



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

Abschlussbericht

**Beratungsverfahren nach § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)**

13. Januar 2011

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Wegelystraße 8

10623 Berlin

INHALTSVERZEICHNIS

A	Tragende Gründe	1
1	Rechtsgrundlagen	1
1.1	Gesetzliche Grundlagen	1
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Behandlungsmethode Protonentherapie bei der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	3
2.2	Begründung zum Ausschluss der Protonentherapie bei operablem NSCLC und bei inoperablem NSCLC des UICC Stadiums IV und Begründung für die Aussetzung der Beschlussfassung bei inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III	4
2.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms der UICC Stadien I-III	5
3	Verfahrensablauf	8
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	8
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	9
3.3	Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V	10
4	Beschluss	11
4.1	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.10.2010 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung	11
4.2	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.10.2010 zu Qualitätssicherungsmaßnahmen	12
5	Anhang	22
5.1	Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen	22
5.2	Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankenanstalten e. V.	23
5.3	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG	25
B	Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit	26
1	Einleitung	27
2	Grundlagen des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms	28
2.1	Definition und Epidemiologie	28
2.2	Ätiologie, Histologie, Stadieneinteilung, Prognosefaktoren	29
2.3	Klinisches Bild und Diagnostik	32
2.4	Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms(vgl. NCC-AC 2005)	33
2.5	Behandlung unter Beratung	35
2.6	Literatur	36

3	Informationsgewinnung	38
4	Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens	40
4.1	Relevante Studien und Informationssynthesen	40
4.2	Stellungnahmen	46
4.3	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz	47
5	Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	49
5.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik	49
5.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung von Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	49
5.2.1	Operable Patienten	49
5.2.2	Nicht operable Patienten	50
5.2.3	Palliative Therapie	52
5.3	Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität	52
6	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	54
7	Anlagen	57
7.1	Stellungnahmen	57
7.2	Suchstrategie Protonentherapie bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom	58
7.3	Literaturliste Protonentherapie bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom	73
7.4	Studienbewertungen	89
7.4.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde	89
7.4.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde	118
C	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Gesamtbewertung	125
1	Einleitung	125
2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung	125
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit	125
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext	126
2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	127
2.4	Gesamtbewertung	128
2.5	Beratung zu Qualitätssicherungsmaßnahmen	128
3	Anhang (Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V)	134
3.1	Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 7. Mai 2010	134

A TRAGENDE GRÜNDE

1 Rechtsgrundlagen

1.1 Gesetzliche Grundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen¹, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie. Die Durchführung klinischer Studien bleibt gemäß § 137c Abs. 2 SGB V hiervon unberührt.

Die Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (s. u. Kapitel 3).

¹ Gemäß Artikel 46 Abs. 9 GKV-WSG ist mit Wirkung ab 01.07.2008 der Spitzenverband Bund der Krankenkassen antragsberechtigt; bis zum 30.06.2008 waren die Spitzenverbände der Krankenkassen antragsberechtigt.

1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Im Verlauf der Beratungen, am 01.04.2009, ist die Neufassung der Verfahrensordnung (Beschluss vom 18.12.2008, geändert am 19.03.2009, in Kraft getreten am 01.04.2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage), zuletzt geändert am 17.12.2009)² mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Aus der Neufassung der Verfahrensordnung und den darauf folgenden Änderungsbeschlüssen ergeben sich keine inhaltlichen Änderungen für das vorliegende Beratungsverfahren.

Gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 VerfO kann der Gemeinsame Bundesausschuss bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

² Bis zum 31.03.2009 war die Fassung vom 20.09.2005 gültig - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Behandlungsmethode Protonentherapie bei der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Die Protonentherapie stellt eine spezielle Form der Strahlentherapie dar. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften kann mit Protonen im Vergleich zu Photonen ein steilerer Dosisgradient zwischen dem zu bestrahlenden Zielvolumen und umgebenden Risikoorganen erreicht werden. Ob dieser theoretische Vorteil auch von klinischer Relevanz ist, war ein Gegenstand der Beratungen im G-BA. Die ergangenen Beschlüsse beziehen sich auf alle Formen der Protonentherapie (Scattering und Scanning/Voxel-to-Voxel).

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Für die Behandlung des NSCLC kommen im Wesentlichen folgende Behandlungsmethoden alleine oder in Kombination in Frage:

- Operation
- Strahlentherapie
- Chemotherapie

Die Therapie des NSCLC erfolgt bei gegebener Eignung der betreffenden Patientin bzw. des betreffenden Patienten nach Möglichkeit chirurgisch. Stadienabhängig kann zusätzlich eine vorhergehende (neoadjuvante) bzw. sich an die Operation anschließende (adjuvante) Chemo- und/oder Strahlentherapie erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen Tumor können verschiedene Formen der Strahlentherapie ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen. Bei höheren Stadien und insbesondere bei Vorliegen von Fernmetastasen (Stadium IV nach der Einteilung der Internationalen Vereinigung gegen Krebs [UICC]) wird ein palliativer Therapieansatz verfolgt.

2.2 Begründung zum Ausschluss der Protonentherapie bei operablem NSCLC und bei inoperablem NSCLC des UICC Stadiums IV und Begründung für die Aussetzung der Beschlussfassung bei inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zur Bewertung der Protonentherapie bei der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) die vorhandene Literatur bewertet und unter Einbeziehung der Stellungnahmen eine differenzierte Abwägung unter Berücksichtigung der Aspekte der medizinischen Notwendigkeit vorgenommen.

Patientinnen und Patienten mit operablen Tumoren:

Bei operablem Tumor stellt die Operation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar, sofern die betreffende Patientin bzw. der betreffende Patient für eine operative Versorgung geeignet ist. Eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie ist für diese Gruppe von Patientinnen und Patienten momentan nicht erkennbar. Ob zukünftig anstelle einer Operation auch eine strahlentherapeutische Behandlung mit Protonen eine Rolle spielen wird, kann derzeit anhand der vorliegenden Erkenntnisse nicht abschließend beurteilt werden.

Patientinnen und Patienten mit inoperablen Tumoren:

Für Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen Tumor der UICC Stadien I und II wird in Leitlinien die Strahlentherapie in kurativer Intention empfohlen, für das Stadium III die kombinierte Radio-Chemotherapie.

Die vorliegenden Studien konnten die sichere Durchführbarkeit der Protonenbestrahlung bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer niedrigen Rate an toxischen Strahlenfolgen darstellen. Ebenso zeigte sich im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen ein signifikant höheres Überleben gegenüber dem natürlichen Verlauf ohne Therapie. Mit der Protonentherapie kann eine Erhöhung der Dosis über das mit Photonen alleine mögliche Maß erreicht werden. Bei inoperablen Tumoren kann die Protonentherapie somit im Einzelfall die einzige kurative strahlentherapeutische Therapieoption mit akzeptabler Toxizität darstellen. Studien, welche die Therapie mit Photonen und Protonen direkt vergleichen, liegen nicht vor. Die Studienergebnisse erlauben bisher keine abschließende Aussage über den Stellenwert der Protonentherapie bei inoperablem NSCLC.

Für Patientinnen und Patienten im UICC Stadium IV der Erkrankung steht die palliative Therapie bzw. „best supportive care“ im Vordergrund, Erkenntnisse zur Anwendung der Protonentherapie bei diesem Stadium der Erkrankung liegen nicht vor. Eine Anwendung der Protonentherapie erscheint nach derzeitigem Kenntnisstand hier nicht zweckmäßig.

Die Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist, die für ein operatives Vorgehen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven nicht geeignet sind. In dieser Gesamtbetrachtung sollen Patientenpräferenzen eine angemessene Berücksichtigung finden. Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

Ob die Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC im konkreten Fall stationär oder ambulant durchgeführt wird, hängt insbesondere vom individuellen Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten und der Einbindung im Kontext weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ab. Die prinzipielle stationäre und ambulante Anwendbarkeit dieses Verfahrens bleibt davon jedoch unberührt. Eine grundsätzlich sektorspezifisch differenzierte Abwägung des Einsatzes der Methode durch den G-BA musste daher nicht erfolgen. Eine abschließende Bewertung der Wirtschaftlichkeit wurde vor dem Hintergrund, dass mit der Aussetzung des Bewertungsverfahrens die Erwartung weiterer Erkenntnisse verbunden ist, die auch für eine gesundheitsökonomische Bewertung von Bedeutung sein können, für nicht sinnvoll erachtet.

Zusammenfassend stellt sich die Protonentherapie beim inoperablen NSCLC im UICC Stadium I-III gegenwärtig als eine viel versprechende Therapiealternative und somit relevante Innovation dar. Es handelt sich somit um eine Methode gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Verfo, bei der noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können. Dem G-BA sind in diesem Zusammenhang konkrete Studienvorhaben bekannt. Für Patientinnen und Patienten im UICC Stadium IV der Erkrankung sowie diejenigen, die in kurativer Intention operiert werden können, ergibt sich derzeit keine Notwendigkeit der Anwendung der Protonentherapie.

2.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms der UICC Stadien I-III

Mit der Aussetzung der Beschlussfassung ist gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 der Verfo die Maßgabe verbunden, Anforderungen an die Qualität und Dokumentation festzulegen. Primäres Ziel ist eine qualitätsgesicherte Behandlung der Patientinnen und Patienten, zu der die Anforderungen beitragen sollen.

Mit den Anforderungen soll sichergestellt werden, dass

- nur qualifizierte und mit der Partikeltherapie erfahrene Ärztinnen und Ärzte die Protonentherapie bei der Indikation inoperables nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom anwenden,
- nur Krankenhäuser die Protonentherapie bei der Indikation inoperables nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom anwenden, die Mindestanforderungen an die Strukturqualität erfüllen und eine interdisziplinäre Behandlung der Patientin bzw. des Patienten ermöglichen können,
- die Qualität beeinflussende relevante Aspekte der Protonentherapie des inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms pro Patientin oder Patienten berücksichtigt und dokumentiert werden.

Zu den einzelnen Regelungen im „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms der UICC Stadien I-III“ lässt sich Folgendes feststellen:

Zu § 1

Absatz 1 sieht eine Aussetzung der Beschlussfassung bis zum 31. Dezember 2015 vor. Mit der festgesetzten Frist wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass aufgrund der bisher geringen Zahl der Anlagen zur Protonentherapie der Kreis der behandelbaren Patientinnen und Patienten noch klein ist. Die Aussetzungsdauer erscheint in Anbetracht der Tatsache, dass bereits nach einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren aussagefähige Ergebnisse zu erwarten sind, sachgerecht.

Absatz 3 stellt klar, dass es sich um verbindliche Anforderungen handelt, die von allen Krankenhäusern, die die Methode Protonentherapie bei der Indikation inoperables nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind.

Ziel des Absatzes 5 ist es sicherzustellen, dass die medizinische Forschung durch diesen Beschluss nicht behindert wird. Daher kann im Rahmen von klinischen Studien von den Vorgaben in diesem Beschluss abgewichen werden.

zu § 2

Die Vorschrift bestimmt den Regelungsgegenstand und weist auf die bestehenden allgemeinen gesetzlichen Regelungen zur Strahlentherapie hin, die unabhängig von den hier gemachten Vorgaben gelten.

zu § 3

Zu den einzelnen verbindlichen inhaltlichen Anforderungen verweist Absatz 1 auf die Anlage I.

Absatz 2 beschreibt weitere Kriterien für eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten und die Notwendigkeit ggf. weitere Verfahren bzw. eine ergänzende systemische Therapie zu integrieren. Die Bestrahlungsplanung hat sich hinsichtlich der Fraktionierung an den etablierten Therapieschemata der Photonentherapie zu orientieren.

Absatz 3 legt fest, dass die dazugehörigen Parameter zu dokumentieren sind.

zu § 4

§ 4 weist auf die gesetzliche Verpflichtung zu Verlaufskontrollen und deren Dokumentation hin und spezifiziert sie in Hinblick auf die Behandlung des inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Den Mitgliedern des G-BA ist bewusst, dass diese Ergebnisdokumentation keine Studien ersetzen kann.

Absatz 3 spezifiziert die Regelung der Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung) dahingehend, dass ab der zweiten Nachuntersuchung die Verlaufskontrolle durch eine geeignete Fachärztin oder einen geeigneten Facharzt ambulant durchgeführt werden kann, unabhängig davon ob es sich hierbei um eine vertragsärztliche Leistung oder ambulante Krankenhausleistung handelt.

zu § 5

Absatz 1 regelt den Nachweis der Erfüllung der Anforderungen mit Anlage II. Demnach hat das Krankenhaus erstmalig mit Inkrafttreten der Vereinbarung und ab 2011 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2012, zumindest einmal jährlich, die Anlage II gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) anzuzeigen. Mit Inkrafttreten der Vereinbarung ist lediglich Anlage II Abschnitt A und ab 2011 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2012 Anlage II Abschnitt A und B auszufüllen. Bei erstmaligem Nachweis der Anlage II Abschnitt B sind die Behandlungsfälle ab Inkrafttreten der Vereinbarung und in den Folgenachweisen jeweils die neu hinzu gekommenen Behandlungsfälle zu berücksichtigen.

zu § 6

Der Beschluss tritt zum 1. Januar 2011 in Kraft und verliert nach dem 31. Dezember 2015 seine Rechtswirksamkeit. Die Möglichkeit, bei Vorliegen aussagekräftiger Unterlagen die Beratungen vor diesem Termin wieder aufzunehmen, bleibt dadurch unberührt.

zu Anlage I:

Teil A umfasst die Anforderungen an die Strukturqualität. Bei Pkt. A1, Qualifikation des ärztlichen Personals, erfolgt vor dem Hintergrund der besonderen Erfordernisse der Protonentherapie neben der Definition der erforderlichen Facharztqualifikation (Strahlentherapie) die explizite Aufzählung von wichtigen Anforderungen an die Qualifikation des ärztlichen Bereichs. Bei Pkt. A2, Qualifikation des nichtärztlichen Personals, ist eine Spezifizierung der Qualifikation der Medizinphysikexpertin oder des Medizinphysikexperten deshalb erforderlich, weil diese Bezeichnung nicht geschützt ist. Die unter Pkt. A3, Anforderungen an das Krankenhaus, vorgegebene Turnus zur Veröffentlichung der standardisierten Arbeitsanweisung („SOP“) entspricht dem Turnus der Veröffentlichung der Qualitätsberichte der Krankenhäuser.

In Abschnitt B werden die zu dokumentierenden Befunde und Parameter zum Zeitpunkt des Beginns der Protonentherapie definiert. Zur Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität sollen Empfehlungen und Algorithmen Beachtung finden, wie sie in evidenzbasierten Leitlinien dargestellt werden. Im deutschen Versorgungskontext ist hierbei insbesondere die interdisziplinäre S3-Leitlinie der AWMF „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ zu nennen.

zu Anlage II:

Anlage II umfasst die Checkliste zur Abfrage der in dem Beschluss definierten Qualitätskriterien.

3 Verfahrensablauf

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Überprüfung der Protonentherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (vgl. Anhang A 5.1) und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“³ und ab dem 01.07.2008 im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V⁴ fortgesetzt. Mit Schreiben vom 30.09. und 20.10.2003 wurde vom Bundesverband der Deutschen Privatkrankeanstalten e. V. die Prüfung der „Voxel-to-Voxel Modulated Scanning“ Protonentherapie (VVM-SPT) nach § 137 c SGB V beantragt (vgl. Anhang A 5.2). Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V hat mit Annahme des Antrages beschlossen, die VVM-SPT nicht als eigenständige Methode zu beraten, sondern diese in das bereits aufgenommene Beratungsverfahren zur Protonentherapie zu integrieren.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seines Rechtsnachfolgers wurde die Untersuchungsmethode Protonentherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom beraten. Mit in die Beratungen eingeflossen sind die Stellungnahmen, die nach Veröffentlichung des Themas Protonentherapie im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ (Juli 2002) und im Deutschen Ärzteblatt (05.07.2002) beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangen sind.

Das zuständige Gremium des G-BA (sektorübergreifende Themengruppe „Protonentherapie“, ab Oktober 2008 sektorübergreifende Arbeitsgruppe „Protonentherapie“ im Auftrag des sektorübergreifenden Unterausschusses Methodenbewertung⁵) hat die sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit durchgeführt. Die diesbezüglichen Beratungsergebnisse sind in einem Bericht vom 16.01.2008 dokumentiert, welcher am 16.03.2009 aufgrund einer vierten Update-Recherche vor Abschluss der Beratungen ergänzt wurde (vgl. Teil B). Der Unterausschuss Methodenbewertung hat auf dieser Basis die sektorübergreifende Bewertung am 08.04.2010 beraten und den Beratungsergebnissen zugestimmt.

³ i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

⁴ i.d.F. des GKV-Wettbewerbstärkungsgesetzes (GKV-WSG) vom 26.03.2007 (BGBl I 378)

⁵ Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-WSG sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat auf Basis der Vorarbeiten der Arbeitsgruppe „Protonentherapie“ die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext, die Gesamtbewertung sowie – in Zusammenhang mit der entsprechend vorgesehenen Aussetzung - den Beschlussentwurf zu Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Protonentherapie beim nicht operablen NSCLC der UICC Stadien I - III am 08.04.2010 beraten und die Beratung zu den Beschlussunterlagen am 02.09.2010 abgeschlossen (vgl. Teil C).

Am 02.09.2010 erfolgte auf Basis der Vorarbeiten der Arbeitsgruppe „Protonentherapie“ eine Beratung der Stellungnahme der Bundesärztekammer und eine Beratung zur Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (vgl. Teil C).

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21.10.2010 die in Kapitel 4 abgebildeten Beschlüsse gefasst.

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

A) Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 09.04.2010 die Zusammenfassende Dokumentation - Stand: 08.04.2010 - welche den Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit und die sektorspezifische Bewertung umfasst – und der Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 07.05.2010 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Bundesärztekammer hält die vom G-BA erwogene Aussetzung der Beschlussfassung zur Protonentherapie bei inoperablem NSCLC der UICC-Stadien I-III in ihrer Stellungnahme für zweckmäßig. Die Dauer der Aussetzung solle dabei fünf Jahre nicht unterschreiten, damit aussagefähige Ergebnisse generiert werden können. Die Bundesärztekammer weist darauf hin, dass bei Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium III eine kombinierte Radiochemotherapie mit Protonen möglich bleiben sollte. Weiterhin wird angeregt, dass auch Patientinnen und Patienten mit operablem Tumor eine Therapie mit Protonen erhalten, wenn aufgrund einer reduzierten Lungenfunktion ein chirurgischer Eingriff zu risikoreich oder nicht möglich sein sollte. In begründeten Einzelfällen solle dies auch für Patientinnen und Patienten gelten, die aus Furcht vor der Operation bzw. deren Folgen nicht in einen solchen Eingriff einwilligen.

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weitere Beratung einbezogen:

- Bei der Präzisierung der Dauer der Aussetzung wurden die diesbezüglichen Anregungen der Bundesärztekammer berücksichtigt.
- Die Bundesärztekammer unterstreicht in ihrer Stellungnahme den Stellenwert einer kombinierten Radiochemotherapie im UICC-Stadium III. Hierzu ist festzustellen, dass die vorliegende Aussetzung der Beschlussfassung sowohl eine alleinige als auch eine kombinierte Anwendung der Protonentherapie bei inoperablem NSCLC der Stadien I-III ermöglicht.
- Bezüglich der Indikationsstellung wurde eine Operationalisierung des Begriffes der Inoperabilität mit Verweis auf die jeweils individuelle Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in der Begründung des Beschlusses vorgenommen. Hier wurde auch der Aspekt der Aufklärung über die verschiedenen Therapieformen und die Einbeziehung der Patientin bzw. des Patienten thematisiert.

Den Anliegen der Bundesärztekammer wurde somit Rechnung getragen.

B) Beschluss zu Qualitätssicherungsmaßnahmen

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 09.04.2010 der Beschlussentwurf über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen NSCLC der UICC Stadien I-III – Stand 11.03.2010 - übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 07.05.2010 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Bundesärztekammer hat in ihrer Stellungnahme mitgeteilt, dass sie keine Änderungshinweise zum Beschlussentwurf hat. Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weitere Beratung einbezogen.

3.3 Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V

In Bezug auf § 137 Abs. 1 SGB V haben der Verband der privaten Krankenversicherung, die Bundesärztekammer sowie die Berufsorganisationen der Pflegeberufe ein Beteiligungsrecht.

Den nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V zu beteiligenden Organisationen (Verband der privaten Krankenversicherung, Bundesärztekammer, Deutscher Pflegerat) wurde der Beschlussentwurf über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen NSCLC der UICC Stadien I-III – Stand 11.03.2010 - am 09.04.2010 mit der Möglichkeit der Stellungnahme und der Teilnahme an der entsprechenden Unterausschusssitzung übermittelt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 02.09.2010 die eingegangenen Stellungnahmen des Verbandes der privaten Krankenversicherung, der Bundesärztekammer und des Deutschen Pflegerats beraten. Die von den Stellungnehmenden adressierten Aspekte führten zu keiner Änderung des QS-Beschlussentwurfs.

4 Beschluss

4.1 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.10.2010 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

Der Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz Nr. 7 (S. 126) vom 13.01.2011.

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

Vom 21. Oktober 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2010 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006, S. 4466), zuletzt geändert am 18. Februar 2010 (BAnz. 2010, S. 1784), wie folgt zu ändern:

- I. In § 4 („Ausgeschlossene Methoden“) werden nach Nummer 3.7 folgende Nummern angefügt:
„3.8 Protonentherapie beim operablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom
3.9 Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV“
- II. In Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird nach Nummer 2.2 folgende Nummer 2.3 angefügt:
„2.3 Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III
Beschluss gültig bis 31. Dezember 2015“
- III. Die Änderung der Richtlinie nach Ziffer I tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.
- IV. Die Änderung der Richtlinie nach Ziffer II tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. Januar 2011, in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Oktober 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4.2 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.10.2010 zu Qualitätssicherungsmaßnahmen

Der Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz Nr. 7 (S. 124) vom 13.01.2011.

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei
Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der UICC
Stadien I-III

Vom 21. Oktober 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2010 im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und der Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses folgenden Beschluss gefasst:

„Beschluss
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der
Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungen-
karzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III

Vom 21. Oktober 2010

§ 1 Grundlage und Zweck des Beschlusses

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „Protonentherapie bei inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III“ die Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2015 aus.
- (2) Die Aussetzung wird gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.
- (3) ¹Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, welche die Protonentherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. ²Diese Vorgaben beruhen auf einem Expertenkonsens. ³Die Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III darstellt, die für ein operatives Vorgehen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven nicht geeignet sind und die in kurativer Absicht behandelt werden können. ⁴Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

- (4) Ziel des Beschlusses ist, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.
- (5) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

§ 2 Gegenstand der Regelung

Der Beschluss regelt in Kenntnis der bestehenden gesetzlichen Regelungen zur Strahlentherapie die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der Strahlentherapie mit Protonen alleine oder in Kombination bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III.

§ 3 Verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation

- (1) Die verbindlichen Anforderungen an die Qualität sowie an die Dokumentation werden in der Anlage I zu diesem Beschluss vorgegeben.
- (2) ¹Ziel ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der Stadien UICC I-III. ²Diese geht damit einher, dass durch geeignete diagnostische Maßnahmen Fernmetastasen ausgeschlossen wurden. ³Die Therapie muss das Risiko einer systemischen Ausbreitung der Erkrankung berücksichtigen und die entsprechenden Therapieschritte bezüglich einer ergänzenden Systemtherapie und ggf. Photonenbestrahlung integrieren.
- (3) Die in der Anlage I unter Abschnitt B genannten Parameter sind in der Krankenakte zu dokumentieren.

§ 4 Anforderungen an durchzuführende ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

- (1) ¹Die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung) regelt ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation. ²Hierdurch werden Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für die einzelne Patientin und den einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht.
- (2) ¹Spezifische Anforderungen an die Verlaufsdokumentation sowie dafür notwendigerweise zu erbringende ambulante Leistungen werden in der Anlage I zu diesem Beschluss genannt. ²Die Pflicht zur Erfüllung diesbezüglicher gesetzlicher Vorgaben bleibt von den Vorgaben dieses Beschlusses unberührt.
- (3) Die ambulanten Nachsorgemaßnahmen können ab der zweiten Nachuntersuchung an eine geeignete Fachärztin oder einen geeigneten Facharzt (Internistin oder Internist⁶, Strahlentherapeutin oder Strahlentherapeut⁷) übergeben werden, die oder der die Ergebnisse der Nachsorge (gemäß Anlage I C2) dem Krankenhaus mitzuteilen hat.

⁶ Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie, Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

⁷ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

§ 5 Nachweisverfahren

- (1) ¹Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen ist anhand des Vordrucks nach Anlage II gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Absatz 2 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) erstmals mit Inkrafttreten dieser Vereinbarung (gemäß Anlage I Abschnitt A) und ab 2011 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2012, zumindest einmal jährlich (gemäß Anlage I Abschnitt A und B), zu erbringen. ²Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage des ausgefüllten Vordrucks nach Anlage II gemäß Satz 1 erbracht, solange eine Prüfung nach Absatz 2 die Angaben in dem Vordruck nach Anlage II nicht widerlegt.
- (2) ¹Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in dem ausgefüllten Vordruck nach Anlage II vor Ort zu überprüfen. ²Bis spätestens 4 Wochen vor der Prüfung hat die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.

§ 6 Inkrafttreten und Gültigkeitsdauer

Der Beschluss tritt am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. Januar 2011, in Kraft und tritt mit Ablauf des 31. Dezember 2015 außer Kraft.

**Protokollnotiz
zur Bekanntmachung des Beschlusses
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten
mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III**

Vom 21. Oktober 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die Beratung zur Protonentherapie bei inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III zum 1. Januar 2015 erneut aufzugreifen.“

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Oktober 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

Anlage I

In dieser Anlage werden die verbindlichen Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation dargestellt.

A. Anforderungen an die Strukturqualität

Mit den personellen Anforderungen soll sichergestellt werden, dass qualifiziertes Personal für die Behandlung der Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht.

A1. Qualifikation des ärztlichen Personals

Während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage ist die Anwesenheit einer Person mit folgenden Qualifikationen erforderlich:

- Abgeschlossene Weiterbildung zur Fachärztin oder zum Facharzt für Strahlentherapie⁸,
- Nachweis der Fachkunde Teletherapie nach Strahlenschutzverordnung,
- Nachweis von Kenntnissen und mindestens einjähriger Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der Protonen- oder Schwerionentherapie von tiefliegenden Tumoren oder Nachweis der Fachkunde für die Partikeltherapie.

A2. Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage ist die Anwesenheit einer Person mit folgenden Qualifikationen erforderlich:

- Medizinphysikexpertin oder Medizinphysikexperte mit Fachanerkennung durch die Deutsche Gesellschaft für Medizinphysik (DGMP) oder vergleichbarer Qualifikation, die oder der Strahlenschutzbeauftragte oder Strahlenschutzbeauftragter für die Protonentherapie ist.
- Nachweis von mindestens einjähriger Erfahrung in der medizinischen Anwendung der Protonen- oder Schwerionentherapie bei tiefliegenden Tumoren.

A3. Anforderungen an das Krankenhaus

¹Das Krankenhaus muss mindestens über folgende Hauptabteilungen verfügen:

- Strahlentherapie/Radioonkologie,
- Radiologie/Radiodiagnostik.

