im Zusammenhang mit Tumorsuche, durch früheres Erkennen Überlebenszeit und Heilungschancen zunehmen.

Tatsächlich verlängert sich dadurch oftmals lediglich die Zeit, in der ein Mensch als Tumorpatient leben und sich ständig ärztlichen Handlungen unterziehen muss. Es wird die Erkrankung eben oft nur früher erkannt und dadurch scheinbar eine längere Überlebenszeit künstlich erzeugt.

Bereinigt man die Daten um die scheinbare Verlängerung der Überlebenszeit durch frühere Erkennung, ergibt sich gerade für die PSA gescreenten Männer eine erhöhte Mortalität, wie in diesem Artikel gezeigt wird. Es liegt die Vermutung nahe, dass dies durch zerstörerische körperliche, psychische und soziale Belastungen verursacht wird (Verringerung der Leistungsfähigkeit, Folgen von Operation, Radiatio und Hormontherapien, Angst durch Krebsdiagnose, auch bei klinisch irrelevanten Tumoren, Störungen des Sexuallebens, etc.). Wahre Vorsorge würde bedeuten, dass die Patienten das Entstehen eines Tumors durch entsprechende Lebenshaltung verhindern suchen. Dies liegt in Maß und Aufwand jedoch immer in Ermessen und Handeln des Patienten- und verspricht keinerlei Verdienstmöglichkeit für Leistungserbringer im Gesundheitswesen.

Man muss sich bewusst machen: Früherkennung hat nichts mit Vorsorge zu tun; s wird lediglich nur gefunden, was bereits vorhanden ist.

Die ERSPC Studie (Stand 2009)

befasst sich mit dem therapeutischen Nutzen der PSA- Kontrolle bei beschwerdefreien Männern.

Diese größte europäische Studie (ERSPC) wurde in einem so umfangreichen Stil angelegt, um ähnlich große, amerikanische Studien über den Sinn des PSA Screenings im Ergebnis zu korrigieren, die immer wieder nachteilige Effekte für das Screening belegen konnten.

Die ERSPC Studie schloss 162 243 Männer im Alter von 55-69 Jahren ein, die über 10 Jahre beobachtet wurden. Das Alter der Männer wurde bewusst jünger als in anderen Studien angesetzt (PCO 60-70 Jahre) (2), da man in Fachkreisen allgemein der Meinung ist, dass jüngere Männer vom Screening mehr profitieren (ein statistischer Anhalt lässt sich für diese These nicht finden). Man hoffte durch dieses Studiendesign beweisen zu können, dass PSA- Screenings einen deutlichen Vorteil erbrächten.

Es wurden zwei Gruppen betrachtet: Die eine Hälfte der Männer ließ sich ohne Beschwerden die PSA kontrollieren (durchschnittlich 2-3 x in 10 Jahren) und folgten somit dem urologisch empfohlenen Pfad von Diagnostik und anschließender Therapie.

Die andere Hälfte stellte sich nur bei Beschwerden vor, was in der Regel bedeutete, dass der Tumor nicht operabel war und mit anderen Methoden angegangen wurde.

Studie mit 162 243 Männern im Alter 55- 69 Jahre

Gruppe 1 <i>PSA Kontrolle als Routine</i>	Gruppe 2 <i>Nur bei Beschwerden</i>
<i>Reguläres, übliches Vorgehen</i>	<i>Arztbesuch</i>
	<i>Nicht operatives Vorgehen Biopsien (Stanzen) und operieren</i>

Abbildung 1.

Im Folgenden zeigen die roten Markierungen die absolute Anzahl von Männern pro 1000 beobachteten Männern im Rahmen der ERSPC Studie.

Ergebnis nach 10 Jahren

<i>1000 PSA kontrolliert</i>	<i>1000 bei Beschwerden zum Arzt</i>
<i>150 biopsiert (gestanzt)</i>	<i>Nicht operative Therapien</i>
<i>48 operiert</i>	
<i>3,5 an Prostatakrebs verstorben</i>	<i>4,1 an Prostatakrebs verstorben</i>

Abbildung 2.

Die Auswertung dieser Ergebnisse, wie sie uns fast alle Fachzeitingen präsentieren und mit der auch Patienten und betreuende Ärzte auf den Weg des Screenings und der folgenden Therapien geführt werden, ist folgende:

Aussage 1:

Mit PSA Kontrolle, Stanzen und OP können mehr als 90 % der Patienten von Tod an Prostata CA gerettet werden.

Diese Aussage ist zwar korrekt, aber es fehlt der Hinweis, dass vergleichbare Erfolge auch anders erzielt werden können und auch tatsächlich erzielt werden.

Aussage 2:

Wir retten durch PSA- Kontrolle, Stanzen und Operationen 20 % mehr Patienten vor dem Tod durch Prostatakrebs.

Auch dies ist faktisch richtig. Die 20 % finden sich in der Differenz von 3,5 auf 4,1 Männern (Abb 2). Die Angabe von derart hohen Prozentzahlen erweckt einem statistisch unbedarften Betrachter die Vorstellung, dass vom 100 erkrankten Männern 20 mehr durch Früherkennung geheilt würden als ohne Screening und die folgende Biopsie (Stanze) und Operation. Man könnte mit gleichem Recht sagen, dass 0,6 Promille einen Vorteil hatten.

All diese Ergebnisse finden sich allerdings nur, betrachten wir die Studie auf den Endpunkt hin: „Verstorbene an Prostata Ca“. Nur so ergibt sich ein geringer Vorteil dieser Vorgehensweise. Werfen wir aber einen Blick auf die dahinter liegenden Probleme und weiterführenden Statistiken, so ergibt sich ein ganz anderes Bild.

Von der „harmlosen“ Blutabnahme zur Operation

Durch ein nicht invasives Verfahren (PSA Kontrolle im Blut) wird einer Kette von invasiven, mit entsprechenden Problemen behafteten Eingriffen der Weg geebnet (namentlich: Biopsie und Operation).

Biopsie (Stanze)

Er beginnt mit der Biopsie (Stanze)- in Wahrheit mindestens 6 Einstiche, nach meiner persönlichen Erfahrung jedoch immer über 10 Einstiche mit Gewebeentnahme. „Eine höhere Biopsiezahl verbessert die Diagnose eines Karzinoms“ (6) Rebiopsien sind mit einer deutlichen Steigerung der Biopsiezylinder durchzuführen (7).

Dieser Eingriff erfolgt durch den Darm (unsteril) in die hochdurchblutete Prostata (steril) und setzt hier Verletzungen. Entsprechend liest sich die Sammlung der Komplikationen.

Von 150 biopsierten Männern

50 % Blut im Sperma über 3 Tage	75
22 % Blut im Urin über 3 Tage	33
3- 5 % behandlungsbedürftig wegen Blutungen und Infektionen	4,7-7,5
0,5 % Sepsis	0,75
von septischen Patienten versterben 28,6 %	<u>0,21 verstorben</u>

Abbildung 3.

Operation

Betrachten wir nun diejenigen Statistiken, die hinter der als „Goldstandard“ empfohlenen Prostatektomie verborgen bleiben, erschließt sich uns eine Anhäufung von still getragenen Leid und Tod, die bei fokussierter Betrachtung eines singulären Endpunktes nicht einmal erwähnt werden.

Von 48 Männer operierten Männern leiden

100% an gestörter Sexualität	48
70 % an Impotenz (100% bei Radikal-OP)	33,6
20-30 % an Inkontinenz	9,6-14,4
an Harnwegsinfekten	?
ca 20%an Folgeeingriffen	ca 9,6
Alle allgemeinen OP- Risiken mit mindestens 1 % Sterblichkeit	<u>0,48 verstorben</u>

Abbildung 4.

Betrachten wir die Zahlen aus Abb 2 nunmehr unter Einbeziehung dieser Verluste, ergibt sich ein ganz anderes Bild dieser Vorgehensweise.

Ergebnis nach 10 Jahren	
1000 PSA kontrolliert	1000 bei Beschwerden zum Arzt
150 biopsiert (gestanzt)	+0,21 Nicht operative Therapien
48 operiert	+0,48
an Prostata-Ca und Komplikationen verstorben	+4,19 an Prostata-Ca verstorben +4,1

Abbildung 5.

Selbst bei gutwilliger Betrachtung (es wurden die jeweils niedrigsten Prozentzahlen aus der Literatur verwendet, was Operations Operationsmortalität und Folgeerscheinungen der Biopsie und Operation anbelangt), findet sich eine erhöhte Sterberate durch PSA Screening ausgelöst. Auf dem Wege des invasiven Vorgehens

mit Biopsie und Operation versterben Männer. Von den Leiden der unnötig operierten, „geretteten“ Männer ganz zu schweigen. Die eingeschränkte Betrachtung auf den Endpunkt hin - Versterben an Protatakrebs - wird dem Problem nicht gerecht.

Prostatakrebs hat einen langsamen, in der Mehrzahl für die Patienten unauffälligen Verlauf, bei Verdoppelung der Tumormasse durchschnittlich in 4 Jahren. Dies zeigt sich auch in der durchschnittlichen Überlebenszeit nach Krebsdiagnose, die bei ca. zehn Jahren liegt. Selbst bei bereits bestehender Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose, leben die Männer noch durchschnittlich fünf Jahre. Da dieser Tumor ein Haupterkrankungsalter von 60-70 Jahren hat, erleben viele Patienten nicht den Tod durch diesen Tumor, sondern versterben an anderen Erkrankungen oder im hohen Alter.

Statistik langzeitiger Verläufe

Bei Betrachtung langzeitiger Verläufe muss man berücksichtigen, dass durch PSA-Screening im Schnitt zehn (!) Jahre früher ein Prostatakrebs entdeckt wird. Diese zehn Jahre dürfen nicht als Therapieerfolg gewertet werden, sondern müssen zu der durchschnittlichen Lebenserwartung der ungescreenten Männer nach Krebsdiagnose zugerechnet werden. Dies bedeutet, dass ein gescreenter Mann nach seiner um zehn Jahre früher gestellten Diagnose, durchschnittlich zwanzig! Jahre leben müsste, um auch nur die gleiche Überlebenszeit zu erreichen wie ein ungescreenter Mann(vgl. Abb. 6). Bei der Betrachtung von Überlebenszeiten wird dies in der Regel nicht berücksichtigt.

PSA Screening lässt uns ca. 10 Jahre früher Tumoren erkennen

Jahre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
A											B												C

Abbildung 6. PSA Screening lässt uns etwa 10 Jahre früher Tumoren erkennen, was statistisch aber nicht als Therapieerfolg verzeichnet werden darf.

A durch PSA Screening werden Krebszellen entdeckt, es beginnt die Krankengeschichte eines noch beschwerdefreien Mannes

B erst jetzt, 10 Jahre später hätte sich der Tumor durch Beschwerden bemerkbar gemacht. Jetzt beginnt die durchschnittliche Überlebenszeit von 10 Jahren.

C nach diesen weiteren 10 Jahren verstirbt im Schnitt ein Mann an einem Tumor, der sich bemerkbar gemacht hat.

Die Studienteilnehmer werden weiter beobachtet und ich erwarte ein zunehmend schlechteres Ergebnis für die gescreenten Männer, denn nach meinen Erfahrungen verkürzt sich die Lebenserwartung von Menschen, die an Körper und Geist schwer verletzt werden. Die ERSPC Studie wird weitergeführt.

Scheinargument: Screening verdoppelt langfristig die Auffindungsrate von Tumoren

Leider werden jedoch nicht doppelt so viele Tumoren geheilt, sondern nur doppelt so viele therapiert, d. h. im Falle der Operation: sehr viel Leid (Abb 3 und 4) ohne Gewinn. Bei Nutzung anderer Verfahren und erst 10 Jahre später, wäre die Lebenserwartung vergleichbar gewesen, die betroffenen Männer allerdings noch im Besitz ihrer Potenz und Kontinenz, bei erhaltenem Selbstwertgefühl und Würde.

Die ERSPC Studie (Stand 2010)

Nach einem weiteren Betrachtungsjahr (Stand 2010) ist der geringe Vorteil, der sich für das Screening noch 2009 finden ließ (Abb 2), nun bereits nicht mehr nachweisbar (1). Somit ergibt sich für die Männer ein zunehmender Nachteil durch diese als „Goldstandard, leitliniengerecht und rettend“ deklarierte Früherkennung, denn die Risiken und Folgen der dadurch bedingten Diagnose- und Behandlungswege bleiben in vollem Umfang erhalten.

Resümierend lässt sich feststellen, dass nunmehr im Versuch, das PSA Screening zu rechtfertigen, insgesamt 387.000 Männer über Zeiträume von 4 bis 15 Jahren betrachtet (Auswertung der vorhandenen Studien insgesamt). Niemals ergab sich ein Nutzen des PSA Screenings. Dies wird jedoch weiterhin ignoriert und gipfelt in der Empfehlung der Urologen, das Screening nun bereits ab dem 40. Lebensjahr zu empfehlen, und in der Diskussion um die Entnahme von Biopsien auch ab PSA Werten unter 4,0 ng / ml.

Aus Obduktionsstatistiken wissen wir um die tatsächliche Häufigkeit von Prostatatumoren. Bei Männern mit 50 Jahren lassen sich bereits bei 40% maligne Zellen finden. Man kann von Glück für die Männer reden, dass die PSA ein solch schlechter Indikator ist, denn mit diesem Screening werden ja insgesamt nur bei 8,2% der Männer Tumoren entdeckt. Man stelle sich die Zahl von „schwerstkranken“ Männern bei „rechtzeitigem“ Erkennen des Tumors vor.

PSA ist kein Tumormarker

Die „schlechten“ Ergebnisse durch PSA- Screening beim Auffinden eines Tumors ergeben sich daraus, dass wir hier nicht einen Tumormarker betrachten, sondern einen Organmarker, der sich also auch bei anderen Erkrankungen des Organs erhöhen kann. Die Messbarkeit der PSA sagt zunächst nur aus, dass ein Mann eine Prostatata besitzt. Es gibt auch PSA- negative Tumoren. PSA Werte sind deshalb immer kritisch zu betrachten und nur nach radikaler Prostatektomie als echter Tu Marker zu verwenden. Der Verlauf kann (!) Anhalt für Tumorwachstum geben, ist aber kein verlässlicher

Indikator. Die PSA kann durch vielfältige Einflüsse steigen, die nicht zwingend mit Tumoren gekoppelt sind.

PSA Erhöhung kann sich ergeben durch...

den Tagesverlauf, körperliche Anstrengung, Druck (langes Sitzen, Radfahren, harten Stuhl etc.), sexuelle Aktivitäten, Entzündungen des Urogenitaltraktes und der Prostata, BPH (gutartige Vergrößerung der Prostata)

Abb 7 Mögliche Auslöser einer Erhöhung des PSA Wertes

Vor einer PSA Kontrolle, die natürlich immer morgens zum gleichen Zeitpunkt stattfinden sollte, muss der Patient mit entsprechenden Verhaltensvorgaben vertraut sein.

Studienergebnisse werden ignoriert

Es bleibt unverständlich, warum so eindeutige Zahlen völlig unbeachtet bleiben. Der Druck auf die Patienten ist enorm und es gibt weder urologische Leitlinien, die nicht das PSA Screening vorsieht, noch irgendeine Patientenempfehlung zur „Vorsorge“, bei der dies nicht der Fall ist. (8)(z. B. ärztliche Leitlinie und Patientenratgeber www.urologenportal.de Empfehlung zu ersten PSA Bestimmung ab 40 Jahren...)

Als Arzt sieht man sich beinahe schon genötigt, dem Wunsch der Patienten nach „Vorsorge“ nachzukommen, denn sonst könnte man als nachlässiger Betreuer erscheinen, der sich nicht um das Wohl seiner Patienten kümmert. Dieser Druck wird über alle Medien und die urologischen Fachärzte aufgebaut. Das PSA Screening dient als Einstieg in eine Spirale von gezielt geschürter Angst, immensen Kosten und unter unwahrer Heilungsversprechung bei früherer Erkennung eines Tumors. Es ist zu befürchten, dass die einzige Motivation zu solcher Vorgehensweise bei so eindeutiger Datenlage ausschließlich im finanziellen Interesse liegen kann. Je mehr Untersuchungen und Behandlungen über einen längeren Lebensabschnitt, desto höher der Geldfluss. Wenn man bedenkt, welche enormen Kosten schon die Studien verursachen und welche Kosten anschließend durch das Ignorieren der Studienergebnisse entstehen, so erstaunt mich die gutmütig- duldende Haltung der Kostenträger und politisch Verantwortlichen. Das PSA-Screening wird bisher von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen.

- [1] PR 0,84; 95% CI 0,7-1,01; Djulbegovic, M. et al.: BMJ 2010; 341: c4543
- [2] Schröder F.H. et al. ERSPC und PLCO european Urology 58 (2010) 46-52
- [3] Steffens J., Langen P.H. Komplikationene in der Urologie Band 2 Steinhoff Verlag Darmstadt; 2005: 85- 114
- [4] Leitlinien der DGU und der EAU: Prostatacarcinom 2007
- [5] W. Hörtl et al. Prostatabiopsie Leitlinien der AUO; J urol urogynäkol 2008: 15 (4)
- [6] S3 Leitlinie 2002 für Früherkennung des Prostata CA
- [7] Journal für Urologie und Urogynäkologie 2006; 13 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Österreich), 7-8 Leitlinien des Arbeitskreises für Urologische Onkologie W. Hörtl et al.
- [8] ÄZ 26.02.2010 Urologen forcieren Umsetzung der Prostata Ca Leitlinie

„Hyperthermie: Wo bleibt die Evidenz?“

Dr. med. Alexander Herzog

Fachklinik Dr. Herzog
Klinik für Integrative Onkologie, Hyperthermiezentrum
Kurtstr. 16-18
63667 Nidda/Bad Salzhausen
Germany
Tel 06043/983-0
www.fachklinikdrherzog.de
info@fachklinikdrherzog.de

„Hyperthermie: Wo bleibt die Evidenz?“

Zahlreiche Wirkungsmechanismen der Hyperthermie auf Krebszellen konnten in den letzten Jahrzehnten aufgeklärt werden. Untersuchungen auf zellulärem Niveau und in Tierversuchen konnten eine günstige Wirkung der Hyperthermie bei Krebserkrankungen belegen. Beim Menschen konnte in Studien durch Hyperthermiebehandlung eine Wirkungsverstärkung anderer Krebstherapien wie Chemotherapie oder Bestrahlung erreicht werden.

Während bei den gesetzlichen Krankenkassen die Hyperthermie nach wie vor den „Methoden unbewiesener Wirksamkeit“ zugeordnet wird, übernehmen die privaten Krankenversicherungen das Behandlungsverfahren bereits seit Jahren in Verbindung mit Chemotherapie oder Bestrahlung.

Bei der Mehrheit der Bevölkerung werden jedoch die Kosten für die Hyperthermiebehandlung nicht übernommen mit dem Argument der fehlenden Evidenz. Ist diese Argumentation korrekt?

Die Hyperthermie auf dem Weg zur Evidenz-basierten Medizin

Evidenz-basierte Medizin ist definiert als eine „Beweis-gestützte“ Medizin. Dieser Beweis muss erbracht werden durch wissenschaftliche Studien. Der Nachweis der Wirksamkeit einer Methode in der Evidenz-basierten Medizin kann hierbei verschiedene Qualitäten erreichen: So bedeutet das höchste erreichbare Level 1 den Nachweis der Wirksamkeit durch zahlreiche randomisiert-kontrollierte Studien. Auf einem wesentlichen niedrigeren Evidenzlevel (Grad 4) finden sich Wirksamkeitsnachweise durch klinische Berichte oder über die Meinung respektierter Experten. (Abbildung 1).

Klassifikation der Evidenzbasierten Medizin	
Nachweis der Wirksamkeit durch	
Level 1	zahlreiche randomisierte-kontrollierte Studien
Level 2	eine randomisiert kontrollierte Studie
Level 3	methodisch gute Studie, nicht randomisiert
Level 4a	klinische Berichte
Level 4b	Meinung respektierter Experten

Fachklinik Dr. Heurrog, Heide-Bad, Soltau/romm




Abbildung 1.

Zur Frage der Evidenz der Hyperthermiebehandlung lassen sich in der medizinischen Literatur zahlreiche Studien finden, die einer kritischen Beurteilung der Validität und Brauchbarkeit genügen. Allerdings ist das nachgewiesene Evidenzlevel nicht für alle Tumorarten gleich. Da für jede einzelne

Tumorart der Wirksamkeitsbeweis der Hyperthermie extra erbracht werden muss, richtet sich das jeweils erreichte Evidenzlevel nach den bislang hierzu durchgeführten Studien.

Zu beachten ist auch, dass sich Unterschiede ergeben können durch die Verwendung unterschiedlicher Hyperthermieverfahren und unterschiedlicher Techniken.

Ein Beispiel zur Grundlagenforschung:

Bei der Hyperthermie einer nicht perfundierten Schweineleber, abgedeckt mit der Bauch- bzw. Rippenschwarte kann nach „Behandlung“ mit dem Oncothermgerät EHY-2000 eine Temperaturerhöhung in Abhängigkeit zur Therapiedauer gemessen werden. (Abbildung 2.)

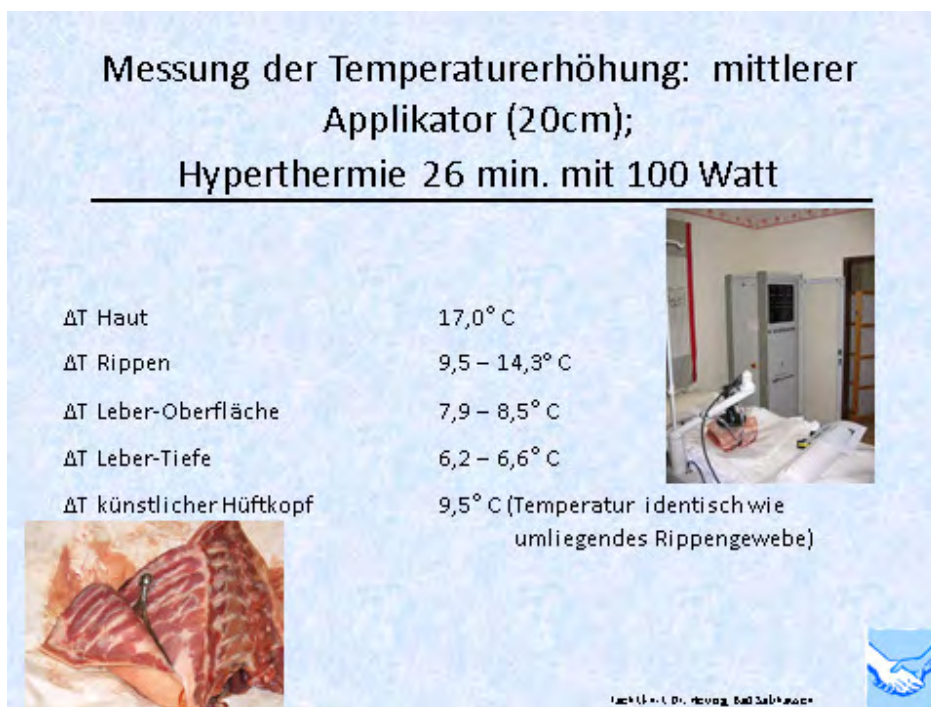


Abbildung 2.

Aufgrund Unterschiede in der Blut-Perfusion zwischen normalem Lebergewebe, nur durch die Arterie hepatica durchblutete Metastasengewebe und gering durchblutetem hypoxischen Gewebe und der damit verbundenen unterschiedlichen Kühlung können Näherungswerte für die Temperaturerhöhung im Metastasengewebe berechnet werden (Abbildung 3.).

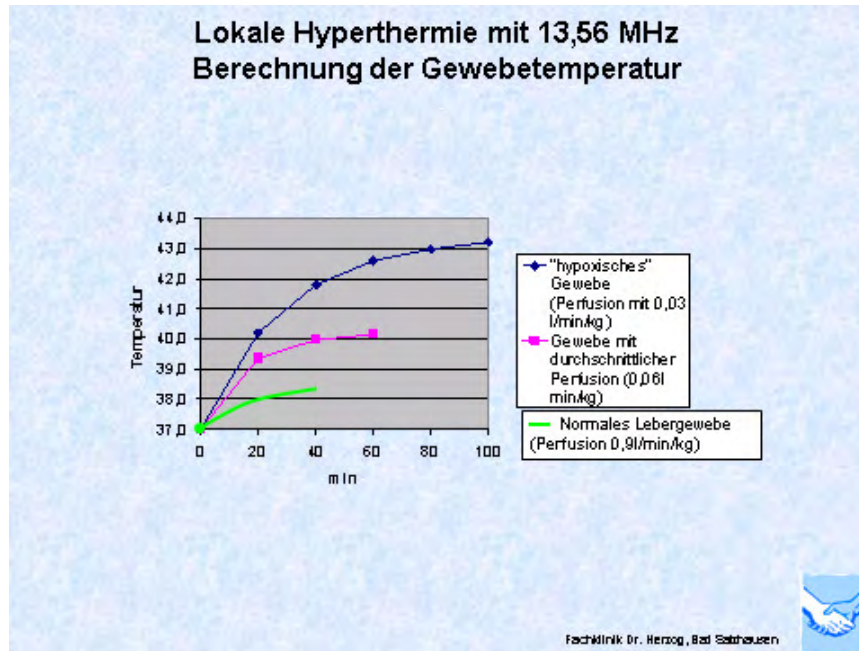


Abbildung 3.

Zur Temperaturbestimmung im Tumorgewebe kommen auch Magnetresonanztomographische Temperaturmessungen, direkte Temperaturmessung durch Einstechen von Temperaturmesssonden in das Tumorgewebe oder eine Temperaturmessung in nahegelegenen Körperhöhlen, z.B. Ösophagus, Blase oder Darm in Betracht.

Zur Beurteilung des Nutzens der Therapie ist es unerlässlich, dass Studien durchgeführt werden, die den Therapieerfolg belegen bei den verschiedenen Erkrankungen abhängig vom Tumorstadium, den Vortherapien und in Bezug auf eine parallele Chemotherapie und Bestrahlung.

Hyperthermie und Bestrahlung beim Cervix-Karzinom

Die Kombinationsbehandlung Hyperthermie und Bestrahlung beim Cervix-Karzinom gehört zu den in randomisierten Studien am besten untersuchten Therapieverfahren. In mehreren randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass bei zusätzlicher lokaler Hyperthermie die Rate der kompletten Remissionen von 57 auf 87 % und das 3-Jahres Überleben von 27 auf 51 % steigt (Van de Zee et al, Lancet 2000). In Holland ist diese Behandlungskombination als Standardtherapie des fortgeschrittenen Cervixkarzinoms anerkannt. Abbildung 4. zeigt eine Patientin mit einem ausgedehnten Cervix-Karzinom vor und nach kombinierter lokaler Hyperthermie und Bestrahlungsbehandlung.

