

Bildgesteuerte Strahlentherapie mittels Cone-beam Computertomographie

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 026
ISSN online 1998-0469

Bildgesteuerte Strahlentherapie mittels Cone-beam Computertomographie

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2009

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

AutorInnen: Anna Nachtnebel
Stefan Mathis
Sabine Geiger-Gritsch

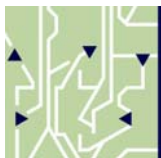
Literaturrecherche: Tarquin Mittermayer

Wien, März 2009

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 026
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2009 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Bildgesteuerte Strahlentherapie	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Beschreibung der Leistung	5
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	6
2 Literatursuche und -auswahl	7
2.1 Fragestellung	7
2.2 Einschlusskriterien.....	7
2.3 Literatursuche.....	8
2.4 Literaturauswahl	9
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	11
4 Datenextraktion	11
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	11
4.2 Wirksamkeit.....	13
4.3 Sicherheit	13
5 Stärke der Evidenz.....	15
6 Diskussion	19
7 Empfehlung.....	21
8 Literaturverzeichnis.....	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	7
Tabelle 4.1-1: Results of included study on cone-beam IGRT	12
Tabelle 5-1: evidence profile – effectiveness and safety of CBCT image-guided radiotherapy.....	16
Tabelle 5-2: evidence profile – comparison between CBCT-IGRT and standard Radiotherapy	17
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree)	9
---	---

1 Bildgesteuerte Strahlentherapie

1.1 Hintergrund

Die externe Strahlentherapie (Syn. Radiotherapie) ist ein Standardverfahren zur Behandlung zahlreicher Krebserkrankungen, wobei diese nicht nur kurativ, sondern auch palliativ eingesetzt werden kann. Grundlegend für den Therapieerfolg, als auch für die zu erwartenden Nebenwirkungen ist die exakte Verabreichung der einzelnen Strahlendosen an der Zielstruktur. Unsicherheiten bezüglich der genauen Tumorumlage entstehen unter anderem durch Lagerungsfehler des Patienten am Behandlungstisch, als auch durch spontane oder atmungsabhängige Organbewegungen [1, 2]. Um trotz dieser Unsicherheiten die präzise Bestrahlung des gesamten Tumorumvolumens mit der geplanten Dosis zu gewährleisten, wird zusätzlich zum tatsächlichen Zielvolumen ein Sicherheitssaum mitbestrahlt [1]. Bedingt durch die Strahlensensibilität angrenzender Organe oder Gewebe wird dadurch aber die maximale Strahlendosis limitiert [1, 3, 4].

Durch die Weiterentwicklung der Methoden zur Planung und Anwendung von Strahlentherapie und den damit einhergehenden Dosissteigerungen und hohen Dosisgradienten kommt der präzisen Verabreichung der Strahlendosen eine immer höhere Bedeutung zu [2, 5, 6]. Eine dieser Weiterentwicklungen ist die bildgesteuerte Strahlentherapie (image-guided radiotherapy – IGRT), welche nun die Möglichkeit bietet, unmittelbar vor (direkt auf dem Behandlungstisch), oder auch während der Bestrahlung die Lokalisation des Tumors zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren. Die durch IGRT gewonnenen Daten dienen einerseits zur Positionskorrektur des Patienten, um die präzise Verabreichung der Strahlentherapie zu gewährleisten [7, 8] und andererseits wird durch Modifizierung des Behandlungsplanes das Generieren von engeren Sicherheitsmargen ermöglicht [4, 9].

**Strahlentherapie
kurativ oder palliativ**

**exakte Verabreichung von
Strahlentherapie wichtig für
Therapieerfolg und
Nebenwirkungen**

**Bildgesteuerte
Strahlentherapie
ermöglicht
Positionskorrektur vor
Bestrahlung**

1.2 Beschreibung der Leistung

Im Rahmen von IGRT können zahlreiche bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Magnetresonanz- oder Computertomographie Anwendung finden [10], wobei aber ein Kriterium für ein ideales IGRT System die 3D-volumetrische Darstellung von Weichteilen und Tumorgewebe ist [11-13].