²Darüber hinaus muss das Krankenhaus sicherstellen, dass folgende Qualitätsanforderungen regelhaft erfüllt werden:

- interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen und Patienten, z. B. in einem onkologischen Zentrum,
- wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenzen (unter Beteiligung folgender Fachdisziplinen: Strahlentherapie, Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie sowie Pathologie) mit Beratung der Indikationsstellung für alle Patientinnen und Patienten bezüglich der Protonentherapie; anzustreben ist die Hinzuziehung einer Referenzpathologie,
- regelmäßig stattfindende Fortbildungen des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals.
- Die Anwendung der Protonentherapie muss nach Art und Umfang dem anerkannten und publizierten Stand der Heilkunde und der medizinischen Wissenschaft entsprechen.

⁸ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht

³Festlegung einer standardisierten Arbeitsanweisung („SOP“) zur Protonenbestrahlung der Lunge, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niedergelegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität. ⁴Die gemessenen Qualitätsergebnisse und wesentliche Bestandteile der SOP sollen vom Krankenhaus alle 2 Jahre veröffentlicht werden.

B. Anforderungen an die Dokumentation

¹Ziel der Dokumentation ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. ²Zu allen mit Protonentherapie behandelten Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der UICC Stadien I-III sind hierfür krankenhausesintern folgende Parameter zu dokumentieren:

- Diagnose und Sachverhalte, die den Einsatz der Protonentherapie begründen; hierbei sind in Bezug auf die Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität die Empfehlungen der im deutschen Versorgungskontext maßgeblichen evidenzbasierten Leitlinien zu beachten.
- Komorbiditäten,
- prätherapeutisches Erkrankungsstadium (TNM),
- Ergebnisse der prätherapeutischen Lungenfunktionsprüfung (FEV-1, TLC),
- Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik (z. B. CT, MRT),
- Bestrahlungsplan und Bestrahlungsdokumentation nach Protokoll,
- Aufklärung der Patientin bzw. des Patienten über die unterschiedlichen Therapieoptionen.

C. Anforderungen an die durchzuführenden Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

In Ergänzung der bestehenden gesetzlichen Regelungen werden die Anforderungen an die Verlaufskontrollen und deren Dokumentation spezifiziert.

C1. Durchzuführende Nachsorgeuntersuchungen

- klinische Nachsorgeuntersuchungen in mindestens halbjährlichen Abständen, nach einem Jahr in individuell festzulegenden Abständen,
- Lungenfunktionsprüfung,
- radiologische Untersuchungen bei klinischem Verdacht auf Rezidiv.

C2. Anforderungen an die Dokumentation

¹Die Daten der Nachsorgeuntersuchungen werden im Rahmen der strukturierten Nachbeobachtung und Ergebnisdokumentation in einer in der Klinik geführten Datenbank dokumentiert. ²Ziel ist, Informationen über Nebenwirkungen der Strahlentherapie, krankheitsfreies Überleben und das Gesamtüberleben zu gewinnen. ³Hierzu sind insbesondere nachfolgende Parameter zu erfassen:

- Nebenwirkungen nach CTC (common toxicity criteria),
- Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung,
- Auftreten von Fernmetastasen,
- Tumordokumentation (RECIST-Kriterien),
- Art der Rezidivtherapie,
- Überleben.

⁴Das Krankenhaus muss die Ergebnisse der Datenbankauswertung zwei Jahre nach Beginn der Protonenbestrahlung bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III durch die Einrichtung und vier Jahre nach Inkrafttreten dieser Maßnahmen zur Qualitätssicherung publizieren.

Anlage II

**Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien
zum „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem
Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III“**

Selbsteinstufung:

Die medizinische Einrichtung _____ in _____

erfüllt die Voraussetzungen für die Erbringung der „Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III“.

Allgemeine Hinweise:

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor Ort vorzulegen.

Abschnitt A Anforderungen an die Strukturqualität

A1 Qualifikation des ärztlichen Personals

Eine Ärztin oder ein Arzt ist während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage anwesend, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- a) Abgeschlossene Weiterbildung zur Fachärztin oder zum Facharzt für Strahlentherapie⁹ Ja Nein
- b) Nachweis der Fachkunde Teletherapie nach Strahlenschutzverordnung Ja Nein
- c) Nachweis von Kenntnissen und mindestens einjähriger Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der Protonen- oder Schwerionentherapie von tiefliegenden Tumoren oder Nachweis der Fachkunde für die Partikeltherapie Ja Nein

A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Eine Medizinphysikexpertin oder ein Medizinphysikexperte ist während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage anwesend, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- Fachanerkennung durch die Deutsche Gesellschaft für Medizinphysik (DGMP) oder vergleichbare Qualifikation und Tätigkeit als Strahlenschutzbeauftragte oder Strahlenschutzbeauftragter für die Protonentherapie Ja Nein
- Nachweis von mindestens einjähriger Erfahrung in der medizinischen Anwendung der Protonen- oder Schwerionentherapie bei tief- liegenden Tumoren Ja Nein

⁹ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht

A3 Anforderungen an das Krankenhaus

Das Krankenhaus verfügt über folgende Hauptabteilungen:

- Strahlentherapie/Radioonkologie Ja Nein
- Radiologie/Radiodiagnostik Ja Nein

Sicherstellung, dass folgende Qualitätsanforderungen regelhaft erfüllt werden:

- Interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen und Patienten z. B. in einem onkologischen Zentrum Ja Nein
- Wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenzen gemäß Anlage I, A3 der Vereinbarung Ja Nein
- Regelmäßig stattfindende Fortbildungen des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals Ja Nein
- Anwendung der Protonentherapie nach Art und Umfang dem anerkannten und publizierten Stand der Heilkunde und der medizinischen Wissenschaft entsprechend Ja Nein
- Nachweis einer SOP zur Protonenbestrahlung der Lunge, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niederlegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität und deren Veröffentlichung gemäß Anlage I, A3 der Vereinbarung Ja Nein
- Veröffentlichung der gemessenen Qualitätsergebnisse und der wesentlichen Bestandteile der SOP alle zwei Jahre Ja Nein

Abschnitt B Anforderungen an die durchzuführenden Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

Durchführung der Nachsorgeuntersuchungen gemäß Anlage I, C1 ja nein

Dokumentation der Verlaufskontrollen gemäß Anlage I, C2 ja nein

Publikation der Ergebnisse der Datenbankauswertung (2 Jahre nach Beginn der Protonenbestrahlung und im Jahr 2014) ja nein

Abschnitt C Unterschriften

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

Ort Datum Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung

Ort Datum Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses

5 Anhang

5.1 Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen

Geschäftsstelle Düsseldorf					
Eingang: - 6 SEP. 2001					
HG					
Bereich I	Bereich II	Bereich III <input checked="" type="checkbox"/>			
Stabsstellen					
02	03	05			
Dezernate					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>					

AEV • 53719 Siegburg

An die
Geschäftsführung des „Ausschusses Krankenhaus“
der Deutschen Krankenhausesellschaft
Herrn Jörg Robbers
Münsterstraße 169
40476 Düsseldorf

nachrichtlich:
Mitglieder des „Ausschusses Krankenhaus“

**Arbeitsgemeinschaft
der Spitzenverbände
der Krankenkassen**

Kontaktstelle:
AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.
Frankfurter Straße 84
53721 Siegburg
Telefon: (0 22 41) 1 08-0

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Johannes Bruns

Unser Zeichen: 21/Br/mar
Durchwahl: (0 22 41) 1 08-322
Telefax: (0 22 41) 1 08-248
E-Mail: Johannes.Bruns@vdk-aev.de
21/Br/mar

30. August 2001

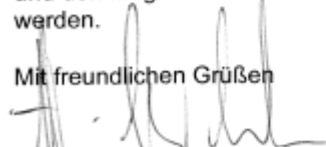
Antrag zur Beratung der Protonentherapie im „Ausschuss Krankenhaus“

Sehr geehrter Herr Robbers,

wie in der konstituierenden Sitzung des „Ausschusses Krankenhaus“ am 29. August 2001 bereits angekündigt, möchten wir die Konkretisierung des bereits gestellten Antrages zur Protonentherapie an die Geschäftsstelle des „Ausschusses Krankenhaus“ übermitteln. Bei der Protonentherapie handelt es sich um ein Bestrahlungsverfahren, welches bei den unterschiedlichsten Indikationen zur Anwendung gebracht wird. Nicht bei allen Indikationen ist jedoch ein ausreichender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis vorhanden. Bei „Chondrom“ und „Chondrosarkom“ der Schädelbasis werden in der Literatur Vorteile gegenüber anderer Verfahren beschrieben. Auch bei der Indikation „maligne Tumoren des Auges“ ist die vorhandene Evidenz gut. In Deutschland gibt es zurzeit noch keine Geräte zum Einsatz dieser Therapieform, Pläne zum Bau einer ersten Anlage werden bereits realisiert.

Nach der systematischen Überprüfung des Verfahrens im „Ausschuss Krankenhaus“ sollen die Indikationen festgelegt werden, für die die Protonentherapie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung angewandt werden kann. Das diesem Antrag beigefügte Grundsatzgutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen befasst sich speziell mit den möglichen Indikationen zur Durchführung der Protonentherapie und den möglichen Alternativverfahren und kann als Basis für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. Werner Gerdemann
Mitglied des Vorstandes

Anlage

Der Arbeitsgemeinschaft gehören an:

- AOK-Bundesverband, Bonn
- BKK Bundesverband, Essen
- IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach
- See-Krankenkasse, Hamburg

- Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V., Siegburg
- AEV-Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Siegburg
- Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel
- Bundesknappschaft, Bochum

5.2 Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankenanstellen e. V.

Bundesverband
Deutscher Privatkrankenanstellen e.V.



Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss
Herrn Dr. Wolfgang P. Fuchs
Geschäftsführer
Ausschuss Krankenhaus
Postfach 1763

53707 Siegburg

Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss				
Eingang am:				
02. Okt. 2003				
Bereich				
Arge	KoA	BuÄ/K	BuZÄ/K	A-KH

Per Fax vorab: 02241 – 938835

Berlin, 30.09.2003

Antrag an den Ausschuss Krankenhaus auf Prüfung der Zulassung und Erstattungsfähigkeit der Protonentherapie gemäß § 137 c SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

in seiner Eigenschaft als Bundesverband der Krankenhausträger beantragt der Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstellen e.V. gemäß § 137 c Abs. 1 S. 1 SGB V die Prüfung der Behandlungsmethode „Protonentherapie“ in der Form der Voxel-to-Voxel Modulated Scanning Proton Therapy (VVM-SPT)

bei Fällen, in denen der patientenindividuelle Bestrahlungsplan (gemäß § 81 Abs. 3 Satz 1 StrlSchV) in der vergleichenden Therapieplanung konventionelle Röntgenbestrahlung / IMRT / VVM-SPT einmal eine niedrigere Dosis im Gesunden (gemäß § 80 Abs. 1 Satz 3 und Abs. 2 Satz 1 sowie § 81 Abs. 3 Satz 2) ergibt und dieser Vergleichsberechnung eine vergleichbare oder höhere Dosis im Tumor-Zielgebiet (gemäß § 80 Abs. 1 Satz 3) zu Grunde liegt

Büro Berlin:
Luisen Carree
Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin
Telefon: (030) 24 00 89 90
Telefax: (030) 24 00 89 930

Büro Bonn:
Bonn-Center
Bundeskanzlerplatz 2-10
53113 Bonn
Telefon: (0228) 21 10 01
Telefax: (0228) 21 22 11

E-mail:
info@BDPK.de

Bankverbindung:
Deutsche Bank AG
Filiale Berlin
Konto Nr. 2368181
BLZ 10070000

mit dem Ziel, die Erstattungsfähigkeit dieser Therapie im Rahmen der Krankenhausbehandlung durch die gesetzliche Krankenversicherung zu bestätigen.

Bitte berücksichtigen Sie bei der Prüfung die beiliegende Kurzdarstellung des Antrags, die die Chirurgische Klinik Dr. Rinecker GmbH & Co. KG sowie die ProHealth AG in Auftrag gegeben haben.

Dem Ausschuss wird eine ausführliche Dokumentation und Begründung des Antrags in Kürze aus technischen Gründen per Paketpost zugehen.

Wir bitten jeweils um schriftliche Eingangsbestätigung.

Mit freundlichen Grüßen

**Bundesverband Deutscher
Privatkrankenanstalten e. V.**



M. Kramer
Kommissarischer Hauptgeschäftsführer

5.3 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG

22/12/2010 13:41 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Vorab per Fax an 030/275838105

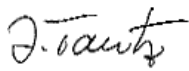
Berlin, 20. Dezember 2010
AZ 213 - 21432 - 34

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 21.10.2010
hier: **1. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom**
**2. Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientin-
nen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom
der UICC Stadien I - III**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 21.10.2010 werden nicht
beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag


Dr. Tautz

B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Protonentherapie

Indikation:

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

**Bericht zur Bewertung
von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit
der sektorenübergreifenden Themengruppe des
Gemeinsamen Bundesausschusses**

1 Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V¹⁰ wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“¹¹ fortgesetzt.

Mit dem Schreiben vom 30.09.2003 bzw. 20.10.2003 wurde vom Bundesverband der Deutschen Privatkrankenanstalten e. V. die Prüfung der „Voxel-to-Voxel Modulated Scanning“ Protonentherapie (VVM-SPT) nach § 137c SGB V beantragt. Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V hat mit Annahme des Antrages beschlossen, die VVM-SPT nicht als eigenständige Methode zu beraten, sondern diese in das bereits aufgenommene Beratungsverfahren zur Protonentherapie zu integrieren.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seines Rechtsnachfolgers wurde die Protonentherapie bei der Indikation nichtkleinzelliges Lungenkarzinom in den zuständigen Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V beraten. Für die Bewertung war die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20.09.2005 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006) maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor In-Kraft-Treten der Verfahrensordnung bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser im Einklang stehen. Die Prüfung hat ergeben, dass keine weiteren Unterlagen einzu beziehen waren.

Die Themengruppe „Protonentherapie“ hat ihre Bewertung ursprünglich im Januar 2008 abgeschlossen und ihre Ergebnisse in dem Themengruppenbericht mit Stand 16.01.2008 dokumentiert. Vor Abschluss der Beratungen der Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde eine 4. Update-Recherche durchgeführt. Dabei wurde dieser Themengruppenbericht bezüglich der Ergebnisse der 4. Update-Recherche ergänzt (Stand: 16.03.2009).

¹⁰ i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999 (BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art.1 Nr.6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

¹¹ i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

2 Grundlagen des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

2.1 Definition und Epidemiologie

Als „nichtkleinzelliges Lungenkarzinom“, Englisch „Non Small Cell Lung Cancer“, abgekürzt „NSCLC“, wird eine histologisch heterogene Gruppe maligner epithelialer Tumore der Bronchien und der Lunge bezeichnet (WHO 2004; Müller 2005) denen gemein ist, dass sie keine kleinzelligen Lungenkarzinome sind; es handelt sich also um eine Negativdefinition.

Inzidenz

Die Inzidenz- und Mortalitätsraten nach den Angaben des Robert-Koch-Institut (RKI) und des US-amerikanischen SEER sind in folgender Tabelle wiedergegeben:

Tabelle 1:

Register	Jahr	Inzidenz (n/100 000 a)		Mortalität (n/100000 a)		Bemerkungen
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Deutschland GEKID/Robert-Koch-Institut ¹²	2002	80,8	29,6	71,3	24,6	Roh
		66,8	21,0	58,7	16,3	Europastandard
SEER ¹³	2000-2003	81,7	54,7	73,4	42,2	US-Standard 2000, Weisse

Während für Deutschland Trends über Zeitreihen nicht verfügbar sind, zeigen die Daten der SEER folgende jährliche Änderungsraten der Lungenkrebsinzidenz:

Tabelle 2:

Zeitraum	Inzidenz	Zeitraum	Inzidenz
	Männer		Frauen
1975 – 1982	+ 1,5 *	1975 – 1982	+ 5,5 *
1982 – 1991	- 0,5 *	1982 – 1990	+ 3,5 *
1991 – 2003	-1,8 *	1990 – 1998	+ 1,0 *
		1998 – 2003	- 0,5
* = Änderung zur Vorperiode statistisch signifikant			

Man sieht, dass die Inzidenzrate bei Männern bereits seit knapp einem Vierteljahrhundert wieder sinkt, während dies bei Frauen tendenziell, aber noch nicht signifikant, erst seit 8 Jahren der Fall ist. Ursache der rückläufigen Entwicklung ist ein allmählicher Rückgang des inhalativen Tabakrauchens, das bei beiden Geschlechtern phasenverschoben verläuft.

¹² <http://www.rki.de>

¹³ <http://www.seer.cancer.gov>

2.2 Ätiologie, Histologie, Stadieneinteilung, Prognosefaktoren

Zigarettenrauch ist der mit großem Abstand führende Risikofaktor für das Entstehen von Lungenkrebs mit einer eindeutigen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Ca. 90 % der Lungenkrebs-erkrankungen bei Männern und 60 % bei Frauen sind durch Tabak verursacht. Daneben sind einige wenige spezifische Umweltfaktoren (z. B. Radon) und berufliche Noxen (z. B. Asbest) bekannt, die das Lungenkrebsrisiko erhöhen.

Histologie

Nach der WHO-Klassifikation von 2004 sind mehr als 50 Diagnosen (WHO 2004) nach den führenden histopathologischen Wachstumsmustern möglich (eine vereinfachte Darstellung zeigt Tabelle 3). Aus klinischer Sicht ist aber im Wesentlichen die Frage „kleinzellig oder nichtkleinzellig“ für das therapeutische Vorgehen von Interesse.

Tabelle 3: Histologie des Lungenkarzinoms

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)	Kombinationstumoren
Plattenepithelkarzinom	Intermediärer Typ	
Adenokarzinom	Haferzelltyp (oat cell type)	
papilläres Adenokarzinom		
Bronchioloalveoläres Karzinom		
azinäres Adenokarzinom		
solides Karzinom mit Schleimproduktion		
Großzelliges (un-differenziertes) Karzinom		
Karzinoid-Tumor= (neuro-)endokrines Karzinom		

Klassifikation und Stadieneinteilung

Die **TNM-Klassifikation** (UICC 2002; UICC 2003; UICC 2005) bezieht sich auf alle Karzinome einschließlich der kleinzelligen Lungenkarzinome. Die derzeit geltende Stadieneinteilung (ohne die spezifischen Klassifikationshinweise) ist im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation

T: Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
- T2 Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung
 - Tumor mehr als 3cm in größter Ausdehnung
 - Tumor befällt Hauptbronchus, 2cm oder weiter distal der Carina
 - Tumor infiltriert viszerale Pleura
 - assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der der ganzen Lunge
- T3 Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich der Sulcus-superior-Tumoren), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus weniger 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektasen oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
- T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen; oder Tumor mit malignem Pleuraerguss

N: Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/ oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
- N2 Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
- N3 Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus – oder supraklavikulären Lymphknoten

M: Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen, einschließlich vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem anderen Lungenlappen (ipsilateral oder kontralateral)

Tabelle 5: Klinische Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

Stadiengruppierung

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Prognosefaktoren

Unbehandelt beträgt die mittlere Überlebenszeit bei Lungenkrebs lediglich ein halbes Jahr. Entscheidend für die Prognose ist der histologische Tumortyp (Tabelle 3), das Tumorstadium (Tabelle 5) sowie der körperliche Zustand des Patienten (Karnofsky-Index, ECOG-Performance Status). Weitere prognostische Faktoren sind der Malignitätsgrad (Grading), die Tumorverdopplungszeit, genetische Marker und das Vorhandensein klinischer Symptome. Aufgrund der frühen Metastasierung liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Personen mit chemotherapiertem Lungenkarzinom bei lediglich 5-10 % (Cullen 1995; Whitehouse 1994).

In den USA beträgt die 5-Jahres-Überlebenszeit nach kurativer Operation (R0-Resektion) eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB und IV resp. 67 %, 57 %, 55 %, 39 %, 23 %, 3-7 % und 1 %. In Deutschland wurden in einer spezialisierten Thoraxklinik 5 Jahre nach kurativer Resektion eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I, II, IIIA und IIIB folgende 5-Jahres-Überlebensraten erhoben: 57 %, 41 %, 25 % und 20 % (Spira, Ettinger 2004; Hoffmann et al. 2002). Damit gehört der Lungenkrebs zu den prognostisch ungünstigsten Krebsformen.

Abb. 1: Prognose des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Abhängigkeit vom klinischen Stadium (UICC 1997a)¹⁴

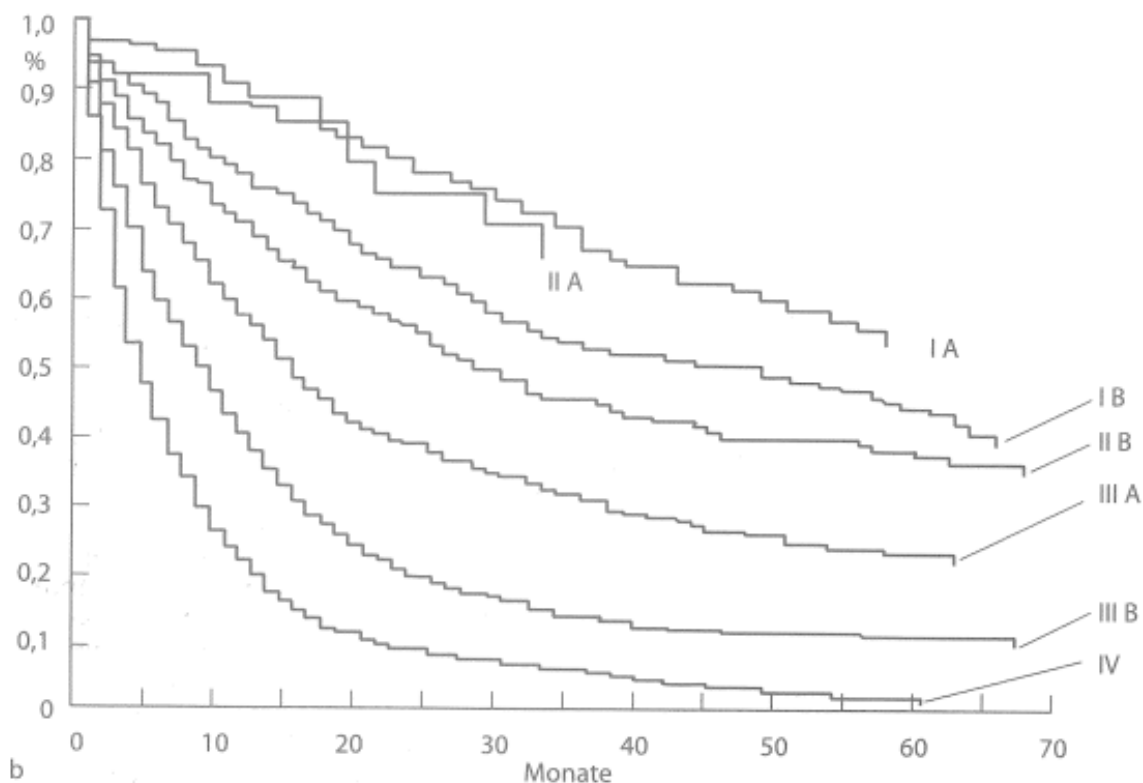


Abb. 1 zeigt, dass selbst für die „günstigen“ Stadien IA und IIA das Überleben mit nur ca. 60 % nach 5 Jahren vergleichsweise schlecht ist. Ursache ist, dass die ganz überwiegend ursächliche Nikotinsucht nicht nur Lungenkrebs, sondern auch andere schwere Leiden wie, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen einschließlich Emphysem, Malignome des oberen Aerodigestivtraktes und des Urogenitalsystems und atherosklerotische Erkrankungen wie

¹⁴ Grafik entnommen aus: Hermanek P und Bülzebruck H 1998

Bluthochdruck, Herzinfarkt und Schlaganfall verursacht und die Patienten deshalb eine generell erhöhte Mortalitätsrate auch aus anderer Ursache haben.

Das schlechte Gesamtergebnis wird durch die späte Diagnose zusätzlich belastet: Nach der SEER-Datenbank¹⁵ sind 39 % der Erkrankungen bei Diagnosestellung bereits fernmetastasiert. 36 % befinden sich in einem lokal ausgedehnten Stadium (bei dem eine kurative Therapie bereits fraglich ist), bei 9 % liegen keine ausreichenden Informationen vor, lediglich 16 % befinden sich in einem grundsätzlich in kurativer Intention behandelbaren lokal begrenzten Stadium.

2.3 Klinisches Bild und Diagnostik

Das klinische Bild umfasst Husten, Hämoptysen, Dyspnoe, Heiserkeit, Nachtschweiß, Fieber, Schmerzen im Thorax-, Abdomen- und Knochenbereich, Verwirrtheit, Flushsymptomatik, Diarrhoe, verstärkter Durst, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung sowie Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Keines der genannten Symptome ist für sich pathognomonisch, keines ist ein Frühsymptom. Prognostisch relevant im Sinne einer schlechteren Prognose sind von den genannten Symptomen nur das Vorliegen von Heiserkeit (als Ausdruck einer Recurrensparese) sowie das Auftreten von Schmerzen im Bereich des Abdomens und/oder des Skelettsystems als Zeichen einer Metastasierung. Prognostisch günstige klinische Zeichen konnten nicht identifiziert werden (Wolf, Havemann 1998).

Zur Diagnosestellung erforderlich sind bis zur Biopsie folgende Untersuchungen (Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft):

- Anamnese
- Klinische Untersuchung und physikalischer Befund
- Basislaboruntersuchungen
- Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane in zwei Ebenen
- Bronchoskopie mit morphologischer Diagnosesicherung (mit Biopsie und Bronchiallavage, evtl. ergänzt durch transbronchiale Lungenbiopsie)

Nach Sicherung der histologischen Diagnose werden zum prätherapeutischen Staging und zur Einschätzung der funktionellen Kapazität des Patienten folgende weitere Untersuchungen eingesetzt: Computertomographie, Knochenszintigraphie, kardiorespiratorische Funktionsdiagnostik, Mediastinoskopie, Magnetresonanztomographie, Thorakoskopie, diagnostische Thorakotomie, Positronenemissionstomographie (PET) und Sonographie.

¹⁵ <http://www.seer.cancer.gov>

2.4 Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (vgl. NCC-AC 2005)

Das therapeutische Konzept ist aus der Synopsis aller Befunde interdisziplinär zu erarbeiten. Die Therapie ist komplex, je nach Situation kommen mehrere Modalitäten einzeln oder kombiniert in Betracht. Der folgende Abschnitt versucht in Anlehnung an die evidenzbasierte NICE-Guideline (vgl. NCC-AC 2005) unter Anpassung an deutsche Besonderheiten eine kondensierte Darstellung. Eine wesentliche Voraussetzung für die Wahl der Therapie ist die Lungenfunktionsprüfung. So wird z. B. von der Deutschen Krebsgesellschaft ein postoperativ zu erwartendes FEV1 < 1l als Kontraindikation für die operative Therapie definiert. Um die postoperative Lungenfunktion möglichst genau abschätzen zu können empfiehlt die British Thoracic Society zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik ein 4-stufiges Verfahren, das neben der Spirometrie, eine Bodyplethysmographie, eine quantitative Perfusions-szintigraphie und Spiroergometrie einschließt. Für Patienten, die aufgrund der Lungenfunktion als chirurgische Hochrisikopatienten gelten, kommt eine limitierte Chirurgie, Radiotherapie oder Chemotherapie in Betracht (British Thoracic Society 2001).