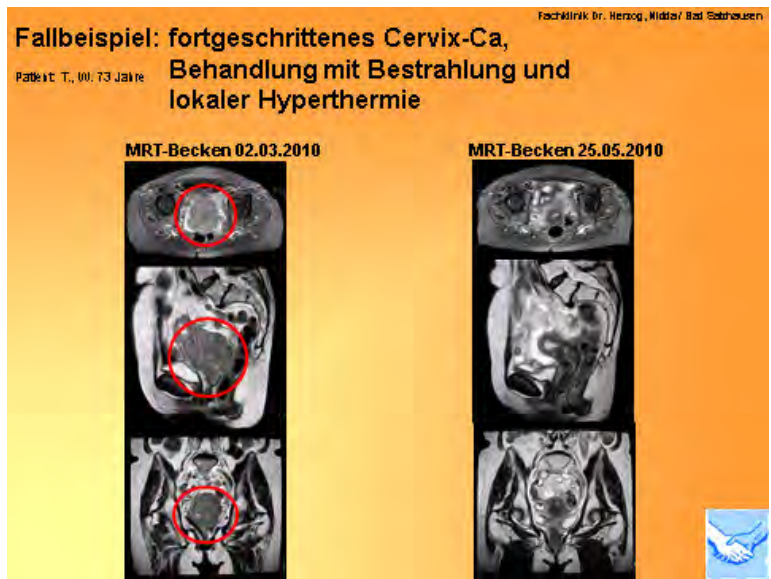


Abbildung 4.

Hyperthermie beim Mammakarzinom

Auch zur Behandlung des lokal rezidivierendem Mamma- Karzinoms gibt es Studien, die eine Wirksamkeit der lokalen Hyperthermie in Verbindung mit erneuter Bestrahlung mit dem höchstem Evidenzniveau belegen. In einer Metaanalyse aus 5 Studien bei unterschiedlichen Hyperthermietechniken konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle um 35 % erreicht werden kann (Vernon et al, , Int J. Radiat. 1996). Phase II Studien zeigten eine komplette Remission bei bis zu 50% der Fälle (Bicher et al, Int. J. Radiat. Oncol.1986).

Da es sich beim Mamma- Karzinom Rezidiv jedoch häufig um eine systemische Ausbreitung handelt, kann auch der Einsatz der Ganzkörperhyperthermie in Verbindung mit Chemotherapie sinnvoll sein (Abbildung 5.).

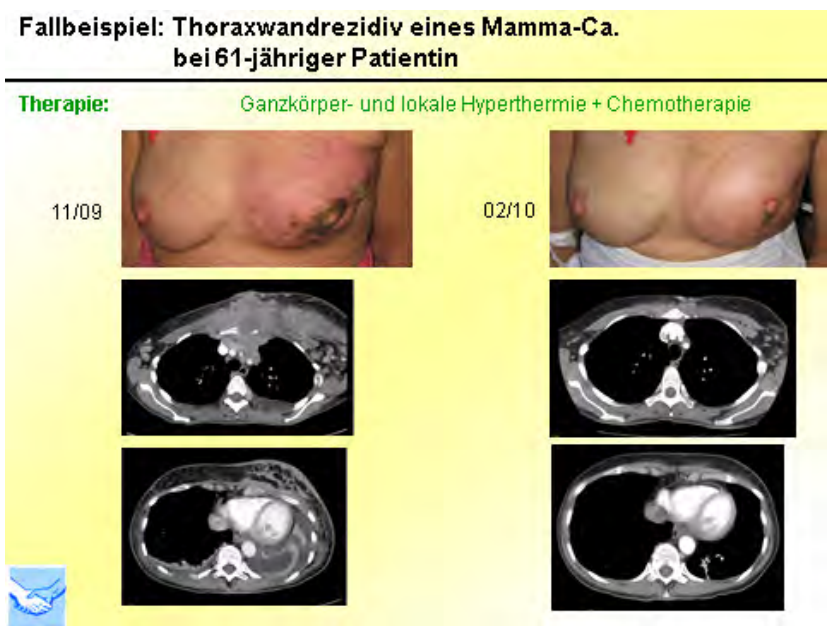


Abbildung 5.


Eine eigene Studie bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mamma- Karzinom zeigte bei 75 % eine partielle Remission nach Ganzkörperhyperthermie und Chemotherapie (Herzog, Komplement, 2002).

Hyperthermie beim Ovarial-Karzinom

Bei Ovarial- Karzinom als Tumor der ganzen Bauchhöhle ist die lokale Hyperthermiebehandlung weniger geeignet. Hier konnten mit Ganzkörperhyperthermie im Rahmen der Dolphin Studie erfolgsversprechende Zahlen gezeigt werden Remissionen bei 50 % und einer Stabilisierung der Erkrankung bei 42 % der Patientinnen (Strobel et al, Dolphin Studie, ASCO 2002).

In einem besonders eindrucksvollen Beispiel einer inoperablen Patientin, konnten wir einen Rückgang des ausgedehnten Tumorgeschehens bis auf einen 5 mm Resttumor im linken Ovar erreichen, welcher bei einer Second-look Operation vollständig entfernt werden konnte. 2 Jahre später besteht weiterhin Rezidivfreiheit (Abbildung 6.).

**Fortgeschrittenes Ovarial-Carzinom – inoperabel:
neoadjuvante Chemotherapie und Ganzkörperhyperthermie**
Pat: S. E., 28 Jahre



nach der Laparotomie 04/08 nach 3 Therapiezyklen 08/08

Vorgeschichte: ED 3/08, bei Laparotomie inoperabler Befund., zystischer Tumor
Symptome: Bauchschmerzen, Schwäche
Therapie: Ganzkörperhyperthermie + Carboplatin/Cyclophosphamid über 5 Zyklen
Dosisreduziert wegen Hämatoxizität,
anschließend radikale Ovar- und Hysterektomie
Ergebnis: Bildgebung: CR, operativ 5 mm Resttumor im li. Ovar

Fachklinik Dr. Herzog, Bad Salzhausen

Abbildung 6.

Hyperthermie bei Kopf/Hals-Tumoren

Kopf- und Halstumore wachsen häufig lokal und sind damit einer lokalen Hyperthermie gut zugänglich. Hier gibt es randomisierte Studien, die eine deutliche Wirkungssteigerung einer Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Bestrahlung zeigen. Interessanterweise gilt dieses nur für fortgeschrittene Stadien.

Aber auch die Kombination lokaler Hyperthermie mit Chemotherapie kann bei rezidivierendem Kopf- Halstumor eine gute Wirkung zeigen.

So zeigte die Behandlungskombination bei dieser Patientin eine über 4 Jahre anhaltende Tumorfreiheit im Behandlungsgebiet. (Abbildung 7.). Erst im Oktober 2010 trat ein Rezidiv in der Maxilla der Gegenseite auf, welches erneut erfolgreich mit einer Kombination aus Chemotherapie und Hyperthermie behandelt werden konnte.

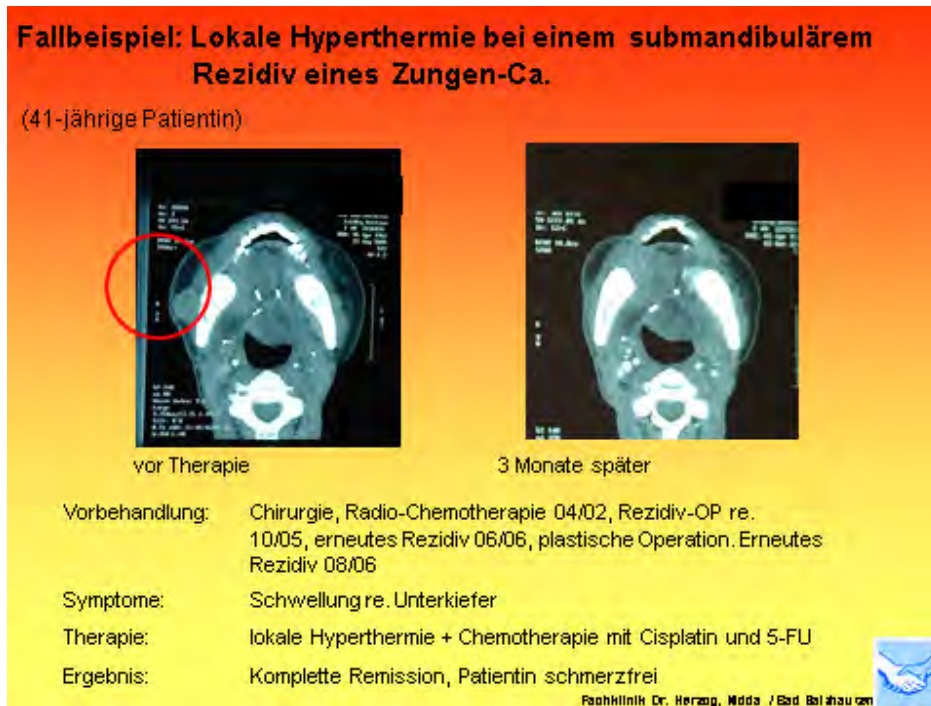


Abbildung 7.

Hyperthermie beim Rektumkarzinom

Zum lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom gibt es eine randomisierte Studie, die nach neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ein von 49 auf 66 % verbessertes Ansprechen und eine von 20 auf 28 Monate verlängerte Rezidiv-freie Zeit bei zusätzlicher lokaler Hyperthermiebehandlung zeigt (Rau et al , Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 2001).

Ein eigenes Fallbeispiel zeigt einen Patienten, bei dem über einen Zeitraum von 7 Jahren ein Rektumkarzinom langsam so groß herangewachsen war, dass es zuletzt aus dem Anus austrat. Unter einer Kombinationsbehandlung mit lokaler Hyperthermie und Radiochemotherapie konnte der Tumor soweit verkleinert werden, dass eine Passage erhaltende Operation möglich wurde (Abbildung 8.)

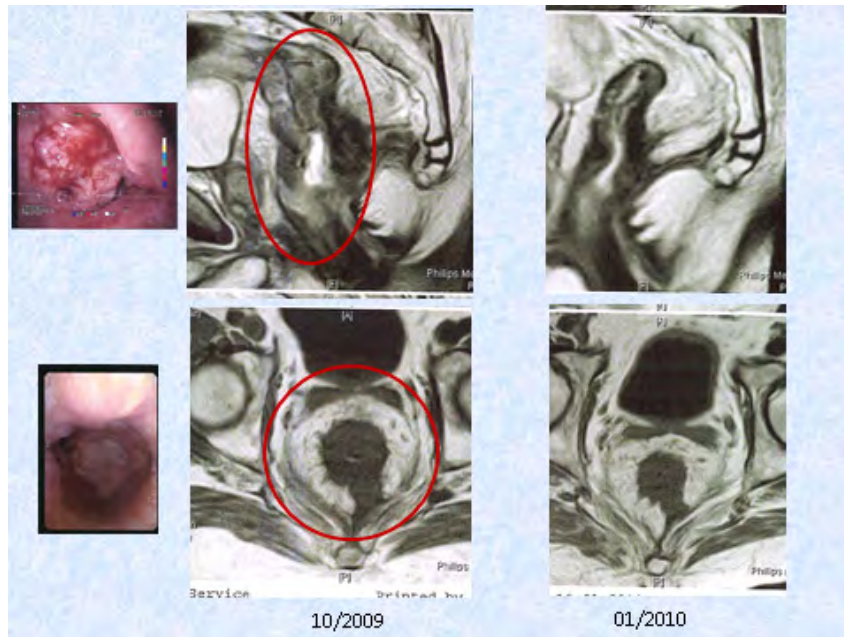


Abbildung 8.

Hyperthermie und Hirntumore

Zu Gehirntumoren gibt es bislang noch keine randomisierten Studien. Jedoch zeigen von verschiedenen Autoren publizierte Einzelfallbeobachtungen, dass auch hier eine erfolgreiche Therapie möglich ist.

In einem unserer Fälle, einer Patientin mit einem ausgedehntem Oligodendrogliom Grad II, welches nach verschiedenen Therapien progredient war, konnte in einem experimentellen Therapieansatz regionaler Chemoperfusion des Tumors (Prof. Vogl, Frankfurt) und lokaler Hyperthermie ein überraschend gutes Ansprechen mit Verschwinden aller Symptome erreicht werden (Abbildung 9.).

Interdisziplinäre Behandlung: Fachklinik Dr. Herzog, Mittel-/Bad Sothausen

Regionale Chemoperfusion mit Nimustin und lokaler Hyperthermie bei fortgeschrittenem Oligodendrogliom Who grad II

(P., M. weiblich, 35 Jahre)

8/08 vor Behandlung

10/08 nach 2 Behandlungszyklen

Symptome: Zunehmende Taubheit und Schwäche des rechten Fußes, häufig fokale epileptische Anfälle

Vortherapie: Erstdiagnose 9/02; 6/03 PVC (PR); 3/07 Temodal (NC)

Behandlung: Regionale Chemoperfusion ACNU 100 mg (Prof. Vogl, Frankfurt) begleitet von mehreren Sitzungen lokaler Hyperthermie. Vorübergehend Doppelbilder nach der ersten Behandlung.

Ergebnis: Sehr gute PR bereits nach 2 Behandlungszyklen. Vollständige Rückbildung der Symptome, gute Lebensqualität.

Abbildung 9.

Evidenz der Hyperthermie

Unter Berücksichtigung der Zahl und Qualität der publizierten Studien kann man die Evidenz der Hyperthermie für bestimmte Tumorerkrankungen festlegen (Abbildung 10.)

Level	Kriterien	Krankheitsbilder
1	zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien Empfehlungsgrad A: „Soll“	- Hyperthermie und Radio-(Chemo)- Therapie: - fortgeschrittenes Cervix-Ca - Lokalrezidiv Mamma-Ca - Ösophagus-Ca. - Kopf-Hals-Tumore
2	eine randomisierte kontrollierte Studie Empfehlungsgrad A: „Soll“	- lokal fortgeschrittenes Rektum-Ca (+ Bestrahlung) - rezidiertes malignes Melanom (+ Bestrahlung) - Sarkom (+ Radiochemotherapie)
3	Methodisch gute Studie, nicht randomisiert zahlreiche Phase II-Studien Empfehlungsgrad B: „sollte“	- verschiedene solide Tumore
4	Klinische Berichte und Meinungen Positive Aussagen universitärer und nicht universitärer Experten Empfehlungsgrad C: „kann“	- Sehr viele Kasuistiken über verschiedene Krankheitsbilder mit guten und sehr gutem Erfolg


Hospital Dr. Herzog, Mittelbad Salzhauen 

Abbildung 10.

Hier zeigt sich, dass im Gegensatz zur offiziell verbreiteten Meinung für Krankheitsbilder wie Cervixkarzinom, Mamma- Karzinom, Ösophagus- Karzinom und Kopf-Halstumore aufgrund der publizierten Evidenzkriterien ein Empfehlungsgrad A für den Einsatz der Hyperthermie angenommen werden kann.

Für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome, maligne Melanome und Sarkome liegt zumindest eine randomisiert kontrollierte Studie vor, sodass hier ebenfalls ein Empfehlungsgrad A ausgesprochen werden kann.

Bei anderen Tumoren wurde noch kein höheres Evidenzlevel als der Empfehlungsgrad B oder C für die Hyperthermiebehandlung belegt.

Zusammenfassend kann damit gesagt werden, dass die Kriterien der Evidenzbasierten Medizin für die Hyperthermie für einige Krankheitsbilder mit hohem Empfehlungsgrad erfüllt sind, denn es gibt zahlreiche randomisierte und nicht randomisierte Studien. Für andere onkolog. Erkrankungen liegen positive Kasuistiken- und Expertenmeinungen vor. Hier muss noch weitere Forschung erfolgen.

Effects of Electrochemotherapy in Treating Patients with Venous Malformations

Prof. Dr. Jing-Hong Li

China-Japan Friendship Hospital,
Yinghua East Road, Hepingli,
Chaoyang District, Beijing, P.R. China, Po. 100029
Tel / Fax: (86-010) 6422-7686
Cell phone: 13311513558
E-mail: gouer2672@sina.com

Effects of Electrochemotherapy in Treating Patients with Venous Malformations

Background: Treatment of venous malformations poses a major clinical challenge for the contemporary medicine. Surgical resection is difficult and frequently unsuccessful, radiological intervention with embolization has an ill-defined role, and conventional sclerotherapy has little to offer for a large scale disease.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of electrochemotherapy in treating venous malformations.

Methods: Electrochemotherapy was applied on 665 patients with venous malformations of limbs and trunk and 505 cases were followed up for half to 6 years. There were 228 males and 277 females, aged 2-59 years and 17.5 years on average. Diagnosis was made by clinical manifestations, ultrasonic examination and/or magnetic resonance imaging. Inserting the platinum electrodes into tumor through a trocar with plastic insulating cannula percutaneously and connecting the electrodes with the electrochemical therapeutic apparatus in anodes and cathodes separately. Then electricity was given. The treating voltage is 6-12V and volume 100-180mA, the total electricity used is in general 80-100 coulombs per 1.0 square centimeter of tumors' area.

Results: The primary efficacy end point was defined as an improvement of patients' symptoms and a reduction in size of tumor 6 months after completion of the treatment. Clinical results were graded as follows: Grade 1, clinical obliteration, functional impairment of the diseased limbs recover to normal and the tumor decreases over 75%; Grade 2, most clinical symptoms disappear and functional impairment of the diseased limbs improve significantly, the tumor decreases 50-70%; Grade 3, clinical symptoms and functional impairment of the diseased limbs improve, the tumor decreases 25-50%; Grade 4, poor, little or no improvement of symptoms and functional impairment of the diseased limbs, the tumor decreases less 25%. The efficacy in 152 (30.1%) patients was classified as grade 1, 234 (46.3%) as grade 2, 96 (19.0%) as grade 3 and 23 (4.6%) as grade 4. The total efficacy was 95.4%.

Conclusion: Electrochemotherapy shows special superiorities in treating venous malformations, it is proved to bring a confirmed clinical efficacy, less injury, quick recovery, being simple in operation and less complications.

Key words: venous malformations; electrochemotherapy; clinical effect

Treatment of venous malformations (VMs) poses a major clinical challenge for the contemporary medicine. The traditional surgical resection is difficult and frequently unsuccessful, it remains the shortcomings of huge injury, much complications, high recurrence rate and leaves operative scar or limbs disturbance. Radiological intervention with embolization has an ill-defined role, and conventional sclerotherapy has little to offer for a large scale disease. The treatment of 665 patients with VMs of limbs and trunk (followed up 505 cases) by electrochemotherapy (EChT) has shown a favourable clinical effect. It was reviewed and summed up retrospectively, and reported as follows.

Methods

Clinical materials

Evaluate retrospectively 665 patients with VMs of limbs and trunk been treated by EChT from Jan. 2000 to July.2009 in our department and 505 cases were followed up for half to 6 years. They were 228 males and 277 females, aged 2-59 years, 17.5 years on average. The diagnosis of VMs was made

by clinical manifestations, ultrasonic examination and/or magnetic resonance imaging (MRI). There was no abnormality when the patients were born in most cases. There would appear a local swelling tumour or become bigger diameter of the diseased limb than the health one as the patients growing up. Most of the patients had distending feeling and pain after exercise, some of them might have diseased limbs disturbance. Physical examination might find diseased area having a swelling tumour or bigger diameter than the health one. There might appear concave edema in the diseased limbs, usually after the patient has a long time standing. Most of the patients had normal colour of skin and some of them might have madder red or an irregular tumour. Part of the patients had functional impairment of the diseased limbs. Some patients with huge vascular malformation might concomitant with thrombocytopenia. There might appear abnormal signal shadow and evident blood flow signal in diseased region by color echography. MRI could confirm the diseased region, normal or low signal in T1W and high signal in T2W press fat imaging. There were 268 cases (53.1%) in our group were recurrent patients after surgical resection. Table 1. and Table 2. show the distribution and size of the tumors in total 505 cases.

Diseased region	Up limbs	Lower limbs	Trunk	Total
No. (%)	102 (20.2)	313 (62.0)	90 (17.8)	505

Table 1. The tumor distribution in 505 cases

Diameter(cm)	< 10	11-20	21-30	>30
No.(%)	36 (7.1)	59 (11.7)	258 (51.1)	152 (30.1)

Table 2. The tumor size in 505 cases (Diameter cm)

Treatment facility

The electrochemical therapeutic instrument type ZAY-B and platinum needles used were manufactured by Beijing Weiliheng Scientific and Technologic Development Co. Ltd. Beijing, P. R. China. The diameter of platinum needles is 0.7mm and its length 150mm. (see Figure 1.)

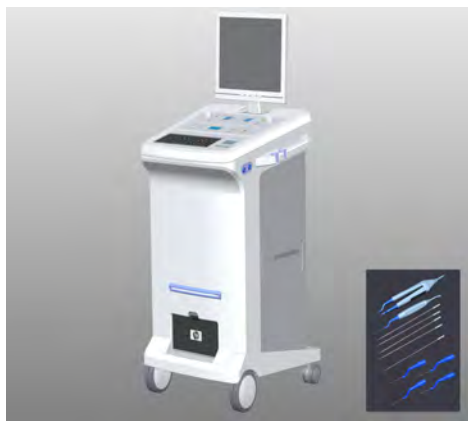


Figure 1. The electrochemical therapeutic instrument type ZAY-B and platinum needles

Treatment Methods

Blood coagulated function, ECG, chest X-Ray, hepatic and renal function of the patients be tested before operation. The anaesthetic approach was selected according to the location and size of the tumor. Brachial plexus anaesthesia or spinal anaesthesia was applied for limbs disease in adult patients. General anaesthesia through tracheal intubation was applied for others. Operating field was sterilized with iodophor and covered by sterilized sheet. Confirming the diseased region and scope by MRI or echography, 18G trocar was used to insert into diseased region from 2cm beyond the margin of tumor depending on the size and shape of it, usually along Y direction of the tumor. It is show that

the trocar is in correct position when blood flow is seen in the end of trocar. Pulling out the needle core of trocar and inserting the electrode into diseased region through the trocar. Pay attention to place the needles cover whole disease area. The number of needle inserted was estimated according to the shape and size of tumor, they were allocated so as to cover the whole tumor with a space of 1-1.5cm between one another, because the effective treating radius of each needle is 1.0cm, and the ratio between anode and cathode used was 1:1. The electrodes could be managed monolayer or multilayer according to the size of diseased region. The plastic insulating cannula was drawn out of the tumor to protect the normal tissue. The electrodes were connected to anodes and cathodes of electrochemical therapeutic instrument respectively. The electricity was then set up to begin the EChT with the current of 100-180mA and the voltage of 6-12V. The total electricity used was in general 80–100 couluns per 1cm diseased tissue.

The therapeutic voltage should be elevated from small to large gradually. The tumour might be changed from soft to hard by palpable during treatment. To turn down the voltage to zero than turn off the device when the therapy was completed. Electrodes and trocars were pulled out and gauze was used to press the needle hole of skin to stop bleeding. The operator might press diseased region by hand during operation, which could extrude the blood from the tumor, decrease the blood clot forming and increase the therapeutic effect by making closer contact of electrodes and tumors, all of that is attribute to quicker absorption of blood clot and necrotic tissues after operation. Bleomycin 8-16mg and dexamethasone 5mg was injected into tumors percutaneously according to the size of tumor at the end of therapy. Antibiotics were used 1 day intravenously after EChT and the mean hospitalized time is 3-5 days.

Evaluation of therapeutic effect

It need 6 months or so to absorb for local necrotic tissues and coagulated clot after EChT, so the evaluation of therapeutic effect of EChT was made usually 6 months after treatment. The therapeutic effect was divided into 4 grades according to clinical follow up, echographic examination or MRI test for the change of improvement of patients' symptoms and reduction in size of tumor. Grade 1, clinical obliteration, functional impairment of the diseased limbs recover to normal and the tumor decreases over 75%; Grade 2, most clinical symptoms disappear and/or functional impairment of the diseased limbs improve significantly, the tumor decreases 50-75%; Grade 3, clinical symptoms and functional impairment of the diseased limbs improve, the tumor decreases 25-50%; Grade 4, poor, little or no improvement of symptoms and functional impairment of the diseased limbs, the tumor decreases less 25%.

Results

160 cases of 665 treated patients were lost follow up, remained 505 cases were followed up half to 6 years. One to three times EChT was performed. The final result was grade 1 152 cases (30.1%), grade 2 234 cases (46.3%), grade 3 96 cases (19.0%) and grade 4 23 cases (4.6%). The final effective rate was 95.4%. Table 3. and Table 4.

Region \ Efficacy	Up limbs	Lower limbs	Trunk	Total
Grade1 (%)	102 (20.2%)	313 (62%)	90 (17.8%)	505
Grade 2 (%)	28 (27.4%)	93 (29.7%)	31 (34.4%)	152 (30.1%)
Grade 3 (%)	37 (36.3%)	154 (49.2%)	43 (47.8%)	234 (46.3%)
Grade 4 (%)	31 (30.4%)	51 (16.3%)	14 (15.6%)	96 (19.0%)
Grade 4 (%)	6 (5.8%)	15 (4.8%)	2 (2.2%)	23 (4.6%)
Effective rate (%)	96/102 94.1%)	298/313 (95.2%)	88/90 (97.8%)	482/505 (95.4%)

Table 3. The relationship between therapeutic effect and diseased region

Tumor diameter(cm)	< 10	11-20	21-30	> 30	Total	
No.	36(7.1%)	59(11.7%)	258(51.1%)	152(30.1%)	505	
Therapeutic effect (%)	Grade 1	22 (61.1%)	31 (52.5%)	70 (27.1%)	29 (19.1%)	152 (30.1%)
	Grade 2	12 (33.3%)	21 (35.6%)	140 (54.3%)	61 (40.1%)	234 (46.3%)
	Grade 3	2 (5.6%)	5 (8.5%)	41 (15.9%)	48 (31.6%)	96 (19.0%)
	Grade 4	0	2 (3.4%)	7 (2.7%)	14 (9.2%)	23 (4.6%)
	Effective rate	36/36(100%)	57/(96.6%)	251/258(97.3%)	138/152(90.8%)	482/505(95.4%)

Table 4. The relationship between therapeutic effect and tumor size

There were 14 (2.8%) cases of our group had recurrence in clinical manifestations after 1 to 2 years treated by EChT, MRI showed that the tumor size increased less 20%, clinical manifestations had got controlled by repeat EChT management.

The swelling in local area treated by EChT might be seen, it is usually fade away within 5-7 days. Parts of patients might have fever which usually was lower 38 . The complications of therapy include: 38 cases (7.5%) has skin burn in treating area, it could be healing by themselves; 15 cases (3.0%) have motor nerve of limbs injury, of them, 2 cases of radial and tibial nerve injury remained permanent and others recovered within 6 months; 5 cases has infection in deep part of wound and were healed by local incision and drainage with change dressings.

Discussion

Vascular malformatins is a group of congenital diseases caused by primitive angiodyplasia in the process of embryonic development. The definition of vascular anomalies is that the process is benign and that the tissue contains an increased number of normal or abnormal appearing vessels. Those clinical manifestations are different. The Venous malformations (VMs) is one of tough problems for contemporary medicine. Despite their benign nature, they can cause significant morbidity and even mortality if not properly recognized and treated. [1] [2]

Kransdorf found that approximately 30 % were vascular in a review of more than 900 benign and malignant soft tissue tumors diagnosed in the first 2 decades of life, [3] and in the United States, 40,000 children are born with vascular anomalies every year [4] However, our understanding of vascular anomalies has been often confusing. The old classifications were descriptive, extensive, and too complicated to be universally accepted and used. The word "hemangioma" was a generic term commonly employed for any kind of vascular tumor. [5]

In 1982, Mulliken and Glowacki introduced a classification scheme based on the clinical and histological characteristics of the lesion, they divided traditional hemangioma into hemangioma and vascular malformations. Hemangioma possesses proliferation of vascular endothelial cell in histology and vascular malformation dose not possess proliferation of vascular endothelial cell in histology, [6] see Table 5.