Bei der so genannten Cone-beam Computertomographie (CBCT) werden Bilder mittels in vorhandenen Linearbeschleunigern integrierten Computertomographen (CTs) erzeugt. Während der Patient bereits am Behandlungstisch positioniert ist, rotiert die kilovolt (kV) oder megavolt (MV) basierte Strahlenquelle um den Patienten. In etwa 2-5 Minuten wird durch die in einer einzigen Rotation erzeugten Bilder eine volumetrische Abbildung der Weichteile und des Tumors generiert [9, 14-16]. Die Frequenz mit der dieses Verfahren eingesetzt wird, kann dabei im Laufe eines Bestrahlungszyklus zwischen mehrmaliger bis zu täglicher Kontrolle schwanken [17]. Das so gewonnene Bild wird mit dem Referenzbild verglichen und etwaige Abweichungen der Tumorumlage durch Veränderung der Position eines Hochpräzisions-Behandlungstisches korrigiert. Dies kann entweder online, das heißt

**verschiedene
Möglichkeiten der IGRT**

**Cone-beam CTs in
Linearbeschleuniger
integriert**

unmittelbar vor, oder offline – das heißt erst vor der nächsten Bestrahlung – erfolgen [7, 17]. Eine weitere Möglichkeit besteht, wenn der Behandlungsplan durch die zusätzlich gewonnene Information über anatomische Gegebenheiten verändert wird und die Sicherheitsmargen individuell angepasst werden (adaptive Radiotherapie) [4, 16-18].

Während kV-basierte Systeme (Siemens ARTISTE, Varian On-board Imager, Elekta Synergy XVI) durch Integration einer zweiten Strahlenquelle, mehr Modifikationen benötigen, wird bei MV-CBCTs (Siemens MVision) der Behandlungsstrahl als bildgebende Quelle verwendet [5, 16, 17, 19]. Neben dem Anfertigen von CBCTs besteht außerdem die Möglichkeit Röntgenaufnahmen und Durchleuchtungen durchzuführen [17].

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

verbesserte Tumorkontrolle

Besonders geeignet scheint IGRT für die Radiotherapie mit hohen Dosisgradienten, wie 3D-konformale oder intensitätsmodulierte Strahlentherapie zu sein [5], und bei Tumoren

- ✿ mit ausgeprägten Lageveränderungen, wie Prostata-, Harnblasen-, Mamma- oder Gastrointestinalkarzinome,
- ✿ in Nachbarschaft zu sensiblen Strukturen,
- ✿ mit deutlicher Volumenreduktion während der Behandlung [13, 17].

Durch Maximierung der Dosis an der Zielstruktur und Reduzierung der Strahlenbelastung des angrenzenden Gewebes, soll eine verbesserte lokale Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Schonung des umgebenden, gesunden Gewebes erreicht werden [4, 12, 17].

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Frequenz und Kosten gemäß eingereichtem Vorschlag

Angaben wie häufig IGRT im Allgemeinen pro Jahr durchgeführt werden soll, schwanken je nach Antragsteller zwischen 3500 (Salzburg) und 10.000 (Kärnten). Kosteneinschätzungen wurden keine übermittelt.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Wie wirksam und sicher ist die externe, bildgesteuerte Strahlentherapie (IGRT) mittels Cone-beam Computertomographie in der Krebstherapie in Hinblick auf patienten-relevante Endpunkte im Vergleich zur herkömmlichen, nicht-bildgesteuerten Strahlentherapien?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	KrebspatientInnen (Primärtumore, Metastasen)
Intervention	Bildgesteuerte Strahlentherapie (IGRT) mittels kV- oder MV-Cone-beam CT
Kontrollintervention	Herkömmliche (nicht-bildgesteuerte) Strahlentherapie
Outcomes (Zielvariablen)	Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none">✿ Gesamtüberleben✿ Krankheitsfreies Überleben✿ Lebensqualität✿ Schmerzminderung Sicherheit: <ul style="list-style-type: none">✿ Akute/chronische Strahlenschäden
Studiendesign	für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien für Sicherheit: alle prospektiven Studien

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 05.02.2009 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase via Ovid
- ✿ The Cochrane Collaboration Library
- ✿ bNHS-CRD-HTA (INAHTA)

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://guidance.nice.org.uk/>)

Literatursuche eingeschränkt auf Zeitraum 2003-2009

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2003-01/2009 und in Medline auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 490 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

Hersteller- informationen

An einen Hersteller (Siemens) wurden Anfragen bzgl. Literatur und Informationen gestellt, wodurch 5 weitere Dokumente identifiziert werden konnten.

insgesamt 501 Arbeiten identifiziert

Durch Handsuche wurden zusätzliche 6 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 501 erhöhte.