Alleinige Operation

Die offene operative Resektion bei NSCLC ist heute mit einer operativen Mortalität von 3,5 % (1,0 - 7,6, n = 41.105) eine weitgehend sichere, aber doch nicht völlig risikofreie Prozedur (British Thoracic Society 2001). Die operative Morbidität beträgt immerhin 30 % (n = 10.098) mit höheren Raten bei ausgedehnten Resektionen und Pneumonektomien.

Die chirurgische Resektion wird für Patienten im Stadium I oder II mit ausreichender Lungenfunktion und ohne sonstige medizinische Kontraindikationen uneingeschränkt empfohlen. Wenn eine Lappenresektion toleriert wird, ist diese Therapie der Wahl. Bei Patienten, die wegen Komorbiditäten oder eingeschränkter Lungenfunktion eine Lobektomie nicht tolerieren, soll eine limitierte Resektion oder eine definitive Radiotherapie in Erwägung gezogen werden. Dabei ist das therapeutische Ziel eine kurative Resektion im Sinne einer R0-Resektion. Bei Patienten mit hierfür geeigneten zentralen Tumoren stellt die Manschettenresektion eine akzeptable Alternative zur Lobektomie dar, die funktionelles Lungengewebe erhält.

Im Stadium IIIA und IIIB ist die Operation häufig Bestandteil von kontrollierten neoadjuvanten radiochemotherapeutischen Protokollen. In wenigen Einzelfällen kann eine Heilung durch aggressives chirurgisches Vorgehen auch im Stadium IV (Vorliegen von Fernmetastasen, M1-Situation) erreicht werden, so z. B. bei isolierten Hirn- oder Nebennierenmetastasen (Deutsche Krebsgesellschaft 2002).

Kurativ intendierte alleinige Strahlentherapie

Eine alleinige Strahlentherapie ist die Therapie der Wahl bei bestehender Kontraindikation aufgrund von Komorbiditäten oder wenn Patienten eine Operation oder Chemotherapie ablehnen. Obwohl es keine direkten Vergleichsdaten zur alleinigen supportiven Therapie gibt, gilt es als gesichert, dass Patienten im Stadium I bis IIIB im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung einen Überlebensvorteil durch die Strahlentherapie haben. Wesentliche Nebenwirkungen der Therapie sind die akute Pneumonitis (vereinzelt mit letalem Ausgang) und die Entwicklung einer Lungenfibrose. Abhängig vom Strahlenfeld können Ösophagitis, Ösophagusstrikturen und Perikarditis auftreten.

Auch Patienten, die für eine kurativ intendierte Strahlentherapie in Betracht kommen, sollen vorher einer Lungenfunktionsprüfung inklusive CO-Diffusionskapazitätsmessung unterzogen werden.

Grundsätzlich ist zu erwägen, ob ein NSCLC-Patient mit schlechter Lungenfunktion der alleinigen Strahlentherapie oder – möglichst im Rahmen einer Studie – einer Chemotherapie, einer kombinierten Chemoradiotherapie oder aber bei schlechtem Allgemeinzustand keiner tumorspezifischen Behandlung, jedoch einer Therapie im Sinne einer „Active Supportive Care“ zugeführt werden soll.

Grundsätzlich können auch Patienten mit einem FEV1 < 1l bestrahlt werden, solange das zu bestrahlende Lungenvolumen ausreichend klein ist. Daher sollte auch für Patienten mit schlechter Lungenfunktion eine Bestrahlung in Erwägung gezogen werden.

Eine kurativ intendierte Strahlentherapie wird bei Patienten im Stadium I, II oder III empfohlen, die einen guten Performance-Status (WHO-Grad 0 oder 1) aufweisen und bei denen die Erkrankung vollständig in einem strahlentherapeutischen Zielvolumen erfasst werden kann, ohne dass ein unzulässiges Risiko einer Schädigung normalen Gewebes entsteht. Es sollte eine Dosis von über 60 Gy in Fraktionen von 2Gy 5x wöchentlich angestrebt werden.

Bei Patienten im Stadium I oder II, die aus medizinischen Gründen inoperabel, aber für eine definitive Radiotherapie geeignet sind, kann wahlweise eine CHART (continuierliche hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie) empfohlen werden.

Patienten im Stadium IIIA oder IIIB, die sich grundsätzlich für eine definitive Radiotherapie eignen und die eine Chemotherapie entweder aus medizinischen Gründen nicht tolerieren oder verweigern, können ebenfalls mit kurativer Intention bestrahlt werden. Auch ihnen kann eine CHART angeboten werden.

Die Empfehlungen zur konventionellen Strahlentherapie beruhen, mit Ausnahme der Empfehlung zur CHART, ausschließlich auf Ergebnissen von retrospektiven Fallserien. Angaben zur therapieassoziierten Morbidität und Lebensqualität fehlen in diesen Studien in der Regel.

Alleinige Chemotherapie

Chemotherapie sollte Patienten mit NSCLC der Stadien III oder IV und einem guten Performance-Status (WHO-Grad 0 oder 1; Karnofsky-Index 80 - 100) angeboten werden, um Überleben, Tumorkontrolle und Lebensqualität zu verbessern.

Kombinationstherapien

Empfehlungen aus Leitlinien (NICE, ASCO, Deutsche Krebsgesellschaft) sind (verkürzte Wiedergabe):

- Adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion (sicher im Stadium II und IIIA, unklar im Stadium I)
- Postoperative Radiotherapie bei R1-/R2-Resektion und im Lymphknotenstadium N2 und N3 zur Verbesserung der Lokalkontrolle
- Radiochemotherapie bei inoperablen Patienten des Stadiums III, die eine definitive Radiotherapie tolerieren.

Palliative Therapieverfahren

Die palliative Therapie soll durch spezialisierte Einrichtungen erfolgen. Geeignete Patienten sollen der palliativen Therapie rechtzeitig und ohne Verzögerung zugeführt werden. Dort soll nicht nur eine medizinische, sondern eine psychosoziale Betreuung erfolgen und eine symptomorientierte Palliation angestrebt werden.

Eine orientierende Übersicht über die Therapieempfehlungen aus der NICE Guideline findet sich in der folgenden Grafik:

	Stage I	Stage II	Stage IIIA	Stage IIIB	Stage IV WHO 0-1	Stage IV WHO 2	Stage IV WHO > 2
Surgery							
Radiotherapy followed by surgery							
Surgery followed by radiotherapy							
Preoperative chemotherapy and surgery	a	a	a				
Surgery followed by chemotherapy							
Surgery then chemo- and radiotherapy		a	a				
Radical radiotherapy							
Chemotherapy and radical radiotherapy				b			
Chemotherapy						a	
Symptomatic treatment, including palliative radiotherapy							

Key	
	First choice for eligible patients
	Suitable for some patients (see recommendations)
	Not recommended
a Except within a clinical trial.	
b May be first choice of treatment for patients with good performance status and localised disease that can be safely encompassed in a radical radiotherapy treatment volume.	

Abb. 2: Treatment of non-small-cell lung cancer, National Collaborating Centre for Acute Care, February 2005, Seite 18

2.5 Behandlung unter Beratung

Die Behandlung unter Beratung ist Bestrahlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mittels Protonen mit kurativem, adjuvantem, neoadjuvantem oder palliativem Ansatz. Theoretisch kann die Protonentherapie – unter der Annahme einer Dosiswirkungsbeziehung – aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften den Vorteil bieten, auch größere und irregulär konfigurierte Zielvolumina homogen und mit einer ausreichenden Dosis unter bestmöglicher Schonung der benachbarten Gewebsstrukturen zu bestrahlen. Ob dieser theoretische Vorteil von klinischer Relevanz ist, ist ein Gegenstand dieser Beratung.

Für die Anpassung des Bestrahlungsfeldes an die jeweilige Tumorgeometrie kommen verschiedene Verfahren der Strahlformung zum Einsatz. Bei der Protonentherapie werden passive Verfahren, die so genannte Scattering-Methode und aktive Verfahren der Strahlformung, das so genannte Scanning, verwendet. Die aktive Strahlformung erfolgt durch Magnete, die den schmalen Protonenstrahl von Punkt zu Punkt (Voxel-to-Voxel) lenken, wodurch das Volumen schrittweise nacheinander bestrahlt wird. Das Voxel-to-Voxel-Bestrahlungsverfahren stellt somit eine Unterform der Protonenbestrahlung dar. Gegenüber dem klassischen Scattering Verfahren ist das Scanning Verfahren eine Weiterentwicklung zur Anpassung der Protonentherapie an unregelmäßig geformte Zielvolumina. Daher ist der Einsatz des Voxel-to-Voxel-Verfahrens bei allen modernen Protonenanlagen eingeplant. Eine grundsätzliche Notwendigkeit, das Voxel-to-Voxel-Verfahren getrennt zu beraten, besteht somit nicht.

2.6 Literatur

- British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland. BTS guidelines on selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001, 56(2):89-108.
- Cullen MH. Adjuvant and neo-adjuvant chemotherapy of non-small cell carcinoma. *Ann Oncol* 1995; 6 (Suppl 1): S43–S48.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft [Informationszentrum für Standards in der Onkologie, ISTO] AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/007.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Stand 2002. AWMF online (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-007.htm>), Fassung von Januar 2004, Zugriff am 15.08.2005.
- Hermanek P, Bülzebruck H: 1.6 Staging des Lungenkarzinoms. In: *Thoraxtumoren: Diagnostik – Staging – gegenwärtiges Therapiekonzept*. Drings P und Vogt-Moykopf (Hrsg.). Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hongkong; London, Mailand; Paris; Singapur; Tokio: Springer 1998
- Hoffmann H, Bülzebruck H, Dienemann H. Chirurgische Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). *Onkologie* 2002; 8: 425-33.
- Müller KM im Auftrag des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Bochum 2005. Heruntergeladen am 15.07.2006 unter [http://www.springer.com/cda/content/document/cda_downloadaddocument/EMPFEHLUNG ENLungentumoren01%202005.pdf?SGWID=0-0-45-158374-0](http://www.springer.com/cda/content/document/cda_downloadaddocument/EMPFEHLUNG%20ENLungentumoren01%202005.pdf?SGWID=0-0-45-158374-0)

- National Collaborating Centre for Acute Care (NCC-AC), February 2005. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care, London. Available from www.rcseng.ac.uk Heruntergeladen am 23.07.2005 unter <http://www.nice.nhs.uk/download.aspx?o=cg024fullguideline>
- Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-92.
- UICC (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York
- UICC (2003) TNM Supplement. A commentary on uniform use. 3rd. ed. Wittekind Ch, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (eds) Wiley, New York
- UICC (2005) TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5th ed., Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH Springer, Berlin Heidelberg New York
- Whitehouse JMA. Management of Lung Cancer. Standing Medical Advisory Committee, 1994.
- WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Edited by William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink and Curtis C. Harris. Oxford University Press Inc, USA 1st Edition 2004
- Wolf M, Havemann K. 1.4 Prognostische Faktoren und Therapiestrategie beim kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. In: Thoraxtumoren: Diagnostik – Staging – gegenwärtiges Therapiekonzept. Drings P und Vogt-Moykopf (Hrsg.). Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hongkong; London, Mailand; Paris; Singapur; Tokio: Springer 1998

3 Informationsgewinnung

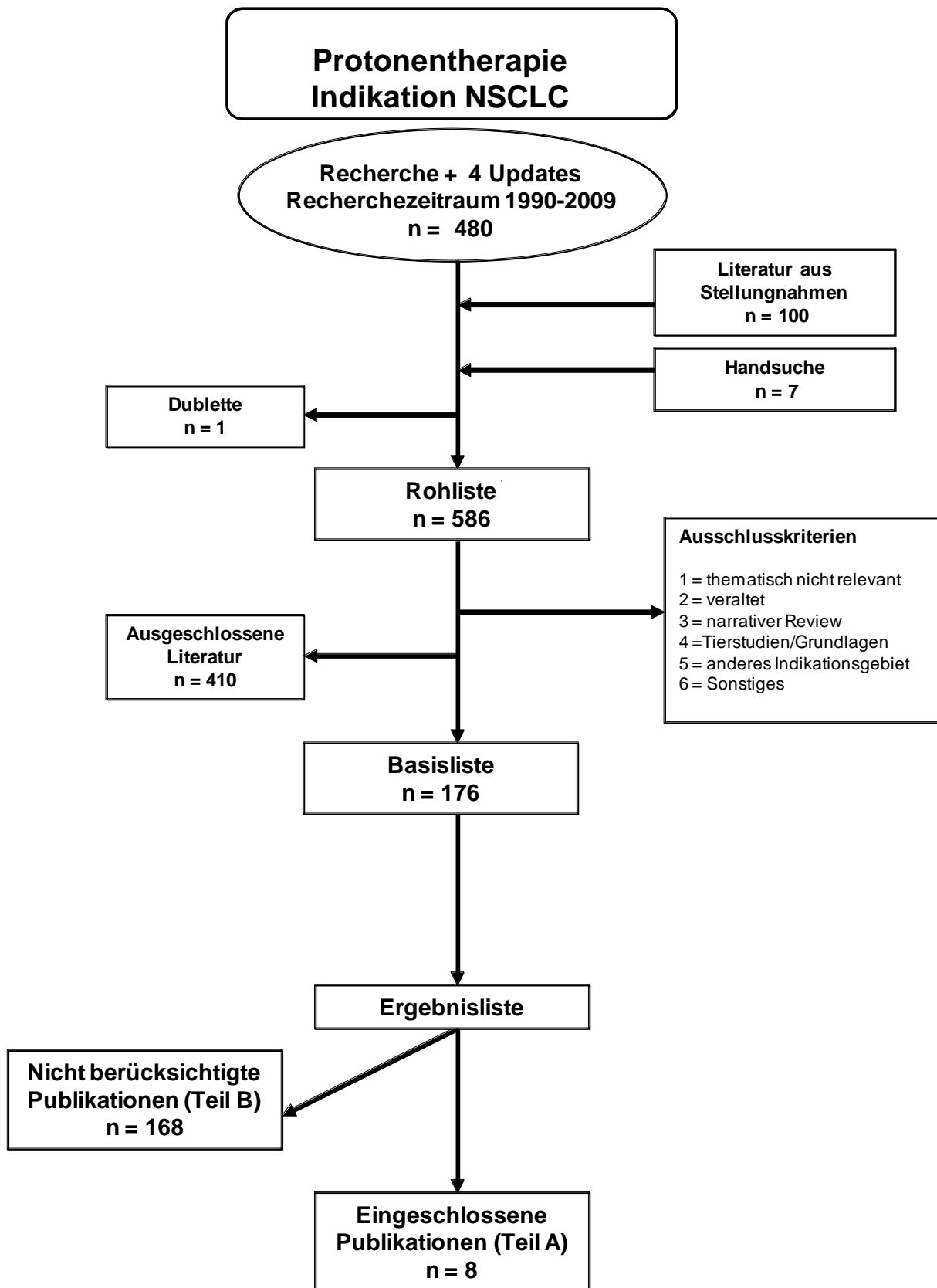
Die Informationsgewinnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinn von § 2 SGB V ab.

Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V eine umfassende aktuelle systematische Literaturrecherche durch.

Stellungnahmen erfolgten durch die in Kapitel 7.1 genannten Organisationen. Die beigefügten Publikationen bezogen sich nicht auf die Indikation NSCLC. Die in den Stellungnahmen zitierte Literatur ist in Kapitel 7.3 aufgeführt.

Aufbauend auf eine indikationsübergreifende Recherche zur Protonentherapie aus dem Jahr 2002 wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation NSCLC erstellt und im Juli 2004 in folgenden Datenbanken ausgeführt: The Cochrane Library (einschließlich NHS-CRD-Database), MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CancerLit, INAHTA, DAHTA, HSTAT, Trip-Database und AWMF-Leitliniendatenbank. Zusätzlich wurde auf den Internetseiten der Mitgliederorganisationen der INAHTA recherchiert. Während des Beratungsprozesses wurden von Mai 2005 bis August 2007 insgesamt drei Update-Recherchen bzgl. aktueller Publikationen durchgeführt (mit Ausnahme CancerLit in 2006/2007, Datenbank wurde 2005 eingestellt). Anfang Januar 2009 erfolgte eine 4. Update-Recherche zur nochmaligen Aktualisierung der Literatur. Die genaue Recherchestrategie ist in Kapitel 7.2 beigefügt. Darüber hinaus flossen durch Handsuche identifizierte Publikationen in den Bewertungsprozess ein.

Basierend auf den Verfahrensabläufen des Gemeinsamen Bundesausschusses wurden die im Rahmen der Literaturrecherche bzw. Handsuche identifizierten Publikationen nach zuvor festgelegten Filterkriterien in einem zweistufigen Verfahren hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft. Im ersten Schritt wurde auf Basis von Abstracts, anschließend auf Basis von Volltexten entschieden (erstes Literaturscreening, zweites Literaturscreening). Als relevant eingestufte Literatur wurde im Volltext ausgewertet. Die bewerteten Literaturstellen sind in der Kapitel 7.3 beigefügt.



4 Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens

4.1 Relevante Studien und Informationssynthesen

Als relevant für die Protonentherapie bei der Indikation nichtkleinzelliges Lungenkarzinom wurden eine retrospektiv vergleichende Studie (LOE III) und sieben Fallserien (LOE IV) eingestuft (s. Kap. 7.3, Anlage 3a) und jeweils anhand eines Bewertungsbogens detailliert ausgewertet (s. Kap. 7.4.1):

Bush DA, Slater JD, Bonnet R, Cheek GA, Dunbar RD, Moyers M, Slater JM. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999; 116 (5): 1313-9.

Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM . Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126 (4): 1198-203.

Hata M, Tokuyue K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Hashimoto T, Mizumoto M, Ohara K, Akine Y. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: Preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 2007, 68 (3).786-793.

Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (1): 107-11.

Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Akine Y, Ishikawa S, Satoh H, Sekizawa K. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (1): 7-13.

4. Update-Recherche:

Cox JD, Chang JY, Liao Z, Bocci MK, McAleer MF, Wei X, Allen PK, Cai H, Gillin M, Zhu XR. Acute Esophageal reactions from proton beam therapy and concurrent chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): Reduction in incidence and severity despite higher doses. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3, Suppl. S): S485.

Nakayama H, Tokuyue K, Sugahara S, Kurishima K, Fukumitsu N, Satoh H, Hizawa N, Tsuboi K. Proton beam therapy for patients with stage I non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1, Suppl. S): S435.

Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Nishimura H. Updated results of high dose proton beam therapy (PBT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). *EJC Supplements* 2007; 5 (4): 121-2.

Relevante Informationssynthesen im Sinne systematischer Metaanalysen oder Reviews fanden sich nicht. Folgende therapeutische Leitlinien – die sämtlich die Therapie mit Protonen nicht gesondert erwähnen – wurden berücksichtigt:

- Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft [Informationszentrum für Standards in der Onkologie, ISTO] AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/007. Über: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/032-007.htm> am 24.07.2006.
- National Collaborating Centre for Acute Care, February 2005. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care, London. Available from www.rcseng.ac.uk. Heruntergeladen am 23.07.2006 unter <http://www.nice.nhs.uk/download.aspx?o=cg024fullguideline>
- British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland. BTS guidelines on selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001, 56(2):89-108.

BUSH et al., Chest 1999;116:1313-1319; Loma Linda, CA, USA

Dieser Fallbericht des Therapiezentrums ist eine prospektive Untersuchung der Wirksamkeit und Toxizität der konformalen Protonentherapie bei Personen mit frühen Stadien von NSCLC (AJCC-Stadium I bis IIIa), die aufgrund von medizinischen Kontraindikationen nicht operabel waren oder die eine OP verweigerten. Es wurden im Zeitraum Juli 1994 bis Januar 1998 37 Patienten behandelt, davon St. I T1 n = 12, St. I T2 n = 15, St. II n = 2; St. IIIa T3 n = 2, St. IIIa N2 n = 6. Es wurden zwei Behandlungsgruppen gebildet.

Gruppe 1 war medizinisch für Hilus-/Mediastinalbestrahlung nicht geeignet (FEV1 < 1 l und/oder schwere Herzinsuffizienz) und erhielt reine Protonenbestrahlung auf das mittels CT definierte GTV in 10 Fraktionen à 5,1 CGE bis zu einer ZVD von 51 CGE, Gesamt-Therapiedauer 2 Wochen. Gruppe 2 umfasst die operablen Patienten. Diese erhielten Mixed-Beam-Bestrahlung GTV, Hilus + Mediastinum 45 Gy Photonen in 25 Fraktionen à 1,8 Gy, dann Protonen-Boost auf GTV 28,8 CGE in 16 Fraktionen à 1,8 CGE simultan zu den letzten 16 Photonenbestrahlungen, Gesamt-Therapiedauer 5 Wochen. Eine Vergleichsintervention existiert nicht. Damit handelte es sich effektiv um zwei verschiedene prospektive Fallserien verschiedener prognostischer Stadien und verschiedener Behandlungen, die jedoch zusammenfassend ausgewertet wurden. Das 2-Jahres-Überleben lag bei 31 % (Stad I 39 %, Stad III 13 %). Aus dem 2-Jahres-krankheitsfreien Überleben von 86 % im Stadium I und 19 % im Stadium III folgt, dass der überwiegende Teil der Patienten im Stadium I nicht an ihrer Tumorerkrankung sondern an anderen Erkrankungen verstorben ist, während im Stadium III der überwiegende Teil der Patienten mit einem Tumorrezidiv verstarb. Für diese Gruppe kann nicht angegeben werden, ob das Tumorrezidiv die Todesursache ist. Die konkrete Zahl der Patienten, für die 2-Jahresdaten vorliegen, lässt sich aus der Arbeit nicht erheben. Die Berechnung der Überlebensdaten erfolgte nach der Kaplan-Maier-Methode, wobei die Nachbeobachtungszeit zwischen 3 - 45 Monaten (Median 14 Monate) lag. 2 Patienten erlitten eine steroidsensible Pneumonitis, einige Patienten eine mäßige Ösophagitis. Es traten insgesamt 10 Rezidive auf, von denen 5 außerhalb des Strahlenfeldes lagen.

Die Autoren schlussfolgern: „Die präliminären Daten dieser Studie zeigen, dass Strahlentherapie mit Protonen bei dieser Patientenpopulation mit akzeptabler Toxizität durchgeführt werden kann. Die Daten zu krankheitsfreiem Überleben und Lokalkontrolle sind gut und stellen sich im auch Vergleich zu publizierten Daten der konventionellen Photonentherapie günstig dar.“

Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden. Die Studie zeigt die Durchführbarkeit der Protonentherapie bei Patienten im Frühstadium des Bronchialkarzinoms. Ihr Wert liegt in den zwei risikoadaptierten definierten Behandlungskonzepten, die die ersten Erfahrungen mit dem Einsatz von Protonen beim NSCLC darstellen. Aufgrund von Diskrepanzen zwischen beschriebenen Design und Datenauswertung ist die Studie jedoch problematisch. Trotz vollständig unterschiedlicher Therapien erfolgte keine getrennte Auswertung der Gruppen. Damit erfolgte keine getrennte Auswertung nach OP-Verweigerern (potentielle „good-risk-Gruppe“) und medizinisch inoperablen Personen. Die Überlebensdaten sind nicht verwertbar (Ausschluss von 2/37 Patienten von der Analyse wegen zu kurzem Follow-Up). Schlussfolgerungen zur Effektivität für definierte Patientengruppen können daher nicht gezogen werden.

BUSH et al., Chest 2004;126;1198-1203, Loma Linda, CA, USA

Es handelt sich um eine prospektive Phase-II-Studie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) Stadien I und II, die medizinisch inoperabel waren oder eine Operation verweigerten. Es wurden konsekutiv alle entsprechenden Patienten eingeschlossen, wobei die ersten 22 Patienten ohne PET-Staging und mit niedrigerer Protonendosis (51 CGE in 10 Fraktionen) die nachfolgenden 46 Patienten mit PET-Staging und höherer Protonendosis (60 CGE in 10 Fraktionen) diagnostiziert und behandelt wurden.

Das erreichte 3-Jahres-Gesamtüberleben lag in der 51 CGE / no-PET – Gruppe bei 27 % in der 60 CGE / PET – Gruppe bei 55 %.

Es fand sich keine akute Strahlenpneumonitis und keine späten Toxizitäten, insbesondere nicht kardial oder ösophageal.

Die Autoren schlussfolgern: „Hochdosierte hypofraktionierte Protonenbestrahlung ist sicher mit minimaler Toxizität bei Patienten mit NSCLC im Stadium I. Die lokale Tumorkontrolle scheint im Vergleich zu historischen Ergebnissen mit konventioneller Radiotherapie verbessert zu sein. Es besteht eine gute Aussicht auf ein krankheitsspezifisches 3-Jahres-Überleben nach dieser Behandlung.“

Eine Schwäche der Studie liegt in der Protokolländerung hinsichtlich Diagnostik (PET vs. No PET) und Therapie (51 vs. 60 CGE). Mehrere Zielparameter wurden gemeinsam ausgewertet, obgleich trotz niedriger Fallzahlen ein signifikant unterschiedliches Ergebnis hinsichtlich des faktischen Hauptzielkriteriums Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Therapieregime ermittelt wurde.

Eine weitere Schwäche der Studie stellt die fehlende Definition des Begriffes „medizinisch inoperabel“ dar. Dies kann Auswirkungen auf die Outcomeparameter haben, da potenziell operable Patienten eine bessere Prognose haben als medizinisch inoperable Patienten. Die Angabe des mittleren FEV1 von 1,1 l legt nahe, dass die Definition des medizinisch inoperablen Patienten sachgerecht erfolgte. Eine differenzierte Darstellung nach dem Splitkriterium nicht operabel/ Operationsverweigerer wäre jedoch hilfreich gewesen.

Die Studie zeigt, dass inoperable Patienten mit Protonen mit einer Dosis von 60 CGE (in 10 Fraktionen) ohne Langzeittoxizität und mit geringer Akuttoxizität behandelt werden können. Das 3-Jahresüberleben der Patientengruppe mit PET-Diagnostik und 60 CGE von 55 % erscheint im Vergleich zu historischen Ergebnissen mit konventioneller Bestrahlung gut.

Die Studie ist nicht geeignet, den Stellenwert der Protonentherapie im Vergleich zu moderner Photonentherapie zu beurteilen.

Hata M et al. Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys. 2007, 68 (3).786-793.

Ziel dieser prospektiv geplanten Serie war die Überprüfung der Machbarkeit und Effektivität einer hypofraktionierten Hoch-Dosis-Protonentherapie für Patienten mit NSCLC Stadium I. Eingeschlossen wurden 21 Patienten, davon 9 medizinisch inoperabel und 12 Patienten, die eine Operation ablehnten. Protokollgemäß wurden die ersten 3 Patienten mit 50 Gy in 10 Fraktionen, die Folgenden mit 60 Gy in 10 Fraktionen bestrahlt. Nach 2 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 74 % (17/21); (St. IA 100 %, St. IB 47 %) und das tumorspezifische Überleben bei 86 % (St. IA 100 %, St. IB 70 %). Alle Patienten waren bezüglich Nebenwirkungen der Bestrahlung nach 6 Monaten symptomlos. Es traten keine Grad-3- oder Grad-4-Toxizitäten auf.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Anwendung der hypofraktionierten Hoch-Dosis-Protonentherapie machbar und effektiv bei Patienten mit NSCLC Stadium I erscheint. Für eine endgültige Bestätigung des Nutzens der hypofraktionierten hochdosierten Bestrahlung mit Protonen seien jedoch Studien mit einer größeren Patientenzahl und längerer Nachbeobachtung notwendig.