Hemangioma	Malformation
Proliferating phase	Capillary
Involuting phase	Venous
	Arterial
	Lymphatic
	Fistulae

Table 5. Classification of Vascular Lesions

They characterize hemangiomas as having a rapid proliferative phase to a stable plateau phase followed by an involution phase, endothelial hyperplasia and an increased number of mast cells during the proliferative phase; and a normal mast cell count of the involutive phase. This differs from a vascular malformation, which displays a nonproliferative, mature endothelium and a normal mast cell population, and never involutes spontaneously. This classification system has been widely accepted for its ease of use in clinical practice. However, it does not address the vascular dynamics of the lesion: ie, high flow versus low flow. Therefore, in 1993, Jackson et al. proposed a newer clinical classification system to assist in the selection of appropriate treatment, [5] see Table 6

-
- I. Hemangioma
 - II. Vascular malformation
 - a. Low-flow lesion (venous malformation)
 - b. High-flow lesion (arteriovenous malformation)
 - III. Lymphatic malformation (lymphovenous malformation)
-

Table 6. Modified classification scheme of vascular anomalies

Hemangiomas are the most common tumors of infancy and are present in about 2% of neonates and become apparent in up to 10% in children by the age of 1 year. [7] They are seen in up to 23% of preterm infants weighing less than 1000 g. [8] Hemangiomas occur as an isolated lesion in 80% of cases, whereas the remaining 20% have two or more. There is a significant female predominance. The female-male ratio is approximately 1:3. [5] [6] [9] Hemangiomas are usually not present at birth and approximately 70-90% appear within one month. A rapid proliferative phase occurs during the first 9 to 12 months of life; this is followed by an involution phase that may be completed by 5 to 7 years of age, but can last up to 12 years. [5] [10] It has been estimated that involution usually occurs at a rate of 10% a year. It means that by 5 years of age, 50% have achieved complete involution and 70% by 7 years of age. The earlier the hemangioma involutes, the more complete is the involution. [11]

Vascular malformations have a lower incidence of occurrence than hemangiomas. However, they cause more clinical problems and are more frequently a source of severe cosmetic distress. [5] Although present at birth, they are occasionally not evident until later in life, in part due to a very slow flow with gradual venous pooling and dilation. The peak incidence of VMs is during the first 5 years of life, with 85% of patients diagnosed at this age. Histologically they appear as thin-walled vascular channels without smooth muscle, but with normal endothelial characteristics. Vascular malformations might be constituted by capillary, vein, artery or lymphatic vessel alone, it might be mixing constituted by more than two components also. Unlike hemangiomas, VMs grow proportionally to the size of the child, do not exhibit proliferation and any tendency involute spontaneously. They are normal in histology, but with abnormal architecture and continue to grow throughout life by slow expansion. There is no significant sex predominance and the female-male ratio is approximately 1:1. [11] [12] [13]

Venous malformations generally grow commensurately with the child and often expand in adulthood; however they are known to be hormonally modulated (i.e., exacerbated by puberty, menses, pregnancy, or anti-ovulatory medication), trauma, including incomplete surgical resection also accelerates the expansion. A spontaneous enlargement secondary to thrombosis, ectasia, or development of new arteriovenous communications may occur in response to the upper factors. Extensive lesions can

cause consumptive coagulopathy. [5] [14] [15] It can involve any structure in the body, including skin, mucosa, muscle, brain, bone, and visceral structures. [16] VMs of skeletal muscle represent a group of benign yet locally aggressive tumors. It is one of the most common deep-seated soft tissue tumors and the most common benign tumor in muscle. [17]

The most common type of vascular anomaly is the venous malformation. [11] Venous lesions were not considered to be familial; however, there is mounting evidence that they can be inherited in a mendelian fashion. [18] The influence for the human body by venous malformations includes: soreness or complaint in diseased area, the tumor compress and infiltrate the adjacent tissue, hindering the correlated limb's function, internal and external hemorrhage of the diseased area, patients' feature damage and some huge tumors might arouse coagulated disorders of patients [18], [19] These venous lesions may become more pronounced with increased physical activity and during a Valsalva maneuver. Examination will reveal a compressible lesion that will refill upon release. [7] Pain striking in the morning or with overexertion is frequent due to blood stasis, congestion and microthrombi present within the lesion. Local swelling and pain are usually the main complaints of the patients although many venous malformations are asymptomatic. Expansion with dependant positioning and easy compressibility are unique findings with VMs [11] Cavernous hemangioma in traditional sense belongs to venous malformation, racemosum hemangioma belongs to arteriovenous malformation. Intramuscular vascular malformation might involve any muscle group of human body, for those that happened in trunk and limbs, lower limbs is the most common seen especially in thigh. [19], [20]

The two noninvasive imaging techniques most often used in the examination of vascular anomalies are magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography. The primary goals of imaging are to characterize the lesion, to determine the anatomic extent of the lesion, and to determine which tissues and adjacent vital structures are involved. [21] Magnetic resonance imaging is the most informative radiological technique for venous malformations, which are typically seen as normal or low signal in T1-weighted and high signal in fat-saturated T2-weighted. [22] Sonography has been useful in evaluating soft tissue masses suggestive of hemangiomas and vascular malformations, and the Doppler characteristics of vascular malformations are helpful in differentiating low-flow from high-flow lesions. Such lesions can usually be diagnosed without biopsy by careful history and physical examination techniques aided by imaging such as ultrasonography and MRI. [21] [23]

The definitive treatment of venous malformations is one of the most controversial topic in the medical practice, and as particularity of the disease, it also has been an obstinate disease for modern medicine. [24] The best treatment for venous malformations is unclear in part because the outcome is variable. The common therapeutic modalities include elastic compression garments, sclerosing agents, and surgical resection. [25], [26] Elevation of the affected area during sleep, compression garments, and aspirin can be important in limiting growth of the lesion as well as for symptomatic improvement. [7]

Intralesional sclerosants remains a mainstay in the contemporary management of venous malformations. Sclerosants damage the endothelial cells, resulting in intravascular thrombosis and fibrosis. The most common used sclerosants include absolute ethanol (95%–98%), bleomycin, sodium tetradecyl sulfate, carbonylamines, adrenocortical hormone, et. al. [27] [2] But sclerotherapy can require repeated treatments to maintain control of the lesion and usually is not considered curative as the lesion may eventually reexpand. In the literature control rates can be as high as 75%, but it may be more accurate to speak in terms of improvement, which approaches 100% in some series [28]

Another mainstay of therapy for venous malformations remains complete surgical extirpation but it is often not possible except for small, well-localized disease or the muscles which involved are

expendable. [15] However, the surgical treatment of more extensive lesions can often lead to massive bleeding, nerve damage, loss of motor function, cutaneous scarring and disfiguring. [24] There are only a few reports on the surgical treatment of these lesions, likely because the lesions may be difficult to remove due to their high vascularity, location of proximity to neurovascular structures, a tendency to infiltrate into the muscle and other tissues and a quite high of the recurrence rate. [14]

The reported local recurrence rates ranging from 18% to 61% [1] The selection of surgical margins (intralesional or extensive excisions) and tumor size (larger or less than 5 cms) were the only identified risk factors for recurrence. [14], [25] And the nature of the lesion has little effect on treatment planning and outcome [21] Intraoperatively, the surgeon usually relies on tissue signs such as pulsatility, color changes, bleeding, and refill to determine the margins of resection, but all of which fail to give an exact border to the margin. Some reports show that 40% of cases recur with incomplete excision and 17% of those recur even with macroscopically complete excision. [7], [26] [29] Anyway, incomplete attempts only make future surgery both necessary and more difficult as subtotal resection leads to recurrences which are often larger than the primary lesion. So if the lesion is more diffuse the morbidity created by extensive resection has to be weighed against the morbidity of the original disease. The focus of treatment should be improvement of pain, function and appearance. [30] [14] [5]

Electrochemotherapy (EChT) is one of little injury methods for malignant tumors newly emerged in the world around 80's of last century.[31] It has been applied on hemangioma and vascular malformations since 90's of last century and has got an excellent results.[32] The fundamental principle of EChT are: produced strong chemical reactions in the tumor by introducing direct current into it with electrochemotherapy instrument and special electrodes, pH of anodes area decreased to 1-2 and showed strong acidity; pH of cathodes area increased to 12-13 and showed strong alkalinity; those chemical reactions destroyed erythrocytes, platelets inside the tissues and released hemoglutin, produced blood clots to form harden of vessel cavity; direct current induced permeability of the cell membrane increased, removal and diffusion of ions inside of the electric field and induced oxygen and chlorine gas etc, which could kill diseased vessel cells directly; direct current changed the external and internal environment, destroyed the cell enzymatic active, which induced degeneration and necrosis of protein; electroosmosis effect: the experimental pathology showed tissues dehydration, constriction of large vessel and capillary and microthrombus formed extensively in anodes areas; interstitial edema capillaries depressed by large fluid accumulation induced obstruction and tissues blood supply destroyed in cathodes; dissimilated tissues such as protein sphaelus etc. formed after EChT could be absorbed after 6 months or longer; the effective style of the electrodes presented a cylinder killing, it's effective diameter is about 10mm.[33], [34]

In our group, 268 cases (53.1%) were performed operative resection and either failure or recurrence, parts of them were operated several times as high as 4 times and remained scar and limbs disturbance. The results produced heavy burden both in economy and psychology on the patients and their relatives.

MRI is the most useful means for the diagnosis of venous malformations, which could confirm the location and extent of the tumor. It's guiding function for treatment is superior than ultrasound wave and CT do. It is less important clinic significance for needling biopsy except when high grade suspect of malignant tumor exist.

EChT avoids hemorrhoea and a rather high incidence rate of limbs disturbance when treated by surgical resection. Most of patients suffered from venous malformations could be treated by EChT.

The only limitation for applying EChT is that tumors close near the important vascular nerve trunk and/or joint cavity.

The common seen complications of EChT are: (1) skin burn in local area; which is usually caused by putting improper position of trocar and applying electric quantity over. The injury could natural repair in most cases; (2) injury of adjacent motor nerve; which is usually caused by putting electrodes near the motor nerve, incomplete injury could natural recover slowly and complete injury could cause permanent disable of limb function.

The poor clinic effect of EChT is caused usually by: (1) the electrodes distributing is unreasonable and don't cover the tumor completely; (2) the electric quantity is not enough; (3) the tumor size is too big or is close motor nerve trunk.

The therapeutic effect is related closely with diseased region and extent. Those need second therapy were mostly tumors of hand and foot or extensive disease and disease close to huge vessels and motor nerve trunk, which usually be managed interval procedures for avoiding complications. It should be cautious when EChT would perform on tumors of hand or foot and which close to important nerve trunk.

Bleomycin and adrenocortical hormone may kill vascular endothelial cell and injure vascular wall, induce vascular smooth muscle cell and endothelial cell apoptosis, make vascular wall thicken and vessel lumens stenosis and atresia at last. It should be one of supplementary treatment for those close to important nerve trunk or residual disease after EChT. [35]

The main indications for MVs of ours include symptomatic relief from persistent or progressive pain, swelling, discomfort, acceleration of tumor growth, functional impairment and cosmetic deformity.

Late recurrences were found to occur relative frequently with this disease, Tang et al. found that most recurrences manifested by 2 years, but some were as late as 6 years after the primary surgery (30% in 5 years postoperatively) [1]. And the detection of recurrence relied on the patients' symptoms and/or MRI interpretation, asymptomatic recurrences may have been missed, therefore long-term follow up is necessary to assess adequacy of treatment. [25], [14]

Conclusion

EChT has a confirmed therapeutic effect in treating venous malformations, it can improve the patients' symptoms significantly and control the development of the disease. It has the advantages of less trauma, quick recovery, few complication, handled simply, can be performed several times and be easily accepted by patients. It offers a completely new effective method in treating venous malformations.

Abbreviations:

VMs: venous malformations

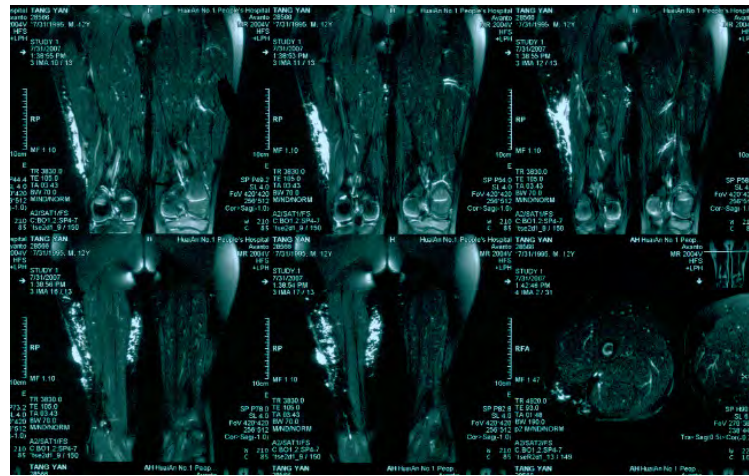
EChT: electrochemotherapy;

MRI: magnetic resonance imaging

Typical cases

1. Yan Tang, Male, 11 years old. VMs in right thigh and skin involed. Recurrence occurred about 1 year after surgical resection. The diseased area had bleeding intermittently and the patient

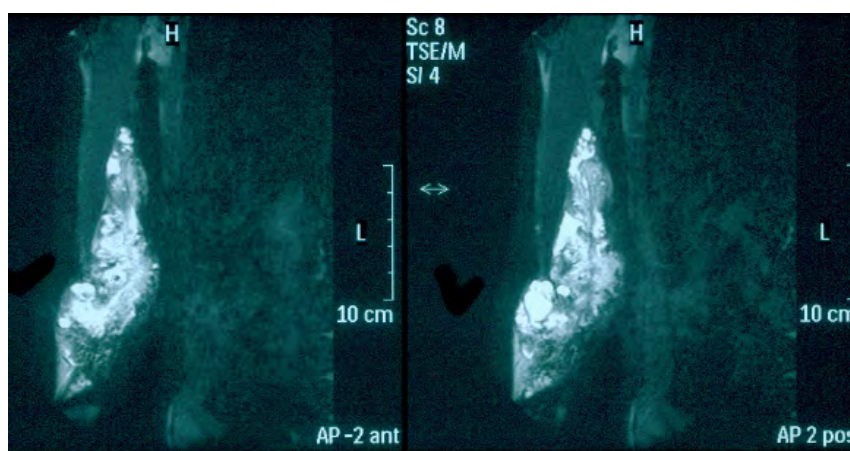
complained severe soreness with long time standing and increased physical activity. The picture showed the MRI before EChT.



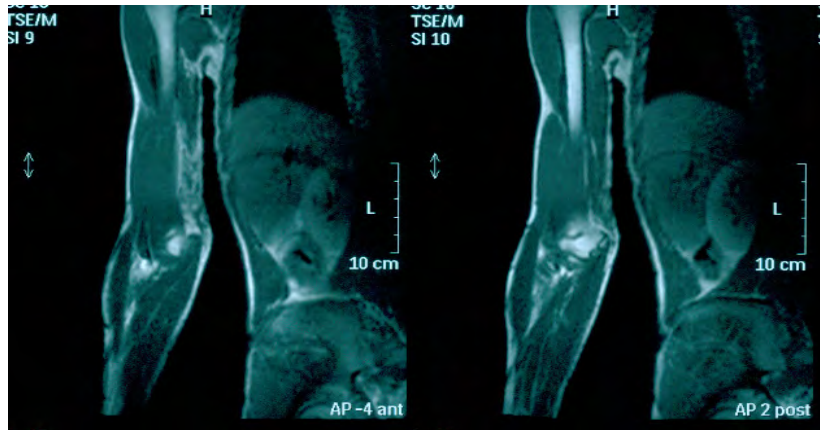
MRI showed most disease disappeared after half year of EChT, the symptom disappeared and bleeding of diseased area stopped with skin sclerosis.



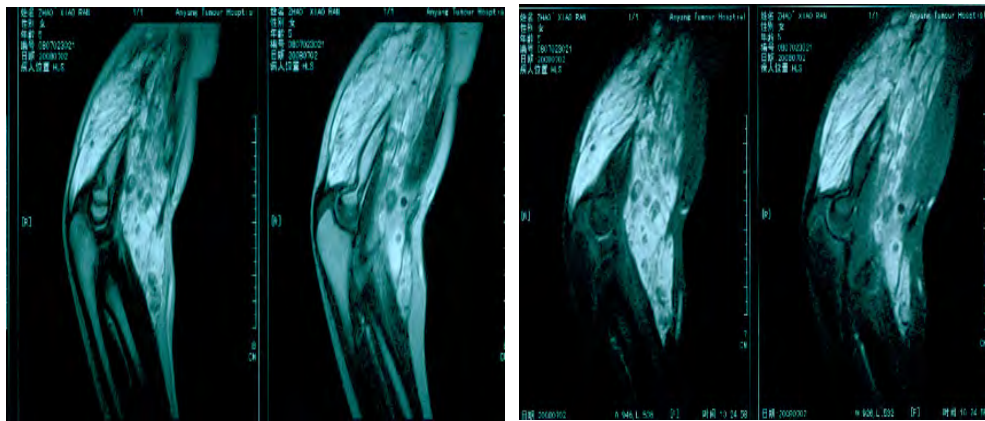
2. Lei Wang, a 13 years old boy. MVs of right upper extremity. Severe soreness with physical activity and function of diseased elbow joint was hindered.



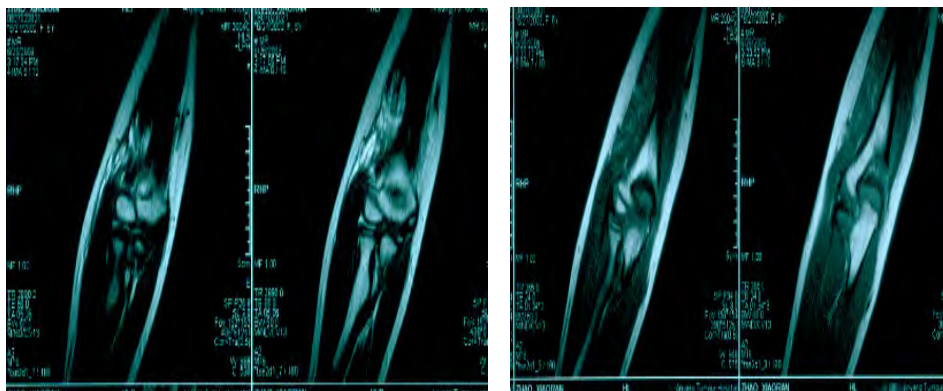
MRI showed most disease disappeared after one year of EChT, the symptom improved and function of diseased elbow appeared normal.



3. Xiao rang Zhao, a 7 years old girl. MVs of right upper extremity. Recurrence occurred about half year after surgical resection and function of diseased elbow joint was hindered.



MRI showed most disease disappeared after one year of EChT, the symptom disappeared completely and function of diseased elbow appeared normal.



References

[1] Peter Tang, MD*; Francis J. Hornicek, MD*; Mark C. Gebhardt, MD*; Justin Cates, MD**; and Henry J. Mankin, MD*, Surgical Treatment of Hemangiomas of Soft Tissue Clinical Orthopaedics and Related Research Number 399, June, 2002, pp. 205–210

[2] Richard N. Hubbell, MD, and Peter S. Ihm, MD, Current surgical management of vascular anomalies, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2000, 8:441–447

- [3] Kransdorf MJ. Benign soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of specific diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Feb;164:395-402.
- [4] Astner, S., and Anderson, R. R. Treating vascular lesions. *Dermatol. Ther.* 2005 May-Jun;18(3): 267-81
- [5] Ian T. Jackson, M.D., Raphael Carreno, M.D., Zoran Potparic, M.D., and Karim Hussain, M.D. Hemangiomas, Vascular Malformations, and Lymphovenous Malformations: Classification and Methods of Treatment *Plastic and Reconstructive Surgery*, Vol.91,No.7, 1216-1993
- [6] Mulliken JB.M.D. and Glowacki J.Ph.D. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982, 69(3):412–420.
- [7] Lisa M. Buckmiller. Update on hemangiomas and vascular malformations. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2004, 12:476–487
- [8] Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986 Sep; 3(4):331–332.
- [9] Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999 Jul 15;341(3):173- 181
- [10] Mark Very, MD; Mark Nagy, MD; Michelle Carr, MD; Sandy Collins, RN; Linda Brodsky, MD, Hemangiomas and Vascular Malformations: Analysis of Diagnostic Accuracy. *Laryngoscope* 112:612–615, April 2002
- [11] Stephen Higuera, MD,* Kyle Gordley, MD,* Denise W. Metry, MD, Samuel Stal, MD*, Management of Hemangiomas and Pediatric Vascular Malformations *The Journal of Craniofacial Surgery / Volume 17,783-789 Number 4 July 2006*
- [12] Federico Canavese, MD, Brendan C.L. Soo, MBBS, Samuel K.K. Chia, MBBS, and Joseph Ivan Krajbich, MD, FRCS, Surgical Outcome in Patients Treated for Hemangioma During Infancy, Childhood, and Adolescence A Retrospective Review of 44 Consecutive Patients,*J Pediatr Orthop* 2008;28:381-386
- [13] Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg.* 2000 Aug;37(8):517-584
- [14] Rinker B, Karp NS, Margiotta M, Blei F, Rosen R, Rofsky NM. The role of magnetic resonance imaging in the management of vascular malformations of the trunk and extremities. *Plast Reconstr Surg* 2003, 112:504–510.
- [15] Katherine D. Hein, M.D., John B. Mulliken, M.D., Harry P. W. Kozakewich, M.D., Joseph Upton, M.D.,and Patricia E. Burrows, M.D. Venous Malformations of Skeletal Muscle, *Plast. Reconstr. Surg.* 110: 1625, 2002.
- [16] Khong PL, Burrows PE, Kozakewich HP, Mulliken JB: Fast-flow lingual vascular anomalies in the young patient: is imaging diagnostic? *Pediatr Radiol* 2003 Feb; 33(2):118–22.
- [17] Agamanolis DP, Dasu S, Krill CE Jr. Tumors of skeletal muscle. *Hum Pathol.* 1986 Aug;17(8):778–95.
- [18] Vikkula M, Boon, LM, Mulliken JB, Olsen BR. Molecular basis of vascular anomalies. *Trends Cardiovasc. Med.* 1998 Oct; 8(7): 281-92.
- [19] Chaudhary N, Jain A, Gudwani S, Kapoor R, Motwani G. Intramuscular haemangioma of head and neck region. *J Laryngol Otol.* 1998 Dec; 112(12): 1199-201.
- [20] Gillett D, Fahmy F, Eveson JW, Shotton JC.. Intramuscular capillary hamartoma of the tongue. *J Laryngol Otol.* 2003 Sep; 117(9):734-5
- [21] Richard N. Hubbell, MD, and Peter S. Ihm, MD, Current surgical management of vascular anomalies *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000, 8:441–447
- [22] Juan Cabrera, MD; Juan Cabrera, Jr, MPharm; Ma Antonia Garcí'a-Olmedo, DPharm; Pedro Redondo, MD, PhD, Treatment of Venous Malformations With Sclerosant in Microfoam Form *Arch Dermatol.* 2003 Nov;139(11):1409-16
- [23] John A. Stith, MD, Current diagnostics in office practice evaluation and nonoperative management of vascular malformations *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2000, 8:448–453
- [24] Mutaz B. Habal, MD, The Changing Concept of the Treatment of Vascular Anomalies: From Fiction to Facts and Now to Reality, *The Journal of Craniofacial Surgery / Volume 17, Number 4 July 2006* 716-718

- [25] Gino Paolo B. Bella, MD*; J. Carlos Manivel, MD†; Roby C. Thompson, Jr. MD*; Denis R. Clohisy, MD*; and Edward Y. Cheng, MD*, Intramuscular Hemangioma Recurrence Risk Related to Surgical Margins, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Number 459, June 2007 pp. 186–191
- [26] Jugpal S. Arneja, MD, FRCS(C),* Arun K. Gosain, MD, An Approach to the Management of Common Vascular Malformations of the Trunk, *The Journal of Craniofacial Surgery / Volume 17, Number 4 July 2006*, 761–766
- [27] Jugpal S. Arneja, M.D. Arun K. Gosain, M.D. Vascular Malformations *Plast. Reconstr. Surg.* 121(4):195e-206e, 2008.
- [28] Nguyen VA, Furhapter C, Romani N, Weber F, Sepp N. Infantile hemangioma is a proliferation of β 4-negative endothelial cells adjacent to HLA-DR-positive cells with dendritic cell morphology. *Hum Pathol* 2004 Jun; 35(6):739–44.
- [29] John F. Reinisch, M.D., Regina Y. Kim, M.D., Raymond J. Harshbarger, M.D., and John G. Meara, M.D., D.M.D. Surgical Management of Parotid Hemangioma, *Plast. Reconstr. Surg.* 113: 1940, 2004.
- [30] Samuel M. Lam, MD,* and Edwin F. Williams, III, MD, Vascular anomalies: review and current therapy, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002,10:309–315
- [31] Yu Ling XIN, Clinical report on electro-acupuncture of 9011 cases with various kinds of tumors. *China West J Integrative Medicine (Taiwan)*,1999; 1(1):45-49
- [32] Yu Ling XIN, De Ruo LIU, Xin MENG, Fu Tian LI, Wei ZHANG, Hong Chang ZHAO, et al. The clinical observation for electro-acupuncture on hemangioma of children. *Chin Pediatr Surg* 2002;23(5):465-466.
- [33] Jing Hong Li, Yu Ling Xin, Wei Zhang, Analysis of Clinical effect of electro-acupuncture on tumors of maxillofacial-oral cavity. *Practical J. Cancer* 2005; 20 (6):627-629
- [34] Jing Hong LI, Yu Ling XIN, Wei Zhang, Jiang-tao Liu, and Kuan-hong Quan, Effect of Electro-acupuncture in Treating Patients with Lingual Hemangioma, *Chinese Journal of Integrative Medicine* 2006 Jun; 12 (2) 18
- [35] Hong Qing Gao, Mei Chang Wang, Ming Yu Wen, Jiang Long Li, Xiu Zhi He. The experience study of effect for peripheral vessels by local injecting bleomycin. *West China Journal of Stomatology*. 2001; 19 (3):184-187

**Die Erstattungsfähigkeit hyperthermischer Behandlungen durch
die GKV - Anspruch und Wirklichkeit nach dem Nikolaus-
Beschluss des BVerfG**

Dr. Frank Breitzkreutz

Dr. Breitzkreutz Bomke & Partner

Hardenbergstrasse 8

10623 Berlin

Germany

Tel.: 030-2009-5493-0

Fax: 030-2009-5493-8

Die Erstattungsfähigkeit hyperthermischer Behandlungen durch die GKV - Anspruch und Wirklichkeit nach dem Nikolaus-Beschluss des BVerfG

Während private Krankenversicherungen die Kosten für hyperthermische Behandlungen in der Regel ohne Weiteres übernehmen, wird die Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen (im Folgenden: GKV) seit Jahren kontrovers diskutiert. Dies hat oft erhebliche Folgen für die einzelnen Versicherten: Unterliegen diese mit ihrem Erstattungsbegehren, müssen sie ihre Therapie entweder privat finanzieren oder – sofern sie hierzu nicht in der Lage sind - auf die Behandlung verzichten.