2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 501 Arbeiten für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche

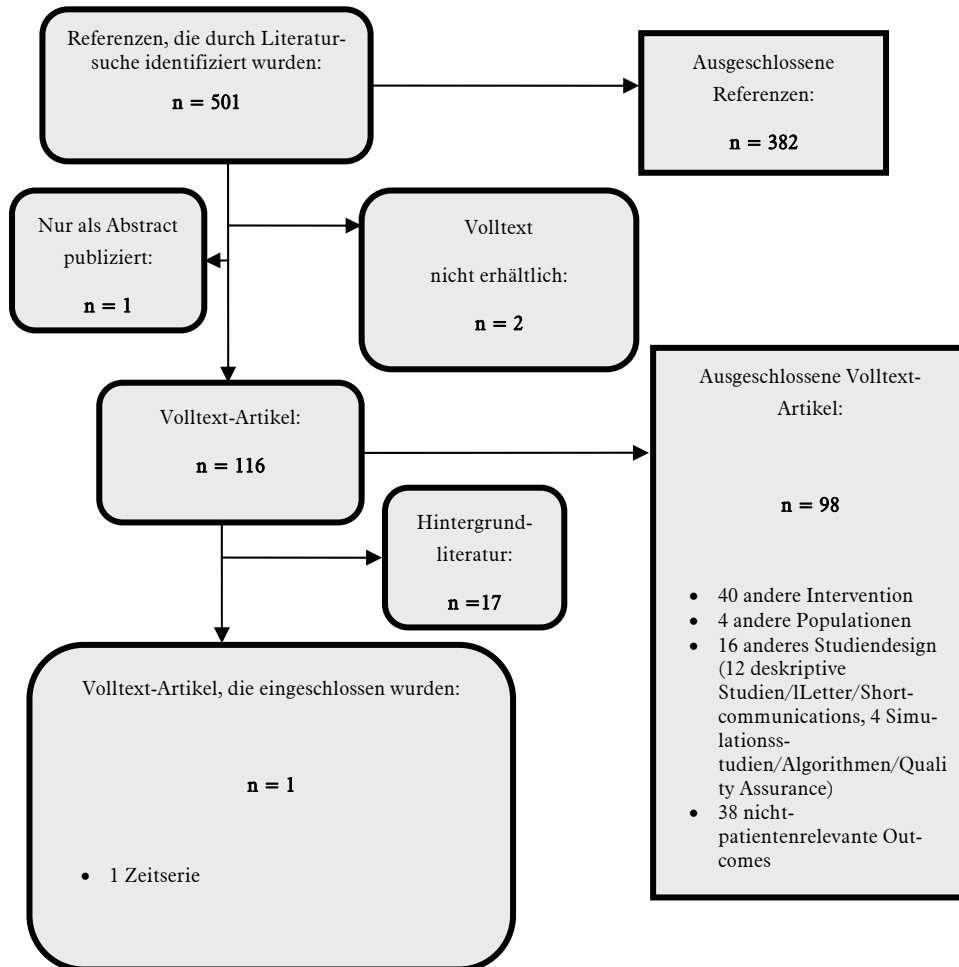


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [20].

Qualitätsbeurteilung der Studien

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Mittels systematischer Literatursuche konnte keine kontrollierte Studie, welche die Einschlusskriterien erfüllt, identifiziert werden. Eine einzige Zeitserie mit patientenrelevanten Outcomes konnte eingeschlossen werden.

keine kontrollierten Studien verfügbar

Die Studie ist in Tabelle 4.1-1 dargestellt.

Die interne Validität ist vor allem durch das Studiendesign mit fehlender Kontrollgruppe und durch die sehr kleine und heterogene Studienpopulation limitiert.

Insgesamt wurden neun PatientInnen mit unterschiedlichen Primärtumoren, Alter, Lokalisation sowie Größe der Metastasen eingeschlossen. Gemeinsamkeit bestehen in der niedrigen Anzahl von spinalen Metastasen und dem Fehlen von Absiedlungen an anderen Lokalisationen.