Es handelt sich um eine prospektiv geplante Fallserie ohne relevante Mängel. Die Studie zeigt die Wirksamkeit der Protonentherapie und dass sie hypofraktioniert mit 60 Gy ohne relevante Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Aussagen zum Nutzen im Vergleich zur Photonentherapie und zur Operation können nicht gemacht werden. Stärken der Studie liegen in ihrer prospektiven Planung, Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten und der guten Berichterstattung. Schwächen sind die kleine Fallzahl und die fehlende Vergleichsgruppe.

NIHEI et al., Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 65, No. 1, pp. 107–111, 2006, Chiba, Japan

Retrospektive Darstellung der Therapieergebnisse des Zentrums, zusammen berichtet mit den Daten einer kleinen Dosiseskaltungs-/Dosisfindungsstudie über Sicherheit und Wirksamkeit hochdosierter Protonentherapie bei NSCLC im Stadium I. Einschlusskriterien waren klinisches Stadium I; Tumorgröße < 5 cm; pO₂ > 60 torr; Inoperabilität oder OP-Verweigerung; Performance-Status 0-2 („informed consent“). In der Dosisfindungsstudie wurden 10 Patienten (drei Patienten je Dosisstufe; 70 - 98 CGE in 20 Fraktionen) bis zum Auftreten limitierender akuter Toxizitäten behandelt. Dosislimitierende Toxizitäten waren Grad-4-Strahlendermatitis sowie nichthämatologische Grad-3-Toxizitäten.

Nach Abschluss der Dosisfindungsstudie wurden in einer zweiten Serie weitere 27 Patienten in Abhängigkeit von ihrer Lungenfunktion mit 80 oder 88 CGE nach demselben Behandlungsprotokoll behandelt.

Nach median 24 Monaten (3 - 63) fanden sich eine „Response Rate“ von 86 % und 2 Lokalrezidive. Die Zahlen für das Gesamtüberleben betragen nach 2 Jahren 84 %, und nach 5 Jahren ca. 60 %. Die Toxizität war moderat. Die maximale tolerable Dosis (MTD) betrug 88 CGE.

Die Autoren schlussfolgern: „Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die Protonentherapie-Strategie für Patienten im Stadium IB überdacht werden. Wie oben diskutiert, kann eine Dosiserhöhung im Bereich des Primärtumors, wenn die malignen Zellen auf diesen begrenzt sind, zu besserer Lokalkontrolle führen und im Stadium IB sowohl lokoregionale als auch Fernmetastasen reduzieren, auf der anderen Seite erhöht dies das Risiko für Lungentoxizität. Deshalb sollte eine weitere Dosisescalation für das Stadium IB, obwohl möglicherweise sinnvoll, vorsichtig und nur im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie untersucht werden. Im Stadium IA sind die Ergebnisse der alleinigen Protonentherapie möglicherweise mit denen chirurgischer Serien vergleichbar. Zur weiteren Verbesserung der Wirksamkeit und Verminderung der Toxizität erscheinen Hypofraktionierungs-Schemata als viel versprechende Zukunftsstrategien. Weitere Daten prospektiver klinischer Studien sind erforderlich, um den Nutzen der Protonentherapie in Zukunft zu bestätigen.“

Diese qualitativ gute, aber kleine nicht kontrollierte Studie ist im Sinne einer Hypothesengenerierung geeignet, weitere Untersuchungen zu rechtfertigen bzw. Hinweise zu evtl. notwendigen Dosismodifikationen zu geben. Mangels Kontrollgruppe ist der Nutzen der Protonentherapie im Vergleich zu Therapiealternativen nicht beurteilbar.

SHIOYAMA et al., Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 56, No. 1, pp. 7–13, 2003, Tsukuba, Japan

In der Studie wird über 54 Patienten mit NSCLC berichtet, die Teil einer großen prospektiven Fallserie mit 700 Patienten im Zeitraum 1983 - 2000 waren. Es werden Therapieentscheidungen patientenindividuell getroffen und lediglich dokumentiert. Die Einschlusskriterien sind unscharf formuliert („Die Mehrzahl der Patienten wurden entweder wegen schlechten Allgemeinzustandes oder wegen Ablehnung der Operation als nicht für eine chirurgische Resektion geeignet eingestuft.“). Dementsprechend ist die damit beschriebene Population hinsichtlich Zusammensetzung (St. I n = 28 (IA 9, IB 19); St. II n = 9 (IIA 3, IIB 6); St. III n = 8 (IIIA 1, IIIB 7); St. IV n = 1) und Therapie (alleinige Protonenbestrahlung: Gesamtdosis 76 (49 - 93) Gy in 3 (2 - 6)-Gy-Fraktionen; kombinierte Photonen/Protonenbestrahlung: Gesamtdosis 78 (53 - 89,4), aufgeteilt in Protonen 42 (18 - 69) Gy, Photonen 36 (10 - 50,4) Gy, Behandlungsdauer 43 (10 - 76) Tage) heterogen. Es erfolgte keine erkennbare Therapiestandardisierung, das Auswertungsverfahren wurde im Nachhinein festgelegt.

Die stadienabhängigen 5-Jahres-Überlebensraten betragen zwischen 70 % (Stadium IA) und 0 % (Stadium III). In der univariaten Analyse wurde lediglich Stadium IA als signifikant günstiger prognostischer Faktor identifiziert. Die Toxizität war gering (Grad 3-4, 1/51). Dem Fazit der Autoren: „Die Protonentherapie ist sehr sicher und effektiv bei der Behandlung von Patienten mit NSCLC, insbesondere bei frühen Stadien. Der relative Nutzen im Vergleich zu stereotaktischer Photonentherapie oder 3D-konformaler Photonentherapie muss in zukünftigen klinischen Studien definiert werden“ muss beigepflichtet werden. Die Studie zeigt die Durchführbarkeit der Protonentherapie bei Patienten im Frühstadium des Bronchialkarzinoms.

4. Update-Recherche

Cox et al. 2007

In dieser als Kongressabstract publizierten Arbeit wurden Inzidenz und Schweregrad der ösophagealen Reaktion nach simultaner Chemotherapie und dreidimensionaler Protonentherapie untersucht. In der Interventionsgruppe wurden 25 Patienten mit NSCLC der Stadien IIb-IV eingeschlossen, die Kontrollgruppe bildeten 215 Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt an diesem Zentrum mit Chemotherapie und Photonenbestrahlung (3D-CRT) behandelt wurden. Die Anzahl der männlichen und der weiblichen Patienten in der Interventionsgruppe betrug 16/9, während das mediane Alter bei 67 (49-81) lag, Angaben zur Kontrollgruppe lagen im Abstract nicht vor. Die Stadienverteilung der Interventionsgruppe wurde mit Stadium IIb=1, IIIa=8, IV=2 angegeben, bei 6 Patienten lag ein Rezidiv nach Operation vor. In der Kontrollgruppe waren 90 % im Stadium III.

In der Interventionsgruppe wurden 9 Patienten mit Plattenepithelkarzinom behandelt, die restlichen 16 Patienten hatten andere Formen des NSCLC, bei der Kontrollgruppe lag der Anteil der Plattenepithelkarzinome bei 23 %. Die Protonentherapie von 63-74 CGE (Cobalt Gray Equivalent) wurde in 33-37 Fraktionen verabreicht, gegenüber 60-69,6 Gy in 30-58 Fraktionen in der Kontrollgruppe mit Photonenbestrahlung.

In der Interventionsgruppe entwickelten 60 % der Patienten eine akute ösophageale Reaktion (II°=28%; III°=16%; IV°=0%), in der Kontrollgruppe betrug der Anteil 93 % (II°=45,1%; III°=20%; IV° 0,5%). Die Autoren schlussfolgern daraus, dass höhere Gesamtdosen (+17%) ohne Zunahme der Inzidenz oder des Schweregrades der ösophagealen Reaktion, verglichen mit der 3D-CRT, möglich sind.

Diese Abstractveröffentlichung spielt insbesondere aufgrund der methodischen Schwächen (u. a. ungesicherte Vergleichbarkeit der Gruppen) nur eine sehr geringe Rolle bei der Beantwortung der Fragestellung.

Nakayama et al. 2008

In einem Kongressabstract wird über neue Ergebnisse des Protonentherapiezentrum in Tsukuba/Japan beim NSCLC Stadium I berichtet. Es ist unklar, ob es sich um ein Update der bereits 2007 von Hata et al. berichteten Resultate handelt. Es wird über eine Fallserie von 37 Patienten mit NSCLC Stadium I berichtet (Stadium Ia=17, Ib=20), die zwischen 2002 und 2007 mit Protonen behandelt wurden. Ziel der Studie war die Überprüfung der Machbarkeit und Sicherheit der Protonentherapie bei NSCLC Stadium I.

13 Patienten mit Tumoren in weniger als 2 cm Abstand zum Mediastinum wurden mit 72,6 Gy in 22 Fraktionen bestrahlt, die übrigen 24 Patienten erhielten 66 Gy in 10 Fraktionen.

Nach 2 Jahren betrug das progressionsfreie Überleben 94 %, das krankheitsfreie Überleben 70 %. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren wird mit 100 % angegeben. Für Patienten im Stadium Ia zeigte sich ein medianes krankheitsfreies Überleben von 36,7 Monaten, für Patienten im Stadium Ib werden hier 24,4 Monate angegeben. 7 Patienten erlitten Rezidive, 3 Patienten entwickelten Toxizitäten.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Protonentherapie bei NSCLC Stadium I sicher und wirksam sei. Sie empfehlen, zur Reduktion des thorakalen Rezidivrisikos eine adjuvante Therapie zu erwägen.

Insgesamt handelt es sich um eine Fallserie mit gutem Outcome bezüglich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben nach 2 Jahren. Aufgrund der abstractbedingten sehr eingeschränkten Ergebnisdarstellung (z. B. Frage der Operabilität) ist eine Beurteilung der Ergebnisse schwierig. Möglicherweise bestehen auch Überschneidungen mit der bereits berücksichtigten Publikation von Hata et al. 2007 aus dem gleichen Therapiezentrum.

Nihei et al. 2007

In einem Kongressabstract wird hier ein Update der Resultate aus der Publikation von Nihei et al. (2006) gegeben. In einer retrospektiven Fallserie wird die Sicherheit und Wirksamkeit der Hochdosisprotonentherapie bei NSCLC Stadium I untersucht. Die Einschlusskriterien entsprechen der Studie von Nihei et al. 2006. Insgesamt wurden 77 Patienten behandelt (Stadium Ia=43, Ib=34). Es wurde über 4-5 Wochen in 20 Fraktionen mit Protonen in einer Gesamtdosis von 70-94 Gy bestrahlt.

Nach einem medianen Follow-up von 24 (3-82) Monaten fand sich eine Response Rate von 74% und ein lokoregional progressionsfreies Überleben nach 2 Jahren von 94 % (Stadium Ia=95%, Ib=67%). Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren betrug 91 %. Bei 8 Patienten (davon 6 in Stadium Ib) kam es zu einer späten Lungentoxizität.

Die Autoren folgern aus den aktualisierten Ergebnissen, dass die Protonentherapie ein vielversprechendes Therapieverfahren bei NSCLC Stadium I darstellt, obwohl die lokoregionalen Rezidivraten und die späte Lungentoxizität bedeutsam sind. Sie empfehlen weitere Untersuchungen zur Protonentherapie bei NSCLC Stadium I.

Diese Aktualisierung der Resultate aus der Publikation von Nihei et al. 2006 zeigt ein gutes Outcome nach Protonentherapie bei NSCLC Stadium I. Im Vergleich zu den in der Publikation von 2006 geschilderten Ergebnissen zeigt sich ein geringeres initiales Ansprechen bei verbessertem Gesamtüberleben. Insgesamt bestätigt die Arbeit die bereits in der Vorgängerpublikation geschilderten Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv. Aufgrund des Studiendesigns (u. a. Überschneidung mit der Dosis-Findungs-Studie) und abstractbedingt fehlenden Angaben besitzt diese Arbeit insgesamt nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

4.2 Stellungnahmen

Die nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger (04.06.2002), im Deutschen Ärzteblatt (05.07.2002) und in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ (Juli 2002) eingegangenen Stellungnahmen wurden auf relevante Literaturangaben und bezüglich ihrer wesentlichen inhaltlichen Aussagen geprüft. Zum Themenkomplex NSCLC wurde in einer Stellungnahme Anmerkungen gemacht (siehe 7.1, Anlage 1), die in das Bewertungsverfahren einbezogen wurden:

Die ProHealth AG geht in ihrer Stellungnahme vom 24.07.2002 im Wesentlichen nur allgemein auf die Rechtfertigung und Indikationsstellung der Protonentherapie ein. Die Indikation NSCLC wird lediglich in einer Aufzählung erwähnt.

Für die Bewertung der Protonentherapie zur Indikation NSCLC haben sich keine verwertbaren Anmerkungen gefunden.

4.3 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Die bisher vorliegenden Daten bei frühen Stadien des NSCLC (vor allem Stadium I, in geringerem Umfang Stadium II und III) zeigen, dass die Bestrahlung des NSCLC mittels Protonen bei geringer Toxizität durchführbar ist. Die berichteten Überlebensdaten werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 6: Studienübersicht Protonentherapie beim NSCLC

Studie	Patienten	Dosis/Fraktionen	Stadium	Gesamtüberleben
Bush et al. 1999	31 (Stadium I=26)	51 CGE/10	I-IIIa	Stad. I 39 % 2 Jahre
Shioyama et al. 2003	51 (Stadium I=28)	49-93 Gy/7-32 mean 76 Gy/22	I-IV	Stad. I 30 % 5 Jahre
Bush et al. 2004	68 (Stadium I=29)	51 / 60 CGE/10	I-II	44 % 3 Jahre
Nihei et al. 2006	37	70-94 CGE/20	I	60 % 5 Jahre
Hata et al. 2007	21	50-60 CGE/10	I	74% 2 Jahre

Alle Studien hatten als Einschlusskriterium nichtoperable Patienten oder OP-Verweigerer

Aufgrund des Fehlens von Kontrollgruppen und insbesondere wegen des Problems prognostisch a priori stark unterschiedlicher Teilkollektive (OP-Verweigerung vs. medizinische Inoperabilität) sind diese Daten hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit schwierig zu beurteilen. Eine orientierende Bewertung der Überlebensraten ist jedoch möglich, z. B. im Vergleich zu einer historischen Gruppe von 50 unbehandelten Patienten im Stadium I/II, die nach 3 Jahren sämtlich verstorben waren¹⁶. Insbesondere unter Berücksichtigung der geringen Toxizität ist daher der Nutzen der Protonentherapie für inoperable Patienten des Stadiums I/II im Vergleich zu keiner kurativen Therapie mit ausreichender Sicherheit belegt. Aussagen zum Nutzen im Vergleich zur Photonentherapie, für Patienten mit höheren Stadien oder im Vergleich zur Operation bei operablen Niedrigrisiko-Patienten sind derzeit nicht möglich.

¹⁶ Vrdoljak E, Mise K, Sapunar D, Rozga A, Marusic M. Survival analysis of untreated patients with non small cell lung cancer. Chest 1994;106:1797-800

4. Update-Recherche:**Tabelle 7:** 4. Update-Recherche, Studienübersicht Protonentherapie beim NSCLC

Studie	Patienten	Dosis/Fraktionen	Stadium	Gesamtüberleben
Cox et al. 2008	25	63-74 CGE/33-37	IIb-IV	k.A.
Nihei et al. 2007	77	70-94 Gy/20	I	91 % 2 Jahre
Nakayama et al. 2008	37	72,6 bzw 66 Gy/22	I	100 % 2 Jahre

Die in der letzten Update-Recherche identifizierten Fallserien sowie aktualisierten Resultate einer bereits berücksichtigten Studie bestätigen insgesamt die Ergebnisse der bisher ausgewerteten Publikationen. Für Patienten mit NSCLC im Stadium I zeigen sich gute Ergebnisse für Gesamtüberleben sowie progressions- und krankheitsfreies Überleben nach einer Protonenbestrahlung. Eine Studie an 8 Patienten im Stadium IIIa konnte Hinweise auf eine geringere Toxizität der Protonentherapie im Vergleich zur Bestrahlung mit Photonen liefern. Aus der 4. Update-Recherche ergibt sich keine Änderung der Bewertung.

5 Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

5.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Nach Zahlen des RKI ist der Lungenkrebs in Deutschland, den geschätzten Neuerkrankungszahlen des Diagnosejahres 2002 zufolge, die dritthäufigste maligne Erkrankung (siehe auch Kapitel 2). Die relative 5-Jahresüberlebensrate wird für beide Geschlechter ähnlich mit etwa 12 % bei Männern und 14 % bei Frauen angegeben. Damit gehört der Lungenkrebs weiterhin zu den prognostisch ungünstigsten Krebsformen. Die Erkrankung ist somit sowohl von hoher Relevanz als auch die Notwendigkeit einer verbesserten Therapie prinzipiell hoch.

5.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung von Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

5.2.1 Operable Patienten

Die Therapie des Lungenkarzinoms ist nach internationalem Konsens und abgesichert durch große kontrollierte Studien nach Möglichkeit chirurgisch. Dabei ist die adjuvante Therapie im Stadium II/III heute vorwiegend chemotherapeutisch (ANITA-Trial etc.) und im Stadium N2 zusätzlich radiotherapeutisch (PORT-Metaanalyse, ANITA-Trial). In höheren Stadien (Stadium IIIB) wird mittels neoadjuvanter Radiochemotherapie ein Downstaging mit dem Ziel sekundärer Operabilität versucht.

Auf Basis theoretischer Überlegungen bzw. ersten Hinweisen aus den Protonentherapie-Studien (vgl. Nihei et al. 2006) wäre prinzipiell ein kurativer Ansatz in Konkurrenz zur Operation denkbar. Ohne entsprechende Vergleichsstudien bzw. größere Subgruppenauswertungen ist zurzeit jedoch ein Nutzen der Protonentherapie im Vergleich zur Operation nicht mit Studien belegt. Außerhalb von Studien besteht daher für prinzipiell operable Patienten bisher in der Regel keine medizinische Notwendigkeit für eine Protonentherapie. Allerdings lässt sich sowohl aus den Studien zur Protonentherapie, als auch den Studien zur konventionellen Strahlentherapie ableiten, dass ein nicht ganz geringer Teil der Patienten die Operation, trotz anzunehmender kurativer Operabilität, ablehnt. Die nicht geringe Rate an Operationsverweigerungen kann durch die Operationsmortalität und -morbidity (3,5 %; 30 % siehe Kapitel 2.4) und der erheblichen Invasivität des Eingriffes in Verbindung mit der weiterhin vergleichsweise schlechten Prognose (siehe Kapitel 2.2) auch der kurativ operierten Patienten begründet sein. Obwohl Vergleichsstudien zur supportiven Therapie fehlen, geht man davon aus, dass Patienten im Stadium I-IIIb, die eine Operation ablehnen, von einer Strahlentherapie profitieren. Die Strahlentherapie wird daher als Therapie der Wahl für die Patientengruppe der Operationsverweigerer angesehen.

Die Leitlinie der ACCP (American College of Chest Physicians) aus 2007¹⁷ empfiehlt für Patienten im UICC-Stadium I oder II, die für eine Operation aus medizinischen Gründen nicht geeignet sind oder trotz Eignung eine Operation nicht wünschen, eine kurativ intendierte fraktionierte Strahlentherapie.

¹⁷ Diagnosis and Management of lung cancer: ACCP Guidelines. Chest 2007;132;234-242

Darüber hinaus werden in der Themengruppe folgende Positionen vertreten:

Position 1:

Aus Wirksamkeitsüberlegungen und auf Basis der ausgewerteten Protonenstudien muss daher die Protonentherapie in Bezug auf ihre medizinische Notwendigkeit im Vergleich zur stereotaktischen Photonentherapie für diese Patientengruppe mindestens als gleichwertige Alternative bewertet werden. Insbesondere in Abhängigkeit von individuellen Bestrahlungsplänen sind dabei auch Situationen denkbar, die eine bevorzugte Wahl der Protonentherapie begründen können und in diesen Fällen von einer besonderen medizinischen Notwendigkeit auszugehen ist.

Position 2:

Die Empfehlung der ACCP zur fraktionierten Strahlentherapie stützt sich auf Studien mit Photonentherapie, insbesondere wird eine große Fallserie mit einer stereotaktischen Photonentherapie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I zitiert, bei der auch eine Subgruppenauswertung von 87 operablen Patienten erfolgte, die eine Operation ablehnen. Die Protonentherapie wird für diese Indikation als Therapieoption von der Leitlinie der ACCP nicht genannt.

Aufgrund der fehlenden Evidenz und des damit ungeklärten Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist die Strahlentherapie mit Protonen nur im Rahmen klinischer Studien vertretbar.

5.2.2 Nicht operable Patienten

Bei nicht operablen Patienten stehen andere Bestrahlungsverfahren, insbesondere die Radiotherapie mit Photonen zur Verfügung.

Grundsätzlich gilt, dass die Strahlentherapie folgende Ansätze verfolgt, um die Konformalität der Bestrahlung zu verbessern, den Dosisgradienten steiler zu gestalten und somit die Relation von günstiger Anti-Tumor-Wirkung und Strahlentoxizität in Normalgeweben zu verbessern:

- Verwendung anderer Strahlenarten

Neben Photonen kommen die hier beratenen Protonen, aber auch schwere Ionen wie ^4He , ^{12}C oder ^{16}O zum Einsatz. Dabei führt die andere Physik der Energieabgabe in der Tiefe zu einer günstigeren Dosisverteilung.

- Veränderung der Geometrie der Strahlenapplikation

Erhöhung der Anzahl der Felder und die Möglichkeit des Einstrahlens aus allen Raumrichtungen ermöglichen eine bessere Anformung des bestrahlten Volumens an den Tumor. Dies wird durch Veränderung der Strahlenintensität noch unterstützt. Diese Verfahren werden bei der IMRT (auch in Form der Tomotherapie) oder auch beim Cyberknife im Bereich der Lunge erprobt.

- Bessere Erfassung der tatsächlichen Lage des Zielvolumens; Planung mit Raumbezug
Stereotaktische Lagerungs-, Planungs- und Bestrahlungssysteme ermöglichen eine genauere Festlegung und Reproduzierbarkeit des Zielvolumens. Hierzu kommen zum einen Fixation des Patienten (Stereotactic Body Frame), zum anderen Motion-Tracking-Verfahren in Betracht. Hierbei werden körpereigene oder zusätzlich applizierte Fixpunkte ausgemessen und in Relation zur Planung gesetzt, so dass die Lagerung der Patienten entsprechend korrigiert werden kann.

Moderne Bildgebungsverfahren erlauben die tägliche Verifikation und Korrektur der Lagerung und verringern so die erforderlichen Sicherheitszuschläge bei der Feldgeometrie.

- Berücksichtigung der atem- und herzschlagabhängigen Bewegungen des Zielvolumens
Das Zielvolumen bewegt sich nicht nur von Tag zu Tag, sondern auch während der Bestrahlung. Bei der Lunge ist dies naturgemäß relevant, da Bestrahlungszeiten deutlich länger als Atemzyklen sind. Entsprechende Zuschläge bei der Planung für Bewegungen des Tumors werden gemacht. Diese können reduziert werden, indem man entweder die Bewegung des Tumors berücksichtigt und Planung und Bestrahlung entsprechend verändert, also Sicherheitsabstände in Bewegungsrichtung anordnet oder sogar den Tumor während der Bewegung mit der Strahlenquelle verfolgt oder aber die Bewegung ausschaltet, indem man in Atemstillstand bestrahlt (dies ist in Narkose möglich) oder atemgetriggert nur in bestimmten Atemlagen bestrahlt.

Alle diese Verfahren können einzeln oder kombiniert zum Einsatz kommen und erlauben eine große Vielfalt möglicher technischer Konzepte der Hochpräzisionsbestrahlung von Lungentumoren.

Stellenwert und Wirksamkeit der kurativ intendierten Radiotherapie von inoperablen Patienten im Stadium I/II mit Photonen ist nach evidenzbasierten Kriterien im Wesentlichen auf Basis von retrospektiven Fallserien abgesichert. So kommt ein aktueller Cochrane-Review auf Basis von 26 Fallserien mit insgesamt 2003 Patienten (im Vergleich dazu liegen zur Protonentherapie 5 Studien vor – Stadium I/II - mit insgesamt 192 Patienten) zu dem Schluss, dass die Radiotherapie mit > 40 Gy im Vergleich zu keiner Therapie wahrscheinlich zu einem Überlebensvorteil für die Patienten führt. Das Gesamtüberleben lag nach 2 Jahren zwischen 33 und 72 Prozent. Sämtliche identifizierte Studien hatten auch OP-Verweigerer eingeschlossen. Gesicherte Aussagen zu Therapienebenwirkungen, Lebensqualität und Symptomkontrolle könnten jedoch aufgrund der vorliegenden Studienlage nicht gemacht werden¹⁸. Auch ein HTA-Bericht aus Schweden bestätigt, dass im Gegensatz zu allen anderen Indikationen der Radiotherapie, die mittels randomisierten Studien abgesichert sind, die Evidenz für medizinisch inoperable Patienten mit NSCLC Stadium I/II im Wesentlichen auf Basis von retrospektiven Fallserien beruht¹⁹. Der Bericht kommt unter anderem zu dem Fazit, dass die Mehrzahl dieser medizinisch schwer eingeschränkten Patienten trotzdem aufgrund des unkontrollierten Lungenkrebses sterben. Lokalversagen sei weiterhin ein relevantes Problem, so

¹⁸ Rowell NP, Williams CJ Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable) (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2007 Issue 1.

¹⁹ http://www.sbu.se/Filer/Content1/publikationer/1/radiotherapy_for_cancer_2003/vol_II/Strl_sec5.pdf; Zugriff am 23.02.2007.

dass Strategien zur Optimierung der Radiotherapie zur verbesserten Lokalkontrolle auch das Überleben verbessern könnten.

5.2.3 Palliative Therapie

Der Stellenwert der palliativen Radiotherapie mit Photonen basiert auf randomisierten Studien und kann wie folgt zusammengefasst werden: Es gibt keine hohe Evidenz dafür, dass ein spezifisches Regime eine bessere palliative Wirkung hat. Für Patienten mit gutem „Performance status“ existieren Nachweise dafür, dass eine Dosiserhöhung zu einem geringen Überlebensvorteil führt (5 % nach einem Jahr)²⁰. Zur Protonentherapie wurden keine Studien zur palliativen Therapie identifiziert.