I. Einführung und Überblick

Dieser Beitrag soll klarstellen, in welchen Konstellationen eine Rechtspflicht der GKV zur Erstattung besteht und wann es daher sinnvoll ist - notfalls auch gerichtlich - auf eine Kostenübernahme zu drängen.

Mangels expliziter Aufnahme der Hyperthermie in den vertragsärztlichen Leistungskatalog existiert derzeit keine eindeutig definierte Grenze in Form einer festgeschriebenen Erstattungspflicht. Vielmehr wurden im Rahmen der richterlichen Rechtsfortbildung bestimmte Kriterien entwickelt, bei deren Vorliegen eine Leistungsübernahme durch die GKV zwingend zu erfolgen hat. Diese Rechtsfortbildung befindet sich aktuell noch in einem relativ frühen Stadium, was sich nicht zuletzt in einander widersprechenden Urteilen – und der hierdurch bedingten Rechtsunsicherheit – äußert.

Die Arbeit gibt zunächst einen Überblick über die theoretischen Voraussetzungen der Erstattungspflicht (II), bevor sie die einschlägige Rechtsprechung skizziert (III). Sodann wird ein praktikables Abgrenzungskriterium für die tägliche (Gerichts-)Praxis vorgeschlagen (IV). Abschließend soll für häufig auftretende, aber noch nicht endgültig geklärte Konstellationen im Behandlungs- und Beratungsalltag sensibilisiert werden, deren Aufarbeitung künftigen Beiträgen und Urteilen vorbehalten sein muss (V).

II. Gesetzessystematik und Rechtsfortbildung durch das BVerfG

Nach § 27 Abs. 1 SGB V haben gesetzlich Krankenversicherte einen Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn diese notwendig ist, eine Krankheit zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Dabei müssen die Qualität und die Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Neue Behandlungsmethoden - wie die Hyperthermie - dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung ausschließlich dann zu Lasten der GKV erbracht werden, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss (im Folgenden: GBA) eine positive Empfehlung abgegeben hat; unter anderem zum therapeutischen Nutzen, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit (§ 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V).

Dieser Grundsatz ist allerdings verfassungskonform auszulegen. Er kann nach einer viel zitierten Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts insbesondere dann nicht mehr gelten, wenn

- der Betroffene an einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlich verlaufenden Krankheit leidet

- eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht (mehr) zur Verfügung steht
- die beim Versicherten angewandte Behandlungsmethode eine auf Indizien gestützte, nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf verspricht [1]

Liegen diese drei Voraussetzungen vor, darf die Kostenerstattung für die in Rede stehende Behandlungsmethode nicht mit dem Argument verweigert werden, sie habe noch keinen Eingang in die vertragsärztliche Versorgung gefunden. Vielmehr ist in diesem Fall auch eine nicht positiv bewertete Behandlungsmethode zu Lasten der GKV zu erbringen.

Für hyperthermische Behandlungen fehlt es bislang an einer positiven Bewertung. Zwar beriet sich der GBA von 2002 bis 2004 über den therapeutischen Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit hyperthermischer Behandlungen. Er kam seinerzeit allerdings zu dem Ergebnis, dass der Stellenwert der Hyperthermie im Vergleich zu den onkologischen Standardtherapien noch nicht eindeutig belegt werden könne [2]. Zwar sei die Forschung bei einigen Indikationen schon weit fortgeschritten, so dass hyperthermische Behandlungen durchaus eine zusätzliche Therapieoption darstellen könnten, sofern größere Studien die bisher nur an kleinen Patientenkollektiven gezeigten Ergebnisse bestätigten [3]. Angesichts der Vielzahl der onkologischen Indikationen, der verschiedenen hyperthermischen Behandlungsformen, der hierdurch bedingten fehlenden Standardisierung und mangels Studien mit akzeptablen Evidenzkriterien könne allerdings eine allgemeine Einführung in die vertragsärztliche Versorgung (noch) nicht empfohlen werden. Hierbei sei insbesondere auch der strenge Prüfauftrag des Gesetzgebers zu beachten, der zwingend Studien möglichst hoher Evidenzklassen verlange, idealiter solche der Evidenzklasse I.

Demzufolge sind hyperthermische Therapien nach den oben dargestellten Vorgaben des BVerfG nur dann zu Lasten der GKV abrechenbar, wenn sie zur Therapie einer lebensbedrohlichen Erkrankung vorgenommen werden, für die klassische Behandlungsmethoden nicht (mehr) zur Verfügung stehen und wenn es zudem ernsthafte Hinweise auf eine positive Beeinflussung des individuellen Krankheitsverlaufes gibt.

III. Die bisherige Auslegung der Nikolaus-Grundsätze in der Praxis

Nach Ansicht des Verfassers, der aktuell diverse Erstattungsklagen und -eilanträge betreut, werden die Vorgaben des BVerfG von den Sozialgerichten bislang nur unzureichend beachtet. Teilweise wird der Wortlaut des Nikolaus-Beschlusses und nachfolgender Entscheidungen auch evident missachtet.

Deshalb soll nachstehend der für die Erstattung hyperthermischer Behandlungen bedeutsame Kern der einschlägigen Urteile herausgearbeitet werden (1), bevor die häufigsten Missverständnisse und Fehlbeurteilungen im Gerichtsalltag skizziert werden (2). Diese Darstellung kann im Hinblick auf den formellen Rahmen dieses Beitrags lediglich überblicksartig erfolgen. Vertiefende Ausführungen bleiben weiteren Beiträgen vorbehalten.

1. Die konkreten Vorgaben des BVerfG

Die Suche nach praktikablen Abgrenzungskriterien wird zweifellos durch die eigentliche Intention der höchstrichterlichen Rechtsfortbildung bestimmt.

In seinem Nikolaus-Beschluss und in den anschließenden Entscheidungen wollte das BVerfG für den Bereich der vom GBA (noch) nicht positiv bewerteten Therapien das Spannungsverhältnis zwischen dem Leben des einzelnen Versicherten und dem Vermögen der Versichertengemeinschaft lösen: Einerseits stellt das Leben einen Höchstwert innerhalb der grundgesetzlichen Ordnung dar, was den Staat in besonderem Maße zwingt, sich schützend und fördernd vor dieses Rechtsgut zu stellen und diese überragende Bedeutung bei der Auslegung und Anwendung der Vorschriften des Krankenversicherungsrechts zu berücksichtigen [4]. Andererseits sind den verfassungsrechtlichen Schutzpflichten selbst im Falle regelmäßig tödlicher Krankheiten Grenzen gesetzt. Aus finanzwirtschaftlichen Gründen, zum Schutz der Versicherten und zum Schutz der Versichertengemeinschaft können die gesetzlichen Krankenkassen nicht alles leisten, was an Mitteln zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Gesundheit verfügbar ist [5].

Das BVerfG löst diesen Zielkonflikt dadurch, dass es im Falle einer lebensbedrohenden Krankheit auch ohne das Vorliegen einer positiven GBA-Bewertung eine uneingeschränkte Erstattungspflicht der GKV annimmt, sofern für die konkrete Indikation keine allgemein anerkannte Behandlung (mehr) zur Verfügung steht und hinsichtlich der neuen, (noch) nicht allgemein anerkannten Therapieform zumindest gewisse Indizien für eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf vorliegen. Es fordert mit anderen Worten zwar einerseits durchaus eine ultima-ratio-Situation, stellt aber andererseits an ihr Vorliegen nicht unüberwindbar hohe Anforderungen. Die entscheidende Passage liest sich wie folgt:

„... Die im Streitfall vom Versicherten angerufenen Sozialgerichte haben in solchen Fällen (...) zu prüfen, ob es für die vom Arzt nach gewissenhafter fachlicher Einschätzung vorgenommene oder (...) beabsichtigte Behandlung ernsthafte Hinweise auf einen nicht ganz entfernt liegenden Erfolg der Heilung oder auch nur auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf im konkreten Einzelfall gibt...“ [6]

Für diese Prüfung ist insbesondere der Gesundheitszustand des Versicherten, die fachliche Einschätzung der Ärzte des Erkrankten und die wissenschaftliche Diskussion heranzuziehen [7].

2. Die Auslegung durch die Sozialgerichte

Bedauerlicherweise werden diese durchaus konkreten Vorgaben in der behördlichen und sozialgerichtlichen Praxis nicht immer hinreichend beachtet. Zur Leistungspflicht bei hyperthermischen Behandlungen wurden seit dem Nikolaus-Beschluss aus dem Jahre 2005 nur vergleichsweise wenig Urteile publiziert [8]. Diese Entscheidungen und die dem Verfasser aus eigenen Verfahren bekannten Judikate zeigen jedoch eine oft unverständlich restriktive Einstellung gegenüber hyperthermischen Behandlungen, die angesichts der Publikationen zu ihren klinischen Effekten nur schwer zu rechtfertigen sein dürfte.

Insbesondere gehen die Krankenkassen und Sozialgerichte - entgegen dem klaren Wortlaut der höchstrichterlichen Entscheidungen - oft vorschnell davon aus, dass für onkologische Indikationen allgemein anerkannte Standardtherapien zur Verfügung stehen (a). Ein häufig anzutreffendes Missverständnis ist auch die 2005 publizierte GBA-Bewertung der Hyperthermie (b).

a. Standardtherapie

Neben dem Vorliegen einer lebensbedrohenden Erkrankung ist eine Voraussetzung der Leistungspflicht bekanntlich das Fehlen einer allgemein anerkannten Behandlungsmethode. Obwohl das BVerfG hierzu klare - und durchaus liberale - Vorgaben gemacht hat (dazu unter IV.), wird dieses Merkmal in der sozialgerichtlichen Rechtsprechung teilweise unerklärlich restriktiv ausgelegt. Sofern Erstattungsklagen abgewiesen werden, ziehen sich die Gerichte fast immer darauf zurück, dass für die streitgegenständliche Indikation eine anerkannte Behandlungsmethode zur Verfügung gestanden hat.

Beispielsweise führte das Sozialgericht Würzburg im Erstattungsverfahren einer Glioblastom-Patientin aus:

„...Bei der Klägerin lag ein stabiler Tumorbefund vor, so dass es nicht erforderlich war, die effektive standardisierte Primärtherapie (...) zu ergänzen...[9]“

Das Landessozialgericht Bayern etwa äußerte sich auf die Klage einer Patientin mit Ovarialkarzinom, das operativ entfernt und zytostatisch nachbehandelt wurde, ohne dass das Auftreten von Metastasen in der Milz verhindert werden konnte, wie folgt:

„...Therapiealternativen, zum Beispiel solche, die eine Kombination mit einer Hyperthermie-Behandlung enthalten, sind dort [im Manual des Tumorzentrums München, Anm.d.Verf.] nicht genannt. Damit ist die Frage, ob eine herkömmliche Chemotherapie ohne Kombination mit Hyperthermie eine hinreichende Erfolgsaussicht bot, um eine Verzögerung des Krankheitsverlaufs zu erreichen, zu bejahen...[10]“

Diese (und ähnliche) Ausführungen lassen sich vor dem Nikolaus-Beschluss nicht rechtfertigen. Denn das BVerfG begründete die Entscheidung seinerzeit gerade damit, dass für die Erkrankung lediglich ein palliatives Therapiespektrum zur Verfügung stand und eine heilende Einwirkung auf die Krankheit nicht möglich war [11]. Diese Argumentation verfolgt das BVerfG auch in späteren einschlägigen Entscheidungen.

Wird nun einem Glioblastom-Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit zwischen 7 und 17 Monaten oder einer ebenfalls nicht mehr kurativ zu therapierenden Patientin mit Ovarialkarzinom die begehrte hyperthermische Behandlung mit dem Argument abgesprochen, es stehe eine weitere chemo- bzw. radiotherapeutische Behandlung zur Verfügung, so dass kein Raum für die Anwendung der Nikolaus-Entscheidung sei, dann konterkariert dies eben diese vom BVerfG aufgestellten Grundsätze. Denn grundsätzlich könnte in nahezu jedem klinischen Stadium (weiter) zytostatisch und strahlentherapeutisch behandelt werden, so dass fast immer eine „Therapie“ zur Verfügung stünde, selbst im finalen Stadium.

Den Patienten auf derartige, das Krankheitsgeschehen allenfalls verzögernde Behandlungsmethoden zu verweisen, ist indes ersichtlich keine für das BVerfG tragfähige Option. Wären nämlich auch rein palliative Maßnahmen als „allgemein anerkannte Therapie“ im Sinne des Nikolaus-Beschlusses anzusehen, verbliebe überhaupt kein Anwendungsbereich für die dort aufgestellten Vorgaben. Die Durchbrechung des Primats der GBA-Bewertungen ist - unabhängig von dem eindeutigen Wortlaut der Begründung [12] - nur dann nachvollziehbar, wenn sie sich nicht auf jedwede Therapie bezieht, sondern lediglich auf erfolgversprechende Behandlungsmaßnahmen, namentlich auf kurative Therapien [13].

Diese Einsicht hat erfreulicherweise auch Einzug in die sozialgerichtliche Judikatur gefunden. So äußert sich etwa das Sozialgericht Münster im Rahmen einer Erstattungsklage eines Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom:

„... Eine allgemein anerkannte, medizinischen Standards entsprechende Behandlung im kurativen Sinne steht (...) nicht zur Verfügung. Soweit der MDK auf Chemotherapie verweist, hat diese Methode bei einem inoperablen Pankreascarcinom ausschließlich einen palliativen Charakter (...). In Anbetracht dieser Umstände vermag die Kammer die Chemotherapie nicht als Option im Sinne des o.g. Beschlusses des BVerfG anzusehen...“[14]

Auch das Sozialgericht Stuttgart argumentiert - bezogen auf Fernmetastasen eines Mammakarzinoms - ähnlich:

„... Es kommt (...) entscheidend darauf an, ob in der konkreten Krankheitssituation des Versicherten eine anwendbare Therapie mit Erfolgsaussicht besteht. Im Hinblick darauf, dass das Wachstum der bei der Antragstellerin vorliegenden Metastasen durch die anfangs durchgeführten Standardtherapien nicht aufgehalten werden konnte, ist zumindest zweifelhaft, ob diese noch als ausreichend erfolgversprechend anzusehen sind...“[15]

Es bleibt zu wünschen, dass sich diese Argumentation - die im Übrigen zwanglos aus den Vorgaben des BVerfG folgt - in der landessozialgerichtlichen Rechtsprechung durchsetzt und dass künftig auch das Bundessozialgericht zumindest dann eine Einstandspflicht der GKV statuiert, wenn die Leitlinien nur noch von einer Palliativtherapie ausgehen [16].

b. Häufigstes Missverständnis - die GBA-Bewertung hyperthermischer Verfahren

Ein in der Praxis - erstaunlicherweise - häufig anzutreffendes Missverständnis bei der Frage der Kostenerstattung hyperthermischer Behandlung ist die im Jahre 2005 vorgenommene wissenschaftliche Bewertung durch den GBA [17]: Sofern einem Erstattungsbegehren nicht entsprochen wird, geschieht dies fast immer (auch) mit dem Hinweis auf diese „negative“ Bewertung, die angeblich eine Leistungsübernahme per se verbiete. Oftmals wird in dieser Hinsicht auch eine Entscheidung des BSozG aus dem Jahre 2006 herangezogen [18].

Diese Argumentation ist aus mehreren Gesichtspunkten nicht nachvollziehbar: Zunächst ist seit mehr als 3 Jahren höchstrichterlich entschieden, dass eine GBA-Bewertung keinen Einfluss auf die Leistungspflicht nach den Nikolaus-Grundsätzen haben darf. Speziell für die Hyperthermie hat das BVerfG ausdrücklich klargestellt:

„...Es ist nicht ausgeschlossen, die im Beschluss des BVerfG (2005-12-06, 1 BvR 347/98 - Nikolaus) (...) aufgestellten Grundsätze auch in einem Fall anzuwenden, in welchem eine neue Behandlungsmethode bereits ausdrücklich vom Gemeinsamen Bundesausschuss ausgeschlossen wurde (...)“[19]

Darüber hinaus muss in dieser Hinsicht auch unterschieden werden zwischen einer tatsächlich negativen Bewertung (aufgrund einer eindeutigen Datenlage, die den fehlenden therapeutischen Nutzen nachweist) und einer lediglich (noch) nicht positiven Bewertung aufgrund einer (noch) ungenügenden Datenlage. Denklogisch kann eine Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zumindest dann einen Leistungsanspruch des Versicherten nicht ausschließen, wenn - wie bei der Hyperthermie - die Entscheidung damit begründet wird, dass für das Verfahren zwar vielversprechende Ansätze publiziert sind, eine generelle Empfehlung aber aufgrund des komplexen Sachverhaltes und der zwar aussichtsreichen, allerdings bislang (noch) nicht valide belegten Daten nicht abgegeben werden kann.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss bei seiner Methodenbewertung erheblich strengere Maßstäbe zu Grunde zu legen hat, als sie nach den Vorgaben des BVerfG anzuwenden sind. Während der Gemeinsame Bundesausschuss seine Beschlüsse auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin zu treffen und sich dabei an strenge statistische Vorgaben zu halten hat, genügt nach der Rechtsprechung des BVerfG schon eine auf Indizien gestützte nicht ganz fern liegende Aussicht einer spürbar positiven Einwirkung auf den Krankheitsverlauf.

Letztlich dürfte die GBA-Bewertung aus dem Jahre 2005 aufgrund der zwischenzeitlich veränderten Datenlage zumindest in wesentlichen Teilen überholt sein: Seit der zugrundeliegenden indikationsbezogenen Beratung von 2002 bis 2004 wurde eine Vielzahl weiterer Arbeiten publiziert, die den therapeutischen Nutzen hyperthermischer Behandlungen belegen [20]. Dies trifft vor allem auf die ergänzenden hyperthermischen Behandlungen zu, die zusammen mit den klassischen Therapieformen vorgenommen werden [21]. Insbesondere angesichts der 2010 veröffentlichten randomisierten Phase III-Studie zur synergistischen Wirkung von lokaler Hyperthermie und Chemotherapie bei Weichteilsarkomen [22] dürfte eine Bewertung hyperthermischer Verfahren durch den GBA zum heutigen Zeitpunkt stark von dem 2005 veröffentlichten Gutachten abweichen.

IV. Der Kernbereich der Leistungspflicht

Vor dem Hintergrund der Nikolaus-Rechtsprechung des BVerfG und ihrer sozialgerichtlichen Auslegung stellt sich die Frage nach sachgerechten und - vor allem - praxistauglichen Abgrenzungskriterien.

In der Theorie selbst ist man sich zwar ohne Weiteres einig: Niemand wird ernsthaft bestreiten, dass es die grundgesetzliche Ordnung verbietet, im Falle lebensbedrohender Erkrankungen eine aussichtsreiche Behandlungsmethode nur deshalb zu verweigern, weil letzte Sicherheit über Art und Ausmaß ihres klinischen Effektes in Form „evidenzbasierter“ Daten noch nicht vorliegt, da die Therapie sich noch im Stadium der Erforschung befindet. Ebenso wird auch niemand ernsthaft bestreiten, dass die verfassungsrechtliche Schutzpflicht selbst bei tödlichen Krankheiten nicht unbegrenzt gelten kann, sondern dass das Wirtschaftlichkeitsgebot und auch der Schutz des einzelnen Versicherten zumindest eine konkrete Erfolgsaussicht verlangen [23].

Zu klären bleibt allerdings, in welchen Konstellationen hyperthermische Behandlungen eine nicht hinzunehmende Belastung für die Versichertengemeinschaft darstellen (die vom Patienten privat zu finanzieren sind) und wann hingegen eine Einstandspflicht der GKV besteht.

Dass sich die Sozialgerichte bei onkologischen Indikationen bislang nicht auf eine klare, praxistaugliche Abgrenzung einigen konnten, ist zumindest hinsichtlich des Kernbereiches der staatlichen Leistungspflicht erstaunlich. Denn das BVerfG führte insoweit aus:

Für die Behandlung (...) steht gegenwärtig allein ein symptomatisches Therapiespektrum zur Verfügung. Eine unmittelbare Einwirkung auf die Krankheit (...) ist noch nicht möglich.“ [24]

Eine deutlichere Vorgabe hätten kaum formuliert werden können: Nach der Auffassung des BVerfG besteht die staatliche Schutzpflicht zweifelsfrei zumindest dort, wo die klassischen Behandlungsmethoden keine kurative Einwirkung mehr auf einen Krankheitsverlauf gewährleisten können. Insoweit muss von einer Pflicht zur Kostenübernahme durch die GKV stets dann ausgegangen werden, wenn nach den einschlägigen Leitlinien nur noch eine Palliativtherapie zur

Verfügung steht (und im Einzelfall Indizien für eine spürbar positive therapeutische Einwirkung vorliegen).

V. Erweiterung des Kernbereiches

An dem dergestalt abgegrenzten Kernbereich der krankenversicherungsrechtlichen Leistungspflicht dürften angesichts der eindeutigen höchstrichterlichen Vorgaben kaum Zweifel bestehen. Die Zukunft liegt denn auch in der Aufarbeitung der weniger eindeutigen Fallkonstellationen. Dem Verfasser ist aus eigener Beratungspraxis bekannt, dass Erstattungsbegehren vor allem dann sehr sorgfältig begründet werden müssen, wenn die onkologischen Leitlinien im Einzelfall von einer konkreten Heilungsaussicht ausgehen und/oder wenn sich die Patienten den klassischen Behandlungsmethoden aus Furcht vor den Folgen des Eingriffs oder vor etwaigen Nebenwirkungen gänzlich verweigern.

Diese Fallgruppe umfasst etwa solche Patienten, die sogleich nach der Erstdiagnose eines leitliniengerecht noch kurativ zu therapierenden Malignoms möglichst alle zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen nutzen wollen und sich zusätzlich zur Operation, Chemo- und/oder Strahlentherapie auch einer unterstützenden hyperthermischen Behandlung unterziehen. Teilweise lehnen Patienten die klassischen Behandlungsmethoden im Hinblick auf ihre Konsequenzen aber auch völlig ab und unterziehen sich stattdessen ausschließlich hyperthermischen und/oder anderen Therapien.

Hier sind noch viele Fragen offen, die vertiefenden Beiträgen vorbehalten bleiben müssen. Sofern in einem der o. g. Fälle nicht schon das Vorliegen einer lebensbedrohenden Erkrankung zu diskutieren ist [25], wird im Hinblick auf die grundsätzlich noch mögliche kurative Einwirkung zumindest das Fehlen einer allgemein anerkannten Therapie sorgfältig begründet werden müssen. Auch kann zur Begründung der Erfolgsaussicht nicht ohne Weiteres auf die allgemeine hyperthermische Studienlage zurückgegriffen werden, da ein Großteil der Untersuchungen an Patientenkollektiven erfolgte, die sich einer zusätzlichen - und nicht einer ausschließlichen - hyperthermischen Behandlung unterzogen.

Bedauerlicherweise behandeln die mit diesen Konstellationen befassten Gerichte die eigentlich entscheidenden Fragen nur selten in der gebotenen Ausführlichkeit. So beschied beispielsweise das Sozialgericht Köln das Erstattungsbegehren einer Patientin mit einem nicht mehr brusterhaltend operierbaren Mammakarzinom, die sich einer Ablatio verweigerte und stattdessen eine hyperthermische Behandlung wählte, wie folgt:

„...Die vom BVerfG genannten Voraussetzungen für eine ausnahmsweise Kostenübernahme waren im Zeitpunkt der Behandlung nicht kumulativ erfüllt, da vertraglich verfügbare onkologische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung gestanden haben.“ [26]

Ähnlich knapp äußerte sich kürzlich das Landessozialgericht Baden-Württemberg gegenüber einer Patientin mit Mammakarzinom im Stadium T2, N1, die sich an Stelle einer Chemotherapie (unter anderem) einer hyperthermischen Therapie unterzog:

„Zur Behandlung stand aber die (...) präoperative Chemotherapie als Standardtherapie zur Verfügung. Die Klägerin hat diese bereits begonnene Therapie aus eigenem Entschluss abgebrochen, wobei es aus Sicht des Senats bereits an jeglichem Nachweis dafür fehlt, dass sie die Chemotherapie nicht vertragen hat.“ [27]

Wünschenswert wäre in diesen (und anderen) Urteilen vor allem eine Beschäftigung mit dem so genannten Wirtschaftlichkeitsgebot gewesen, welches ein Grundprinzip der GKV darstellt. So oft das Wirtschaftlichkeitsgebot gegen solche hyperthermische Behandlungen ins Feld geführt wird, die zusätzlich zu den Standardtherapien vorgenommen werden, so selten findet sich eine argumentative Auseinandersetzung in den Fällen, in denen die Patienten auf klassische Behandlungsmethoden vollständig verzichten. Dabei verursacht dieser Verzicht auf die Standardtherapien oft eine erhebliche Kostenentlastung der Versichertengemeinschaft. Denn vor allem in der Onkologie müssen für die klassischen Behandlungsmethoden – Operation, Strahlentherapie und zytostatische Behandlung – teilweise beträchtliche Summen aufgewendet werden. Diese Kosten erhöhen sich durch die krankensstandsbedingte Belastung der Sozialgemeinschaft aufgrund der für die Patienten nicht immer gut verträglichen Therapien.

Insoweit sollte vor allem in den Fällen der „alternativen“ Behandlung mit vollständigem Verzicht auf die vertragsärztliche Versorgung stets das Wirtschaftlichkeitsgebot zur Sprache gebracht werden. Denn hyperthermische Behandlungen sind – je nach Ausgestaltung – eine günstige und gut verträgliche Therapie, was zu einer konkreten Kosteneinsparung für die Versichertengemeinschaft führt. Diese Entlastung wird oftmals auch in den Fällen übersehen, in denen die Hyperthermie mit einer zytostatischen Behandlung kombiniert wird.

Insgesamt gibt es zu diesen Fallgruppen nur sehr wenige Urteile und Literaturbeiträge. Hier bleibt die künftige Entwicklung abzuwarten, etwa in Gestalt der letztinstanzlichen Urteile diverser vom Verfasser betreuten Erstattungsklagen, in denen diese Aspekte explizit zur Sprache gebracht wurden.

VI. Fazit

Bei onkologischen Indikationen sind die GKV zur Übernahme der Kosten für hyperthermische Behandlungen verpflichtet, sofern im Einzelfall keine allgemein anerkannte Behandlungsmethode (mehr) zur Verfügung steht und mit einer positiven Einwirkung auf den Krankheitsverlauf gerechnet werden kann. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn ein Malignom nach den einschlägigen Leitlinien nur noch palliativ therapiert werden kann und wenn die einschlägige hyperthermische Studienlage auf einen klinisch relevanten Vorteil hinweist.

Noch nicht vollständig geklärt ist die Erstattungspflicht in solchen Fällen, in denen ausweislich der Leitlinien eine kurative Therapie möglich ist, insbesondere, wenn sich Patienten in diesen Konstellationen den klassischen Behandlungsmethoden gänzlich verweigern. Für eine Kostenübernahme auch in diesen Fällen spricht vor allem die konkrete Entlastung der Versicherungsgemeinschaft durch die in der Regel kostengünstige und gut verträgliche Hyperthermie.