Patientengruppe

Tabelle 4.1-1: Results of included study on cone-beam IGRT

Author, year, number of reference	Gong 2008 [21]
Country	China
Sponsor	scientific funds
Study design	time series
Number of patients	9
Patient age in years	4 < 45 5 ≥ 45
Indication	spinal metastases from different origin
In-/exclusion criteria	previously treated cancer patients, confirmed spinal metastases ≤ 2, no other distant metastases, life expectancy > 6 months
Prescribed dose to planning target volume	60 – 64 Gy in 29 – 31 fractions
Radiation therapy	Intensity-modulated radiation therapy
Intervention	kV CBCT
Follow-up in months (median and range)	15.6 (11 - 19)
Efficacy	
Outcome after 4 weeks	
Disease free survival	-
Over-all survival	NA
Quality of life	NA
Pain reduction from baseline (average (range))	Pain: VAS-score: -31mm (21mm to 43mm)
Outcome end of follow-up	
Disease free survival	-
Overall survival	NA
Quality of life	NA
Pain reduction from baseline (average)	Pain: VAS-score: -41mm
Safety	RTOG criteria: Grade I-II acute skin toxicity observed, 0/9 acute radiation induced injury

NA = not available, outcomes not reported in study, pts = patients, RTOG = Radiation Therapy Oncology Group, Gy = Gray, VAS = Visual Analogue Scale

4.2 Wirksamkeit

Da keine kontrollierten Studien vorliegen, kann die Frage nach der Wirksamkeit von IGRT mittels CBCT nicht verlässlich beantwortet werden. Die verfügbare Evidenz beschränkt sich auf eine Untersuchung von 9 PatientInnen.

keine kontrollierten Studien, daher keine Aussage zur Wirksamkeit möglich

In dieser einzigen Studie, die patientenrelevante Endpunkte berichtet, konnte gezeigt werden, dass es nach 4 Wochen zu einer durchschnittlichen Verbesserung des VAS-Scores von 31 mm, am Ende des Beobachtungszeitraumes (medianes Follow-up von 15,6 Monaten) zu einer Reduktion von 41 mm gekommen war. Erklärend soll hinzugefügt werden, dass der VAS (*Visual Analogue Scale*)-Score die subjektiv empfundene Schmerzintensität auf einer 10 cm Linie abbildet. Über Vorher-Nachher-Messung werden die Unterschiede in der von den PatientInnen empfundenen Schmerzintensität erfasst. In einem rezenten Konsensuspapier einer multidisziplinären Arbeitsgruppe zu chronischen Schmerzen wird vorgeschlagen, dass Veränderung von 10 – 20% als minimale, $\geq 30\%$ als moderate und $\geq 50\%$ als sehr gute Besserung zu werten sind [22]. Die in der Studie angegebenen Reduktionen des VAS-Scores würden nach 4 Wochen 37% und am Ende des Beobachtungszeitraumes 49% entsprechen.

Als weitere Limitation der Studie muss neben der geringen Patientenzahl, dem Studiendesign und der Schwankungsbreite des Beobachtungszeitraumes auch noch die zusätzliche Verabreichung von Chemotherapie nach Strahlentherapie angeführt werden, da diese am Effekt Anteil haben könnte.

zahlreiche Limitationen

4.3 Sicherheit

Beobachtete Nebenwirkungen bei den 9 PatientInnen waren akute Strahlenfolgen an der Haut (Häufigkeit nicht ersichtlich), wobei es sich - gemessen anhand der Kriterien der „Radiation Therapy Oncology Group“, um Grad I-II handelt. Dies entspricht einer mäßigen Rötung und trockenen Ablösung der oberen Hautschicht [23], zu deren Behandlung Lokaltherapien wie zur Prophylaxe von strahleninduzierten Hautschäden ausreichend sind [24]. Schwerwiegendere akute Strahlenschäden traten nicht auf und auch über chronische Strahlenschäden wird nicht berichtet.

Grad I-II akute Strahlenschäden

Die Angaben aus der Zeitserie allein sind nicht ausreichend, um eine zuverlässige Aussage zur allgemeinen Sicherheit des Verfahrens machen zu können.

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [20]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für CBCT bei IGRT sehr niedrig.

Stärke der Evidenz nach GRADE

sehr niedrige Evidenzstärke für Intervention

Tabelle 5-1: evidence profile – effectiveness and safety of CBCT image-guided radiotherapy

No of studies/patients	Study design	Limitations	Consistency	Directness	Magnitude of effect	Other considerations*	Importance
Outcome: disease free survival							
no evidence							
Outcome: overall survival							
no evidence							
Outcome: quality of life							
no evidence							
Outcome: pain reduction							
1/9	time-series	no control group, small sample size	only one study	indirect intervention due to additional chemotherapy	VAS- Score: after 4 weeks: - 31mm End of follow-up: - 41mm	Residual confounders possible, no data on overall survival	Very low
Outcome: safety							
1/9	time-series	no control group, small sample size	only one study	no	Grade I-II acute skin toxicity, 0% complications during follow-up	-	Very low