5.3 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität

In der Themengruppe werden folgende Positionen vertreten:

Position 1:

Eine spezifische Patientengruppe ist in der Gruppe von Patienten zu sehen, die zwar prinzipiell kurativ operiert werden könnten, aufgrund der bestehenden Komorbidität mit häufig hochgradig eingeschränkter Lungenfunktion oder aufgrund der aufgeklärten persönlichen Entscheidung des Patienten, für eine operative Therapie jedoch nicht in Frage kommen. Da die Therapieentscheidung sowohl die objektive als auch die individuell subjektive Belastbarkeit des Patienten berücksichtigen muss, ist eine klare Abgrenzung dieser beiden Gruppen schwierig. So kann die Patientenentscheidung für oder gegen eine Operation insbesondere von der postoperativ prognostizierten Lungenfunktion und der damit verbundenen Lebensqualitätseinschränkung beeinflusst sein. Da die Strahlentherapie für diese Patientengruppen als einzig mögliche kurative Therapie verbleibt, ist der Stellenwert der Protonentherapie hier mit besonderer Sorgfalt zu prüfen. Insbesondere auf Basis individueller vergleichender Bestrahlungspläne zwischen konformaler Photonen- und Protonentherapie kann ggf. eine vorrangige Entscheidung für die Protonenbestrahlung medizinisch notwendig sein.

Position 2:

Bei Patienten mit grundsätzlich operablen Lungentumoren, die jedoch aufgrund ihrer hochgradig eingeschränkten Lungenfunktion oder anderer Komorbiditäten nicht operiert werden können, steht die Strahlentherapie mit Photonen als etablierte Therapieoption zur Verfügung.

Da bei diesen Patienten eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden soll, sollte bei der Applikation einer ausreichenden Tumordosis das umgebende Lungengewebe bestmöglichst geschont werden. Dabei besteht die Gefahr, dass die Schonung des Normalgewebes zu Lasten der onkologischen Radikalität geht, mit konsekutiver Verschlechterung der Prognose. Mögliche Verfahren und Protokolle einer Strahlentherapie (u.a. IMRT, stereotaktische Verfahren, Tomotherapie, Protonentherapie) sind Gegenstand laufender Forschung und Erprobung.

²⁰ Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2007 Issue 1.

Für die Gruppe der Patienten mit operablen Lungentumoren, die einer Operation jedoch ablehnend gegenüberstehen steht ebenfalls die Strahlentherapie mit Photonen als etablierte Therapieoption zur Verfügung.

Für diese Patientengruppe gibt es keinerlei Daten, aus denen Nutzen und Notwendigkeit einer Protonentherapie abgeleitet werden können.

Die Empfehlung der ACCP zur fraktionierten Strahlentherapie stützt sich auf Studien mit Photonentherapie, insbesondere wird eine große Fallserie mit einer stereotaktischen Photonentherapie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I zitiert, bei der auch eine Subgruppenauswertung von 87 operablen Patienten erfolgte, die eine Operation ablehnen. Die Protonentherapie wird für diese Indikation als Therapieoption von der Leitlinie der ACCP nicht genannt.

6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

In der Themengruppe werden folgende Positionen vertreten:

Position 1:

Aufgrund der obigen Abwägungen zu Nutzen und medizinischer Notwendigkeit sind zusammenfassend folgende Schlussfolgerungen zu ziehen:

NSCLC Stadium I-II

Operable Patienten

Therapie der ersten Wahl ist die kurativ intendierte Operation. Allen Patienten, die aufgrund der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors als operabel eingeschätzt werden und die medizinisch insbesondere in Bezug auf ihre Lungenfunktion operationsfähig sind, wird daher primär eine operative Therapie empfohlen. Primäres Ziel der Operation ist die Heilung bzw. Lebensverlängerung. Diese Empfehlung beruht auf international akzeptiertem Expertenkonsens auf der Basis von Beobachtungsstudien. Kontrollierte Studien zum Vergleich Operation gegen „best supportive care“ oder eine andere Therapie liegen nicht vor. Für die Protonentherapie konnten keine Studien identifiziert werden, die diese Patientengruppe direkt adressieren. Die vorliegenden Erkenntnisse beruhen auf Subgruppen von „Operationsverweigerern“, die in den Studien jedoch nicht separat ausgewertet wurden. Prinzipiell besteht zwar eine hohe medizinische Notwendigkeit insbesondere für Niedrigrisikopatienten für eine effektive kurative Therapie bei Vermeidung der nicht unerheblichen Operationsmorbidity, inwiefern die Protonentherapie diesen Anspruch erfüllt, kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht endgültig bewertet werden. **Nutzen und medizinische Notwendigkeit** müssen daher für die Erstlinientherapie **bei operablen Patienten** bisher als **nicht gegeben** bewertet werden.

Medizinisch inoperable Patienten / Patienten, die in eine Operation nicht einwilligen

Als Therapie der ersten Wahl wird hier die Radiotherapie empfohlen. Auf Basis von retrospektiven Fallserien wird für eine Photonentherapie mit > 40 Gy ein Überlebensvorteil im Vergleich zu keiner aktiven Therapie angenommen. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung ist im randomisierten Vergleich für die Photonentherapie nachgewiesen²¹. Zur Protonentherapie konnten vier prospektive und eine retrospektive Fallserie identifiziert werden. Auf Basis dieser Daten ist für die Protonentherapie ebenfalls ein Überlebensvorteil im Vergleich zu keiner Therapie anzunehmen. Die Studien zeigten auch die Machbarkeit einer Bestrahlung bis 88 GCE bei geringer Toxizität. Valide Aussagen zum zusätzlichen Nutzen der Protonenbestrahlung im Vergleich zur Photonbestrahlung können jedoch bei fehlenden Vergleichsstudien zurzeit nicht gemacht werden. Da jedoch Lokalversagen weiterhin ein relevantes Problem der Photonbestrahlung darstellt, besteht prinzipiell die medizinische Notwendigkeit die Radiotherapie weiter zu verbessern.

²¹ Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Cancer 1987;59:1874-81.

Die Protonentherapie ist eine relevante Erweiterung der bisher bestehenden strahlentherapeutischen Optionen, so dass **Nutzen und medizinische Notwendigkeit** der Protonentherapie **für Patienten im Stadium I-II, für die eine Operation nicht in Frage kommt**, als **gegeben** bewertet werden müssen.

NSCLC Stadium III (inoperable)

Als grundsätzliche Therapiemöglichkeiten kommen die Chemotherapie, die Radiotherapie oder die kombinierte Radio-Chemotherapie in Betracht. Die Entscheidung für eine der Therapieoptionen hängt im Wesentlichen vom Allgemeinzustand des Patienten ab und ob er eine Chemotherapie toleriert. Auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien wird als Therapie der ersten Wahl zurzeit die Radio-Chemotherapie empfohlen. Empfehlungen zur Radiotherapie mittels Photonen beruhen auf dem Vergleich von Überlebenskurven von bestrahlten Patienten mit historischen Kontrollen ohne Therapie. Studien zur Protonentherapie, die diese Patientengruppe direkt adressieren, konnten nicht identifiziert werden. Zwei Studien (Bush 1999, Shioyama 2003) berichteten über eine Subgruppe von insgesamt 15 Patienten im Stadium III, die kombiniert mit Photonen/Protonen bestrahlt wurden. Das krankheitsfreie 2-Jahresüberleben lag bei 19% und 70%. Aussagen zum Zusatznutzen dieser Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Photonentherapie können nicht gemacht werden. Eine besondere medizinische Notwendigkeit kann sich jedoch im Einzelfall aus dem Vergleich des patientenindividuellen Bestrahlungsplanes mit Photonen und Protonen ergeben.

Obwohl generelle Aussagen zum Nutzen und Notwendigkeit der Protonentherapie bei inoperablen Patienten im Stadium III zurzeit schwierig sind, ist die Protonentherapie, ggf. kombiniert mit einer Chemotherapie bei Patienten, für die eine definitive Strahlentherapie oder Radiochemotherapie indiziert ist, der Therapie mit Photonen qualitativ gleichzusetzen. Nutzen und medizinische Notwendigkeit werden daher für inoperable Patienten im Stadium III, für die eine definitive Radiotherapie oder Radiochemotherapie indiziert ist, als gegeben bewertet.

NSCLC Stadium IV

Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht hier die palliative Therapie bzw. „best supportive care“. Für die palliative Radiotherapie mit Photonen kann eine Dosiserhöhung bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine geringfügige Lebensverlängerung bewirken. Dieser Nachweis wurde in RCT's erbracht. Zur palliativen Radiotherapie mit Protonen liegen keine klinischen Studien vor.

Position 2:

Aufgrund der obigen Abwägungen zu Nutzen und medizinischer Notwendigkeit sind zusammenfassend folgende Schlussfolgerungen zu ziehen:

Für **operable Patienten** besteht einerseits durch die Operation eine mit Studien gut hinterlegte Therapieoption, andererseits fehlen zurzeit Studien zur Protonentherapie, die für diese Patientengruppe auswertbare Ergebnisse liefern. Prinzipiell muss daher die Operation weiterhin als Therapie der ersten Wahl gelten, so dass Nutzen und medizinische Notwendigkeit für die Protonentherapie nicht gegeben sind. Eine Protonentherapie ist daher bei diesen Patienten nur im Rahmen kontrollierter Studien vertretbar.

Abweichend davon stellt für **medizinisch inoperable Patienten im Stadium I/II** nach UICC/AJCC die Strahlentherapie die Therapie der Wahl dar. Fallserien zur Protonentherapie bei dieser Patientengruppe zeigen vielversprechende Ergebnisse. Eine abschließende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit ist allerdings erst nach Vorliegen von vergleichenden Studien zur Photonentherapie möglich.

Für **inoperable Patienten im Stadium III nach UICC/AJCC** sowie für die palliative Bestrahlung von Patienten im Stadium IV liegen keine Daten für die Protonentherapie vor. Eine Erprobung der Protonentherapie ist daher nur in Studien gerechtfertigt.

<p>Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext erfolgt durch den zuständigen Unterausschuss.</p>
--

7 Anlagen

7.1 Stellungnahmen

Stellungnehmende Organisation	Indikationen, die in der Stellungnahme erwähnt sind	Literaturangaben
DEGRO – Deutsche Gesellschaft für Radio-onkologie e. V.	Aussage zum uvealen Melanom.	Keine Literaturangaben beigelegt.
IBA Technology Group	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostrukturen liegen.	Keine Literaturangaben beigelegt.
Pro Health AG	Schwer operable nicht kleinzellige Lungenkarzinome, Maculadegenerationen, Metaplasien, solide Tumore	Auswahl an relevanter Literatur (Aussage des Stellungnehmenden), nicht nach Indikation geordnet. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.
Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e. V.	Chordom / Chondrosarkom, maligne Tumore des Auges.	Literaturangaben und Originalliteratur beigelegt. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.
Freie Universität Berlin Universitätsklinikum Benjamin Franklin Augenklinik und Poliklinik	Orbitale und intraokulare Tumore am Auge	Ein Editorial als Studie beigelegt, keine weiteren Literaturangaben beigelegt.

7.2 Suchstrategie Protonentherapie bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom

In folgenden Datenbanken wurde systematisch recherchiert. Sofern Datenbanken eine tabellarische Übersicht der Recherchestrategie erlauben, ist diese unten aufgeführt.

The Cochrane Library (einschl. NHS-CRD-Datenbanken)

MEDLINE

Experta Medica Database (EMBASE)

BIOSIS

CancerLit (eingestellt im Jahr 2005)

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)

Health Services Technology Assessment Texts (HSTAT)

International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC) (nur im Jahr 2002)

TRIP Database (Turning Research into Practice) (für Updates)

CCMed (nur im Jahr 2002)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

Sonstige Informationsquellen

einzelne Mitgliederorganisationen INAHTA (46 Institutionen, Stand 2009)

Food and Drug Administration (FDA) (nur im Jahr 2002)

National Institutes of Health (NIH) (nur im Jahr 2002)

Allgemeine Recherche (indikationsübergreifend)

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 03.07.2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	554
#2	"radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Cranial Irradiation"[MeSH Terms] OR "Hemibody Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy Dosage"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	123
#3	"radiotherapy" OR "Cranial Irradiation" OR "Hemibody Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Radioimmunotherapy" OR "Radiotherapy Dosage" OR "Radiotherapy, Adjuvant" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	7149
#4	#2 OR #3	7149
#5	#4 AND proton*	20
#6	#1 NOT "proton pump"	67
#7	#5 OR #6	70

Die gefundenen Dokumente (n=70) verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Teildatenbanken:

- **The Cochrane Database of Systematic Reviews** 7
 - Complete reviews..... 4
 - Protocols..... 3
- **Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness** 1
 - Abstracts of quality assessed systematic reviews 1
- **The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)**..... 56
- **About the Cochrane Collaboration**..... 2
- **Health technology assessment database (HTA)**..... 2
- **NHS Economic evaluation database (NHS EED)** 2
 - Critically appraised economic evaluations..... 1
 - Other economic studies: bibliographic details..... 1

Indikationsspezifische Recherche**Non Small Cell Lung Cancer**

Datenbank: MEDLINE (Pubmed)

Recherchezeitraum: 1990-2004

Datum der Recherche: 08.03.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Cranial Irradiation"[MeSH Terms] OR "Hemibody Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy Dosage"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	74046
#2	#1 AND proton*	1034
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Limits: Human	5796
#4	#3 NOT (proton pump) Limits: Human	2968
#5	#2 OR #4 Limits: Human	3016
#6	"lung neoplasms"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma, large cell" [Mesh Terms] OR "carcinoma, squamous cell" [Mesh Terms] OR "adenocarcinoma" [Mesh Terms] Limits: Human	256337
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	151825
#8	nsclc	4730
#9	#6 OR #7 OR #8	319529
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 1990 to 2004, Human	102

Datenbanken: Embase, Biosis, CancerLit

Recherchezeitraum: 1990-2004

Datum der Recherche: 10.03.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy" OR "Cranial Irradiation" OR "Hemibody Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Radioimmunotherapy" OR "Radiotherapy Dosage" OR "Radiotherapy, Adjuvant" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation" / (CT; UT; IT; SH)	289152
#2	#1 AND proton*	3084
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	37600
#4	#3 NOT (proton pump)	26996
#5	#2 OR #4	27350
#6	"lung neoplasms" OR "carcinoma, non small cell lung" OR "carcinoma, large cell" OR "carcinoma, squamous cell" OR "adenocarcinoma" / (CT; UT; IT; SH); Limits: Human	367822
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	431716
#8	nsclc	17654
#9	#6 OR #7 OR #8	579975
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 1990 to 2004, Human	234
#11	Check duplicates: unique in s=10	138
#12	s=11 NOT Base=ME66	68

1. Update-Recherche

Die Recherche in The Cochrane Library ergab keine weiteren Treffer.

Datenbank: Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine zeitliche Einschränkung

Datum der Recherche: 10.03.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	769
#2	RADIOTHERAPY explode tree 1(MeSH)	2332
#3	(radiotherapy or (cranial next irradiation) or (hemibody next irradiation) or lymphatic next irradiation) or radioimmunotherapy or (radiotherapy next dosage) or (radiotherapy next adjuvant) or (radiotherapy next computer-assisted) or (whole-body next irradiation)	8030
#4	(#2 or #3)	8111
#5	#4 and proton*	29
#6	#1 and (not (proton next pump)))	182
#7	(#5 or #6)	185
#8	carcinoma, non small cell lung single term (MeSH)	854
#9	nsclc	801
#10	(non next small next cell next lung next cancer)	1307
#11	(#8 or #9 or #10)	1575
#12	(#7 and #11)	1

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 01.01.2004 – 11.05.2005

Datum der Recherche: 11.05.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Cranial Irradiation"[MeSH Terms] OR "Hemibody Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy Dosage"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	77046
#2	#1 AND proton*	1158
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Limits: Human	6793
#4	#3 NOT (proton pump) Limits: Human	3311
#5	#2 OR #4 Limits: Human	3360
#6	"lung neoplasms"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma, large cell" [Mesh Terms] OR "carcinoma, squamous cell" [Mesh Terms] OR "adenocarcinoma" [Mesh Terms] Limits: Human	274533
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	134587
#8	nslc	13296
#9	#6 OR #7 OR #8	315320
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 01.01.2004 to 11.05.2005, Human	22

Datenbanken: Embase, Biosis, CancerLit

Recherchezeitraum: 2004-11.05.2005

Datum der Recherche: 11.05.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy" OR "Cranial Irradiation" OR "Hemibody Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Radioimmunotherapy" OR "Radiotherapy Dosage" OR "Radiotherapy, Adjuvant" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation" / (CT; UT; IT; SH)	291856
#2	#1 AND proton*	3293
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	56696
#4	#3 NOT (proton pump)	42574
#5	#2 OR #4	42811
#6	"lung neoplasms" OR "carcinoma, non small cell lung" OR "carcinoma, large cell" OR "carcinoma, squamous cell" OR "adenocarcinoma" / (CT; UT; IT; SH); Limits: Human	603496
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	492693
#8	nsclc	20377
#9	#6 OR #7 OR #8	874865
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 2004 to 11.05.2005, Human	70
#11	Check duplicates: unique in s=10	58
#12	s=11 NOT Base=ME66	33

2. Update-Recherche

Die Recherche in The Cochrane Library ergab keine weiteren Treffer.

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 11.05.2005 – 21.08.2006

Datum der Recherche: 21.08.2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Cranial Irradiation"[MeSH Terms] OR "Hemibody Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy Dosage"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	90970
#2	#1 AND proton*	1344
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Limits: Human	7131
#4	#3 NOT (proton pump) Limits: Human	3282
#5	#2 OR #4 Limits: Human	3385
#6	"lung neoplasms"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma, large cell" [Mesh Terms] OR "carcinoma, squamous cell" [Mesh Terms] OR "adenocarcinoma" [Mesh Terms] Limits: Human	294692
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	178257
#8	nsclc	15549
#9	#6 OR #7 OR #8	371921
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 01.05.2005-21.08.2006, Human	29

Datenbanken: Embase, Biosis

Die Datenbank Cancerlit wurde nicht weitergeführt.

Recherchezeitraum: 2005-11.08.2006

Datum der Recherche: 11.08.2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy" OR "Cranial Irradiation" OR "Hemibody Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Radioimmunotherapy" OR "Radiotherapy Dosage" OR "Radiotherapy, Adjuvant" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation" / (CT; UT; IT; SH)	281739
#2	#1 AND proton*	3433
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	61859
#4	#3 NOT (proton pump)	44763
#5	#2 OR #4	45036
#6	"lung neoplasms" OR "carcinoma, non small cell lung" OR "carcinoma, large cell" OR "carcinoma, squamous cell" OR "adenocarcinoma" / (CT; UT; IT; SH); Limits: Human	502223
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	418920
#8	nslc	18700
#9	#6 OR #7 OR #8	686983
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 2005 to 11.08.2006, Human	129
#11	Check duplicates: unique in s=10	105
#12	s=11 NOT Base=ME66	57

3. Update-Recherche

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine zeitliche Restriktion

Datum der Recherche: 10.08.2007

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	1228
#2	RADIOTHERAPY explode all trees (MeSH)	3469
#3	(radiotherapy or (cranial next irradiation) or (hemibody next irradiation) or lymphatic next irradiation) or radioimmunotherapy or (radiotherapy next dosage) or (radiotherapy next adjuvant) or (radiotherapy next computer-assisted) or (whole-body next irradiation)	10096
#4	(#2 or #3)	10235
#5	#4 and proton*)	49
#6	#1 and (not (proton next pump)))	163
#7	(#5 or #6)	167
#8	carcinoma, non small cell lung single term exploded all trees (MeSH)	1264
#9	nsclc	1229
#10	(non next small next cell next lung next cancer)	2692
#11	(#8 or #9 or #10)	2786
#12	(#7 and #11)	2

Die Recherche in The Cochrane Library ergab einen weiteren Treffer / HTA-Bericht zur Protonentherapie.

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 01.07.2006 – 28.08.2007

Datum der Recherche: 28.08.2007

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Cranial Irradiation"[MeSH Terms] OR "Hemibody Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy Dosage"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	99472
#2	#1 AND proton*	1471
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Limits: Human	8158
#4	#3 NOT (proton pump) Limits: Human	3802
#5	#2 OR #4 Limits: Human	3806
#6	"lung neoplasms"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma, large cell" [Mesh Terms] OR "carcinoma, squamous cell" [Mesh Terms] OR "adenocarcinoma" [Mesh Terms] Limits: Human	311821
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	188226
#8	nsclc	17607
#9	#6 OR #7 OR #8	393232
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 01.07.2006-28.08.2007, Human	17

Datenbanken: Embase, Biosis

Die Datenbank Cancerlit wurde nicht weitergeführt.

Recherchezeitraum: 2006-28.08.2007

Datum der Recherche: 28.08.2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy" OR "Cranial Irradiation" OR "Hemibody Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Radioimmunotherapy" OR "Radiotherapy Dosage" OR "Radiotherapy, Adjuvant" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation" / (CT; UT; IT; SH)	308726
#2	#1 AND proton*	3939
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	68188
#4	#3 NOT (proton pump)	48483
#5	#2 OR #4	48808
#6	"lung neoplasms" OR "carcinoma, non small cell lung" OR "carcinoma, large cell" OR "carcinoma, squamous cell" OR "adenocarcinoma" / (CT; UT; IT; SH); Limits: Human	492683
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	453507
#8	nslc	22185
#9	#6 OR #7 OR #8	741468
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 2006 to 28.08.2007, Human	131
#11	Check duplicates: unique in s=10	97
#12	s=11 NOT Base=ME66	60

4. Update-Recherche

Die Recherche in The Cochrane Library ergab einen weiteren Treffer / HTA-Bericht zur Protonentherapie.

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 01.07.2007 – 06.01.2009

Datum der Recherche: 05.01.2009

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Cranial Irradiation"[MeSH Terms] OR "Hemibody Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Lymphatic Irradiation"[MeSH Terms] OR "Radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy Dosage"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	106748
#2	#1 AND proton*	1649
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Limits: Human	9183
#4	#3 NOT (proton pump) Limits: Human	4125
#5	#2 OR #4 Limits: Human	422
#6	"lung neoplasms"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma, large cell" [Mesh Terms] OR "carcinoma, squamous cell" [Mesh Terms] OR "adenocarcinoma" [Mesh Terms] Limits: Human	333860
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	169449
#8	nsclc	21546
#9	#6 OR #7 OR #8	390081
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 01.07.2007-05.01.2009, Human	36

Datenbanken: Embase, Biosis

Die Datenbank Cancerlit wurde nicht weitergeführt.

Recherchezeitraum: 2007 – 06.01.2009

Datum der Recherche: 06.01.2009

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"radiotherapy" OR "Cranial Irradiation" OR "Hemibody Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Radioimmunotherapy" OR "Radiotherapy Dosage" OR "Radiotherapy, Adjuvant" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation" / (CT; UT; IT; SH)	344807
#2	#1 AND proton*	4627
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	76422
#4	#3 NOT (proton pump)	53243
#5	#2 OR #4	53627
#6	"lung neoplasms" OR "carcinoma, non small cell lung" OR "carcinoma, large cell" OR "carcinoma, squamous cell" OR "adenocarcinoma" / (CT; UT; IT; SH); Limits: Human	592827
#7	(lung OR pulmon* OR bronchogen*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor OR tumour)	495614
#8	nslc	26132
#9	#6 OR #7 OR #8	799999
#10	#9 AND #5 Limits: Publication Date from 2007 to 05.01.2009, Human	195
#11	Check duplicates: unique in s=10	155
#12	s=11 NOT Base=ME66	109

7.3 Literaturliste Protonentherapie bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom

Anlage 3a: Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM . Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126 (4): 1198-203.

Kommentar: eingeschlossen: Auswertung

Bush DA, Slater JD, Bonnet R, Cheek GA, Dunbar RD, Moyers M, Slater JM. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999; 116 (5): 1313-9.

Kommentar: eingeschlossen: Auswertung

Cox JD, Chang JY, Liao Z, Bocci MK, McAleer MF, Wei X, Allen PK, Cai H, Gillin M, Zhu XR. Acute Esophageal reactions from proton beam therapy and concurrent chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): Reduction in incidence and severity despite higher doses. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3, Suppl. S): S485.

Kommentar: eingeschlossen: Auswertung

Hata M, Tokuyue K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Hashimoto T, Mizumoto M, Ohara K, Akine Y. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68 (3): 786-93.

Kommentar: eingeschlossen: Auswertung

Nakayama H, Tokuyue K, Sugahara S, Kurishima K, Fukumitsu N, Satoh H, Hizawa N, Tsuboi K. Proton beam therapy for patients with stage I non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1, Suppl. S): S435.

Kommentar: eingeschlossen: Auswertung

Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Nishimura H. Updated results of high dose proton beam therapy (PBT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). *EJC Supplements* 2007; 5 (4): 121-2.

Kommentar: eingeschlossen: Auswertung

Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (1): 107-11.

Kommentar: eingeschlossen: Auswertung

Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Akine Y, Ishikawa S, Satoh H, Sekizawa K. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (1): 7-13.

Kommentar: eingeschlossen: Auswertung

Anlage 3b: Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

Abe M. Charged particle radiotherapy at the Hyogo Ion Beam Medical Center: Characteristics, technology and clinical results. Proceedings of the Japan Academy Series B Physical and Biological Sciences 2007; 83 (6): 151-63.

Kommentar: ausgeschlossen: Kurzauswertung

Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. Ophthalmology 1998; 105 (4): 573-9; discussion 579-80.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, bilaterales Retinoblastom

Adelaide Health Technology Assessment (AHTA), National Horizon Scanning Unit. Proton beam therapy for cancer therapy. Horizon Scanning prioritising summary - Volume 13. Adelaide: AHTA, 2006

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zur Protonentherapie

Al Mefty O, Borba LA. Skull base chordomas: a management challenge. J Neurosurg 1997; 86 (2): 182-9.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome der Schädelbasis

Alam M., Shepherd FA, Darling G, Mackay JA, Ung YC, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group. Postoperative adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy, in completed resected non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline. <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-1-2s.pdf> , Zugriff am 29.08.2007.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zur Protonentherapie

Amichetti M, Lombardi A, Algranati C, Schwarz M, Cianchetti M, Widesott L. A review of the current role of proton therapy in modern oncology. Current Drug Therapy 2007; 2 (2): 105-9.

Kommentar: ausgeschlossen: Sekundärliteratur, keine eigenen Daten zur Protonentherapie

Anonymous. Strahlentherapie. Skript erarbeitet nach der Vorlesung von Prof. Gademann und Frau Dipl.-Phys. Gießbach. Magdeburg: Universität Magdeburg, 1996.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Präsentation zur Funktionsweise der Strahlentherapie

Auberger T, Seydl K, Futschek T, Sztankay A, Sweeney RA, Lukas P. Photons or protons: precision radiotherapy of lung cancer. Strahlenther Onkol 2007; 183 Spec No 2 3-6.

Kommentar: ausgeschlossen: Kurzauswertung

Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol 1983; 36 (2): 169-72.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Austin-Seymour M, Kalet I, McDonald J, Kromhout-Schiro S, Jacky J, Hummel S, Unger J. Three dimensional planning target volumes: a model and a software tool. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33 (5): 1073-80.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Linggood R, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, Crowell C. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. Am J Clin Oncol 1990; 13 (4): 327-30.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, AVM

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein G, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, McManus P, Skates S. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989; 70 (1): 13-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis

Austin JP, Urie MM, Cardenosa G, Munzenrider JE. Probable causes of recurrence in patients with chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (3): 439-44.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis

Banna M, Baker HL Jr, Houser OW. Pituitary and paraspinal tumours on computed tomography. A review article based on 230 cases. *Br J Radiol* 1980; 53 (636): 1123-43.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Bechrakis NE, Foerster MH. Where is the superiority of proton radiation for ocular tumors? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 513-4.