Die Kosten für etwaige Erstattungsverfahren werden von allen Rechtsschutzversicherern übernommen. Mangels Kostenrisiko ist es deshalb vor allem für rechtsschutzversicherte Patienten sinnvoll, eine ablehnende Entscheidung ihrer Krankenkasse gerichtlich überprüfen zu lassen.

[1] BVerfG, Beschluss vom 06. Dezember 2005, 1 BvR 347/98, juris - *Nikolaus*.

[2] Beschlussbegründung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB Richtlinie vom 18. Januar 2005, abrufbar über die Internetseiten des Instituts.

[3] So etwa bei Thoraxwandrezidiven von Mammakarzinomen, Begründung des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. Januar 2005 (zusammenfassende Dokumentation), S. 337.

[4] BVerfG, Beschluss vom 06. Dezember 2005, 1 BvR 347/98, juris-Rz. 56ff - *Nikolaus*.

[5] BVerfG vom 05. März 1997, NJW 1997, S. 3085 f.

[6] BVerfG, Beschluss vom 06. Dezember 2005, 1 BvR 347/98, juris-Rz. 67 - *Nikolaus*.

[7] BVerfG, Beschluss vom 06. Dezember 2005, 1 BvR 347/98, juris-Rz. 67 - *Nikolaus*.

[8] Seit dem grundlegenden „Nikolaus“-Beschluss aus dem Jahre 2005 wurden in den einschlägigen juristischen Datenbanken

- lediglich 11 Entscheidungen zur Leistungspflicht bezüglich hyperthermischer Behandlungen veröffentlicht.
- [9] Sozialgericht Würzburg vom 29. Juni 2010, S 6 KR 46/08, juris-Rz. 42.
- [10] Landessozialgericht Bayern vom 12. Februar 2008, L 5 KR 82/06, juris-Rz.35.
- [11] Im „Nikolaus-Beschluss“ ging es um die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. Das BVerfG führte hierzu aus: „Für die Behandlung der Buchenne’schen Muskeldystrophie steht gegenwärtig allein ein symptomatisches Therapiespektrum zur Verfügung, zu dem auch operative Maßnahmen gehören. Eine unmittelbare Einwirkung auf die Krankheit und ihren Verlauf mit gesicherten wissenschaftlichen Methoden ist noch nicht möglich...“ (BVerfG vom 06. Dezember 2005, 1 BvR 347/98, juris-Rz. 65, Unterstreichung vom Verfasser.)
- [12] Das BVerfG spricht explizit von einem lediglich „symptomatischen Therapiespektrum“, dass nicht ausreicht, vgl. FN [11]
- [13] Ausführlich dazu unter IV.
- [14] Sozialgericht Münster vom 26. August 2010, S 11 KR 108/08, juris-Rz. 22, Hervorhebung vom Verfasser.
- [15] Sozialgericht Stuttgart vom 05. Februar 2010, S 8 KR 7849/09, juris-Rz. 25.
- [16] Ausführlich dazu unter IV.
- [17] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. Januar 2005, vgl. FN [2] und [3]
- [18] Das Bundessozialgericht hat seinerzeit die Auffassung vertreten, dass der Nachweis hinreichender Erfolgsaussichten einer Therapie regelmäßig nicht mehr möglich sei, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss zu dem Ergebnis gelangt ist, dass ein therapeutischer Nutzen nicht hinreichend gesichert sei (BSozG vom 07. November 2006, B 1 KR 24/06 R - juris-Rz. 24). Das BVerfG hat dieser Ansicht zu Recht eine Absage erteilt (BVerfG vom 29. November 2007, 1 BvR 2496/07, juris, Tenor zu 3.), vgl. FN [19].
- [19] BVerfG vom 29. November 2007, 1 BvR 2496/07, juris, Tenor zu 3.
- [20] Zusammengefasst zuletzt: Szaz et. al, *Oncothermia: Principles and Practices*, Springer Verlag, 01. Auflage 2011.
- [21] Verwiesen sei etwa auf die 2010 veröffentlichte randomisierte Phase III-Studie zur synergistischen Wirkung von lokaler Hyperthermie und Chemotherapie bei Weichteilsarkomen, vgl. FN [22].
- [22] Issels RD et. al., Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study, *Lancet Oncol.* 2010 Jun;11(6):561-70.
- [23] Es ist verfassungsrechtlich nicht zu beanstanden, dass die GKV Leistungen nur unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots zur Verfügung stellt, BVerfG vom 05. März 1997, NJW 1997, S. 3085 f.
- [24] BVerfG vom 06. Dezember 2005, 1 BvR 347/98, juris-Rz. 65 – *Nikolaus*.
- [25] Bayerisches Landessozialgericht vom 22. Oktober 2009, L 4 KR 279/07, juris-Rz. 18.
- [26] Sozialgericht Köln vom 26. August 2009, S 9 KR 398/08, nicht publiziert.
- [27] Landessozialgericht Baden-Württemberg vom 16.11.2010, L 11 KR 1871/10.

Locoregional hyperthermia in combination with chemotherapy for metastatic breast cancer patients: The Mammatherm- trial

Dr. med. Julia Jückstock

Frauenklinik der LMU, Klinikum Innenstadt Munich University

Maistrasse 11

80337 Munich

Germany

Tel.: +49-89-51604111

Fax: +49-89-51604718

E-mail: julia.jueckstock@med.uni-muenchen.de

Locoregional hyperthermia in combination with chemotherapy for metastatic breast cancer patients: The Mammatherm-trial

J.K. Jueckstock¹, B. Eberhardt² and H.L. Sommer¹

¹Klinikum Innenstadt, Munich University, Gynecology and Obstetrics, Munich, Germany

²Kreiskrankenhaus Landshut-Achdorf, Gynecology and Obstetrics, Landshut, Germany

Background:

Treatment options for patients with metastatic breast cancer should be both as effective and preferably as little toxic as possible. However to date there is no standard therapy available but treatment regimens for metastatic breast cancer vary much. Locoregional hyperthermia might show additive effects to chemotherapy due to an increased perfusion and a simultaneous occurring of interstitial acidosis in tumor tissue.

Patients and Methods:

Primary objective of the multicenter prospectively randomized phase I/II German Mammatherm-trial is to evaluate if metastatic breast cancer patients regarding progression free survival benefit from locoregional hyperthermia given additionally to a chemotherapy regimen. Phase I of this study is a dose-finding-study for liposomal doxorubicin administered in combination with locoregional hyperthermia. Dose-escalation-levels are at 40/50/60 mg/m² and in each level 3 patients have to be treated without showing severe toxicity.

Results:

The first eligible patient (i.e. metastatic lesions accessible to locoregional hyperthermia) entered the study in August 2007. Phase II (recruitment of 300 patients planned) will compare 2 different treatment regimens in a randomized setting: Arm A comprises 6 cycles of liposomal doxorubicin 40/50/60 mg/m² (final dose to be defined after phase I) i.v. d1 q22d x 6 and cisplatin 20 mg/m² i.v. d1, 8, 15 q22d x 6 in combination with locoregional hyperthermia administered at d1, 4, 8, 11, 15, 18 q22d x 6. In arm B patients are treated according to the same chemotherapy regimen but without adding the hyperthermic treatment.

Conclusions:

Intentions of the study are that patients in the experimental arm will benefit from locoregional hyperthermia administered additionally to chemotherapy, i.e. that progression free survival as well as overall survival (as secondary study objective) can be prolonged significantly without being accompanied by increased toxicity or reduced quality of life. First results for phase I are expected by the end of 2011.

Keywords— hyperthermia, breast cancer, metastatic treatment, chemotherapy

Introduction

Breast Cancer is the most common malignancy of females, responsible for 18% of cancer deaths in women. [1]

Unfortunately, a large proportion of patients develop metastatic disease and require chemotherapy to palliate symptoms and improve quality of life.[2] The median survival in this stage has been reported to be 18 to 24 months for most patients. The treatment is palliative in intent and the goals of treatment include improving quality of life and if possible prolongation of life. Treatment in metastatic cancer will usually involve hormone therapy and/or chemotherapy.

Anthracyclines are among the most active agents used in the treatment of advanced breast cancer, and doxorubicin and epirubicin can achieve response rates of around 20% to 40% (when used as single agents) and up to 60% (as part of combination regimens in the first-line setting).[3]

Various analogues and derivatives of doxorubicin were investigated, with the aim of finding chemotherapeutics with less cardiotoxic characteristics while providing the same, or better, cytostatic efficacy. An alternative approach besides the chemical variation of the agent is the variation of formulation.

Until now, non-pegylated liposomal doxorubicin has been investigated in five phase III studies for the treatment of metastatic breast cancer all showing less cardiotoxicity compared to conventional doxorubicin and equal efficacy. [4 - 9]

Concerning combination of liposomal encapsulated doxorubicin and hyperthermia Merlin showed already in 1993 that Thermosensitive liposome-encapsulated doxorubicin (TLED) yielded additive effects in the resistant cells while potentiation was observed in the sensitive cells, proclaiming that the possibility of obtaining additive cytotoxicity using TLED combined with hyperthermia may represent an alternative way of intensification of doxorubicin cytotoxicity.[9]

The origin of hyperthermia dates back to experiences in ancient days, when it was observed that endogenous fever had an antiproliferative effect on tumor growth. Since the second half of the 20th century, the methods of inducing hyperthermia are mainly based on the administration of exogenous energy. Since the 1930's, the hyperthermic water bath has been used as a source of energy (two-chamber hyperthermic tub).

Later, short wave radiation was applied with quartz lamps or various other sources of infra-red radiation. Since the 1980's adverse effects (mainly skin burns) have been decreased and tolerance rates have been improved by filtering the applied radiation either by water or gold-alloyed metal reflectors (wave length 0.75 - 1.40 μm). This type of filtered infra-red-A radiation is highly equivalent to natural sun-rays under the earth's atmosphere and is therefore better tolerated.

Various in-vitro and in-vivo experiments have shown that tumor circulation and oxygenation are increased by higher temperatures while an interstitial acidosis occurs.[10 - 12]

Several conditions might contribute to a potentially improved antiproliferative efficacy of cytostatic drugs combined with hyperthermia:

- Higher concentrations of the cytostatic drugs can be found in the regions of tumor, even in case of decreased perfusion.
- Cytostatic potency of various cytostatic drugs such as cisplatin, ifosfamide, doxorubicin and bleomycin is increased.[13-15]
- The uptake of cisplatin into the intracellular space can be improved under hyperthermic conditions.[16]
- Sensibilisation of previously cisplatin-resistant cells under hyperthermic conditions was shown.[17]
- Under hyperthermia significantly higher concentrations of tumor necrosis factor and interleucins were observed.[18]

Patients and methods

In this open-label, multicenter phase I / II study a total of 310 patients with metastatic breast cancer will be randomized into the experimental treatment group receiving chemotherapy in combination with locoregional hyperthermia or the control group receiving the same chemotherapeutic regimen but without hyperthermic treatment.

In order to assure adequate toxicity assessment, a phase-I-trial is preponed: At each dosage escalation level (Myocet 40, 50 and 60 mg/m²) 3 patients have to be treated and complete 4 treatment cycles according to the protocol arm B without any severe side effect or limiting toxicity, (see Figure 1.).

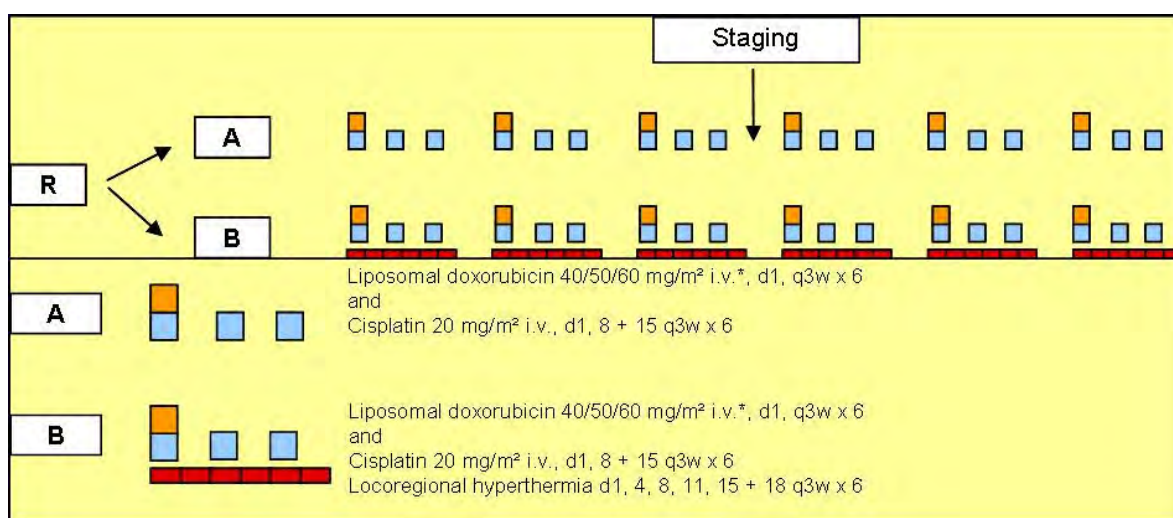


Figure 1. Design of the Mammatherm-trial

Primary objective of the study is to compare the time to progressive disease (TTPD) in a target volume amenable to locoregional hyperthermia in patients treated with liposomal-encapsulated Doxorubicin (Myocet®) and Cisplatin (MC) chemotherapy versus MC-chemotherapy combined with locoregional hyperthermia.

Secondary objectives of the study are to compare the following items in the two regimen arms:

- Response rate
- Survival time after randomisation
- Toxicity
- Changes in quality of life over time as defined by EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaire

The first patient was recruited in August 2007 and a total of 10 patients will have to be treated without showing severe toxicity until the study can proceed into phase II.

In phase II 300 patients will be randomized into two treatment groups: The experimental arm will comprise a regimen of 6 cycles of liposomal-encapsulated Doxorubicin 40/50/60 mg/m² i.v. body surface area administered on day 1, repeated on day 22 and Cisplatin 20mg/ m² i.v. administered on day 1, 8 and 15, repeated on day 22 combined with locoregional hyperthermia d1, 4, 8, 11, 15, 18, repeated on day 22. In the control group patients will receive the same chemotherapy regimen without hyperthermia.

Application of locoregional hyperthermia will be performed either by capacitive hyperthermia (Oncotherm[®]) or by Radiofrequency hyperthermia (BSD 2000[®] by the BSD Medical Corp.).

Results

Intentions of the study are that patients in the experimental arm will benefit from locoregional hyperthermia administered additionally to chemotherapy, i.e. that progression free survival as well as overall survival (as secondary study objective) can be prolonged significantly without being accompanied by increased toxicity or reduced quality of life. First results for phase I are expected by the end of 2011.

Conclusions

The Mammatherm-trial will show if metastatic breast cancer patients have a prolonged progression free survival by adding locoregional hyperthermia to a chemotherapy regimen.

References

- [1] Jensen O.M., Estève J., Moller H., et al. (1993) Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer*26:1167-256.
- [2] Harris J, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of the breast. (1997) In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Co.* 5th edition:1557-616.
- [3] Mouridsen HT. (1992) Systemic therapy of advanced breast cancer. *Drugs* 44 Suppl 4:17-28.
- [4] Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. (2001) Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 19:1444-54.
- [5] Erdkamp F, Chan S, Davidson N, et al. (1999) Phase III study of TLC D-99 (liposome encapsulated doxorubicin) plus cyclophosphamide vs epirubicin (EPI) plus cyclophosphamide in patients with metastatic breast carcinoma. *Proc Ann Meet Soc Clin Oncol* 18:459a.
- [6] Harris L, Batist G, Belt R, et al. (2002) Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast cancer. *Cancer* 94:25-36.
- [7] Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, Lee LW. (2004) Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* Oct;15(10):1527-34.
- [8] O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C; CAELYX Breast Cancer Study Group. (2004) Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* Mar;15(3):440-9
- [9] Merlin JL, Marchal S, Ramacci C, et al. (1993) Antiproliferative activity of thermosensitive liposome-encapsulated doxorubicin combined with 43 degrees C hyperthermia in sensitive and multidrug-resistant MCF-7 cells. *Eur J Cancer.* 29A(16):2264-8.
- [10] Engin K. (1996) Biological rationale and clinical experience with hyperthermia. *Control.Clin.Trials* 17:316-424.
- [11] Roszinski S, Wiedemann G, Jiang SZ, Baretton G, Wagner T, Weiss C. (1991) Effects of hyperthermia and/or hyperglycemia on pH and pO₂ in well oxygenated xenotransplanted human sarcoma. *Int J Radiat.Oncol Biol.Phys.* 20:1273-80.

- [12] Song CW, Shakil A, Osborn JL, Iwata K. (1996) Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. *Int J Hyperthermia* 12:367-73.
- [13] Kuwano H, Sadanaga N, Watanabe M, et al. (1993) Clinical study of hyperthermia combined with chemotherapy in the treatment of carcinoma *Gan.To.Kagaku.Ryoho*.20:597-602.
- [14] Maymon R, Bar-Shira MB, Holzinger M, et al. (1994) Augmentative effects of intracellular chemotherapy penetration combined with hyperthermia in human ovarian cancer cells lines. *Gynecol Oncol*. 55:265-70.
- [15] Miller RC, Richards M, Baird C, et al. (1994) Interaction of hyperthermia and chemotherapy agents; cell lethality and oncogenic potential. *Int.J.Hyperthermia*10:89-99.
- [16] Ohtsubo T, Saito H, Tanaka N, et al. (1997) In vitro effect of hyperthermia on chemoenhancement and uptake of cisplatin in human pharyngeal carcinoma KB cells. *Chemotherapy* 43:43-50.
- [17] Katschinski DM, Wiedemann G, Mentzel M, et al. (1997) Optimization of chemotherapy administration for clinical 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett*. 115:195-9.
- [18] Robins HI, Kutz M, Wiedemann GJ, et al. (1995) Cytokine induction by 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett*. 97:195-201.

Why does Oncothermia destroy the rouleaux formed erythrocytes?

Dr. med. Henning Saupe

Arcadia-Praxisklinik

Germaniastrasse 1a

34119 Kassel

Germany

Tel.: +49-561-3168901

Fax: +49-561-3168902

Web: www.arcadia-praxis.de

Why does Oncothermia destroy the rouleaux formed erythrocytes?

Saupe¹ H., Buettner¹ C, Andocs² G. Szasz A³.

(1) Arkadia Praxis, Kassel, Germany (dr.saupe@arcadia-praxis.de)

(2) Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Science, St Istvan University, Budapest, Hungary,

(2) Department of Biotechnics, Faculty of Engineering, St Istvan University, Budapest, Hungary,

Forming of rouleaux patterns. Basic principles of blood-flow

Erythrocytes are often form rouleaux-patterns (RP) by surface adhesion between them. This is a way to decrease their surface energy (Dirichlet-principle, [1]) connected to their surface area.

RP has important role in the hydrodynamics of the blood. The viscosity of the suspensions grows by the average sizes of the dispersed solids at constant volume concentration of the dispersion. In consequence the RP could have a control role in the blood-flow: their existence limits the blood-flow in the large vessels by their viscosity, while their smaller sizes could increase their flow in the capillaries.

Reason why the RP is formed in large vessels is the blood is not a simple (Newtonian) fluid, but a Bingham-type [2], which has a threshold value (shear-stress), to start the flow.

In mathematical form it is:

$$\tau = \tau_f + D \dot{\gamma} \quad (1)$$

where τ is the stress in the liquid τ_f is the flow-stress, η and D are the viscosity and the shear-speed respectively. The stress of the flow in the axis of the tube is zero and increases linearly to its maximum at the inner surface of the tube, [3] (see Figure 1.).

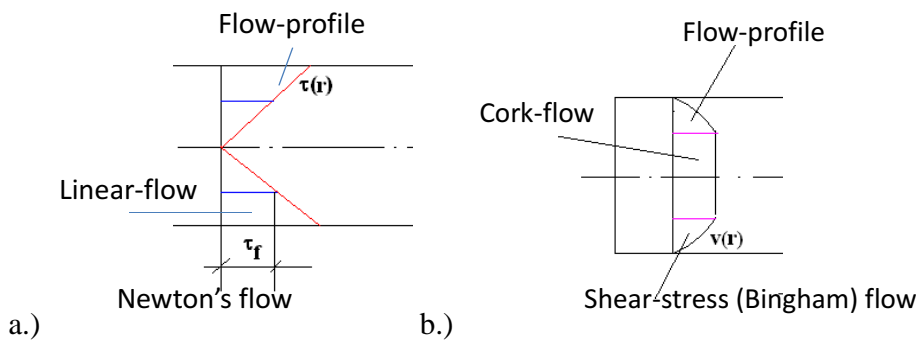


Figure 1. The blood-flow profiles. a.) Newton's flow (linear profile); b.) Bingham's flow (cork profile)

The so called cork flow is created in the region where the shear-speed is lower than the threshold. Here the layers of the liquid do not have relative motions. (The Newton's flow has no such region.) It is clear, that the region of the cork flow favors the RP, the large structures could be formed without relative movements, without shear-stress. In the Newton's flow the RP is instable, its size decreases.

Dielectrophoretic force

PR is a dielectric particle in aqueous electrolyte. The inhomogeneous field polarizes it together with its host matrix – the electrolyte. The polarization creates different charges in the ends of the RP-chain,

as well as in the electrolyte (see Figure 2.). The movement of the RP depends on the charge values in its ends and in the host electrolyte.

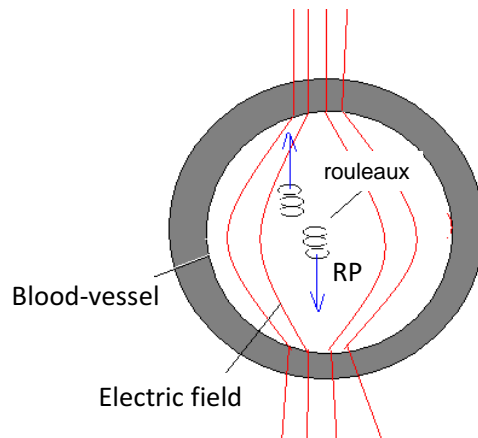


Figure 2. Effect of the outside electric field inside of the blood-vessel

The dielectrophoretic force has some specialties for RP in 13.56 MHz region [4]:

1. maximal polarization exists in the axis of the RP,
2. the dielectrophoretic force grows with the length of RP,
3. the RP fixes its direction from low field-strength to high one,
4. the maximal polarizing direction in short RP is radial.

The effect of oncothermia based on the rules above. The long RP directs itself to the field-direction (Rule 1.), and move from the cork-flow to the shear flow region (Rule 3.). This tendency is gained by the length of RP (Rule 2.). In the region of shear-flow (Newton's flow) the middle of the RP move with speed v_{drag} . Consequently its ends have opposite drag-forces and on this way the shear destroys the long RP, (see Figure 3.)

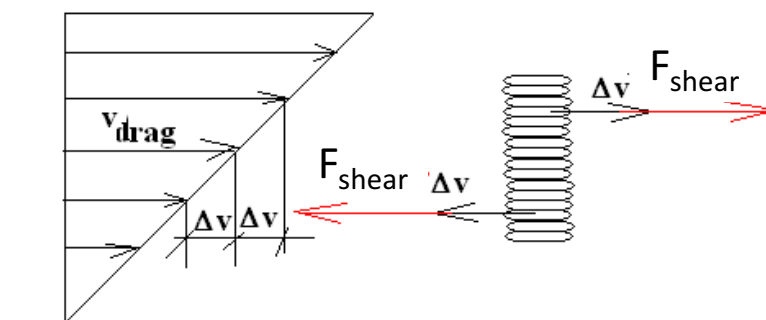


Figure 3. Shear force destroys the rouleaux columns

The satisfactorily small parts of the destroyed PRs turn perpendicular with their axis to the outside field, so they have no further distortions (Rule 4.).

[1] Courant R (1950) Dirichlet' Principle, conformal mapping and minimal surfaces, New York, Interscience Publ. Inc.
 [2] Bingham EC, (1916) An Investigation of the Laws of Plastic Flow U.S. Bureau of Standards Bulletin, 13, 309-353
 [3] Nouar C, Bottaro A. (2010), Stability of the flow of a Bingham fluid in a channel: eigenvalue sensitivity, minimal defects and scaling laws of transition. J. Fluid Mech. 642:349–372
 [4] Ramírez A, Zehe A, Starostenko O. Dielectrophoretic field-fractionation of Rouleaux formed of human erythrocytes: A feasibility study. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, Number 1, Volume 24, March 2003

**Bestmögliche Ergebnisse der Oncothermie
(Elektrohyperthermie) bei der Therapie von Karzinomen und
Sarkomen in Kombination mit weiteren schul medizinischen
Behandlungsmethoden ohne wesentliche Nebenwirkungen**

Dr. med. Wulf-Peter Brockmann

Institut OncoLight® Hamburg

Beim Strohhouse 34

20097 Hamburg-Berliner

Germany

Tel.: 040-4192-4612

Fax: 040-4192-4581

Web: www.oncolight.de

Bestmögliche Ergebnisse der Oncothermie (Elektrohyperthermie) bei der Therapie von Karzinomen und Sarkomen in Kombination mit weiteren schul medizinischen Behandlungsmethoden ohne wesentliche Nebenwirkungen

Brockmann, W.P., Institut OncoLight® - Hamburg

Teil A

Die Oncothermie in sehr gut verträglichen lokalen, lokoregionären und systemischen Therapiekombinationen

Nicht „am Leben vorbei überleben“ zu müssen, sondern Lebensqualität praktisch uneingeschränkt auch während einer erfolgreichen Krebstherapie samt nachfolgender Remission genießen zu können, ist zu einem wesentlichen und immer häufiger erreichbaren Ziel der Elektrohyperthermie bzw. Oncothermie geworden.

Über dieses Ziel hinaus bleibt jedoch ohne zusätzliche Behandlungsmaßnahmen schon die erstrebte Remission in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle pure Illusion. Ein bloßes Hinhalten der Erkrankung über ein paar Monate ohne sichtliche Verkleinerung von Tumor oder Metastasen im Zielvolumen und ohne wesentlichen Rückgang erhöhter Serumentumormarker darf dem behandelnden Arzt nicht mehr genügen. Seine Aufgabe muss die Einbindung der EHT in ein logistisch anspruchsvolles Gesamtkonzept sein, das evtl. weniger in die Hand des vorrangig systemisch arbeitenden Medizinischen Onkologen und Hämatologen oder kurz: Pharmakoonkologen gehört, als zur Therapie des gezielt einen „Ort der Not“ behandelnden Radioonkologen, dem im Sinne einer Therapiekombination auch der Begriff der Chemoradiotherapie hierfür seit Jahren nicht mehr fremd sein muss.

Dabei erlaubt die Kombination aus einstündiger lokaler oder lokoregionärer Tiefen-**Elektrohyperthermie** (= EHT) und chemotherapeutischen sowie radioonkologischen Maßnahmen, jedes dieser zusätzlichen Verfahren in teilweise deutlich verringerter Dosis anzuwenden - gleichgültig, ob allein oder gemeinsam hinzugefügt - so dass man bei eindeutig verbesserter Wirkung immer noch ohne lästige oder gar belastende Nebenwirkungen auskommen kann.