**low number of interventions or imprecise results, strong or very strong association, limited number of outcomes reported, residual confounders possible*

Tabelle 5-2: evidence profile – comparison between CBCT-IGRT and standard Radiotherapy

Number of studies/patients	Study design	Limitations	Consistency	Directness	Magnitude of effect	Other considerations*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: disease free survival							
No evidence							
Outcome: overall survival							
No evidence							
Outcome: quality of life							
No evidence							
Outcome: pain reduction							
No evidence							
Outcome: safety							
No evidence							

**low number of interventions or imprecise results, strong or very strong association. High risk of reporting bias, dose-response relationship, residual confounders possible*

6 Diskussion

Die einzige Studie mit patienten-relevanten Outcomes zeigte eine Reduktion des VAS-Scores bei PatientInnen, die mittels CBCT gesteuerter Radiotherapie behandelt worden waren. Die beobachteten Nebenwirkungen waren gering. Aufgrund des mangelhaften Studiendesigns mit Einschränkungen wie dem Fehlen einer Kontrollgruppe und der sehr geringen Studienpopulation lässt sich allerdings keine verlässliche Aussage über Wirksamkeit und Sicherheit dieser Intervention machen.

Obwohl der Nachweis bezüglich des klinischen Nutzens von IGRT bisher nicht erbracht ist [10, 11, 16, 25], gaben bei einem Treffen der „American Society for Therapeutic Radiology and Oncology“ in 2006 mehr als 60% der Teilnehmer an, dass IGRT innerhalb der nächsten fünf Jahre zu einem wichtigen Bestandteil der Strahlentherapie werden würde [10, 16]. Auch in einem, im Auftrag des britischen „National Health Service“ durchgeführten Berichts, wurden IGRT mittels CBCTs als zukunftsweisende Entwicklung für Strahlentherapien genannt [3]. Vorteile von bildgesteuerter Strahlentherapie werden insbesondere bei Tumoren in Nachbarschaft zu sensiblen, gesunden Geweben, Strahlentherapien mit hohem Dosisgradienten und bei Zielstrukturen mit ausgeprägte Lageveränderungen gesehen [10, 17]. Durch erhöhte Präzision in der Verabreichung von Strahlentherapie und der Möglichkeit die Strahlendosen zu erhöhen, könnte auch die Anzahl der notwendigen Einzeldosen reduziert werden [16, 17].

Auf der anderen Seite dürfen die hohen Kosten – nicht nur für die Anschaffung, sondern auch in Bezug auf erhöhten Arbeitsaufwand [10, 11, 16, 25, 26] -, sowie die zusätzliche Strahlenbelastung, die mit dem häufigen Einsatz dieses bildgebenden Verfahrens einhergeht, nicht unberücksichtigt bleiben [5, 17].

Um Fragen nach Wirksamkeit und Sicherheit zuverlässig beantworten zu können, sollten zukünftige Studien daher zuallererst den Nachweis erbringen können, dass durch die erhöhte Präzision mittels CBCT gesteuerte Strahlentherapie auch tatsächlich klinisch relevante Ergebnisse erzielt werden können [2, 19]. Zusätzlich sollte die ideale Frequenz mit der IGRT eingesetzt werden soll, als auch das möglicherweise erhöhte Risiko von sekundären Neoplasien abgeklärt werden [17, 27].

Gegeben durch die zahlreichen Faktoren – wie etwa Tumorart und – lokalisation - die Einfluss auf die Planung und Verabreichung von Strahlentherapien haben [26], sind klassische, randomisierte Studiendesigns aber schwer zu realisieren [11, 17]. Manche AutorInnen plädieren daher, dass auch großangelegte Datenbanken, die detaillierte Informationen zu Art der Strahlentherapie und den daraus resultierenden Behandlungsergebnissen enthalten, geeignet sein könnten, um den Nutzen von IGRT bewerten zu können [26]. Erst bei Vorliegen weiterer Evidenz scheint es dann auch möglich, Angaben zum Netto-Nutzen alleine, und im Verhältnis zu den damit verbundenen Kosten machen zu können.