Stellungnahme Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Augenklinik

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumoren

Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efid J, McManus P, Suit H. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (3): 577-81.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasis- und Halswirbelsäulenchorde bei Kindern

Bercher L, Zografos L, Egger E, Chamot L, Uffer S, Gailloud C, Ducrey N. Le traitement des melanomes exterieurs de la choroïde par faisceau de protons accelères. [Treatment of exterior extension of choroid melanomas by accelerated proton beams]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200 (5): 440-3.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Choroideamelanom

Berges O, Vignaud J, Aubin ML. Comparison of sonography and computed tomography in the study of orbital space-occupying lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1984; 5 (3): 247-51.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Berman AT, Rengan R. New Approaches to Radiotherapy as Definitive Treatment for Inoperable Lung Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20 (3): 188-97.

Kommentar: ausgeschlossen: Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Nennung neuer Datenerhebung

Berson AM, Castro JR, Petti P, Phillips TL, Gauger GE, Gutin P, Collier JM, Henderson SD, Bakken K. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine: the Lawrence Berkeley Laboratory experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (3): 559-65.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondrosarkome von Schädelbasis und Halswirbelsäule

Blue Cross Blue Shields (BCBS). Special Report: intensity-modulated radiation therapy for cancer of the breast or lung. http://www.bcbs.com/tec/vol20/20_13.html, Letzter Zugriff am 22.08.06. *Blue Cross Blue Shield Association* 2006; 20 (13): 1-14.

Kommentar: ausgeschlossen: behandelt nicht Protonentherapie

Bonnet RB, Bush D, Cheek GA, Slater JD, Panossian D, Franke C, Slater JM. Effects of proton and combined proton/photon beam radiation on pulmonary function in patients with resectable but medically inoperable non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 120 (6): 1803-10.

Kommentar: ausgeschlossen: Lungenfunktionsdaten, kein Survival

Bortfeld T. Particle therapy: Physical potential amid clinical realities. *EJC Supplements* 2007; 5 (4): 24.

Kommentar: ausgeschlossen: Meeting Abstract, berichtet über Expertentreffen, keine Datenerhebung

Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence. *J Clin Oncol* 2007; 25 (8): 965-70.

Kommentar: ausgeschlossen: Kurzauswertung

Brenner DJ, Hatt EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue. *Radiotherapy & Oncology* 2008; 86 (2): 165-70.

Kommentar: ausgeschlossen: Kurzauswertung

Bucci MK, Done L, Liao Z, Chang JY, Cox J, Komaki R, Gillin M, Mohan R. Comparison of tumor shrinkage in proton and photon radiotherapy of lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3, Suppl. S): S686-S687.

Kommentar: ausgeschlossen: Kurzauswertung

Bush DA, Dunbar RD, Bonnet R, Slater JD, Cheek GA, Slater JM. Pulmonary injury from proton and conventional radiotherapy as revealed by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172 (3): 735-9.

Kommentar: ausgeschlossen: radiodiagnostische Daten

Castro JR, Char DH, Petti PL, Daftari IK, Quivey JM, Singh RP, Blakely EA, Phillips TL. 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (5): 989-96.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Castro JR, Linstadt DE, Bahary J-P, Petti PL, Daftari I, Collier JM, Gutin PH, Gauger G, Phillips TL. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 19 (4): 647-55.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumoren der Schädelbasis

Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings B, Fornasier V, Wunder J. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol* 1996; 41 (1): 67-72.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome der Schädelbasis und der Wirbelsäule

Chang JY, Zhang X, Cox JD. Comparison of Conformity Index In 3D-CRT, IMRT, and Proton Therapy in Lung Cancer: In Reply to Dr. Armstrong. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 68 (4): 1272.

Kommentar: ausgeschlossen: Diskussion einer Planungsstudie (IJROBP 2006; 65: 1087-96)

Chang JY, Zhang X, Wang X, Kang Y, Riley B, Bilton S, Mohan R, Komaki R, Cox JD. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (4): 1087-96.

Kommentar: ausgeschlossen: Es handelt sich um eine Bestrahlungsplanungsstudie, aus der keine Rückschlüsse auf klinisch relevante Endpunkte gezogen werden können

Chang JY, Liu HH, Komaki R. Intensity modulated radiation therapy and proton radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Curr Oncol Rep* 2005; 7 (4): 255-9.

Kommentar: ausgeschlossen: Review mit nur qualitativem Bericht über eigene Daten, nicht auswertbar

Char DH, Kroll SM, Castro J. Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95: 171-87; discussion 187-91.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Char DH. Ophthalmic oncology: errors and shibboleths the 1997 dohlman lecture. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37 (4): 1-24.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Char DH, Kroll S, Phillips TL. Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (8): 1014-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet (Uveamelanom), thematisch nicht relevant

Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 1993; 100 (10): 1547-54.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Char DH, Castro JR, Quivey JM, Phillips TL, Irvine AR, Stone RD, Kroll S. Uveal melanoma radiation. 125I brachytherapy versus helium ion irradiation. *Ophthalmology* 1989; 96 (12): 1708-15.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. *Clin Radiol* 1996; 51 (9): 625-31.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Colli B, Al Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg* 2001; 95 (6): 933-43.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, Diallo-Rosier L, Sahel J, Zur C, Gastaud P, Iborra-Brassart N, Herault J, Chauvel P. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (1): 5-11.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Croxatto JO, Font RL. Hemangiopericytoma of the orbit: a clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1982; 13 (3): 210-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Cummings BJ, Hodson DI, Bush RS. Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9 (5): 633-42.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Debus J, Haberer T, Schulz-Ertner D, Jakel O, Wenz F, Enghardt W, Schlegel W, Kraft G, Wannemacher M. Bestrahlung von Schaedelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI. Erste klinische Ergebnisse und zukuenftige Perspektiven. [Carbon ion irradiation of skull base tumors at GSI. First clinical results and future perspectives]. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (5): 211-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, Wannemacher M.

Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (3): 591-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efid J, Munzenrider JE. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (5): 967-75.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasistumore

DeLaney TF. Clinical proton radiation therapy research at the Francis H. Burr Proton Therapy Center. *Technology in cancer research & treatment* 2007; 6 (4 Suppl): 61-6.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Kurzauswertung

DeLuca PM, Jr., Wambersie A, Whitmore G. Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy. *Journal of the ICRU* 2007; 7 (2): 1-210.

Kommentar: ausgeschlossen: Kurzauswertung

DeMonte R, Diaz E, Callender D, Suk I. Transmandibular, circumglossal, retropharyngeal approach for chordomas of the clivus and upper cervical spine. *Neurosurg Focus* 2001; 10 (3): 1-5.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Desjardins L, Levy C, d'Hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL, Mammar H, Schwartz L, Mazal A, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Asselain B. Résultats préliminaires de la protonthérapie du mélanome de la choroïde au centre de protonthérapie d'Orsay (CPO): les 464 premiers cas. [Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsay Center for Proton Therapy: the first 464 cases]. *Cancer Radiother* 1997; 1 (3): 222-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, choroidales Melanom

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Allgemeines zur Strahlentherapie. Berlin: DEGRO, 1999. (http://www.degro.org/therapie_idx.htm)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Radiotherapie von primären Tumoren des Zentralnervensystems und ZNS-Metastasen im Erwachsenenalter. AWMF online, 1999. (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/rado-r16.htm>)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Das Melanom - Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Heidelberg: DKFZ, 1999. (http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr03.htm#INH_VI1)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Dryja TP, Mukai S, Petersen R, Rapaport JM, Walton D, Yandell DW. Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. *Nature* 1989; 339 (6225): 556-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Durden DD, Williams DW 3rd. Radiology of skull base neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1043-64.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989; 96 (9): 1377-83.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (1): 138-47.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Egger E, Zografos L, Munkel G, Bohringer T, Bercher L, Chamot L. Results of proton radiotherapy for uveal melanomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 30: 111-22.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, Seddon J, Tarbell N, Boice JD Jr. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (14): 1121-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Engelsman M, Rietzel E, Kooy HM. Four-dimensional proton treatment planning for lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (5): 1589-95.

Kommentar: ausgeschlossen: Es handelt sich um eine Bestrahlungsplanungsstudie, aus der keine Rückschlüsse auf klinisch relevante Endpunkte gezogen werden können

Engelsman M, Kooy HM. Target volume dose considerations in proton beam treatment planning for lung tumors. *Med Phys* 2005; 32 (12): 3549-57.

Kommentar: ausgeschlossen: Planungsstudie, ohne eigenen Daten

Forster KM, Stevens CW, Kitamura K, Chang JY, Cox JD, Guerrero TM, Jeter M, Liao Z, Starkschall G, Komaki R. Changes of tumor motion patterns during a course of radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57 (2 Suppl): S234.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Protonenbestrahlung

Fowler JF. What can we expect from dose escalation using proton beams? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15 (1): S10-S15.

Kommentar: ausgeschlossen: keine auswertbaren Daten

Fucci MJ. Skull base, petrous apex, tumors. *eMedicine com*, 2001.

(<http://www.emedicine.com/ent/topic244.htm>)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasistumore

Fuller DB, Bloom JG. Radiotherapy for chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (2): 331-9.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhardt-Cabillic R, Wannemacher M.

Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1381-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Fuss M, Hug EB, Schaefer RA, Nevinny-Stickel M, Miller DW, Slater JM, Slater JD. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (5): 1117-26.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Optikusgliome

Gailloud C, Zografos L, Uffer S, Egger E. Melanomes de l'uvee et hemorragie vitreenne. Diagnostic et traitement. [Uveal melanomas and vitreous hemorrhage. Diagnosis and treatment]. Klin Monatsbl Augenheilkd 1991; 198 (5): 365-70.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Georg D, Hillbrand M, Stock M, Dieckmann K, Poetter R. Can protons improve SBRT for lung lesions? Dosimetric considerations. Radiotherapy & Oncology 2008; 88 (3): 368-75.

Kommentar: ausgeschlossen: Reine Dosimetrie-Studie. Keine klinischen Daten

Gewanter RM, Komaki RU, Movsas B, Bradley J, Gopal RS, Lee HK, Rosenzweig KE, Thoms WW, Jr., Kaiser LR, Schiller JH, Expert Panel on Radiation Oncology-Lung. Nonsurgical, aggressive therapy for non-small-cell lung cancer. Reston (VA): American College of Radiology (ACR), 2006.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zur Protonentherapie

Goitein M, Cox JD. In reply. J Clin Oncol 2008; 26 (15): 2593-6.

Kommentar: ausgeschlossen: Expertenmeinung, keine neuen Daten, kein Hinweis auf nicht berücksichtigte Studien

Gopal RS, Komaki RU, Bradley J, Gewanter RM, Movsas B, Rosenzweig KE, Thoms WW, Jr., Weisenburger TH, Wolkov HB, Kaiser LR, Schiller JH, Mauch PM, Expert Panel on Radiation Oncology-Lung Work Group. Induction and adjuvant therapy for N2 non-small-cell lung cancer. Reston (VA): American College of Radiology (ACR), 2006.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zur Protonentherapie

Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, Li W, Judge HE, Munzenrider JE, Seddon JM, Egan KM. A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 2000; 118 (6): 773-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES. 1996 Jules Gonin Lecture of the Retina Research Foundation. Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997; 235 (5): 265-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenrider JE . Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. Ophthalmology 1992; 99 (5): 760-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. Ophthalmology 1980; 87 (6): 571-81.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gridley DS, Bonnet RB, Bush DA, Franke C, Cheek GA, Slater JD, Slater JM. Time course of serum cytokines in patients receiving proton or combined photon/proton beam radiation for resectable but medically inoperable non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60 (3): 759-66.

Kommentar: ausgeschlossen: Subgruppenauswertung von 12 Patienten aus dem Patientenkollektiv von Bush 1999. Verlaufsbestimmung von 6 verschiedenen Zytokinen als mögliche Surrogatparameter für die Strahlentoxizität bei Patienten mit inoperablem NSCLC nach Protonen- oder kombinierter Protonen/Photonenbestrahlung. Es werden keine relevanten klinischen Daten beschrieben, die über die Informationen der Publikation von Bush hinausgehen.

Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: **Glöckler Ries LA, Smith MA (Eds).** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1999, S. 1-179.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Harwood AR, Krajbich JI, Fornasier VL. Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1980; 45 (11): 2769-77.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Hug EB, Loredó LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, Rosenberg AE, Slater JM. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skullbase. *J Neurosurg* 1999; 91 (3): 432-9.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom und Chondrosarkom der Schädelbasis

Hug EB. Proton radiation therapy for pediatric malignancies: Status report. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 89-91.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Konferenzbericht

Jiang H, Wang B, Xu XG, Suit HD, Paganetti H. Simulation of organ-specific patient effective dose due to secondary neutrons in proton radiation treatment. *Phys Med Biol* 2005; 50 (18): 4337-53.

Kommentar: ausgeschlossen: Theoretische Arbeit über das Risiko von strahleninduzierten sekundär Malignomen nach Protonentherapie durch sekundär erzeugte Neutronenstrahlung

John-Mikolajewski V, Messmer E, Sauerwein W, Freundlieb O. Orbital computed tomography. Does it help in diagnosing the infiltration of choroid, sclera and/or optic nerve in retinoblastoma? *Ophthalmic Paediatr Genet* 1987; 8 (2): 101-4.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Jones B, Rosenberg I. Particle Therapy Co-operative Oncology Group (PTCOG 40) meeting, Institute Curie 2004. *Br J Radiol* 2005; 78 (926): 99-102.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review (Commentary) mit generellen Aussagen zur Protonentherapie und weiteren Techniken ohne Primärdaten

Kagei K, Tokuyue K, Sugahara S, Hata M, Igaki H, Hashimoto T, Ohara K, Akine Y. [Initial experience of proton beam therapy at the new facility of the University of Tsukuba]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2004; 64 (4): 225-30.

Kommentar: ausgeschlossen: japanisch, keine auswertbaren Daten

Kang Y, Zhang X, Chang JY, Wang H, Wei X, Liao Z, Komaki R, Cox JD, Balter PA, Liu H, Zhu XR, Mohan R, Dong L. 4D Proton treatment planning strategy for mobile lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (3): 906-14.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Kurzauswertung

Kincaid MC. Uveal Melanoma. *Cancer Control* 1998; 5 (4): 299-309.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Kincaid MC, Folberg R, Torczynski E, Zakov ZN, Shore JW, Liu SJ, Planchard TA, Weingeist TA. Complications after proton beam therapy for uveal malignant melanoma. A clinical and histopathologic study of five cases. *Ophthalmology* 1988; 95 (7): 982-91.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Kraft G. The radiobiological and physical basis for radiotherapy with protons and heavier ions. *Strahlenther Onkol* 1990; 166 (1): 10-3.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagenarbeit über die Wirkungsweise der Protonentherapie, eigene Daten in Deutschland nicht wahrscheinlich

Krainer M, Brodowicz T, Auerbach L, Zielinski C. Strahlentherapie - Wirkungsweise, Bestrahlungsarten und Nebenwirkungen. Wien: Krebszentrum Universitätskliniken, 2003, (<http://server.krebszentrum.vip.at/index.html>)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review ohne eigene Daten

Krengli M. Review of current protocols for protontherapy in USA. Tumori 1998; 84 (2): 209-16.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review ohne eigene Daten

Laramore GE, Griffith JT, Boespflug M, Pelton JG, Griffin T, Griffin BR, Russell KJ, Koh W, Parker RG, Davis LW. Fast neutron radiotherapy for sarcomas of soft tissue, bone, and cartilage. Am J Clin Oncol 1989; 12 (4): 320-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Latz D, Gademann G, Hawighorst H, Engenhardt R, van Kaick G, Wannemacher M. Erste Ergebnisse bei der fraktionierten dreidimensionalen stereotaktischen Bestrahlung von Klivuschordomen. [The initial results in the fractionated 3-dimensional stereotactic irradiation of clivus chordomas]. Strahlenther Onkol 1995; 171 (6): 348-55.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Lee CH, Tait D, Nahum AE, Webb S. Comparison of proton therapy and conformal X-ray therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Br J Radiol 1999; 72 (863): 1078-84.

Kommentar: ausgeschlossen: Planungsstudie

Liekfeld A. Retinoblastom. medicine worldwide 2002. (<http://www.mw.de/krankheiten/krebs/retinoblastom.html>)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Retinoblastom

Linstadt D, Castro J, Char D, Decker M, Ahn D, Petti P, Nowakowski V, Quivey J, Phillips TL. Long-term results of helium ion irradiation of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19 (3): 613-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Linstadt D, Char DH, Castro JR, Phillips TL, Quivey JM, Reimers M, Hannigan J, Collier JM. Vision following helium ion radiotherapy of uveal melanoma: a Northern California Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15 (2): 347-52.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. Radiotherapy & Oncology 2007; 83 (2): 110-22.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Kurzauswertung

Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'hermies F, Schlienger P, Mammar H, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Desblancs C, Mazal A, Asselain B. Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma. Br J Ophthalmol 2001; 85 (1): 1035-308.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

M.D.Anderson Cancer Center. Phase II concurrent proton and chemotherapy in locally advanced Stage IIIA/B non-small cell lung cancer (NSCLC).

<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00495170?order=8>, Zugriff am 29.08.2007.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Studienpublikation, sondern Registrierung einer in der Rekrutierungsphase befindlichen Studie

M.D.Anderson Cancer Center. Study of Proton Radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00495040?order=7>, Zugriff am 29.08.2007.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Studienpublikation, sondern Registrierung einer in der Rekrutierungsphase befindlichen Studie

Macdonald O, Garces YI, Miller J, Kruse JJ, Miller RC, Foote RL. Dose characteristics of proton beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy in primary non-small cell lung carcinoma (NSCLC): A comparative analysis. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2008; 72 (1, Suppl. S): S618.

Kommentar: ausgeschlossen: Reien Dosimetrie-Studie bzw. Stimulation. Keine klinischen Daten

MacDonald SM, DeLaney TF, Loeffler JS. Proton beam radiation therapy. Cancer Invest 2006; 24 (2): 199-208.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review über theoretische, klinische und ökonomische Aspekte der Protonentherapie ohne eigene klinische Daten

Mafee MF, Goldberg MF, Cohen SB, Gotsis ED, Safran M, Chekuri L, Raofi B. Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. Ophthalmology 1989; 96 (7): 965-76.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Margo CE, E HL, Mulla ZD. Retinoblastoma. Cancer Control 1998; 5 (4): 310-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Mark RJ, Tran LM, Sercarz J, Fu YS, Calcaterra TC, Parker RG. Chondrosarcoma of the head and neck. The UCLA experience, 1955-1988. Am J Clin Oncol 1993; 16 (3): 232-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chondrosarkom

Mazon J-J, Rivera R, Marsiglia H, Widakowich C. Complementariedades clínicas entre tratamientos con protones y tratamientos con iones de carbon. [Clinical complementarity between treatments with proton and with carbon ions]. Oncologia 2004; 27 (7): 59-61.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review ohne eigene Daten, der die theoretischen Möglichkeiten der Strahlentherapie mit Protonen, Schwerionen und schnellen Neutronen bespricht.

Meecham WJ, Char DH, Kroll S, Castro JR, Blakely EA. Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. Radiation cataract. Arch Ophthalmol 1994; 112 (2): 197-203.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Meecham WJ, Char DH, Chen GT, Juster R, Castro JR, Stone RD, Saunders WM. Correlation of visual field, treatment fields, and dose in helium ion irradiation of uveal melanoma. Am J Ophthalmol 1985; 100 (5): 658-65.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005; 63 (1): 5-24.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review über Strahlenpneumonitis

Messmer EP, Hopping W, Havers W. Die Wertigkeit von Ophthalmoskopie und Histologie für die Prognose der Patienten mit Retinoblastom. [Value of ophthalmoscopy and histology for the prognosis of patients with retinoblastoma]. Klin Padiatr 1987; 199 (3): 200-3.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Miller DW. A review of proton beam radiation therapy. Med Phys 1995; 22 (11 Pt 2): 1943-54.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review ohne eigene Daten

Morita K. [Recent advances in radiation therapy for non-small cell lung cancer]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1996; 34 (Suppl): 103-6.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Mornex F. Cancer bronchique non a petites cellules: optimisation de la radiotherapie. [Non-small cell bronchial carcinoma: optimisation of radiotherapy]. Rev Mal Respir 2005; 22 (6 Pt 2): 8S124-30.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review über neuere Bestrahlungstechniken beim NSCLC (3d-konformal, IMRT, Proton) ohne eigene klinische Daten.

Moyers MF, Miller DW, Bush DA, Slater JD. Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49 (5): 1429-38.

Kommentar: ausgeschlossen: Planungsstudie

Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Blitzer PJ, Gentry R, Goitein G, Gragoudas ES, Johnson K, Koehler AM, McNulty P, Moulton G, Osborne D, Seddon JM, Suit HD, Urie M, Verhey LJ, Wagner M. Proton therapy at Harvard. Strahlentherapie 161 (12): 756-63.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: kein NSCLC; gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom, Chordom

Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol 1999; 175 (Suppl 2): 57-63.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom, Chondrosarkom

Munzenrider JE. Proton therapy for uveal melanomas and other eye lesions. Strahlenther Onkol 1999; 175 (Suppl 2): 68-73.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom, Augentumore;

Murakami M, Kagawa K, Hishikawa Y, Abe M. [Report on proton therapy according to good clinical practice at Hyogo Ion Beam Medical Center]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 2002; 62 (2): 79-85.

Kommentar: ausgeschlossen: nur in japanischer Sprache, Einzelfallbericht

Murayama S, Fuji H, Yamashita H, Futami Y, Numano M, Harada H, Kamata M, Nishimura T. [Initial clinical experience of proton therapy at Shizuoka Cancer Center]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 2005; 65 (4): 424-31.

Kommentar: ausgeschlossen: aufgrund eines zu kurzen Follow-up werden die Daten nicht berücksichtigt, wenngleich sie wegen des guten Ansprechens als vielversprechend gelten müssen

Murphey MD, Andrews CL, Flemming DJ, Temple HT, Smith WS, Smirniotopoulos JG. From the archives of the AFIP. Primary tumors of the spine: radiologic pathologic correlation. Radiographics 1996; 16 (5): 1131-58.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: further experiences. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41 (2): 387-92.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Nahum AE, Dearnaley DP, Steel GG. Prospects for proton-beam radiotherapy. Eur J Cancer 1994; 30A (10): 1577-83.

Kommentar: ausgeschlossen: keine auswertbaren Daten

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non small cell lung cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.1.2007. Jenkintown, PA: NCCN, 2007.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zur Protonentherapie

Nelson GM. Chordoma. eMedicine com, 2001. (<http://www.emedicine.com/med/topic2993.htm>)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: keine eigenen Daten, kein Abstract

Noble J, Ellis P, Mackay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline. Evidence-based Series #7-19: Section 1 (guideline) and Section 2 (systematic review). Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO), 2006.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zur Protonentherapie

Noel G, Habrand JL, Mammari H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudre A, Boissier G, Gaboriaud G, Mazal A, Kerody K, Schlienger M, Mazon JJ. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51 (2): 392-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom, Chondrosarkom

Noël G, Schumacher C, Niederst C, Beneyton V, Meyer P, Karamanoukian D. Techniques innovantes en radiothérapie des cancers bronchopulmonaires. [New technologies in lung cancer radiotherapy]. Rev Mal Respir 2007; 24 (8 C2): 6S73-86.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review ohne eigenen Daten, keine Nennung neuer Primärstudien

O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efid JT, Munzenrider JE, Rosenberg AE. Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. Cancer 1994; 74 (8): 2261-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Histologie

Ogino T. [Proton beam therapy]. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33 (4): 450-4.

Kommentar: ausgeschlossen: Der Artikel ist japanisch. Aufgrund der Inhalte des englischen Abstracts, des Umfangs der Arbeit und der eingestreuten englischsprachigen Begriffe kann unterstellt werden, dass es sich um einen narrativen Review ohne eigenes Datenmaterial handelt

Ogino T. [Heavy charged particle radiotherapy--proton beam]. Gan To Kagaku Ryoho 2003; 30 (13): 2030-5.

Kommentar: ausgeschlossen: japanisch, keine Daten

Ogino T. [Proton beam radiotherapy for lung cancer]. Nippon Rinsho 2002; 60 (Suppl 5): 419-22.

Kommentar: ausgeschlossen: japanisch, kein Abstract

Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. Radiotherapy & Oncology 2007; 83 (2): 123-32.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Kurzauswertung

Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 1998; 116 (2): 157-62.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: anderes Verfahren, Thermotherapie

Oot RF, Melville GE, New PF, Austin-Seymour M, Munzenrider J, Pile-Spellman J, Spagnoli M, Shoukimas GM, Momose KJ, Carroll R. The role of MR and CT in evaluating clival chordomas and chondrosarcomas. AJR Am J Roentgenol 1988; 151 (3): 567-75.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Diagnostik

PEBC (CA) - Program in Evidence-based Care CCO. Radical radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer (**In Development**).

http://www.cancercare.on.ca/index_lungCancerguidelines.htm, Zugriff am 29.08.2007.

Kommentar: ausgeschlossen: nicht lieferbar, da in Entwicklung

Pijls-Johannesma M, Grutters JP, Lambin P, Ruyscher DD. Particle therapy in lung cancer: where do we stand? *Cancer Treat Rev* 2008; 34 (3): 259-67.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review ohne eigenen Daten, keine Nennung neuer Primärstudien

Richardson MS. Pathology of skull base tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1025-42.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Pathologie

Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, Smith AR, O'Farrell D, Efid JT, Fullerton B, Munzenrider JE. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (1): 59-68.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: keine separate Darstellung der Protonentherapie

Satoh H, Okumura T, Yamashita YT, Akine Y, Hazegawa S. Proton irradiation for non-small cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1998; 158 (12): 1379-80.

Kommentar: ausgeschlossen: klinische Daten von n=15 Patienten in Shioyama (2003)

Saxton JP. Chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7 (7): 913-5.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: allgemeine Übersicht

Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol* 2007; 25 (8): 953-64.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Schwartz LH, Tatsuzaki H. La protontherapie au Japon. [Proton therapy in Japan]. *Bull Cancer Radiother* 1995; 82 (3): 279-82.

Kommentar: ausgeschlossen: klinische Daten von n=15 Patienten in Shioyama (2003)

Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG, Albert DM. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97 (6): 769-77.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. Uveal melanomas near the optic disc or fovea. Visual results after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1987; 94 (4): 354-61.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Sinson GP. Skull base tumors. *eMedicine.com*, 2003. (<http://www.emedicine.com/med/topic2912.htm>)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, allgemeine Darstellung

Sisterson J. World wide charged particle patient totals - July 2001. *Particles Newsletter* 2001; 28: 12.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, allgemeine Darstellung

Slater JD. Clinical applications of proton radiation treatment at Loma Linda University: Review of a fifteen-year experience. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2006; 5 (2): 81-9.