In aller Regel gehören zu einer solchen OncoLight-Therapie® je nach Primärtumorhistologie als lokal im Zielvolumen sensibilisierende Lowdose-**Chemotherapie** (= LDCT) jeweils mehrfach applizierte, geringe Mengen Mitomycin (zwischen 3 und 5 mg pro qm KOF als Bolus i.v.), Carboplatin (zwischen 30 und 50 mg pro qm KOF in 5%-iger Glucoselösung als i.v.-Infusion über ca. 30 Min.) oder z.B. Gemcitabine (bis zu 500 mg pro qm KOF in 250 ml NaCl-Lösung als 1-Std. i.v.-Infusion unter 8 mg Prednisolonschutz der Lunge gegen Pneumonitiden mit Fibrosen). Bei Mammakarzinom-Patientinnen können zur EHT u.a. auch über mehrere Wochen hinweg 50 mg Cyclophosphamid oder 50 mg Ixoten pro die per Os hinzugefügt werden.

Die **Strahlentherapie** mit Linearbeschleunigern kommt bei nicht systemischen Problemen ebenfalls als zusätzliche simultane Behandlungsoption regelmäßig zum Einsatz. Als radioonkologische Besonderheit wird sie als akzeleriert-hyperfraktionierte Maßnahme ausgeführt, deren zweimal täglich verabreichte geringe Einzeldosen zwischen 1,1 und 1,5 Gy einerseits das Risiko von Spätnebenwirkungen senken, während die (im Vgl. mit Norm-Fractionen von 1,8 bis 2,0 Gy) erhöhte

Tagesdosis von 2,2 bis 3,0 Gy tumorbiologisch aufgrund der Gesamtbehandlungszeit-Verkürzung eine angestrebte Wirkungsverstärkung zur Folge hat. Dies wird immer dann besonders relevant, wenn anamnestisch schon Dosis-limitierende, hoch dosierte Vorbestrahlungen im Zielvolumen erfolgt sind, oder wenn es sich um Bestrahlungen ganzer Organe handelt wie Lunge(nhälften), Leber und/ oder Gehirn und Rückenmark.

Im Falle größerer Lungenvolumina innerhalb des Bestrahlungsvolumens - z.B. auch bei Mediastinalbestrahlungen - sind Mitomycin und Gemzar wegen des dann potenzierten Risikos von Strahlenpneumonitiden mit konsekutiven Lungenfibrosen streng kontraindiziert. Auch bei Mediastinalbestrahlungen sollte man wegen der Streustrahlung im Lungengewebe diese beiden Medikamente evtl. gegen Carboplatin einwechseln.

Ansonsten ist auf Allergien (aus eigener Erfahrung heraus bei Carboplatin ebenso wie bei Mitomycin) zu achten und auf das Differenzialblutbild und dabei insbesondere auf die Anzahl der Lymphozyten, um Defizite in der zellulären Immunabwehr zeitig zu erfassen und gegensteuern zu können - insbesondere, wenn noch systemische Immuntherapien, z.B. Impfungen mit Dendritischen Zellen oder Ähnliches, in Frage kämen.

Möchte man unbedingt höhere Temperaturen als 39 Grad Celsius im Zielvolumen der Elektrohyperthermie erreichen, so bietet sich alle 1-2 Wochen eine zeitlich direkt vorgeschaltete moderate **Ganzkörperhyperthermie** (= GHT) bis maximal 39 Grad Celsius an, auf die dann die EHT ohne Zeitverzug „aufgepfropft“ wird, um kumulativ Temperaturen von mehr als 40 Grad im Zielvolumen zu erzeugen. Diese Hyperthermiekombination zwischen zwei Bestrahlung applikationen und eine zusätzliche Mitomycin-Gabe am Anfang der GKH verstärken insgesamt die Wirkung an Tumorzellen nochmals deutlich, jedoch ohne zusätzliche, die Befindlichkeit einschränkende Nebenwirkungen z.B. „Verkochungen von Normalgeweben.

Liegen oberflächliche Tumorformen vor oder gar exulzierende Manifestationen, z.B. bei Hautmetastasierungen in Form eines cancer en curasse eines Mammakarzinoms, bietet es sich an, etwaige Infrarotleuchten mit Wasserfilterung des GKH-Gerätes zur **Oberflächenhyperthermie** (= OHT) in die Therapie zu integrieren; dies sollte einerseits im Rahmen der GKH aber auch zusätzlich geschehen und insgesamt 1- bis 2-mal wöchentlich durchgeführt werden. Da das Infrarotlicht bis in ca. 2-3 cm Gewebetiefe wirksam ist, können auf diese Weise auch kleine subkutane Metastasenknotten oder Narbenrezidive (mit)behandelt werden.

Auch wenn die Strahlentherapie in solch ein Gesamtkonzept integriert ist, bleibt diese Kombinationsbehandlung - korrekt ausgeführt - auch subjektiv ohne lästige Nebenwirkungen und damit bestens verträglich.

Da alle o.g. Verfahren nur den „Ort der Not“ kurieren können, ist man im Falle immer häufiger und länger auftretender, so erzielter Organ-Remissionen gezwungen, auch systemisch eine weitere Tumorausbreitung zu verzögern oder am besten ganz zu verhindern - ganz bewusst ohne Schwächung der zellulären Immunabwehr, am besten unter Ausnutzung einer optimalen oder zuvor optimierten Abwehr.

Hierfür bieten sich als sinnvolle Alternative zu Polychemotherapien und während der letzten drei bis fünf Jahre zunehmend aktuell Formen der Immuntherapie an, z.B. regelmäßig verabreichte GKH-Applikationen zur Vermehrung NK-Zellen, Dendritische Zell-Therapien aus autologen geprimeten oder ungeprimeten Monozyten und ggf. unter besonderer Beachtung der Indikationsstellung auch Komplementärtherapien mit Mistelpräparaten, Thymusextrakten, Enzymtherapien, BK-RiV etc..

Teil B

Therapieergebnisse in Wort und Bild

Die exzellenten klinischen Behandlungsergebnisse spiegeln sich in den nachfolgenden CT-MRT- und Dokumentationen wider, bei einigen Patienten von konformen Verläufen gleichzeitig erhobener Serum-Tumormarkertiter voll bestätigt.

Auf die Güte der Resultate dürfte die Art der Primärhistologie keinen wesentlichen Einfluss haben. Die Verschiedenheit der 10 Primärhistologien bei den im Nachfolgenden vorgestellten 14 Malignompatienten unterstützen diese Annahme.

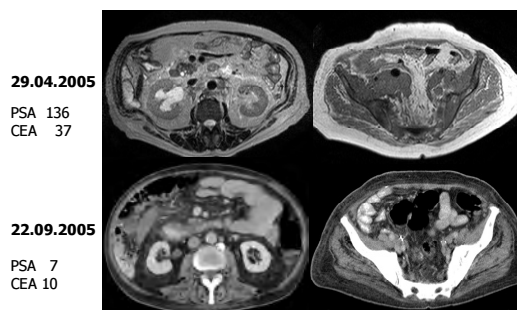
Prostata- u. Colon-CA
Mammakarzinom
Glioblastoma multiforme IV WHO
Malignes Histiozytom (Weichteilsarkom, neoadjuvant)
Harnblasen-Ca
Bronchial-Ca (kleinzelliges CA)
Ovarial-Ca
Pankreas-Ca (Adeno-CA)
Gallenwegs-Ca
Lymphangioepitheliales Sarkom

Fall 1 Primärhistologie: Prostatakarzinom

75-jähriger Pat., mit multiplen ossären Metastasen nach knapp einem Jahr freiem Intervall eines fast gleichzeitig aufgetretenen Colon- u. Prostatakarzinoms bei Z.n. Prostatektomie u. Radiatio sowie adjuvanter Colon-Ca-Chemotherapie; ein Jahr lang EHT-Therapie des Skeletts plus insgesamt 135 ml Polypeptid BK-RiV, nach Absetzen des BK-RiV wegen akuter NW infolge simultaner Mistelextraktapplikation fulminanter Tu.-Progress in Leber und parailiakalen Lymphknoten mit Harnstau re.. Daraufhin Wiederaufnahme der EHT (Leber und Becken, großer Applikator, bis 150 Watt Energieaufnahme) plus 5 systemische Dendritische Zell-Immuntherapie-Impfungen → Vollremission im MRT nach 2 Mo. mit weitreichender Remission der Tumormarker (**PSA 136 → 7** und **CEA 37 → 10**), aber Exitus nach 5 Monaten wegen perakuter Lungenembolie, klinisch tumorfrei.

M.R., ♂, 75J. Prostata-Ca + Colon-Ca

130ml BK-RiV + EHT - danach Dendritische Zellen

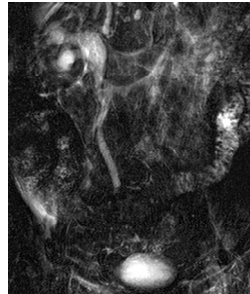


Im April 2005 im Transversalschnitt (MRT, Bild o.li.) Harnstau re., im CT-Bild u.li. nicht mehr erkennbar; Ursache im April (MRT, Bild o.re.) große parailiakale Lymphknotenmetastasenpakete re. (u. li.), Ende Sept. 2005 auf der Aufnahme u.re. nicht mehr eindeutig nachweisbar.

M.R., ♂, 75J. Prostata-Ca + Colon-Ca

130ml BK-RiV + EHT - danach Dendritische Zellen

MR-Pyelographie
29.04.2005



koronare CT-Rekonstruktion
22.09.2005



In der rekonstruierten MR-Pyelographie (li. Bild), erkennt man das gestaute NBKS und den erweiterten re. Ureter, in der 2-dimensionalen CT-Rekonstruktion ist auch das re. NBKS wieder normal weit abgebildet.

Fall 2 Primärhistologie: Mammakarzinom

1958 geborene Patientin mit Mammakarzinom rechts ohne Standard-Primärtherapie; Tumor seit mind. vier Jahren unter Ablehnung jeder Standardprimärtherapie als langsam progredient von der Pat. selbst getastet. Nach Exulzeration mehrmals auswärtige Galvanotherapie, abgebrochen nach hiesiger Diagnose einer diffusen Lebermetastasierung und Wechsel auf Kombinationstherapie im Bereich von Brust und Achselhöhle rechts sowie unter Einschluss auch der gesamten Leber und einer in den thorakalen Spinalkanal einbrechenden Wirbelkörpermetastase mit Querschnittslähmungsrisiko.

Hyperfraktioniert-akzelerierte Chemoradiotherapie von Mamma und Axilla bis 50,4 Gy GD, ED 1,2 Gy, 2mal täglich sowie beider Leberlappen bis 19,8 Gy GD, ED 1,2 Gy, 2mal /die.

Parallel mehrfach 5-7 mg Mitomycin als i.v.-Bolus und 50mg -Carboplatin-Kurzinfusionen.

Keine GKH, Keine OFH. Die synchronen EHT-Applikationen fanden 3mal wöchentlich vor Strahlentherapiebeginn statt, während der Therapie 4mal und nach Therapieende in unregelmäßigen Intervallen 3mal.

M.S. *04/58 Ma-Ca re > 10 cm

07.07.2009

30.11.2009

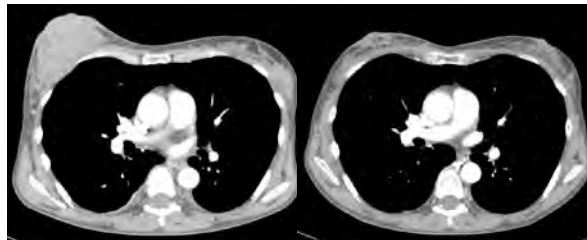
Str.Th.
2x /die
Mito
OFH
GKH
EHT



Die beiden Fotos zeigen die Abheilung des exulzerierten Primärtumors innerhalb von 3½ Monaten unter o.g. Therapie ohne Auftreten eines späteren Lokalrezidivs bis zum Tod der Patientin 15 Monate nach Therapiebeginn im Leberversagen nach diffus rezidivierender hepatischer Metastasierung bei multilokulärer aber dank Bisphosphonat und mehrfacher konventioneller bis hypofraktionierter lokaler Strahlentherapie klinisch bedeutungsloser ossärer Metastasierung.

M.S. *04/58 Ma-Ca Primärtumor

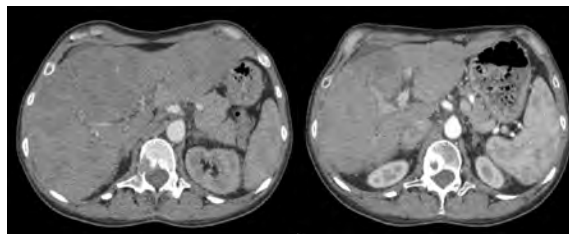
14.08.2009 03.12.2009
 08/09 CA 15-3 489 U/ml 01/10 CA 15-3 14 U/ml



Das linke CT-Schnittbild zeigt den großen Mammatumor vor Therapiebeginn, das rechte das Behandlungsergebnis nach 3½ Monaten. Da die Lebertherapie genauso erfolgreich war (nachfolgende Abbildungen), ist es nachvollziehbar dass sich damit im gleichen Zeitraum auch der entsprechend erhöhte Tumormarker CA 15-3 von 489 U/ml auf 14 U/ml bis in den Normbereich verringern ließ.

M.S. *04/58: Ma-Ca Leberfilialisierung u. osteolytische Metastase mit Weichteilkomponente intraspinal

14.08.2009 03.12.2009



Akzel. hyperfrakt. Str. Th. von Leber + WS; LDCT; GKH; ÉHT

Das linke CT-Schnittbild der Leber in der arteriellen Kontrastmittelphase zeigt eine diffuse Vergrößerung der Leber in beiden Lappen und eine scheckig hypodens irreguläre Grundzeichnung als Metastasenleberkorrelat.

Gleichzeitig ist der abgebildete Wirbelkörper in der rechten Hälfte dorsal lytisch verändert, wobei die metastatische Läsion schon das Brustmark bedrängt.

Auf dem rechten Bild ist die Leber wieder deutlich kleiner und homogener dargestellt, und die übrigen Abdominalorgane wie Milz und beide Nieren konnten sich wieder kranialwärts zurücklokalisieren. Die Osteolyse zeigt sich ringförmig sklerosiert. Das Querschnittsrisiko war (und blieb) gebannt.

Fall 3 Primärhistologie: Mammakarzinom

61-jährige Patientin mit ausgedehnter exulzerierender beidseitig thorakaler Hautmetastasierung eines linksseitigen Mammakarzinoms (Z.n. Ablatio und Nachbestrahlung plus adjuvanter Chemotherapie 2 Jahre zuvor). Täglich hochgradiger Flüssigkeitsverlust durch die offenen Wunden. Seitens der Pat. Ablehnung chemotherapeutischer Maßnahmen.

R.A. *01/48
Ma-Ca Cancer en curasse seit zwei
Jahren

OFH, GKH, EHT, LDCT, Radiatio hyperfrakt. akzel. + DC

02.06.2009

03.12.2009



Zweizeitiges Vorgehen betreffs linker und rechter Thoraxseite: erst hyperfraktioniert-akzelerierte Elektronenbestrahlung der linken Thoraxwand, danach der rechten, jeweils bis 45 Gy GD, 1,5 Gy ED, 2mal pro die. Gleichzeitig LDCT mit Mitomycin, und Carboplatin, EHT, GKH und OFH.



Am 20.12.'09 fiel nur noch eine kleine Verschorfung li.-thorakal auf, die wenige Tage nach der Aufnahme abfiel.

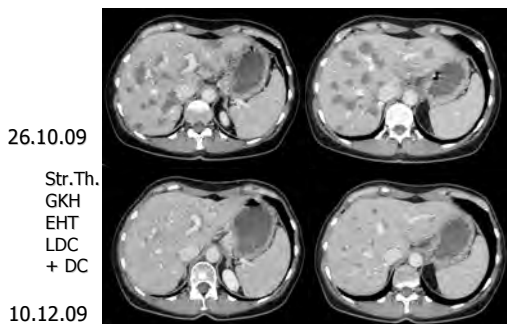
Unter der Radiatio der rechten Seite Diagnose von multiplen Lebermetastasen → Radiatio auch der gesamten Leber unter Nutzung der o.g. Chemotherapie mit Erlangung einer Vollremission intrahepatisch und Remission des Ca 15-3 unter postradiotherapeutisch begonnener DC-Immuntherapie. Zur Stabilisierung der hepatischen Remission mäßig verträgliche auswärtige Chemoembolisation. Danach aus Kostengründen keine Therapiefortsetzung, sondern Wechsel auf internistisch-onkologisch applizierte Polychemotherapie. Unter der Therapie unbeeinflussbarer rezidivierter Tumorprogress in Leber und Thoraxwand, aber keine Wiederaufnahme der ursprünglichen Therapie mehr.

Fall 4 Primärhistologie: Mammakarzinom

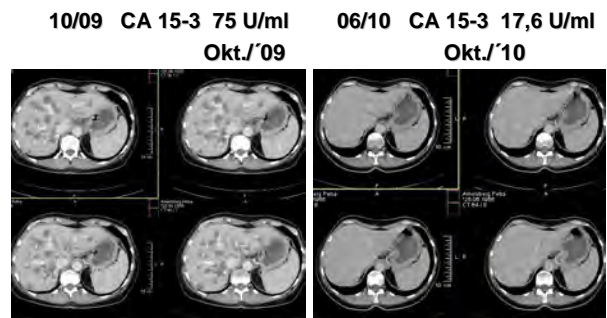
Zwei Monate nach Ablatio mammae re. wegen eines Mammakarzinoms nach Vergrößerungsplastik (Silikonkisseneinlage) im Tumorstadium T3, N1, M0 werden bei der Pat. A.P., geb. Juni 1958, multiple (> 50) Lebermetastasen zwischen 5 und 30 mm Größe diagnostiziert. Eine adjuvante FEC-Chemotherapie hatte die Patientin abgelehnt.

Diese Behandlung hätte die fast synchron zur OP klinisch apparent werdende Lebermetastasierung nicht mehr verhindern können, und mangels Liquorgängigkeit wohl auch nicht eine 14 Monate post Primäroperation diagnostizierte kleinknotige Filialisierung in Zerebrum, Zerebellum und Halsmark nach perakutem Schwindel.

A.P. *06/58 Mamma-Ca mit Leberfiliae



A.P. *06/58 Mamma-Ca mit Leberfiliae



Von den vier oberen CT-Schnittbildern zeigen die oberen zwei Aufnahmen während der portalen KM-Phase die Situation vor Therapiebeginn und die unteren zwei Aufnahmen sechs Wochen später schon eine eindeutige Teilremission, wobei letztere zu diesem Zeitpunkt die Herde deutlich kleiner, aber noch nicht verschwunden dokumentieren.

Von den unteren 8 Aufnahmen (portalvenöse KM-Phase) stellen die linken vier nochmals die Situation vor Behandlungsbeginn dar und die rechten vier Bilder der entsprechenden Ebenen ein Jahr später eine Vollremission.

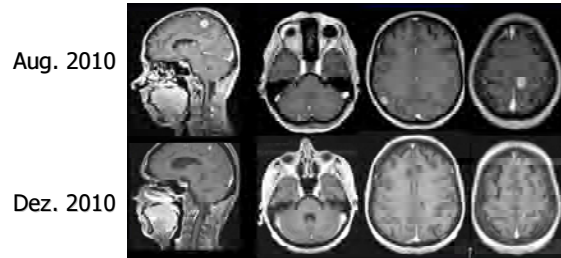
Während dieser Zeit normalisierten sich auch die Tumormarkertiter: das Ca 15-3 lag zur Zeit der Primär-OP bei 75U/ml, vor Beginn der Lebertherapie bei 120 U/ml und nach Erhalt der ersten Vollremission vor klinischer Apparenz von Hirnmetastasen bei < 18 U/ml (s. unten)

Behandelt wurde die Patientin nach Diagnose der Lebermetastasen (Okt. 2009) über drei Wochen mit einstündiger EHT beider Leberlappen (3-4mal wöchentlich bis 150 Watt, großer Applikator) und einer simultanen Lowdose-Endoxantherapie (50 mg pro die), bis zum Start einer synchronen, hyperfraktioniert akzelerierten Chemoradiotherapie der gesamten Leber (Enddosis 22 Gy, Einzeldosis 1,2 Gy, 2mal täglich mit mind. 6 Std.-Intervall). Parallel wurden mit wenigen Tagen Intervall mehrmals Mitomycin-i.v.-Bolusinjektionen á 5 mg und Carboplatin-Kurzinfusionen á 50mg unter Ondansetron-Übelkeitsprophylaxe verabreicht.

Nach Erreichen dieser Remission, die sich noch bis zur Vollremission auf den Aufnahmen unten, 1 Jahr nach Therapiebeginn, steigern ließ, wurde probatorisch zum Erhalt bzw. zur Verlängerung des Ergebnisses eine auswärtige Chemoembolisation der Leber mit Epirubicin durchgeführt, die klinisch mit anschließend 5 Mo lang stark erhöhten Transaminasen sehr schlecht vertragen wurde.

Als Versuch, die Lebervollremission zu erhalten, wurden mehrmals in zeitlich enger Kombination mit EHT-Anwendungen eigene, klinisch sehr gut tolerierte intraarterielle und portalvenöse LDCT-Chemoperfusionen der Leber mit Carboplatin via Leber- und Milzarterie zur Remissionserhaltung durchgeführt, worunter sich sogar langsam die Transaminasen wieder normalisierten.

A.P. Ma. CA *06/58 Mamma-Ca mit
Halsmark- u. Hirnfiliae
hyperfrakt. Str.Th., EHT, LDCT i.a. u. i.v.; Dendriten



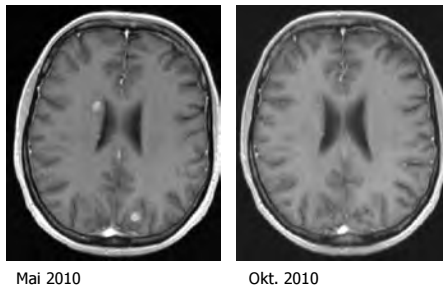
Nach Diagnose von ca. 8 Hirnmetastasen im Okt. 2010 erfolgte umgehend eine Bestrahlung von Ganzhirn und Halsmark bis 39 Gy mit 3,0 Gy ED plus EHT und LDCT sowie anschließend eine DC-Therapie mit 3 Impfungen. Darunter sind innerhalb von 2 Monaten die Kleinhirn metastasen vollständig verschwunden, die Großhirnmetastasen und die Filia im Halsmark zumindest deutlich an Größe rückläufig.

Vor Start der Hirnbehandlung stieg das Ca-15-3 auf > 20 U/ml, verharrte aber Ende Dez. 2010 nach dem Eintreten der Remission auch hier wieder bei ca. 17 U/ml. Eine Remissionserhaltung in Groß- und Kleinhirn wurde ebenfalls eigenständig per selektiver intraarterieller Chemoperfusion und EHT angestrebt.

Fall 5 Primärhistologie: Kardiakarzinom

46 jährige Patientin mit Z.n. R1-reseziertem Kardiakarzinom mit gleichzeitig diagnostizierten multiplen Hirn- und Leberfiliae

K.M. *04/64 **R1-resez. Kardia-Ca**
mit Leber- u. Hirnfiliae, Th. 03-
04/10:
hyperfrakt.-akzel. Radiatio: Hirn, Leber u. Anastomose
LDCT (Mito, Carbo), EHT iv. u. i.a., Dendritische Zellen



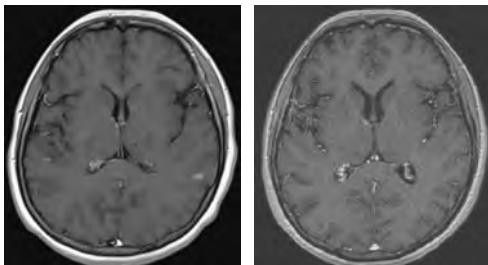
Nach gleichzeitiger Therapiekombination aus lokaler/ lokoregionärer EHT, hyperfrakt. akzel. Radiotherapie von Hirn (2x 1,5 Gy ED täglich bis 36 Gy) und Leber (2x 1,2 Gy ED/ die bis 19,2 Gy GD) sowie LDCT mit Mitomycin und Carboplatin Entwicklung einer Vollremission, die intrahepatisch 5 Monate andauerte und intrazerebral seit 8 Monaten anhält. So ist die li.-okzipitale Metastase zur Zeit genau so wenig nachweisbar wie die Metastase neben dem vorderen Drittel des rechten Seitenhornes

Nachdem aktuell im auswärtigen CT eine weitere Lebermetastase und nochmals kleine zahlenmäßig vermehrte Lymphknoten paraaortal erkennbar wurden, wird derzeit überlegt, wie man dieses intraabdominelle Rezidiv doch noch einmal beseitigen kann, zumal der ehemals stark erhöhte Tumormarkertiter des Ca 19-9 seit erster Remission nur geringfügig - innerhalb des Normalbereichs - angestiegen ist.

Fall 6 Primärhistologie: Mammakarzinom

Die 40 jährige Patientin mit Hirnmetastasen so wie ossären und Lymphknotenfiliae eines Mammakarzinoms im Bereich des Mageneingangs lehnte Chemotherapieoptionen für sich ab und suchte stattdessen nach einer symptomarmen „Ausweich-“Therapie.

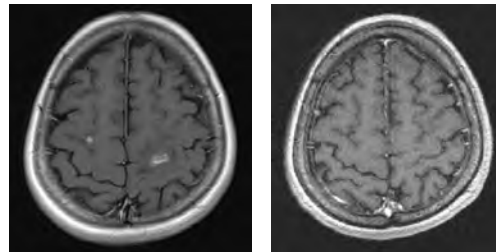
A.S. *01/70
zerebral metast. Ma.-Ca
 2x 1,5 Gy (13 Tage); tgl. EHT; LD-Mito; DC



Aug. 2009

Sept. 2010

A.S. *01/70
zerebral metast. Ma.-Ca
 2x 1,5 Gy (13 Tage); tgl. EHT; LD-Mito; DC



Aug. 2009

Sept. 2010

Die li.-seitigen MRT-Aufnahmen nach i.v. KM-Gabe im Aug. 2009 beinhalten okzipitoparietal links sowie bds. hochparietal bzw. hoch parietookzipital insgesamt drei kontrastierende metastatische Rundherde, die elf Monate später im Sept. 2010 auf den zugehörigen re.-seitigen Aufnahmen nicht mehr nachweisbar sind.

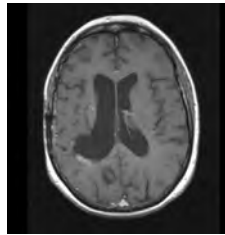
Auch im Januar 2011 ist die Patientin zerebral und hepatisch unauffällig. Zwischenzeitlich aufgetretene subkutane und re.-axilläre Metastasen konnten per weiterer Kombinations therapie ohne Nebenwirkungen und ohne Einschränkung der Lebensqualität wieder fast vollständig zurückgedrängt werden. Seit Aug. 2010 regelmäßig durchgeführte systemische Immuntherapie mit dendritischen Zellen.