**eine einzige
mangelhafte Studie**

**für IGRT kein Nachweis
klinischer Wirksamkeit**

**möglicherweise
vielsprechende
Technologie**

**hohe Kosten und
erhöhter
Arbeitsaufwand**

weitere Studien nötig

**Datenbanken könnten
geeignet sein, um
Nutzen zu bewerten**

7 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog kann derzeit *nicht* empfohlen werden. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen von CBCTs im Rahmen der bildgesteuerten Strahlentherapie beurteilen zu können. In Tab. 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

**derzeit keine Aufnahme
in den Leistungskatalog**

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

8 Literaturverzeichnis

1. Yamada, Y., et al., *A review of image-guided intensity-modulated radiotherapy for spinal tumors*. Neurosurgery, 2007. **61**(2): p. 226-35; discussion 235.
2. Mageras, G.S., et al., *Planning in the IGRT context: closing the loop*. Seminars in Radiation Oncology, 2007. **17**(4): p. 268-77.
3. National Radiotherapy Advisory Group, *Radiotherapy Technical Development Subgroup 2007*, National Health Service.
4. van Herk, M. and M. van Herk, *Different styles of image-guided radiotherapy*. Seminars in Radiation Oncology, 2007. **17**(4): p. 258-67.
5. Murphy, M.J., et al., *The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75*. 2007. p. 4041-4063.
6. Lohr, F., et al., *[Image-guided radiotherapy for prostate cancer]*. Aktuelle Urologie, 2007. **38**(5): p. 386-91; discussion 385.
7. The Royal College of Radiologists, *On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy*. 2008.
8. Greco, C. and C.C. Ling, *Broadening the scope of image-guided radiotherapy (IGRT)*. 2008. p. 1193-1200.
9. Verellen, D., et al., *An overview of volumetric imaging technologies and their quality assurance for IGRT*. Acta Oncol, 2008. **47**(7): p. 1271-8.
10. Jaffray, D., et al., *Review of image-guided radiation therapy*. Expert Review of Anticancer Therapy, 2007. **7**(1): p. 89-103.
11. Ling, C.C., et al., *From IMRT to IGRT: frontierland or neverland?* Radiotherapy & Oncology, 2006. **78**(2): p. 119-22.
12. Greco, C. and C.C. Ling, *Broadening the scope of image-guided radiotherapy (IGRT)*. Acta Oncol, 2008. **47**(7): p. 1193-1200.
13. Group., N.R.A., *Radiotherapy Technical Development Subgroup 2007*, National Health Service.
14. Chen, J., et al., *Dose-guided radiation therapy with megavoltage cone-beam CT*. Br J Radiol, 2006. **79 Spec No 1**: p. S87-98.
15. McBain, C.A., et al., *X-ray volumetric imaging in image-guided radiotherapy: The new standard in on-treatment imaging*. 2006. p. 625-634.
16. Steinke, M.F., et al., *Technological approaches to in-room CBCT imaging*. Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine, 2008. **31**(3): p. 167-79.
17. Dawson, L.A., et al., *Advances in image-guided radiation therapy*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(8): p. 938-46.
18. Grau, C., et al., *Image-guided adaptive radiotherapy - integration of biology and technology to improve clinical outcome*. Acta Oncol, 2008. **47**(7): p. 1182-5.
19. Murphy, M.J., et al., *The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75*. 2007. p. 4041-4063.
20. Gartlehner, G., *Internes Manual Abläufe und Methoden Teil 2*. 2007, HTA-Projektbericht. p. 77.
21. Gong, Y., et al., *Conventionally-fractionated image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT): a safe and effective treatment for cancer spinal metastasis*. Radiation Oncology, 2008. **3**: p. 11.

22. Dworkin, R.H., et al., *Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations*. J Pain, 2008. **9**(2): p. 105-21.
23. Food and Drug Administration. *RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Toxicity Criteria*. 2008 [cited 2009 04. März]; Available from: <http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>.
24. Onkodin: Onkologie, H.-D.u.I. *Supportive Maßnahmen in der Strahlentherapie der Haut: Therapie akuter Strahlenfolgen an der Haut*. 2002 - 2009 [cited 2009 06. März]; Available from: http://www.onkodin.de/zms/content/e6/e38842/e40437/e40451/e40547/index_ger.html.
25. Amols, H.I., D.A. Jaffray, and C.G. Orton, *Point/counterpoint. Image-guided radiotherapy is being overvalued as a clinical tool in radiation oncology*. Med Phys, 2006. **33**(10): p. 3583-3586.
26. Baumann, M., T. Holscher, and D. Zips, *The future of IGRT - cost benefit analysis*. Acta Oncol, 2008. **47**(7): p. 1188-92.
27. Purdy, J.A. and J.A. Purdy, *Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques*. Health Physics, 2008. **95**(5): p. 666-76.