Kommentar: ausgeschlossen: Es handelt sich um einen narrativen Review, der für NSCLC die Ergebnisse der Studien von Bush, Dunbar et al. 1999; Bush, Slater et al. 1999; Bonnet et al. 2001 und Bush et al. 2004 angibt, die bereits einzeln ausgewertet wurden

Smith AR. Against the proposition. *Med Phys* 1999; 26 (7): 1187.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten

Sobel DF, Kelly W, Kjos BO, Char D, Brant-Zawadzki M, Norman D. MR imaging of orbital and ocular disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985; 6 (2): 259-64.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Diagnostik

Soo MY. Chordoma: review of clinicoradiological features and factors affecting survival. *Australas Radiol* 2001; 45 (4): 427-34.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Diagnostik

Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Davis KR, Koehler A, Linggood R, Ojemann RG. Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. *J Neurosurg* 1982; 56 (3): 377-85.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Falldarstellung zu (10 Fälle)

Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Trofimov A, Adams J, Paganetti H, Chen GTY, Bortfeld T, Rosenthal S, Loeffler J, Delaney T. Proton Beams to Replace Photon Beams in Radical Dose Treatments. *Acta Oncol* 2003; 42 (8): 800-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Übersichtsarbeit

Suit HD. Protons to replace photons in external beam radiation therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15 (1): S29-S31.

Kommentar: ausgeschlossen: Übersichtsarbeit

Suit HD. Local control and patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (3): 653-60.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant, narrativer Review über den Stellenwert der Radiotherapie bei verschiedenen Tumorentitäten ohne eigene Daten und ohne Berücksichtigung der Protonentherapie

Svensson H, Möller TR. Developments in radiotherapy. *Acta Oncol* 2003; 42 (5-6): 430-42.

Kommentar: ausgeschlossen: keine auswertbaren Daten

Svitra PP, Budenz D, Albert DM, Koehler AM, Gragoudas E. Proton beam irradiation for treatment of experimental human retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol* 1991; 1 (2): 57-62.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Tiermodell

Sze G, Uichanco LS 3rd, Brant-Zawadzki MN, Davis RL, Gutin PH, Wilson CB, Norman D, Newton TH. Chordomas: MR imaging. *Radiology* 1988; 166 (1 Pt 1): 187-91.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Diagnostik

Tsuji H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Hayakawa Y, Takada Y, Tada J, Fukumoto S, Tatuzaki H, Ohara K. Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (1): 49-60.

Kommentar: ausgeschlossen: Übersichtsarbeit über unterschiedliche Tumore, die mit Protonen bestrahlt wurden

Urie MM. A dose response analysis of injury to cranial nerves and/or nuclei following proton beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (1): 27-39.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, allgemeine Darstellung, Dosisfindung

Volle E, Treisch J, Claussen C, Kaufmann HJ. Lesions of skull base observed on high resolution computed tomography. A comparison with magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 1989; 30 (2): 129-34.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Diagnostik

Weisenburger TH, Komaki RU, Bradley J, Gewanter RM, Gopal RS, Movas B, Rosenzweig KE, Thoms WW, Jr., Wolkov HB, Kaiser LR, Schiller JH, Expert Panel on Radiation Oncology-Lung. Postoperative adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. Reston (VA): American College of Radiology (ACR), 2006.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zur Protonentherapie

Wende S, Aulich A, Nover A, Lanksch W, Kazner E, Steinhoff H, Meese W, Lange S, Grumme T. Computed tomography or orbital lesions. A cooperative study of 210 cases. *Neuroradiology* 1977; 13 (3): 123-34.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Diagnostik, Bildgebung

Widesott L, Amichetti M, Schwarz M. Proton therapy in lung cancer: clinical outcomes and technical issues. A systematic review. *Radiother Oncol* 2008; 86 (2): 154-64.

Kommentar: ausgeschlossen: Kurzauswertung

Young JL, Smith MA, Roffers SD, Liff JM, Bunin GR. Retinoblastoma. In: **Glöckler Ries LA, Smith MA (Eds).** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1999, S. 73-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagen, Epidemiologie

Zacharatou Jarlskog C., Paganetti H. Risk of developing second cancer from neutron dose in proton therapy as function of field characteristics, organ, and patient age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (1): 228-35.

Kommentar: ausgeschlossen: Anderes Indikationsgebiet

Zhang X, Li Y, Pan X, Mohan R, Komaki R, Cox JD, Chang JY. Reduced normal tissue dose and individualized radical radiotherapy by intensity modulated proton therapy compared with intensity modulated photon therapy in NSCLC. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1, Suppl. S): S447.

Kommentar: ausgeschlossen: Reine Dosimetrie-Studie bzw. Simulation. Patienten wurden nur mit Photonen behandelt. Keine klinischen Daten. Nicht relevant.

Zorlu F, Gurkaynak M, yildiz F, Oge K, Atahan IL. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci* 2000; 21 (4): 203-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: konventionelle Bestrahlung nach Chirurgie

7.4 Studienbewertungen

7.4.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

1	Quelle	Bush DA, Slater JD, Bonnet R, Cheek GA, Dunbar RD, Moyers M, Slater JM. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. Chest 1999; 116 (5): 1313-9. Peer review Ja															
1a	Hersteller	Die Autoren sind Mitarbeiter des Protonentherapiezentrum in Loma Linda															
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)															
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Fallserien und nicht-vergleichende Studie															
4	Bezugsrahmen	Fallbericht eines Therapiezentrum. Sämtliche Autoren sind Mitarbeiter des Therapiezentrum oder haben zeitweilig an diesem gearbeitet.															
5	Indikation	NSCLC AJCC-Stadium I bis IIIa, inoperabel oder Operation verweigert															
6	Fragestellung / Zielsetzung	Prospektive Untersuchung der Wirksamkeit und Toxizität der konformalen Protonentherapie bei Personen mit frühen Stadien von NSCLC, die aufgrund von medizinischen Kontraindikationen nicht operabel waren oder die eine OP verweigerten.															
Population																	
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	NSCLC AJCC-Stadium I bis IIIa, inoperabel und/oder Operation verweigert schriftliches Einverständnis															
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt.															
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Tatsächlich behandelt wurden folgende Patientenzahlen: Summe N = 37, davon <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>St. I</td> <td>T1</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>St. I</td> <td>T2</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>St. II</td> <td></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>St. IIIa</td> <td>T3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>St. IIIa</td> <td>N2</td> <td>6</td> </tr> </table> Zeitraum Juli 1994 bis Januar 1998 Alter 72 Mittel (54 – 87) COPD n=30, KHK n=18, Raucher n=33 Karnofsky 80 – 100 % n=20, 50 – 70 % n=17 Ausschluss aus Analyse n=2 wegen eines zu kurzen Follow-up, < 3 Monate.	St. I	T1	12	St. I	T2	15	St. II		2	St. IIIa	T3	2	St. IIIa	N2	6
St. I	T1	12															
St. I	T2	15															
St. II		2															
St. IIIa	T3	2															
St. IIIa	N2	6															

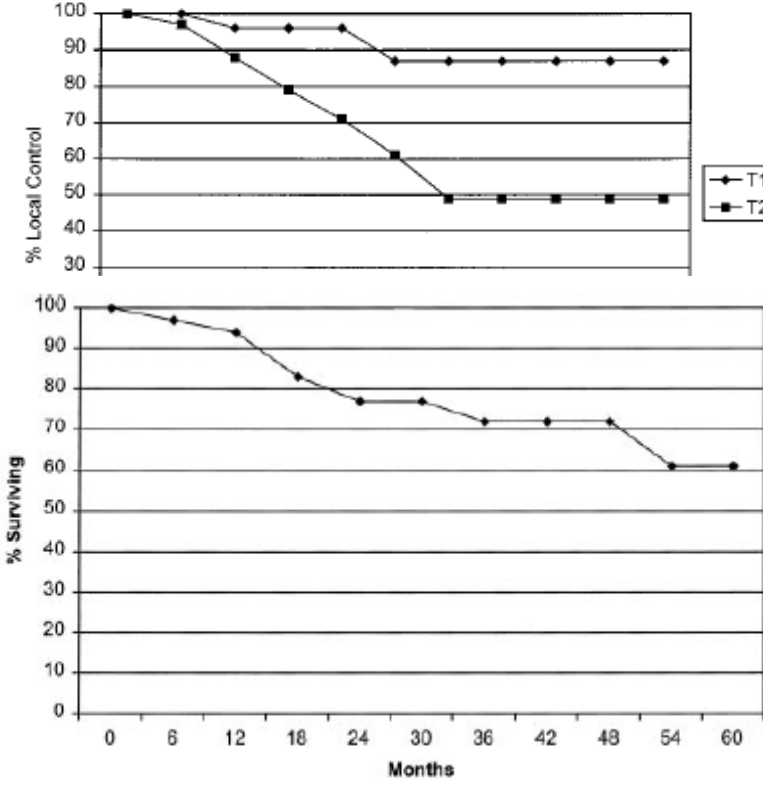
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
11	Prüfintervention	<p>Gruppe 1: Medizinisch für Hilus-/Mediastinalbestrahlung nicht geeignet (FEV1 < 1l und/oder schwere Herzinsuffizienz): Reine Protonenbestrahlung auf das mittels CT definierte GTV in 10 Fraktionen à 5,1 CGE bis zu einer ZVD von 51 CGE, Gesamt-Therapiedauer 2 Wochen</p> <p>Gruppe 2: Mixed-Beam-Bestrahlung GTV, Hilus + Mediastinum 45 Gy Photonen in 25 Fraktionen à 1,8 Gy, dann Protonen-Boost auf GTV 28,8 CGE in 16 Fraktionen à 1,8 CGE simultan zu den letzten 16 Photonenbestrahlungen, Gesamt-Therapiedauer 5 Wochen.</p>
12	Vergleichsintervention	Eine Vergleichsintervention existiert nicht.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Weitere Behandlungsgruppen existieren nicht.
14	Studiendesign	Effektiv zwei verschiedene prospektive Fallserien, verschiedene prognostische Stadien und verschiedene Behandlungen zusammenfassend ausgewertet.
15	Zahl der Zentren	Monozentrisch
16	Randomisierung	Keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt
19	Beobachtungsdauer	<p>3 bis 45 Monate (Median 14 Monate)</p> <p>2 Patienten wegen zu geringer Nachbeobachtungszeit (< 3 Monate) von Auswertung ausgeschlossen</p>
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Toxizität, Overall survival und disease-free survival</p> <p>Keine Hierarchie der Outcome-Parameter</p>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt

22	Ergebnisse	2-Jahres-Überleben [%]																																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OS</th> <th>DFS</th> <th>Lokalkontrolle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alle</td> <td>31</td> <td>63</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Stadium I</td> <td>39</td> <td>86</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stadium III</td> <td>13</td> <td>19</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Rezidive:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lokal (im Feld)</th> <th>Thorax (nicht im Feld)</th> <th>distant</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>St. I (26)</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>St. II (1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>St. III (8)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Summe(35)</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		OS	DFS	Lokalkontrolle	alle	31	63	87	Stadium I	39	86		Stadium III	13	19			Lokal (im Feld)	Thorax (nicht im Feld)	distant	St. I (26)	2	1	1	St. II (1)	0	0	0	St. III (8)	1	1	4	Summe(35)	3
	OS	DFS	Lokalkontrolle																																	
alle	31	63	87																																	
Stadium I	39	86																																		
Stadium III	13	19																																		
	Lokal (im Feld)	Thorax (nicht im Feld)	distant																																	
St. I (26)	2	1	1																																	
St. II (1)	0	0	0																																	
St. III (8)	1	1	4																																	
Summe(35)	3	2	5																																	
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Toxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonitis n=2, steroidsensibel, nur Gruppe 2 • „radiologische Veränderungen im CT („radiographic pulmonary injury“) bei Gruppe 1 kaum vorhanden, bei Gruppe 2 einige Regionen • Einige Patienten mit mäßiger Ösophagitis 																																		
24	Fazit der Autoren	<p>Die präliminären Daten dieser Studie zeigen, dass Strahlentherapie mit Protonen bei dieser Patientenpopulation mit akzeptabler Toxizität durchgeführt werden kann. Die Daten zu krankheitsfreiem Überleben und Lokalkontrolle sind gut und stellen sich im Vergleich zu publizierten Daten der konventionellen Photonentherapie günstig dar.</p>																																		

<p>25</p>	<p>Abschließende Bewertung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie <p>Präliminäre Daten zur Protonentherapie bei der Behandlung des NSCLC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) <p>Die Studie zeigt die Durchführbarkeit der Protonentherapie bei Patienten im Frühstadium des Lungenkarzinoms und ist dazu geeignet Hypothesen zu generieren für randomisierte Studien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stärken der Studie <p>Zwei risikoadaptierte definierte Behandlungskonzepte, erste Erfahrungen mit dem Einsatz von Protonen beim NSCLC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwächen der Studie <p>Diskrepanzen zwischen beschriebenen Design und Datenauswertung. Trotz vollständig unterschiedlicher Therapien keine getrennte Auswertung der Gruppen. Keine getrennte Auswertung nach OP-Verweigerer (potentielle good-risk-Gruppe) und medizinisch Inoperable. Überlebensdaten nicht verwertbar (Ausschluss von 2/37 Patienten von der Analyse wegen zu kurzem Follow-Up).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation <p>Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation ist gegeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits- / Themengruppe <p>Erste veröffentlichte Machbarkeitsstudie bei frühen Stadien des NSCLC von Bush et al. Die Studie wird berücksichtigt.</p>
-----------	---------------------------------------	--

1	Quelle	Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. Chest 2004; 126 (4): 1198-203. Peer review: Ja																																				
1a	Hersteller	Protonentherapiezentrum in Loma Linda, CA, USA																																				
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)																																				
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studie																																				
4	Bezugsrahmen	Bericht des Therapiezentrums über eine prospektive Phase-II-Studie																																				
5	Indikation	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Stadien I und II, medizinisch inoperabel oder Operationsverweigerung																																				
6	Fragestellung Zielsetzung	Beurteilung des Nutzens und der Toxizität der Therapie des frühen NSCLC mittels Protonen																																				
Population																																						
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>NSCLC Stadium I oder II Medizinisch inoperabel oder Operationsverweigerung</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Patientencharakteristika</th> <th>n=22+46</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (Jahre)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bereich von – bis</td> <td>52–87</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Männer / Frauen (n)</td> <td>30/38</td> </tr> <tr> <td>Karnofsky Performance Status</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bereich von – bis</td> <td>50–90</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Gewichtsverlust > 10 %*</td> <td>8/68 (12 %)</td> </tr> <tr> <td>T1/T2 (n)</td> <td>29/39</td> </tr> <tr> <td>Tumorgroße, cm</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bereich von – bis</td> <td>1–8</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>3,3</td> </tr> <tr> <td>Medizinisch inoperabel (n)</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>Operation verweigert (n)</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>FEV1 (Liter)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bereich von – bis</td> <td>0,4–2,1</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>1,15</td> </tr> </tbody> </table>	Patientencharakteristika	n=22+46	Alter (Jahre)		Bereich von – bis	52–87	Mittelwert	72	Männer / Frauen (n)	30/38	Karnofsky Performance Status		Bereich von – bis	50–90	Mittelwert	65	Gewichtsverlust > 10 %*	8/68 (12 %)	T1/T2 (n)	29/39	Tumorgroße, cm		Bereich von – bis	1–8	Mittelwert	3,3	Medizinisch inoperabel (n)	63	Operation verweigert (n)	5	FEV1 (Liter)		Bereich von – bis	0,4–2,1	Mittelwert	1,15
Patientencharakteristika	n=22+46																																					
Alter (Jahre)																																						
Bereich von – bis	52–87																																					
Mittelwert	72																																					
Männer / Frauen (n)	30/38																																					
Karnofsky Performance Status																																						
Bereich von – bis	50–90																																					
Mittelwert	65																																					
Gewichtsverlust > 10 %*	8/68 (12 %)																																					
T1/T2 (n)	29/39																																					
Tumorgroße, cm																																						
Bereich von – bis	1–8																																					
Mittelwert	3,3																																					
Medizinisch inoperabel (n)	63																																					
Operation verweigert (n)	5																																					
FEV1 (Liter)																																						
Bereich von – bis	0,4–2,1																																					
Mittelwert	1,15																																					
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Prospektive Phase-II-Studie, jedoch keine Fallzahlplanung berichtet																																				
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Konsequenter Einschluss aller Patienten mit entsprechendem Einschlusskriterium, wobei die ersten 22 Patienten ohne PET-Staging und mit niedrigerer Protonendosis (51 CGE in 10 Fraktionen) die nachfolgenden 46 Patienten mit PET-Staging und höherer Protonendosis (60 CGE in 10 Fraktionen) diagnostiziert und behandelt wurden.																																				

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Teil 1: 22 Patienten mit 51 Cobalt Gray Equivalent (CGE) in 10 gleichen Fraktionen über zwei Wochen (CGE = Dosis in Gy x 1,1 relative biologic effectiveness (RBE)).</p> <p>Teil 2: 46 Patienten 60 CGE in 10 gleichen Fraktionen über zwei Wochen.</p> <p>Ein typischer Bestrahlungsplan bestand aus 3 bis 4 Feldern, es wurden mindestens 2 Felder täglich bestrahlt.</p> <p>Die Patienten wurden in einer Ganzkörper-Lagerungshilfe immobilisiert im Planungs-CT untersucht. Die atemabhängige Tumorbewegung wurde mittels Durchleuchtung festgestellt. Das CTV wurde am CT festgelegt und um einen zusätzlichen Betrag, der der Beweglichkeit des Tumors entsprach, vergrößert. Es erfolgte eine 3D-Planung.</p>
12	Vergleichsintervention	Entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Einarmige prospektiv geplante Fallserie mit relevanten Protokolländerungen nach Einschluss von 22 Patienten.
15	Zahl der Zentren	Eines
16	Randomisierung	Entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt
19	Beobachtungsdauer	Follow-up mindestens 12 Monate, Median 30 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Lokalkontrollrate</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Krankheitsspezifisches Überleben</p> <p>Prognostische Faktoren</p> <p>Akute und späte Toxizitäten</p>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Differenzierung nach primär und sekundär

<p>22</p>	<p>Ergebnisse</p>	 <p>FIGURE 1. Kaplan-Meier disease-specific survival.</p> <p>Lokalkontrollrate nach 3 Jahren 87 % (T1) bzw. 49 % (T2), Differenz statistisch signifikant ($p=0,03$), keine Auswertung nach „Teilstudien“</p> <p>3-Jahres-Gesamtüberleben Gesamtkollektiv 44 %</p> <p>Signifikante Verbesserung des Überlebens in der zweiten „Teilstudie“:</p> <p>3-Jahres-Gesamtüberleben in 51 CGE / no-PET – Gruppe 27 % 3-Jahres-Gesamtüberleben in 60 CGE / PET – Gruppe 55 % Differenz statistisch signifikant ($p = 0,03$)</p> <p>Stadienspezifisches medianes Überleben T1 39 Monate, T2 19 Monate, Differenz nicht statistisch signifikant ($p = 0,16$). Keine Auswertung nach „Teilstudien“.</p> <p>Krankheitsspezifisches 3-Jahres-Überleben 72 %. Keine Auswertung nach Stadien oder Teilstudien.</p> <p>Prognostische Faktoren: Untersucht wurden Performance Status, Alter, Geschlecht, Tumorgöße und prätherapeutische Lungenfunktion (FEV1). Längeres Überleben war korreliert mit höherem Performance Status ($p = 0,02$), weiblichem Geschlecht ($p = 0,006$) und Tumorgöße ($p = 0,012$)</p>
<p>23</p>	<p>Unerwünschte Therapiewirkungen</p>	<p>Akute und späte Toxizitäten</p> <p>Akut: gering ausgeprägte Fatigue und geringe bis mäßige Strahlendermatitis ohne spezielle Behandlungsbedürftigkeit. Keine akute Strahlenpneumonitis.</p> <p>Keine späten Toxizitäten, insbesondere nicht kardial oder ösophageal.</p>

<p>24</p>	<p>Fazit der Autoren</p>	<p>Zusammenfassung: Hochdosierte hypofraktionierte Protonenbestrahlung ist sicher mit minimaler Toxizität bei Patienten mit NSCLC im Stadium I. Die lokale Tumorkontrolle scheint im Vergleich zu historischen Ergebnissen mit konventioneller Radiotherapie verbessert zu sein. Es besteht eine gute Aussicht auf ein krankheits-spezifisches 3-Jahres-Überleben nach dieser Behandlung.</p>
<p>25</p>	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>Es handelt sich um eine prospektive nicht kontrollierte Phase-II-Studien zur hypofraktionierten Bestrahlung bei NSCLC im Stadium I bzw. II</p> <p>Eine Schwäche der Studie liegt in der Protokolländerung hinsichtlich Diagnostik (PET vs. No PET) und Therapie (51 vs. 60 CGE). Mehrere Zielparameter wurden gemeinsam ausgewertet, obgleich trotz niedriger Fallzahlen ein signifikant unterschiedliches Ergebnis hinsichtlich des faktischen Hauptzielkriteriums Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Therapieregime ermittelt wurde.</p> <p>Eine weitere Schwäche der Studie stellt die fehlende Definition des Begriffes „medizinisch inoperabel“ dar. Dies kann Auswirkungen auf die Outcomeparameter haben, da potentiell operable Patienten eine bessere Prognose haben als medizinisch inoperable Patienten. Die Angabe des mittleren FEV1 von 1,1 l legt nahe, dass die Definition des medizinisch inoperablen Patienten sachgerecht erfolgte. Eine differenzierte Darstellung nach dem Splitkriterium nicht operabel/ Operationsverweigerer wäre jedoch hilfreich gewesen.</p> <p>Die Studie zeigt, dass inoperable Patienten mit Protonen mit einer Dosis von 60 CGE (in 10 Fraktionen) ohne Langzeittoxizität und mit geringer Akuttoxizität behandelt werden können. Das 3-Jahresüberleben der Patientengruppe mit PET-Diagnostik und 60 CGE von 55 % erscheint im Vergleich zu historischen Ergebnissen mit konventioneller Bestrahlung gut.</p> <p>Die Studie ist nicht geeignet den Stellenwert der Protonentherapie im Vergleich zu moderner Photonentherapie zu beurteilen.</p>

1	Quelle	Hata M, Tokuyue K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Hashimoto T, Mizumoto M, Ohara K, Akine Y. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: Preliminary results of a phase I/II clinical study. Int. J. Radiation Oncology Biol.Phys. 2007, 68 (3).786-793. Peer review Ja
1a	Hersteller	Entfällt
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Proton medical Research Center and Department of Radiation Oncology, University of Tsukuba, Japan
5	Indikation	NSCLC Stadium I (medizinisch inoperabel/ OP-Verweigerung)
6	Fragestellung Zielsetzung	Überprüfung der Machbarkeit und Effektivität einer hypofraktionierten Hoch-Dosis Protonentherapie für NSCLC Stadium I. Die Hypothese ist, dass mit einer Dosiserhöhung eine verbesserte Therapieeffektivität erreicht werden kann und gleichzeitig die Dosis an normalem Lungengewebe, angrenzenden kritischen Organstrukturen wie Herz, Ösophagus und Rückenmark reduziert werden kann.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ausschlusskriterien: keine vorherige Chemo- oder Strahlentherapie Einschlusskriterien: histologisch gesichertes NSCLC, Stadium I, medizinisch inoperabel oder Operationsverweigerung, ECOG-Performance-Status 0-2, „written informed consent“
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Gesamtpatientenzahl: 21 9 Pt. medizinisch inoperabel, 12 Pt OP-Verweigerung, 11 Pt. Stadium 1A, 10 Pt. Stadium IB, 16 Männer, 5 Frauen Alter: 51-85 (median 74), VC 2,02-5,14 (median 2,96) L, FEV1 32,1-86,3 (median 70,4) %
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Ersten 3 Patienten 50 Gy in 10 Fraktionen, 5 Tage/ Woche. Nachdem bei diesen innerhalb von drei Monaten keine Grad-3-Toxizität aufgetreten war, erfolgte für die weiteren Patienten eine Dosiserhöhung auf:</p> <p>60 Gy in 10 Fraktionen</p> <p>Atemsynchronisierte Protonenbestrahlung mittels „laser displacement sensor“ (respiratorisches Gating mit Bestrahlung nur in der Expirationsphase)</p> <p>CTV = GTV + 5 mm.</p> <p>Es wurde eine RBE von 1,0 und nicht, wie sonst allgemein üblich, von 1,1 angenommen.</p>
12	Vergleichsintervention	Entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Entfällt
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum.
16	Randomisierung	Entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt
19	Beobachtungsdauer	10-54 Monate (Median 25 Monate)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Früh- und Spättoxizität nach RTOG-Skala</p> <p>Complete response (CR): vollständiges Verschwinden des bestrahlten Tumors</p> <p>Partial response (PR): >50% Reduktion des Tumolvolumens</p> <p>Progressive disease (PD): > 25% Zunahme des Tumolvolumens</p> <p>No Change (NC): kein CR, PR, PD</p> <p>Follow up: Routine CT nach 1-3 Monaten, dann alle 3 Monate klinisch Untersuchung, Röntgen-Thorax und Labor.</p>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt

22	Ergebnisse	<p>2-Jahresdaten: Gesamtüberleben: 74% (17/ 21); (St. IA 100%, St. IB 47%) Tumorspezifisches Überleben: 86% (St. IA 100%, St. IB 70%) Local-progression-free survival 95% (St. IA 100%, St. IB 90%) Krankheitsfreiheit: 79% (St. IA 89%, St. IB 70%)</p> <table border="1" data-bbox="576 456 1399 741"> <thead> <tr> <th>Rezidivlokalisierung</th> <th>Stad. IA (n =11)</th> <th>Stad. IB (n =10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kein</td> <td>9</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Primärherd</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Regionale LK</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fern (Lunge)</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	Rezidivlokalisierung	Stad. IA (n =11)	Stad. IB (n =10)	Kein	9	7	Primärherd	0	1	Regionale LK	0	0	Fern (Lunge)	2	2									
Rezidivlokalisierung	Stad. IA (n =11)	Stad. IB (n =10)																								
Kein	9	7																								
Primärherd	0	1																								
Regionale LK	0	0																								
Fern (Lunge)	2	2																								
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Strahlentoxizität nach RTOG:</p> <table border="1" data-bbox="576 799 1399 1258"> <thead> <tr> <th>Art</th> <th>Grad 1</th> <th>Grad 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Akuttoxizität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>hämatologisch</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Dermatitis</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pneumonitis</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Spättoxizität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subcutane Induration</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Myositis</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Alle Patienten nach 6 Monaten symptomlos Keine Grad-3- oder Grad-4-Toxizitäten</p>	Art	Grad 1	Grad 2	Akuttoxizität			hämatologisch	2	1	Dermatitis	4	0	Pneumonitis	0	1	Spättoxizität			Subcutane Induration	0	1	Myositis	0	1
Art	Grad 1	Grad 2																								
Akuttoxizität																										
hämatologisch	2	1																								
Dermatitis	4	0																								
Pneumonitis	0	1																								
Spättoxizität																										
Subcutane Induration	0	1																								
Myositis	0	1																								
24	Fazit der Autoren	<p>Die Anwendung der hypofraktionierten Hoch-Dosis-Protonentherapie erscheint machbar und effektiv bei Patienten mit NSCLC Stadium I. Für eine endgültige Bestätigung des Nutzens der hypofraktionierten hochdosierten Bestrahlung mit Protonen sind Studien mit einer größeren Patientenzahl und längerer Nachbeobachtung notwendig.</p>																								
25	Abschließende Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektiv geplante Fallserie ohne relevante Mängel • Die Studie zeigt die Wirksamkeit der Protonentherapie und dass sie hypofraktioniert mit 60 Gy ohne relevante Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Aussagen zum Nutzen im Vergleich zur Photonentherapie und zur Operation können nicht gemacht werden • Stärken der Studie: prospektive Planung, patientenrelevante Endpunkte, gute Berichterstattung • kleine Fallzahl, keine Vergleichsgruppe • Die Studie ist auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar • Die Studie wird bei der Beantwortung der Fragestellung der Themengruppe berücksichtigt 																								