Fall 7 Primärhistologie: Glioblastoma multiforme Grad IV WHO

Im Oktober 2006 (38-jährige Patientin) Primärdiagnose eines Glioblastoma multiforme mit nachfolgender Resektion und anschließen der Standard-Chemoradiotherapie mit Temodal. Im April 2007 1. Rezidivtumor-OP und nachfolgend schlechte Verträglichkeit des Temodal. Im Juli 2007 Beginn einer kombinierten DC-Therapie und regelmäßiger EHT-Anwendungen bis Dez. 2010. Darunter 3 kleine Tumorrezidive mit minimaler Symptomatik, aber sofortiger MRT-Diagnostik und umgehen der Resektion. Mehrfache Abwandlung des Den drittenpriming, auch unter Nutzung autologen Tumormaterials; Erhoffte Wirkungsverstärkung der Dendriten u.a. durch Impfungen mit onkolytischen Viren. Aufgrund einer Post-OP-Komplikation nach der 4. Lokalrezidivresektion li.-seitige Halbseitenparese.

K.K. *01/68 5x rezidiv. Glioblastom seit 2006
 EHT + Dendr. Z. seit Juni 2007 (nach 1. Rez.-OP)

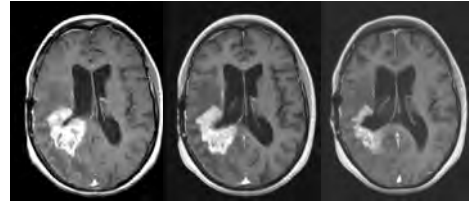
11.03.10 5 Mo. nach dem 4. Lokalrezidiv



16

K.K. *01/61 5x rezidiv. Glioblastom seit 10/06
 EHT + DC seit Juni 2007 nach 1. Rez.-OP 04/07

seit 05/10: EHT; LDCT + NDV i.v. und i.a.; DC
 05.05.2010 29.06.2010 03.09.2010



Die vier MRT-Aufnahmen der gleichen Schnittebene nach i.v. KM-Gabe zeigen einerseits, dass (diesmal ohne Begleitsymptomatik) innerhalb von nur 7 Wochen zwischen 11.03. und 05.05.2010 ein fast vier cm großes Tumorrezidiv im ursprünglichen Tumorbett entstehen kann, und dass dieses anschließend unter DC-Therapiefortsetzung, regelmäßigen EHT-Applikationen (3x wöchentlich) und gleichzeitigen intravenösen sowie superselektiven intraarteriellen Mitomycin gaben (3,0 bis 6,5 mg) in die Aa. cerebri media und posterior der Rezidivtumor über vier Monate – bei uneingeschränkter Lebensqualität unter Berücksichtigung der Halbseitenparese – wieder etwas geschrumpft ist.

Erst ein weiterer Tumorprogress im November 2010, 4½ Jahre nach der Primärdiagnose war nicht mehr zu stoppen und führte Ende 2010 ad exitum.

Fall 8 Primärhistologie: Glioblastoma multiforme Grad IV WHO

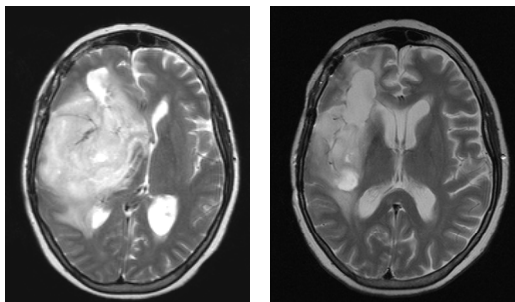
Im Juli 2006 bei hochschwangerer 34-jähriger Patientin Diagnose eines inoperablen Primärtumors; → Entbindung per Kaiserschnitt in der 32. Schwangerschaftswoche und stationäre Entlassung, da unter Berücksichtigung des riesigen Tumors und des Wochenbettes klinischerseits kein Sinn in einer Standard chemoradiotherapie mehr gesehen wurde. Daraufhin umgehender Start einer DC-Therapie, kombiniert mit EHT, 3mal wöchentlich.

L.M. 34 J. Glioblastoma multiforme

EHT, NDV, DC verst. März '07

Juli 2006

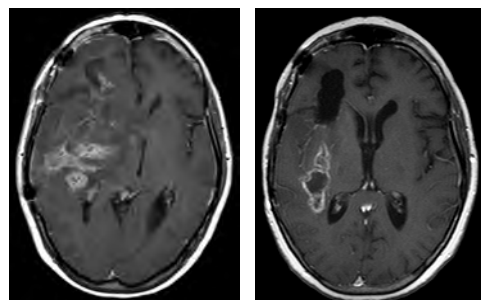
Nov. 2006



L.M. 34 J. Glioblastoma multiforme

Juli 2006

Nov. 2006



Gezeigt wird jeweils die gleiche Schichtebene, dabei auf den beiden li.-seitigen MRT-Aufnahmen der Zustand vor Therapie und auf den beiden re.-seitigen der Zustand nach vier Monaten erfolgreicher Therapie: die beiden oberen Aufnahmen, T2-gewichtet mit wasserhaltig signalintensiven hellen Ödemzonen weisen im Verlauf auf die deutliche therapeutisch bedingte Verringerung des perifokalen Ödems hin, die beiden unteren kennzeichnen T1-gewichtet die Verringerung der

Tumorgröße selbst, wobei der Resttumor nur noch durch einen länglichen schmalen Kontrastmittelsaum markiert ist, der zentral eine flüssigkeitsäquivalente zystoide Signalfreiheit aufweist.

Auffällig ist auf beiden re.-seitigen Aufnahmen zur Darstellung der Behandlungsergebnisse das Verschwinden der Mittellinienausbiegung nach links und die konsekutive Wiederentfaltung der re.-seitigen Ventrikelanteile als weiteres Remissionszeichen.

Klinisch beendet war die Remission nach 7 Monaten im Feb. 2008. Die Patientin verstarb im März 2008 infolge des Tumorprogresss.

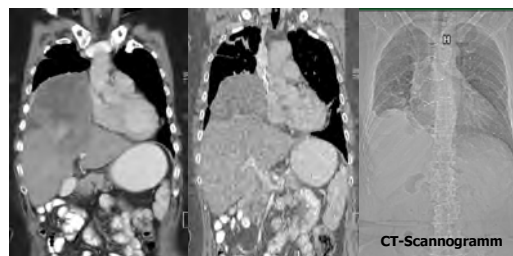
Fall 9 Primärhistologie: niedrig differenziertes Stromasarkom des rechten Ovars

68-jährige Patientin mit einer solitären inoperablen Metastase eines ehemaligen Stromasarkoms des re. Ovars, welche vom re. Leberlappen aus das Zwerchfell perforiert hatte, den rechten Unterlappen hochgradig infiltrierte und mind. 1/3 des re. Thoraxlumens einnahm.

Bei schlechten Blutgasparametern und hochgradiger Ruhedyspnoe wurden chemotherapeutische Optionen von Seiten der behandelnden internistischen Onkologen abgelehnt.

F.E. *09/39 Leiomyosarkom-Metastase

13.05.08 02.07.08 25.02.09



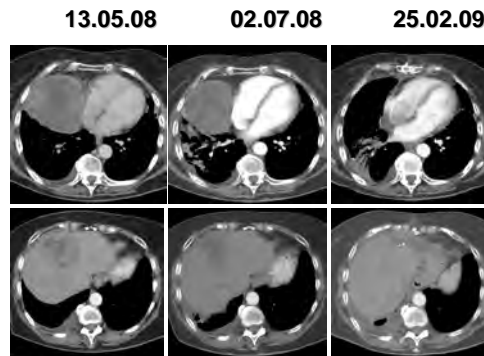
vor Therapie Str.Th. 2x /die, LDCT, EHT post R0-Resektion

Nach Beginn einer neoadjuvanten Kombinationstherapie mit täglicher EHT unter simultaner Chemoradiotherapie, hyperfraktioniert akzeleriert bis 48 Gy GD, 2mal 1,5 Gy täglich und synchron mehreren LDCT-Mitomycin-Gaben Erreichen einer Teilremission bis in die R0-Resektibilität hinein. So zeigt die erste der beiden zweidimensionalen koronaren CT-Rekonstruktionen, dass die Metastase intrahepatisch (mittleres Bild) weniger auffällig zur Darstellung kommt als auf dem linken prätherapeutisch angefertigten, und dass posttherapeutisch wieder ein re.-lateraler phrenikokostaler Randwinkel bis zum Zwerchfell hinab einsehbar wurde. Die rechte Aufnahme, ein ventrodorsales CT-Scannogramm als Summationsaufnahme zeigt eine wiedergewonnene vollständige Transparenz der rechten Lunge nach erfolgreicher Entfernung des Lungenunterlappens.

Zu den nachfolgenden sechs computertomographischen Aufnahmen nach KM-Gabe i.v.:

Die transversalen Schnittbilder dokumentieren in der arteriellen Phase auf den mittleren Bildern (oben intrapulmonal, unten intrahepatisch) die Verkleinerung der Metastase im Gegensatz zur prätherapeutischen Situation der li.-seitigen Aufnahmen, während die re.-seitigen Bilder postoperativ keinen Tumor mehr abbilden, sondern nur noch einen geringen Pleuraerguss.

F.E. *09/39 Leiomyosarkommetastase

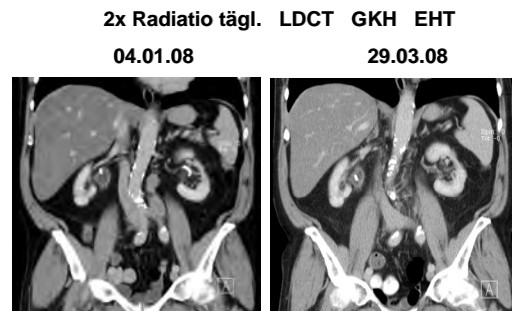


8 Monate post OP später wurde im April 2009 per CT ein kleines Lokalrezidiv diagnostiziert, das auswärtig frustran polychemotherapeutisch behandelt wurde, bis die Patientin im Juni 2009 in klinisch ähnlich schlechtem Zustand wie ein Jahr zuvor in unregelmäßigen Behandlungsintervallen wieder eine EHT-Behandlung und LDCT mit mehrmals Mitomycin (3,5 mg) aufnahm. Deren positive klinische Wirkung mit deutlichem Rückgang der Dyspnoe endete im Oktober 2009. Ende November 2009 verstarb die Patientin in der respiratorischen Insuffizienz.

Fall 10 Primärhistologie: Urothelkarzinom der Harnblase (pT3, N2, Mx; G3)

2005 Z.n. Neblasenentfernung wegen postoperativer Rektumnahtinsuffizienz mit Peritonitis und konsekutiver perkutaner Nierenfistelung bds.. Im Dez. 2008 Diagnose eines retroperitonealen Lymphknotenmetastasenrezidivs unterhalb der linken Nierenvene in loco typico.

K.S., männl. *12/39 Harnblasenkarzinom



Zwischen Jan. und März 2008 Anwendung einer hyperfraktioniert akzelerierten Chemoradiotherapie mit LDCT (mehrmals jeweils 5 mg Mitomycin als i.v. Bolusinjektion sowie 50 mg Carboplatin-Kurzinfusionen) und parallel 4mal wöchentlichen EHT-Applikationen sowie einzelnen GKH-Anwendungen.

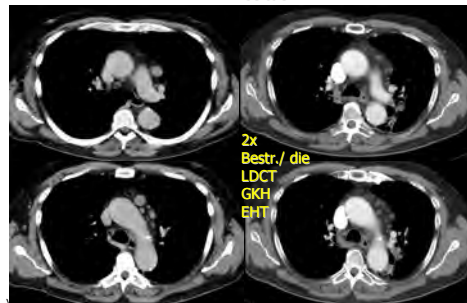
Auf dem linken, zweidimensional koronar rekonstruierten CT-Bild erkennt man links von von der Aortenbifurkation zwei untereinander gelegene, metastatisch vergrößerte Lymphknoten, die 4 Wochen nach Chemoradiotherapieende bei der Befundkontrolle in gleicher Schichtebene verschwunden sind.

Am gleichen Untersuchungstag fanden sich jedoch auch Lymphknotenmetastasen im bis dato unbehandelten Mediastinum (s. nachfolgende CT-Aufnahmen):

K.S. ♂ *12/39 Harnblasenkarzinom
LK-Metastasen mediastinal

29.05.08

15.10.08
seitdem NED



2. Therapie

2. Therapie

23

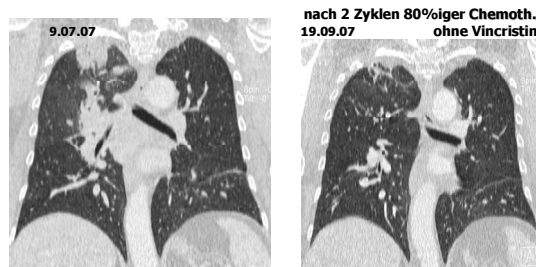
Die beiden li.-seitigen Aufnahmen zeigen auf der oberen lateral der li. A. pulmonalis eine kleine kugelige Metastase und auf der unteren weitere kleine Metastasen li.-lat. des Aortenbogens. Die beiden rechtsseitigen Bilder dokumentieren nur noch harmlose kleinste Lymphknoten im umgebenden hypodensen mediastinalen Fettgewebe.

Fall 11 Primärhistologie: Kleinzell. Bronchialkarzinom

Bei einer 69-jährigen Patientin fällt infolge anstrengungsdyspnoe angefertigter p.a.-Thoraxübersichtsaufnahme eine Verbreiterung der oberen Mediastinalhälfte auf. Bronchokopisch wird der CT-Verdacht auf ein Bronchialkarzinom mit ausgedehnten Lungenmetastasen pathohistologisch als kleinzelliges BC bestätigt. Die daraufhin begonnene Polychemotherapie wird über drei Monate hinweg von regelmäßigen EHT-Behandlungen (bis 3mal wöchentlich) begleitet.

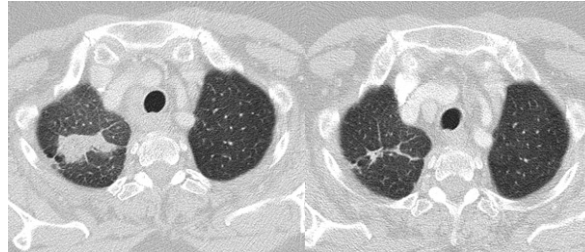
Die nachfolgenden, sich entsprechenden zwei dimensional rekonstruierten CT-Schichten belegen im Lungenmodus das Verschwinden des Primarius in der rechten Pleurakuppel nach dem dritten Chemotherapiezyklus, der wegen Nebenwirkungen wie der zweite Zyklus zuvor ohne Vincristin und unter Dosisminderung der übrigen Medikamente durchgeführt werden musste:

J.K. *01/38 kl.zell. Bronchial-Ca
3 Zykl. Chemo + EHT Juli bis August 2007



Es folgten noch eine Ergebnis-stabilisierende Kombination aus Strahlentherapie bis 50 Gy und EHT samt nomofraktionierter prophylaktischer Strahlentherapie des Hirns bis 30 Gy GD (2,0 Gy ED) und anschließend mehrere DC-Impfungen, die die klinisch symptomatische Ausbildung einer multilokulären, Schicksal-entscheidenden Hirnmetastasierung ein halbes Jahr später nicht verhindern konnten. Eine weitere Kausaltherapie fand zugunsten rein pflegerischer Maßnahmen nicht mehr statt

J.K. *01/38 kl.zell. Bronchial-Ca
3 Zykl. Chemo + EHT Juli bis August 2007



Juli 2007

Aug. 2007

Auch auf der transversalen Schichtung erkennt man im Lungenmodus prätherapeutisch die solide Raumforderung in der re. Pleurakuppel, während nach Behandlungsende nur noch dünne, narbige Streifen hiervon verblieben sind.

Auf den nachfolgenden Aufnahmen weist die zweidimensionale koronare CT-Rekonstruktion prätherapeutisch im linken Bild auf große Lymphknotenpakete innerhalb der oberen Mediastinalhälfte auf, die sich bis in die untere Halshälfte kranialwärts fortsetzen, während posttherapeutisch in der rechten, korrespondierenden Schichtaufnahme solche Weichteilvermehrungen nicht mehr nachzuweisen sind:

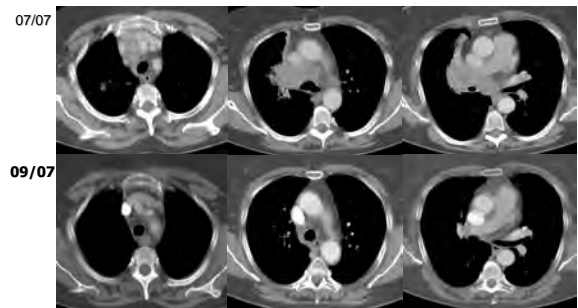
J.K. *01/38 kl.zell. Bronchial-Ca
3 Zykl. Chemo + EHT Juli bis August 2007



nach 3 Zyklen 80%iger Chemoth.
 19.09.07 ohne Vincristin



J.K. *01/38 kl.zell. Bronchial-Ca
3 Zykl. Chemo + EHT Juli bis August 2007



Ein analoger Befund ist auf den transversalen Aufnahmen erkennbar:

Auf den drei oberen Bildern erkennt man linksseitig ein Weichteilplus im linken oberen Mediastinum hinter dem Jugulum, das sich im mittleren kaudal unterhalb des Aortenbogen wieder findet und im rechten Schnittbild bis zum Lungenhilus hinunterreicht. Posttherapeutisch ist in exakt den gleichen Schnittebenen nichts mehr von den pathologischen Raumforderungen dokumentiert.

Fall 12 Primärhistologie: Ovarialkarzinom

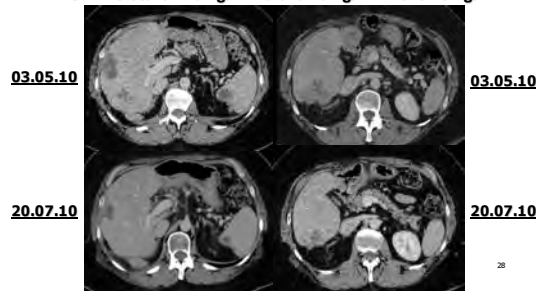
Nach multiplen Chemotherapieversuchen über ca. 5 Jahre hinweg, zuletzt frustran, unterzog sich die 50-jährige Patientin mit progredienten multiplen Leber- und Milzmetastasen einer simultan kombinierten EHT, LDCT mit Mitomycin (bei Carboplatinallergie!) und hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie der ganzen Leber sowie der Milz.

Die nachfolgenden Aufnahmen verdeutlichen auf korrespondierenden CT-Schichten in der portalen Kontrastmittelphase, dass die zwei größten Lebermetastasen und die intrasplenale Metastase am Milzhilus - hier gemeinsam abgebildet - infolge der Kombinationstherapie zwischen Mai und Juli 2010 deutlich verkleinert dokumentiert sind. Der Serum-Tumormarkertiter für das Ca-125 wies einen entsprechend sinkenden Verlauf auf:

120 ng /ml im Mai, 40 ng /ml im Juli und postoperativ nach 2-facher hepatischer Metastasektomie und Splenektomie (August) nur noch 18 ng /ml im November 2010.

G.K. *06/59 Ovarial-Ca mit Leber- u. Milzfiliae

2x Radiatio tgl. LDCT EHT → R0-OP 20.07.10
 CA 125 05/10 120 ng/ml 07/10 40 ng/ml 11/10 18 ng/ml



Im Januar 2011 zeigte sich eine diskret ansteigende Titertendenz des Ca-125 auf 24 ng /ml, und das PET-CT detektierte daraufhin drei kleine Rezidivherde im Coecumpolbereich, die sich aktuell pathohistologisch als kleine Tumorrezidive bestätigen ließen, so dass eine DC-Therapie wiederaufgenommen werden soll, zusammen mit der Kombination aus einer intermittierenden superselektiven Chemoperfusion (A. mesenterica) und EHT.

Fall 13 Primärhistologie: Pankreaskopfkarzinom

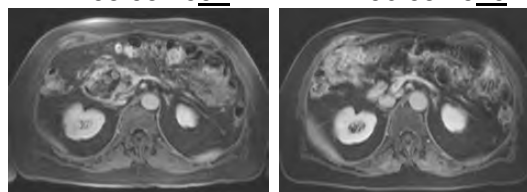
Bei Erstdiagnose 66-jähriger Patient mit chronisch rezidivierender Pankreatitis, mäßiger CEA- und Ca-19-9-Erhöpfung; konsekutiv mehrfach (negative) perkutane Feinnadelstanzbiopsien im Okt./ Nov. 2006 aus sonographisch echoarmem Pankreaskopf. Im Feb. 2007 pos. Feinnadelbiopsie bei endoskopischer Pankreaskopf-Sonographie; daraufhin umgehende Whipple-OP und vorherige EHT mit 2-maliger Mitomycin-LDCT über eine Woche. Post OP Versuch einer adjuvanten Standard-Gemzartherapie in Kombination mit EHT; Abbruch wegen Grad IV-NW mit akuter rechts-/ Linksherzinsuffizienz, Ruhedyspnoe und massiven Beinödemen: Gemzartherapie-Abbruch und nach klinischer Besserung hyperfrakt. akzelerierte Radiotherapie plus simultane LDCT (mehrfach 5 mg Mitomycin), EHT und DC-Therapie über vier 4 Jahre mit ständiger Verlängerung der Impfintervalle. Zur Zeit anhaltende Tumorfreiheit mit hervorragendem AZ.

M.H. *06/40 Pankreaskopf-Ca

EHT; GKH; LD-Mito u. Gemzar; Dendriten

08.03.2007

06.05.2010



Das linke MR-Tomogramm zeigt am 08.03. 2007 einen auf knapp 8 cm vergrößerten Pankreaskopf, der zentral in einer T2-gewichteten Sequenz einen signalintensiven, zystoiden Tumorbefund von ca. 5 cm Größe aufweist, der sich nach i.v.-Enhancing auf dem rechten Bild inhomogen kontrastiert. In der unteren/ mittleren Aufnahme der dreidimensionalen MRCP-Rekonstruktion erkennt man den vergrößerten Pankreaskopf und den bei chronischer Pankreatitis typisch schraubenförmig gewundenen Pankreasgang.

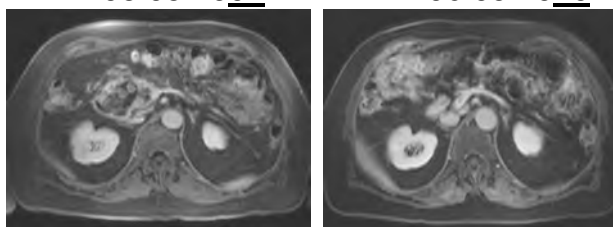
Pathohistologisch maß das mittelgradig differenzierte Adenokarzinom das Pankreaskopfes noch 5 cm im größten Durchmesser. Lymphknotenmetastasen fanden sich intraoperativ nicht.

M.H. *06/40 Pankreaskopf-Ca

EHT; GKH; LD-Mito u. Gemzar; Dendriten

08.03.2007

06.05.2010



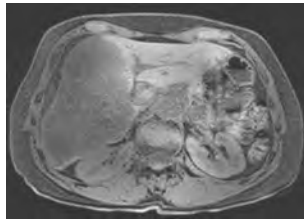
Während auf der ersten Aufnahme li.-seitig nochmals prätherapeutisch der große inhomogene karzinomatöse Pankreaskopftumor abgebildet ist, weist - jeweils nach i.v.-KM-Gabe auf absolut korrespondierenden Schnitten - zeigt die gleiche Schnittebene im Mai 2010 absolut unauffällige Verhältnisse, bzw. nur einen kleinen Jejunalschlingenanteil in der ehemaligen Pankreaskopflage.

Zur Zeit anhaltend klinisch sehr guter Allgemeinzustand ohne Tumorrezidivverdacht bei unauffälligen Tumormarkertitern.

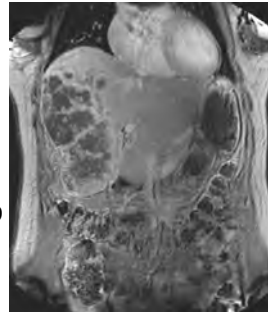
Fall 14 Primärhistologie: Gallenwegskarzinom

Inoperables Gallenwegskarzinom bei 55-jähriger Patientin, die im Nov./ Dez. 2009 eine kombinierte hyperfrakt. akzelerierte Strahlentherapie in simultaner Kombination mit mehrmals 5 mg Mitomycin und regelmäßig EHT erhielt. Eine damals bekannte, nur sehr langsam progrediente beidseitige Lungenmetastasierung wurde bislang (Jan 2011) nicht therapiert. Im Sommer 2010 bei Zunahme des Ca 19-9 nochmalige LDCT und EHT, ohne Radiotherapie. Darunter wieder Tumormarkerabfall bis Dez. 2010. Wegen Wiederanstiegs bei sehr gutem klinischen Befinden evtl. kurzfristig nochmalige LDCT-/ EHT-Kombination.

H.A. *01/54 **Gallenwegs-Ca**
Radiatio, Mito, EHT



Nov. 2009

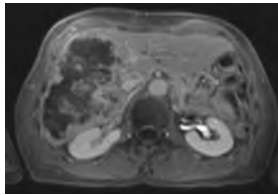


Beide MRT-Aufnahmen zeigen prätherapeutisch den fast vollständig karzinomatös umgewandelten re. Leberlappen, wobei die rechte Aufnahme in der koronaren Aufsicht nach i.v. KM-Gabe die konsekutive Hyperplasie des linken Leberlappen veranschaulicht, der den Magen nach links-lateraldrängt und rechtsseitig von den inhomogenen Tumorstrukturen des rechten Lappens abzugrenzen ist, die eine ähnliche Signalstruktur aufweisen wie das kaudal angrenzende Querkolon.

H.A. *01/54 **Gallenwegs-Ca**
Radiatio, Mito, EHT



02/2010



05/2010

Das linke CT-Bild aus Feb. 2010 zeigt eine minimal geringere Tumorausdehnung als das MR-Tomogramm von November 2009, und die rechte CT-Aufnahme auch im Mai 2010 noch keinen eindeutigen Progress.

Fall 15 Primärhistologie: Lymphoepitheliales Sarkom

Bei dem 67-jährigen Patienten kam es im Feb. 2008 zu einer kleinen nicht abheilenden ulzerösen Verschorfung an der Kopfhaut der Stirn im Bereich des Haaransatzes, die schnell größere wurde. Im März 2008 wurde bei gleichzeitig tastbar vergrößerten Lymphknoten der linken Halsseite bioptisch/pathohistologisch die Diagnose eines seltenen lymphoepithelialen Sarkoms der Kopfschwarte gestellt, ohne dass man in der Universitätsklinik Hamburg zu diesem Zeitpunkt noch therapeutische Optionen sah.



Die beiden oberen Abbildungen zeigen prätherapeutisch die schnelle Progredienz des Tumors innerhalb von 2 Monaten, während die untere Aufnahme die posttherapeutische Situation 2 weitere Monate später wiedergibt.

Behandelt wurden die Tumorregion und die Lymphknoten der linken Halsgefäßscheide hyperfrakt. akzeleriert bis 50,4 Gy ED bei 2 x 1,2 Gy ED täglich, in simultaner Kombination mit einer Chemotherapie aus Navelbine, 1x 2 mg i.v. und 2x 50 mg Cardioxane, jeweils pro Woche sowie einer parallelen EHT, 4x wöchentlich, ergänzt durch synchrone GKH- und hierin integrierte OFH-Applikationen, möglichst an Tagen der bestens vertragenen Chemotherapie.

Die bei dem Patienten zusätzlich durchgeführte DC-Therapie dürfte dazu geführt haben, dass bei ihm bis heute keine systemische Metastasierung aufgetreten ist, insbesondere keine Lungenmetastasierung.

Zusammenfassung der Kombinationsbausteine im Einzelnen:

Strahlentherapie

- GD bis ca. 50 Gy
 - ED 1,8 Gy nomofraktioniert
- GD ca. 20 bis ca. 45 Gy
 - ED 1,1 bis 1,5 Gy hyperfraktioniert akzeleriert
 2x pro die mit (6-)7 Std. Intervall
- ED 2,5 bis 4 Gy hypofraktioniert, nicht unbedingt täglich, sondern mit 2-4 Tagen oder einer Woche Abstand hochpalliativ

Lowdose Chemotherapie

- Mitomycin C 3-5 mg / qm KOF
- Carboplatin 30-50 mg / qm KOF
- Gemzar 300-500 mg / qm KOF
- Endoxan oder 50 mg tgl. (1 Tbl. abends)
- Ixoten 50 mg tgl. (1 Tbl. abends)
- 5-FU 200-300 mg / qm KOF
 +/- Ca-Folinat 100-200 mg / qm KOF
- Vindesine + 2 mg Absolutdosis
- Cardioxane 50 mg Absolutdosis

Ganzkörperhyperthermie (GKH)

- Dauer bis zu 3 Std.,
davon mind. 1 Std. mit Kern-Temp.
> 38 Grad Celsius
- anschließend 1 Std. EHT

Oberflächenhyperthermie (OFH) immer in Kombination:

- Dauer 1 Std.
- evtl. als Teil einer
Ganzkörperhyperthermie (GKH),
falls Infrarot-GKH,
- anschließend EHT

Gesamtorgan-Str.-Therapie

- Hirn 2 x 1,5 Gy / die → 39,0 Gy
- Rückenmark dito bis 45 Gy (Feldlänge!!)
- Leber 2 x 1,2 Gy / die → 19,2 Gy
- Lunge 2 x 1,1 Gy / die → 19,8 Gy
ggf. bd. Lungenhälften sequentiell
- *Lymphknotenregionen und Skelettsystem
nicht bei diffusem Befall*

Schlussfolgerungen

- Bisher hat sich den vorgenannten Therapiekombinationen aus dem sog. „OncoLight®-Konzept“, noch keine Histologie erfolgreich widersetzen können.
- Es erscheint sinnvoll, dieses Konzept für Therapien ganzer Organe (Lunge u./o Leber u.o. Hirn) anzuwenden (Lunge möglichst zweizeitig bzw. erst eine Lungenhälfte).
- Inoperable Tumore können hiermit neoadjuvant R0-resektabel werden.

Cave:

- Mitomycin-Applikation strengstens i.v. und nie kombiniert mit einer Lungenbestrahlung wegen Pneumonitis- mit Lungenfibrose-Risiko!!
- Antibiotika-ähnliche Allergien möglich
hämolytisch-urämisches Syndrom möglich
- Gemzarwirkung deutlich verspätet durch
Verstoffwechslung zum wirksamen Medikament
- Gemzar-Pneumonitiden ebenfalls möglich
- Carboplatin-bedingter Nadir für Thrombos u. Leukos mit
ca. 3-wöchigem Intervall

Cave:

- Akkumulierung der Knochenmarkstoxizität bei Lowdose-Polychemotherapie (LD-PCT)
- Endoxanblase!! Zystitisrisiko mit
Schrumpfung bei Dauertherapie
- Anamnestisch keine systemischen
Lungenvorerkrankungen
- anamnestisch keine Hepatitis B oder C

- Volldosis-Chemotherapien können mit dem OncoLight®-Konzept dank erfolgreicher Therapie am „Ort der Not“ vermieden oder hinausgezögert werden (evtl. unter Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit).
- Die Lebensqualität der betroffenen Patient(inn)en bleibt bis zum Polychemotherapiebeginn praktisch ungeschmälert.

Danksagung

maßgeblich beteiligt an den bisherigen Resultaten

Prof. Dr. Renner, Radiologe u. Radioonkologe, Luzern

Praxisgemeinschaft für Zelltherapie, Duderstadt
Dr. Neßelhut et al., Dres. Stücker/ Bihari (Köln)

Priv. Doz. Dr. Fehlauer (Radioonkologe)
Strahlencentrum Hamburg-Nord

Dr. Th. Graf von Rothenburg
Radiologie(diagnostik) Hoheluft, Hamburg

CA Prof. Dr. Birth, Chirurgie Hansekl. Stralsund
CA Dr. Schweim, Radiologie Hansekl. Stralsund

43

Oncothermia landscape I.

Oncothermia on our basis - Introduction of the Arcadia-Praxisklinik, Kassel





Die Arcadia-Praxisklinik in Kassel, wurde im Sommer 2006 von den beide Ärzten Dr. Christian Büttner und Dr. Henning Saupe gegründet. Hier werden in erster Linie der an Krebs Erkrankte mit komplementär-onkologischen Methoden behandelt. Im Zentrum des multimodalen Behandlungskonzeptes steht, neben Ernährungsmedizin, Orthomolekularer Medizin, immunologischen und psychoonkologischen Methoden, die Hyperthermie.

Seit der Gründung wird in der Arcadia-Praxisklinik mit moderater Ganzkörperhyperthermie und lokoregionaler Tiefenhyperthermie gearbeitet, wobei seit Beginn das Hyperthermiegeräte Heckel HT-2000 und das Oncotherm EHY-2000 zur Anwendung kamen. Behandelt werden hauptsächlich Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, sowohl parallel zu laufenden Chemo- und Radiotherapien als auch in Situationen, in denen keine etablierten Standardtherapien mehr zur Verfügung stehen oder vom Patienten abgelehnt werden.

Seit Sommer 2010 steht ein weiteres Therapiegerät zur Verfügung, das Oncotherm EHY-3010, durch das eine multilokale, gleichzeitige Behandlung von Tumorformationen an bis zu 60 cm auseinanderliegenden Körperregionen möglich ist. Ein weiterer Vorteil dieses neuen Therapiegerätes ist auch die bessere Anschließbarkeit der Tuchelektroden an die Körperoberfläche, was sich v.a. in Bereichen wie dem Übergang Kopf-Hals und in der Leistenregion auszeichnet.

Eine Besonderheit der Praxisklinik ist die relativ große Anzahl an skandinavischen Patienten, die hier in Ihrer Muttersprache begleitet und betreut werden und in einer der Praxisklinik angegliederten Ferienwohnung übernachten. Dr. Saupe arbeitete über 10 Jahre in Stockholm, bevor er wieder in seine alte Heimat zurückkehrte. Für die skandinavischen Länder besteht eine generelle Unterversorgung mit Hyperthermie und komplementär-onkologischen Behandlungsmethoden, weswegen immer mehr Patienten den Weg nach Deutschland auf sich nehmen, um mit u.a. Hyperthermie behandelt zu werden.

Die durchschnittliche Behandlungszeit für eine intensive Behandlungsserie mit den angewandten Behandlungsmethoden inkl. Hyperthermie für Patienten aus dem Ausland beträgt in der Regel 2 Wochen, und wird nach ein bis mehreren Monaten wiederholt. So lassen sich viele chronische Formen von Krebserkrankungen in vielen Fällen über längere Zeit stabil halten.

Seit Sommer 2010 werden neue Anwender der Oncothermiemethode von den Mitarbeitern der Arcadia-Praxisklinik in die klinische Arbeit mit den Geräten eingewiesen und bei Fragen, die im klinischen Alltag auftauchen, betreut.

In Zusammenarbeit mit dem Forschungsteam um Prof. Andras Szasz werden hier auch wissenschaftliche Studien durchgeführt.

In letzter Zeit werden in der Arcadia-Praxisklinik auch zunehmend Vorsorgeuntersuchungen angeboten, wie z.B. die Thermographie mit dem Mamma-Vision System der Fa. Inframedic.

Für die nahe Zukunft plant die Arcadia-Praxisklinik eine Erweiterung mit mehr Gästezimmern und neuen Behandlungseinheiten, um dem wachsenden Interesse gerecht zu werden.

Oncothermia landscape II.

The electric field in action - Introduction of the China-Japan Friendship Hospital, Beijing







One of the largest modern hospitals in Beijing, the China-Japan Friendship Hospital was established through the cooperation of the Chinese and Japanese governments. It has been directly affiliated with China's Ministry of Health since its first day of operation, October 23, 1984. The hospital covers 9.7 hectares, with floor space of facilities measuring 180,000 square meters. Within the hospital, there are a total of 1,500 beds, 58 departments, as well as a clinical research and education center. With intensive care and treatment of severe diseases as a primary focus and integrative eastern-western medicinal therapy as an additional area of expertise, the hospital offers a comprehensive array of medical services and educational resources. The hospital often attends to the health care of senior officials from over 100 countries and regions.

The China-Japan Friendship Hospital was designated a tertiary A-level hospital in 1993. It was also ranked among the “Top 10 Hospitals in Beijing” and as one of the “Top100 Hospitals in China.” In 2001, it was listed as one of the Central Government's health care hospitals. The China-Japan Friendship Hospital also serves as the teaching hospital for student interns from Peking University and Beijing University of Chinese Medicine. In 2004, it was one of the first hospitals to offer year-round outpatient therapy without closing for holidays. In 2006, the hospital was designated an A-class appointed medical institution, with the ability to serve any insurance policy holder within Beijing. The hospital's staff includes a great number of world famous and nationally famous professors and scholars, outstanding young doctors. The hospital owns advanced medical equipment and top technology such as MRI, Spiral CT, DSA, and MLA.

At the forefront of medical science and medical education, the China-Japan Friendship Hospital has kept an outstanding record of achievements. The hospital has taken charge of several research programs and has received many awards from the state and ministry. The hospital has also educated more than 500 doctors and experts. In 2005, the hospital was named “National Integrative Medicine Center for Cardiovascular Disease” and “National Pain Clinical Research Center.” On behalf of China's Ministry of Health, the hospital is in charge of research programs in the fields of nephrology, neurology, cardiology, orthopedics, and Traditional Chinese Medicine (TCM) oncology, the lattermost of which is a major subject of the National Administration of Traditional Chinese Medicine. Two programs offered by the hospital, **electro-chemotherapy (EChT)** and “An’s Therapy” in Proctology, are listed by China's Ministry of Health among the top 100 programs of the decade. Several departments, including Orthopedics, TCM Rheumatology, and **Electro-Chemotherapy (EChT)**, have taken charge of major programs under the Fund of Capital Medical Development.

As an outstanding medical institution in China, the China-Japan Friendship Hospital was rated “the best hospital for foreigners in Beijing” by the Association for Foreigners. Several cooperative programs have been set up in conjunction with universities, academies and medical institutions in countries such as Japan, the United States, France, and Korea.

The national government of China also recognized the China-Japan Friendship Hospital as an example of national spirit when, in 2003, it was designated a key hospital in the fierce battle against SARS. The staff worked together tirelessly to minimize this potential epidemic. The hospital was the designated medical center for 2008 summer Olympics. In addition to the safeguarding of spectators and participants in the National Stadium (the “Bird’s Nest”), it was the primary medical facility serving the athletes, coaches, referees, and middle-level and senior officials.

With the motto, “patients first,” combined with its superb clinical treatment and research facilities, highly-skilled medical staff, the China-Japan Friendship Hospital offers ever-improving and increasingly comprehensive health care services.

<http://english.zryhyy.com.cn/index.html>

Jing Hong Li,

Professor, China-Japan Friendship Hospital, the Ministry of Health P.R. China

IABC Vice President for Asia

President of the EChT Association of China

Yinghua East Road, Hepingli, Chaoyang District, Beijing, P.R. China

Po.100029

Tel/Fax (86-010)6422-7686

E-mail: ljinghong@gmail.com

Advertisement



phytoVital • shop

Wir helfen Ihnen, ein gesundes Leben zu leben.

- Gesundheitsprodukte für die ganze Familie
- Höchste Produktqualität
- Stetiger Dialog mit Forschungsinstituten

Warum Produkte von PhytoVital?

Die Produkte in unserem PhytoVital-Shop zeichnen sich durch qualitativ besondere und einzigartige Merkmale aus.

Oecopharm: Höchste Wirksamkeit – keine Zusätze

Oecopharm Produkte werden in einem aufwändigen Verfahren in manueller Produktion produziert – ohne sonst übliche Zusätze wie Gleitmittel, Talkum, Farbstoffe, Wachse oder Konservierungsstoffe.

Dadurch wird eine biodynamische Verfügbarkeit bis zu 100% erzielt.

Setzen Sie sich mit uns in Verbindung!

www.phytoVital.com

Bestellungen über LuxXPharma s.a.

13, Wuelesser Wee, L- 9838 Eisenbach, Luxembourg

Telefon 0 03 52 – 26 90 39 21 · Fax 0 03 52 - 24 61 11 62

E-Mail info@phytovital.com

Für Händler und Therapeuten gelten gesonderte Einkaufsbedingungen.

Die Kraft der Natur!



Bezeichnung	Preis €	Menge	Bezeichnung	Preis €	Menge
Hericium Vitalpilz Kapseln 128 St. (Monatspkg.)	59,00		Omega AgePronat 90 Kaps.	38,95	
Reishi Vitalpilz Kapseln 128 St. (Monatspkg.)	59,00		Omega Cerebral 90 Kaps.	39,95	
Maitake Vitalpilz Kapseln 128 St. (Monatspkg.)	59,00		OsteoVitem Femme 90 Kaps.	34,95	
Shiitake Vitalpilz Kapseln 128 St. (Monatspkg.)	59,00		pH ClearingKur 300g Pulver	29,95	
Agaricus 300 mg Extraktkapseln 60 St. (Monatspackung)	36,00		pH-Nivellat Osmo 90 Kaps.	29,95	
Cordyceps 300 mg Extraktkapseln 60 St. (Monatspackung)	36,00		Senior WildYams 90 Kaps.	29,95	
Coriolus 300 mg Extraktkapseln 60 St. (Monatspackung)	36,00		SojaProtect Femme 90 Kaps.	49,95	
Coprinus 500 mg Pulvertableten 120 St. (Monatspackung)	32,00		UroHomme 90 Kaps.	44,50	
Polyporus 500 mg Pulvertableten 120 St. (Monatspackung)	32,00		VitaminFundus Lady 90 Kaps.	34,95	
Auricularia 500 mg Pulvertableten 120 St. (Monatspackung)	32,00		ZinkPlus KoFaktum 90 Kaps.	29,95	
Roter Imperial Ginseng 30 ST.	87,00		ArthroKin Prävit 90 Kaps	39,50	
Roter Ginseng Kapseln 100 ST.	59,00		HyaZell 60 Kaps.	48,95	
Boscari Afrikanischer Weihrauch 100 Kaps	41,80		Ortho K 30 Zellkur Liquid 30 Trinkampullen	249,00	
Weihrauch Balsam 50ml Salbe	29,90		ArthroComb Frischzellen 14 weitere Produkte	77,50	
Ferulith 90g 180 Kapseln	39,90		Frequenztherapie 67 Produkte	34,50	
Viathen T 90 Lutschtableten	39,90		MOXA Pflaster	14,95	
TNFDirekt 90 Kapseln	49,90		Xarita 5 Gel Kaps.	49,50	
CiutaCell 60 Kaps	47,60		CholesterinCHECK 1 Bluttest	29,95	
Oxy-Transfer 90 Lutschtableten	37,50		GlutenCHECK 1 Test	29,95	
CurcumaPlus 90Kaps	22,95		Schwangerschaftstest 1 Test Graviquick	8,95	
Colo FloraSan 350g Pulver	36,90		Menopausetest Memoquick 1 Test	21,95	
Age PhytoHorm 90 Kaps.	37,90		Ovulationstest Ovuquick 5 Test	24,95	
BAODERM® Skin Relax Creme 50ml	29,95		Vaginalpilztest Vagiquick 1 Test	26,95	
BAODERM® Skin Relax Tonic 200ml	24,95		Spermientest Mann 1 Test	49,95	
BioKat Q10 Vitum 90 Kaps.	42,90				
C-Esther ImmunVital 90 Kaps.	33,90		Tiere		
Chlorella BioClearing 90 Kaps.	34,95		Fell-& Hautpflege Spray für Hunde und Katzen	29,90	
DreiBe VitFundus 90 Kaps.	38,95		ACTIVEED 60g Futterzusatz Kleintiere	34,90	
Folsäure Zytolith Vitum 90 Kaps.	38,95		ACTIVEED 450g Futterzusatz Pferde	168,00	
GingiSan 90 Kaps.	38,95				
IutAmin VitaPsych 90 Kaps.	38,95				
Gluco RegulatFormula 90 Kaps.	39,95				
Guarana 90 Kaps.	39,95				
HormoPhyt Femme 90 Kaps.	39,95		Name, Vorname		
InSpe-Fundus Mutter 90 Kaps.	39,95		Straße		
Kinetik Fundus 90 Kaps.	36,90		PLZ, Ort		
Kid's Schulfundus Mineral 90 Kaps.	32,20		Telefon		
LevoCartinin VitaBasis 90 Kaps.	38,95		E-Mail		
Magnesium VitaPhys 90 Kaps.	34,90		Unterschrift		



KLINIK ST. GEORG

BAD AIBLING

Gesundheits-
kompetenz
Zentrum



Fachklinik für Innere Medizin

Ihr Kompetenzzentrum für Krebserkrankungen

- Konventionelle Onkologie
- Komplementäre Onkologie
- Medikamentöse Tumortherapie
- Biologische Krebstherapie
- Loco-regionale Hyperthermie
- Ganzkörper-Hyperthermie
- Oberflächen-Hyperthermie
- Ablative Thermoerapie
- Prostata-Hyperthermie
- Perfusions-Hyperthermie
- Aktive Fiebertherapie
- Insulinpotenzierte Chemotherapie



Medizinisches Versorgungszentrum MVZ

Ihr Ansprechpartner für Innere Medizin und Onkologie

- Allgemeinmedizin
- Innere Medizin
- Medikamentöse Tumortherapie
- Chemotherapie
- Biologische Krebstherapie
- Orthomolekulare Medizin
- Immuntherapie / Allergologie
- Spezielle sonogr. Untersuchungen
- Hormonelle Therapie
- Spezielle Diagnostik
- Laboruntersuchungen
- Chemosensitivitätstest
- Ernährungsberatung
- Männersprechstunde
- Naturheilverfahren
- Präventivmedizin
- Borreliose
- Check-up-Untersuchungen

Alle Kassen!



Biomedizinisches Männerzentrum

Ihr Spezialist für Männererkrankungen

- Prostata-Hyperthermie
- Biomedizinische Prostata-Therapie
- Männersprechstunde
- Hormon-Analysen
- Hormonausgleich
- Risikoprofil-Analysen
- Gesundheitsvorsorge
- Anti-Aging



MEDICALWELLNESSZENTRUM

Medizinische Ästhetik. Entgiften. Entschlacken. Entspannen.



- Ayurveda · Reiki
- Behandlungen mit Botulinumtoxin A und Hyaluronsäure
- Bodyforming
- Detox-Fußbäder · Entgiftung
- Entspannungstherapie
- Friseur-Salon
- Haarentfernungen
- Hydro-Colon-Behandlungen
- Hydrojet-Massageliege
- Infrarot-A-Sauna
- Kosmetik/Nagelstudio
- Magnetfeldtherapie
- Massagen (auch auf Rezept)
- Ortho-Dorn-Behandlungen
- Permanent Make-up
- Sauerstoff-Behandlungen
- Wellness-Bäder ... u.v.m.!

WWW.KLINIK-ST-GEORG.DE · INFO@KLINIK-ST-GEORG.DE

Rosenheimer Straße 6 – 8 · D-83043 Bad Aibling · Tel. +49 (0) 80 61/398-412, -113

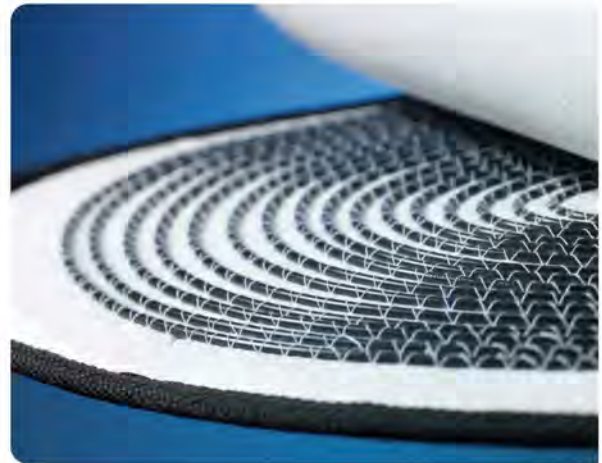


Impulsgetriggerte Magnetfeldsysteme

medithera medical für die Anwendung in der Arztpraxis

Für jede Indikation das richtige Impulspaket!
Das zertifizierte Expertensystem erzeugt niederfrequent pulsierende Magnetfelder, ähnlich den körpereigenen Frequenzen, wodurch die natürlichen biomagnetischen Verhältnisse im menschlichen Organismus gefördert werden können.

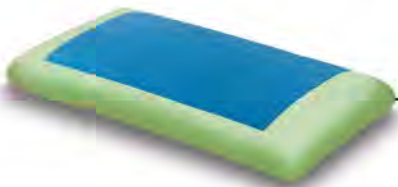
Dadurch kann der gesamte Stoffwechsel aktiviert, die Immunabwehr stabilisiert und die Zellregeneration verbessert werden. Das Magnetfeld durchdringt den Körper vollständig und stärkt geschwächte Körperfunktionen auf natürliche Weise.



Fragen Sie auch nach unserem medithera reader, der Ergänzung für das Arzt-Patienten-System!



Die perfekte Ergänzung für die Oncothermie- und Hyperthermiebehandlung



Das Kopfkissen mit einer leicht kühlenden Geleinlage (auch zur Lagerung und Stütze) auf hochwertigem viscoelastischen Formschaumstoff mit Aloe Vera Microkapseln angereichert und Ökotex Standard 100-Bezug.

Fragen Sie auch nach weiteren Modellen sowie Matratzen!

The Pockwood Corporation

391 N.W. 179 th Avenue
Beaverton, Oregon 97006

1005 West Fourth Street
Carson City, Nevada 89703

European Representative – The Pockwood Corporation

Neuer Wall 80, D-20354 Hamburg
0049 40 - 812138415
eu.contact@pockwood-corp.com



Gesundheitskommunikation aus der Praxis für die Praxis

In der Praxis zeigt sich: Wirkungschancen erhöhen sich, wenn alles aufeinander abgestimmt ist.
Dies gilt auch im praktischen Umgang mit Medien.
Wer sich in's Bild setzen und über seine Praxis informieren will, ist mit einem Team gut beraten. Wir bieten dieses Netzwerk.
Wir setzen Ihre Ideen um. Wir bieten Beratung & Assistenz, Grafik & Layout, Text und journalistische PR.

The Pockwood Corporation – PR-Unit
Kommunikation für Medizin,
Markt und Medien

Neuer Wall 80, D-20354 Hamburg
Tel.: 040 – 812138415



Mobile Wärmetherapie bei Arthrose

Die innovative WSK-Formel (Wärme, Stütze, Kompression) der australischen Marke Thermoskin mit dem außergewöhnlichen Wärmespeicher Trioxon erhöht die Hauttemperatur um ca. 1,5 – 2 °C und erzeugt ein heilungsförderndes Mikroklima, das zu besserem Stoffwechsel in den verletzten Gewebestrukturen führt!

Fragen Sie nach weiteren Produkten von



The Pockwood Corporation

391 N.W. 179 th Avenue
Beaverton, Oregon 97006

1005 West Fourth Street
Carson City, Nevada 89703

European Representative – The Pockwood Corporation

Neuer Wall 80, D-20354 Hamburg
0049 40 - 812138415
eu.contact@pockwood-corp.com

Brückenschlag zwischen schulmedizinischen Behandlungsalternativen bei Krebs



Tätigkeitsschwerpunkte/ -merkmale

• Tumorthherapie

- Hyperthermie
 - Ganzkörperhyperthermie
 - lokoregionäre Tiefen-Elektrohyperthermie
 - Prostatahyperthermie
 - Oberflächenhyperthermie
 - in Kombination mit Strahlentherapie und / oder Lowdose-Chemotherapie
- Immuntherapie
 - u.a. mit Dendritischen Zellen

• Tumordiagnostik

- Ultraschall/ Sonographie US
- Computertomographie CT*
- Kernspintomographie MRT*
- PET-CT**

- *c/o Radiologie Hoheluft
Hoheluftchaussee 2, 20253 Hamburg
- **c/o Nuklearmedizin Spitalerhof
Spitalerstraße 8, 20095 Hamburg

Kontakt

Dr. med. Wulf-Peter Brockmann
Radioonkologe

Facharzt für Radiologie und
Strahlentherapie mit Privatpraxis
c/o Institut OncoLight®, Hamburg

Beim Strohhaus 34, 20097 Hamburg
Tel. 040 - 41 92 46 12 - Fax 040 - 41 92 45 81
Mobile 0171 - 81 30 180
Email wpbrockmann@aol.com

www.oncolight.de

www.dr-mariannemueller.de

Prostatahyperthermie

mit Kathetersonde

Insulin Potenzierte Therapie

bei chronischer Borreliose oder bösartigen Tumoren
wirksame, dosisreduzierte Antibiose / Chemotherapie

Dr. med Marianne Müller
Privatärztliche Praxis

Rabenstraße 35
88471 Laupheim
Tel. 073 92 / 912 505
info@dr-mariannemueller.de

Mo, Di, Do, 9-12 / 14-17 Uhr
Mi. und Fr. 9-12 Uhr
Termine nach Absprache

New Oncotherm Customers

We are happy to welcome three new customers in Germany:

Arztpraxis Peters

Anja Peters • Markus Peters
Heintzstraße 37
24582 Bordesholm

Tel.: 0 43 22 - 88 80 91 • Fax: 0 43 22 - 88 80 89
www.peters-bordesholm.de



Besondere Arbeitsfelder:

- Krebstherapie mit neuen immunologischen, naturheilkundlichen, psychoonkologischen und kunsttherapeutischen Behandlungsansätzen
- Orthomolekulare Medizin
- Darmsanierung bei Störung des Immunsystems

Dr. med. Ronald Langner

Südtring 90 (Stadthalle)
18059 Rostock

Tel.: 0381 - 440 00 53
Fax: 0381 - 440 01 57
www.naturheilpraxis-langner.de

Behandlungsangebot:

- Akupunktur
- Chirotherapie
- Eichenblutbehandlung
- Homöopathie
- Komplementäre Krebstherapie
- Neuroliththerapie
- Orthomolekulare Medizin
- Sanierung der Darmflora



MEDIZIESE

Wolfgang Ziese
Facharzt für Allgemeinmedizin, Naturheilverfahren
Am Eichberg 3
23795 Bad Segeberg

Tel.: 0 45 51 - 80 01 33
Fax: 0 45 51 - 80 01 34
www.mediziese.de