1	Quelle	Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006; 65 (1): 107-11. Peer review Ja												
1a	Hersteller	Autoren sind Mitarbeiter des Protonentherapiezentrum in Chiba, Japan												
2	Studientyp	Fallserie												
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien, hier kombiniert berichtet mit einigen Daten einer kleinen Dosisescalationsstudie												
4	Bezugsrahmen	Retrospektive Darstellung der Therapieergebnisse des Zentrums, zusammen berichtet mit den Daten einer kleinen Dosisescalations-/Dosisfindungsstudie.												
5	Indikation	NSCLC klinisches Stadium I												
6	Fragestellung / Zielsetzung	I. Dosisfindung II. Retrospektiver Bericht des Zentrums über Sicherheit und Wirksamkeit hochdosierter Protonentherapie bei NSCLC im Stadium I												
Population														
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien für Phase-I-Studie: NSCLC klinisches Stadium I Tumorgröße < 5 cm pO₂ > 60 torr inoperabel oder OP-Verweigerung Performance-Status 0-2 Written informed consent</p> <table border="1"> <tr> <td>Medianes Alter age (range) (y)</td> <td>75 (63–87)</td> </tr> <tr> <td>Männer / Frauen (n)</td> <td>30/7</td> </tr> <tr> <td>UICC-Stadium (IA/IB) (n)</td> <td>17/20</td> </tr> <tr> <td>Histologie (SCC/Adeno/andere) (n)</td> <td>15/15/7</td> </tr> <tr> <td>Medizinisch inoperable/ OP Verweigerung (n)</td> <td>23/14</td> </tr> <tr> <td>Gesamtdosis (70/80/88/94 GyE) (n)</td> <td>3/17/16/1</td> </tr> </table>	Medianes Alter age (range) (y)	75 (63–87)	Männer / Frauen (n)	30/7	UICC-Stadium (IA/IB) (n)	17/20	Histologie (SCC/Adeno/andere) (n)	15/15/7	Medizinisch inoperable/ OP Verweigerung (n)	23/14	Gesamtdosis (70/80/88/94 GyE) (n)	3/17/16/1
Medianes Alter age (range) (y)	75 (63–87)													
Männer / Frauen (n)	30/7													
UICC-Stadium (IA/IB) (n)	17/20													
Histologie (SCC/Adeno/andere) (n)	15/15/7													
Medizinisch inoperable/ OP Verweigerung (n)	23/14													
Gesamtdosis (70/80/88/94 GyE) (n)	3/17/16/1													
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Phase-I-Studie: Offenbar je drei Patienten je Stufe bis zum Auftreten limitierender Toxizitäten (Dosislimitierende Toxizitäten waren Grad 4 Strahlendermatitis sowie nichthämato-logische Grad-3-Toxizitäten.) off-study-Behandlung: keine Fallzahlplanung												

9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Phase-I-Dosiseskalationsstudie 1999 – 2001 n = 10 Off-Study-Therapie ab 2001 nach Zulassung n = 27 retrospektiv berichtet
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Dosiseskalationsstudie: Die Nichtvergleichbarkeit der Patienten ergibt sich unmittelbar aus dem Prinzip einer Dosiseskalationsstudie off-study: alle Patienten wurden technisch gleich, aber je nach subjektivem Eindruck hinsichtlich des Allgemeinzustandes in verschiedenen Dosisstufen behandelt – daher keine Vergleichbarkeit
Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Dosisstufen</p> <p>Level I 70 CGE in 20 Fraktionen à 3,5 CGE n = 3 Studie: 3 Level II 80 CGE in 20 Fraktionen à 4,0 CGE n = 17 Studie: 3 Level III 88 CGE in 20 Fraktionen à 4,4 CGE n = 16 Studie: 3 Level IV 94 CGE in 20 Fraktionen à 4,7 CGE n = 1 Studie: 1 Level V 98 CGE in 20 Fraktionen à 4,9 CGE n = 0</p> <p>Planung an CT in Expiration (Gating). Immobilisation in Schale, Arme erhoben, tägliche Verifikation. Primärtumor im Lungenfenster = GTV. CTV = GTV + 8 mm Sicherheitssaum allseitig. PTV = CTV + 5 mm für das Setup + 5 mm zur Berücksichtigung der Atembeweglichkeit. Bestrahlung mit 150 MeV bzw. 190 MeV-Protonen, zwei oder vier Felder, Range-Modulation mit Bar-Ridge-Filtern. mit Atemtriggerung</p>
12	Vergleichsintervention	Keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	Siehe unter 11.
15	Zahl der Zentren	Monozentrisch
16	Randomisierung	Keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt
19	Beobachtungsdauer	Median 24 Monate (3 – 63)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	lokaler Response, Überleben (lokal progressionsfrei, krankheitsfrei, gesamt) und Toxizität
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine Definition primärer und sekundärer Kriterien

22 Ergebnisse

Ergebnisse: RR 86%, 2 Lokalrezidive

Lokal Progressionsfreies Überleben (Definition „Lokal Progressionsfrei“: Lokalrezidiv oder Tod jeder Ursache) 1y 91%, 2y 80%

Krankheitsfreies Überleben: 1y 73%, 2y 58%

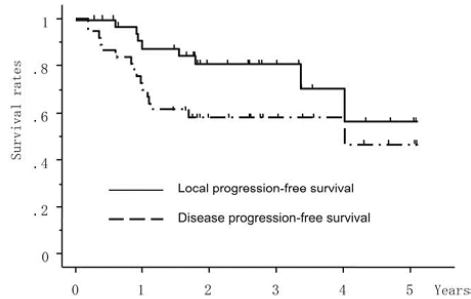


Fig. 1. Local progression-free and disease progression-free survival rates in all patients.

Gesamtüberleben 2y 84%, 5y ca. 60%:

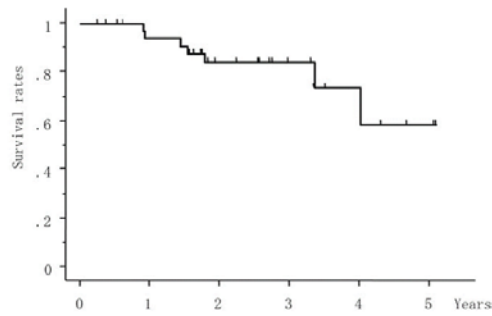


Fig. 2. Overall survival in all patients

aufgegliedert nach Stadien IA / IB - Gesamtüberleben

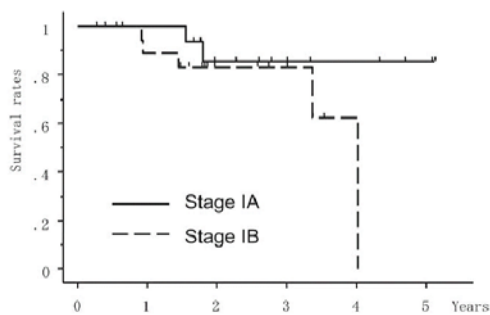
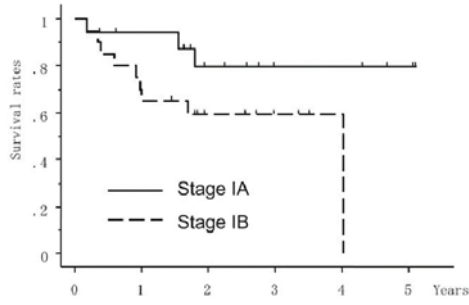


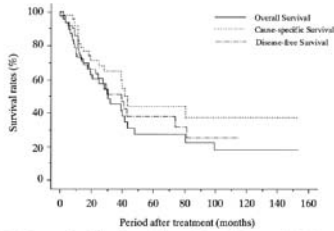
Fig. 4. Overall survival rates in Stage IA and Stage IB disease.

		<p>aufgegliedert nach Stadien IA / IB – Lokalkontrolle</p>  <p>Fig. 3. Locoregional relapse-free survival rates in Stage IA and Stage IB disease.</p> <p>Therapieversagen nach klinischem Stadium</p> <table border="1" data-bbox="574 728 1348 1059"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alle (n_ 37)</th> <th>Stadium IA (n_ 17)</th> <th>Stadium IB (n_ 20)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ort</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>nur local</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Lokoregional</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>nur regional</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Regional and distant</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>nur distant</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Alle (n_ 37)	Stadium IA (n_ 17)	Stadium IB (n_ 20)	Ort				nur local	1	0	1	Lokoregional	1	0	1	nur regional	5	1	4	Regional and distant	1	0	1	nur distant	6	3	3																														
	Alle (n_ 37)	Stadium IA (n_ 17)	Stadium IB (n_ 20)																																																									
Ort																																																												
nur local	1	0	1																																																									
Lokoregional	1	0	1																																																									
nur regional	5	1	4																																																									
Regional and distant	1	0	1																																																									
nur distant	6	3	3																																																									
<p>23</p>	<p>Unerwünschte Therapiewirkungen</p>	<p>Akute and späte Toxizitäten</p> <table border="1" data-bbox="574 1086 1348 1534"> <thead> <tr> <th>Toxizität</th> <th>Grad</th> <th>Patienten (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Akut</td> </tr> <tr> <td>Dermatitis</td> <td>1</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Ösophagitis</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spät</td> </tr> <tr> <td>Thoraxschmerz</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Lunge*</td> <td>1</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Inkl. Strahlenpneumonitis und Pleuraerguß</p> <p>Spättoxizitäten nach klinischem Stadium</p> <table border="1" data-bbox="574 1579 1348 1928"> <thead> <tr> <th>Toxizität</th> <th>Alle (n_ 37)</th> <th>Stadium IA (n_ 17)</th> <th>Stadium IB (n_ 20)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Thoraxschmerz</td> </tr> <tr> <td>Grad 1</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lunge</td> </tr> <tr> <td>Grad 1</td> <td>25</td> <td>14</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Grad 2</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Grad 3</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Toxizität	Grad	Patienten (n)	Akut			Dermatitis	1	29	Ösophagitis	1	1	Fieber	1	1	Spät			Thoraxschmerz	1	4	Lunge*	1	25		2	3		3	3	Toxizität	Alle (n_ 37)	Stadium IA (n_ 17)	Stadium IB (n_ 20)	Thoraxschmerz				Grad 1	4	2	2	Lunge				Grad 1	25	14	11	Grad 2	3	1	2	Grad 3	3	0	3
Toxizität	Grad	Patienten (n)																																																										
Akut																																																												
Dermatitis	1	29																																																										
Ösophagitis	1	1																																																										
Fieber	1	1																																																										
Spät																																																												
Thoraxschmerz	1	4																																																										
Lunge*	1	25																																																										
	2	3																																																										
	3	3																																																										
Toxizität	Alle (n_ 37)	Stadium IA (n_ 17)	Stadium IB (n_ 20)																																																									
Thoraxschmerz																																																												
Grad 1	4	2	2																																																									
Lunge																																																												
Grad 1	25	14	11																																																									
Grad 2	3	1	2																																																									
Grad 3	3	0	3																																																									

<p>24</p>	<p>Fazit der Autoren</p>	<p>„Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die PBT-Strategie für Patienten im Stadium IB überdacht werden. Wie oben diskutiert, kann eine Dosiserhöhung im Bereich des Primärtumors, wenn die malignen Zellen auf diesen begrenzt sind, zu besserer Lokalkontrolle führen und im Stadium IB sowohl lokoregionale als auch Fernmetastasen reduzieren, auf der anderen Seite erhöht dies das Risiko für Lungentoxizität</p> <p>Deshalb sollte eine weitere Dosisescalation für das Stadium IB, obwohl möglicherweise sinnvoll, vorsichtig und nur im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie untersucht werden.</p> <p>Im Stadium IA sind die Ergebnisse der alleinigen PBT möglicherweise mit denen chirurgischer Serien vergleichbar. Zur weiteren Verbesserung der Wirksamkeit und Verminderung der Toxizität erscheinen Hypofraktionierungs-Schemata als vielversprechende Zukunftsstrategien. Weitere Daten prospektiver klinischer Studien sind erforderlich, um den Nutzen der PBT in Zukunft zu bestätigen.“</p> <p><i>(„From these findings and discussions, the PBT schedule for Stage IB patients should be reconsidered. As discussed above, if the malignant cells are confined to the primary tumor, higher doses to the primary tumor can lead to better local tumor control and reduce both locoregional and distant relapse in Stage IB diseases; but in contrast, it also includes more risk of generating pulmonary toxicities. Therefore, although there might be an opportunity for further dose escalation for Stage IB disease, it should be cautiously examined only on a prospective clinical study basis.</i></p> <p><i>In Stage IA patients, the results of high-dose PBT alone might be comparable to those of surgical series. To further enhance its efficacy and reduce its toxicity, a hypofractionation schedule is considered to be a promising future strategy. More data from prospective clinical trials will be needed to confirm the benefit of PBT in the future. “)</i></p>
<p>25</p>	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>Kleine nicht kontrollierte teils retrospektive Fallserie unter Einarbeitung einer ebenfalls kleinen Dosisfindungsstudie nur für NSCLC Stadium I. Die Ergebnisse sind im Sinne einer Hypothesengenerierung geeignet, weitere Untersuchungen zu rechtfertigen bzw. Hinweise zu evtl. notwendigen Dosismodifikationen zu geben. Mangels Kontrollgruppe Nutzen der Protonentherapie im Vergleich zu Therapiealternativen nicht beurteilbar.</p> <p>Studie ist auf deutschen Versorgungskontext anwendbar.</p> <p>Die Publikation soll berücksichtigt werden.</p>

1	Quelle	Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Akine Y, Ishikawa S, Satoh H, Sekizawa K. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56 (1): 7-13 Peer review Ja															
1a	Hersteller	Die Autoren sind Mitarbeiter des Protonentherapiezentrum in Tsukuba, Japan															
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen															
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien															
4	Bezugsrahmen	Bericht eines Therapiezentrum über die Ergebnisse einer prospektiven Fallserie Eine von der Ethikkommission genehmigte prospektive Phase I/II-Studie (monozentrisch). Im Zeitraum 1983 – 2000 wurden n = 700 Patienten rekrutiert, darunter auch Patienten mit NSCLC n = 54, über die hier berichtet wird.															
5	Indikation	NSCLC Offenbar keine harten prädefinierten Einschlusskriterien: "Die Mehrzahl der Patienten wurden entweder wegen schlechten Allgemeinzustandes oder wegen Ablehnung der Operation als nicht für eine chirurgische Resektion geeignet eingestuft."															
6	Fragestellung / Zielsetzung	Evaluation der klinischen Ergebnisse der Protonentherapie bei Patienten mit NSCLC.															
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein- und Ausschlusskriterien für Therapie nicht benannt. Gesamtpopulation N = 54, ausgewertet 51, davon UICC-Stadien <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>St. I</td> <td>28</td> <td>(IA 9, IB 19)</td> </tr> <tr> <td>St. II</td> <td>9</td> <td>(IIA 3, IIB 6)</td> </tr> <tr> <td>St. III</td> <td>8</td> <td>(IIIA 1, IIIB 7)</td> </tr> <tr> <td>St. IV</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rezidiv</td> <td>5</td> <td></td> </tr> </table> Alter 74, Median (25 – 87) Performance („Swiss Classification“) 0 n=13; 1 n=30; 2-3 n=8 SCC 33, Adenokarzinom 17, Großzellig 1	St. I	28	(IA 9, IB 19)	St. II	9	(IIA 3, IIB 6)	St. III	8	(IIIA 1, IIIB 7)	St. IV	1		Rezidiv	5	
St. I	28	(IA 9, IB 19)															
St. II	9	(IIA 3, IIB 6)															
St. III	8	(IIIA 1, IIIB 7)															
St. IV	1																
Rezidiv	5																
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt.															

9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	51 von 54 behandelten Patienten eingeschlossen in Auswertung Von der Auswertung ausgeschlossen wurden 3 Patienten: Ein Therapieabbruch wegen kardialer Verschlechterung. Zwei Patienten entwickelten Fernmetastasen unter Therapie.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
11	Prüfintervention	Zielvolumen: CTV = GTV + 5-10mm Randsaum, +Hilus bei zentralen Tumoren. PTV = CTV + 5mm im CT Stadium I oder Lokalrezidiv: nur Protonen auf Tumor, ggf. Hilus Stadium II/III: Protonen auf Tumor und befallene Lymphknoten, Photonen auf Tumor + gesamte Lymphabflusswege Stadium IV: Nur Protonen auf Primärtumor Alleinige Protonenbestrahlung: Gesamtdosis 76 (49-93) Gy in 3 (2-6)-Gy-Fraktionen Kombinierte Photonen/Protonenbestrahlung: Gesamtdosis 78 (53-89,4), aufgeteilt in Protonen 42 (18 – 69) Gy, Photonen 36 (10 - 50,4) Gy Behandlungsdauer 43 (10 – 76) Tage
12	Vergleichsintervention	Keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	Kein erkennbares prospektives Design der Therapie.
15	Zahl der Zentren	Monozentrisch
16	Randomisierung	Keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Keine
19	Beobachtungsdauer	Median 30 Monate (18 – 153)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Overall survival, Cause-specific survival, Disease-free survival, Lokalkontrolle, Rezidivmuster, akute und chronische Toxizität

21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine Differenzierung primärer und sekundärer Kriterien																																						
22	Ergebnisse	 <p>Fig. 1 Overall, case-specific, and disease-free survival curves for all patients. Five-year overall survival, case-specific survival, and disease-free survival rates for all the patients were 29%, 47%, and 17%, respectively.</p> <p>2/5-Jahres-Überleben, %:</p> <table border="1" data-bbox="579 770 1131 1057"> <thead> <tr> <th></th> <th>OS</th> <th>CSS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alle</td> <td>62/29</td> <td>72/47</td> </tr> <tr> <td>Stadium I/II (n=37)</td> <td>55/23</td> <td>66/46</td> </tr> <tr> <td>Stadium III (n=9)</td> <td>62/0</td> <td>70/0</td> </tr> <tr> <td>Rezidiv (n=5)</td> <td>80/40</td> <td>100/50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Signifikanzen:</p> <table border="1" data-bbox="579 1115 1401 1173"> <tr> <td>IA vs. IB p=0,025,</td> <td>IA vs. II p=0,026,</td> <td>IB vs. II p=0,21</td> </tr> </table> <p>2/5-Jahres-Überleben, %:</p> <table border="1" data-bbox="579 1234 1321 1487"> <thead> <tr> <th>NUR Stadium I</th> <th>OS</th> <th>CSS</th> <th>DFS</th> <th>Lok. Kon.5a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alle St. I</td> <td>60/30</td> <td>66/40</td> <td>59/38</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Stadium IA n=9</td> <td>88/70</td> <td>88/88</td> <td>89/89</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>Stadium IB n=19</td> <td>47/16</td> <td>55/23</td> <td>44/17</td> <td>39</td> </tr> </tbody> </table> <p>Univariate Analyse OS: Stadium IA vs. IB signifikant Hinsichtlich Alter, Histologie, Dosis (Grenze bei 76 Gy) und Behandlungsdauer gab es keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen.</p> <p>Univariate Analyse Lokalkontrolle: Kein Faktor als signifikant identifiziert</p>		OS	CSS	alle	62/29	72/47	Stadium I/II (n=37)	55/23	66/46	Stadium III (n=9)	62/0	70/0	Rezidiv (n=5)	80/40	100/50	IA vs. IB p=0,025,	IA vs. II p=0,026,	IB vs. II p=0,21	NUR Stadium I	OS	CSS	DFS	Lok. Kon.5a	Alle St. I	60/30	66/40	59/38	57	Stadium IA n=9	88/70	88/88	89/89	89	Stadium IB n=19	47/16	55/23	44/17	39
	OS	CSS																																						
alle	62/29	72/47																																						
Stadium I/II (n=37)	55/23	66/46																																						
Stadium III (n=9)	62/0	70/0																																						
Rezidiv (n=5)	80/40	100/50																																						
IA vs. IB p=0,025,	IA vs. II p=0,026,	IB vs. II p=0,21																																						
NUR Stadium I	OS	CSS	DFS	Lok. Kon.5a																																				
Alle St. I	60/30	66/40	59/38	57																																				
Stadium IA n=9	88/70	88/88	89/89	89																																				
Stadium IB n=19	47/16	55/23	44/17	39																																				

23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>akute Lungentoxizität</p> <table border="1" data-bbox="580 248 847 416"> <tr> <td>Grad <= 1</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Grad 2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Grad 3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Grad >= 4</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>Die meisten Patienten hatten radiologisch nachweisbare Lungenveränderungen, aber keine klinischen Symptome. Daneben üblicherweise leichte Ösophagitis Grad I und Hauttoxizität Grad I/II.</p>	Grad <= 1	47	Grad 2	3	Grad 3	1	Grad >= 4	0
Grad <= 1	47									
Grad 2	3									
Grad 3	1									
Grad >= 4	0									
24	Fazit der Autoren	<p>„Die Protonentherapie ist sehr sicher und effektiv bei der Behandlung von Patienten mit NSCLC, insbesondere bei frühen Stadien. Der relative Nutzen im Vergleich zu stereotaktischer Photonentherapie oder 3D-konformaler Photonentherapie muss in zukünftigen klinischen Studien definiert werden.“</p>								
25	Abschließende Bewertung	<p>Geeignet zur Hypothesengenerierung, jedoch nicht zur Bewertung des Nutzens der Protonentherapie im Vergleich zu Therapiealternativen bei der zu beurteilenden Indikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie <p>Prospektiv angelegte Registerstudie (keine erkennbare Therapiestandardisierung) mit befriedigender Güte der Berichterstattung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) <p>Die Studie zeigt die Durchführbarkeit der Protonentherapie bei Patienten im Frühstadium des Bronchial CA und ist dazu geeignet Hypothesen zu generieren für randomisierte Studien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stärken der Studie <p>Lange Nachbeobachtungszeiten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwächen der Studie <p>Keine erkennbare Therapiestandardisierung. Auswertungsverfahren im Nachhinein festgelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation <p>Auf deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits- / Themengruppe <p>Soll berücksichtigt werden.</p>								

4. Update-Recherche

1	Quelle	Cox JD, Chang JY, Liao Z, Bocci MK, McAleer MF, Wei X, Allen PK, Cai H, Gillin M, Zhu XR. Acute Esophageal reactions from proton beam therapy and concurrent chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): Reduction in incidence and severity despite higher doses. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2007; 69 (3, Suppl. S): S485. Peer review Ja
1a	Hersteller	UT M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX
2	Studientyp	Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Erstautor ist Consultant/Adisory Board bei Pro Beam
5	Indikation	NSCLC Stadium IIb -IV
6	Fragestellung Zielsetzung	Einschätzung der Inzidenz und des Schweregrades der akuten ösophagealen Reaktion bei simultaner Chemotherapie und dreidimensionaler Protonentherapie im Kontext von früheren Ergebnissen von simultaner Chemotherapie und Photonentherapie für NSCLC
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten mit NSCLC (IIb=1; IIIa=8; IIIb=8;IV=2; rezidiv nach Op.=6) in Kontrolle: 90% Stadium III männlich/weiblich: 16/9 (Kontrolle im Abstract: nicht angegeben) medianes Alter: 67 (49-81) Jahre (Kontrolle im Abstract: nicht angegeben) <u>Behandlungsgruppe:</u> - Plattenepithelkarzinom: 9 Patienten - Andere Formen des NSCLC: 16 Patienten <u>Historische Vergleichsgruppe:</u> - Plattenepithelkarzinom: 23%
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Behandlungsgruppe: 25 Patienten Historische Vergleichsgruppe: 215 Patienten keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	keine ITT, da Fallserie mit historischer Vergleichsgruppe

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	aus vorliegendem Abstract nicht sicher erkennbar, genauere Daten unter der historischen Vergleichsgruppe unter Wie X et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006
Intervention		
11	Prüfintervention	Kombination aus Protonentherapie (63-74 Gy in 33-37 Fraktionen) mit Chemotherapie mit dem Ziel der Kuration
12	Vergleichsintervention	Kombination aus Chemotherapie und Photonentherapie (60-69,6 Gy in 30-58 Fraktionen)
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	Fallserie mit historischer Vergleichsgruppe
15	Zahl der Zentren	1 Zentrum
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Nicht angegeben
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Bestimmung der Toxizität anhand des NCI Common Toxicity Criteria 3.0
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Angaben
22	Ergebnisse	60% der Patienten mit Protonentherapie entwickelten eine akute ösophageale Reaktion (28% Grad 2, 16% Grad 3, keine Grad IV Reaktion) gegenüber 93% (Grad 2: 45,1%, Grad 3: 20%, Grad 4: 0,5%) in der historischen Vergleichsgruppe mit Photonen/Chemotherapie
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Ergebnisse
24	Fazit der Autoren	Die Daten zeigen, dass höhere Dosen ohne eine Zunahme der Inzidenz oder des Schweregrades der ösophagealen Reaktion möglich sind.
25	Abschließende Bewertung	Fallserie mit historischer Vergleichsgruppe, betrachtet eine Nebenwirkung (ösophageale Reaktion) der Strahlentherapie bei Protonen oder Photonen und zeigt, dass eine höhere Dosierung nicht mit einer Zunahme der Inzidenz oder des Schweregrades der ösophagealen Reaktion verbunden ist. Diese Abstractveröffentlichung spielt auch aufgrund von methodischen Schwächen (u. a. ungesicherte Vergleichbarkeit der Gruppen) nur eine sehr geringe Rolle bei der Beantwortung der Fragestellung. Die Publikation wird berücksichtigt.

1	Quelle	Nakayama H, Tokuyue K, Sugahara S, Kurishima K, Fukumitsu N, Satoh H, Hizawa N, Tsuboi K. Proton beam therapy for patients with stage I non-small cell lung cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2008; 72 (1, Suppl. S): S435. Peer review Nein
1a	Hersteller	Proton Medical Research Center and Department of Radiation Oncology, University of Tsukuba, Japan
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Kongressabstract (50th Annual ASTRO Meeting), berichtet über neue Ergebnisse der Protonentherapie aus dem Zentrum in Tsukuba bei NSCLC Stadium I. Unklar ist, ob es sich um ein Update der Resultate aus der bereits bewerteten Publikation von Hata et al. (2007) handelt.
5	Indikation	NSCLC Stadium I
6	Fragestellung Zielsetzung	Überprüfung der Machbarkeit und Sicherheit der Protonentherapie bei NSCLC Stadium I.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	NSCLC Stadium I, sonst keine Angaben über Ein- und Ausschlusskriterien im Abstract
	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	37 Patienten (26 Männer, 11 Frauen), behandelt zwischen 2002 und 2007 Stadium IA: 17 Patienten Stadium IB: 20 Patienten Adeno-CA: 22 Patienten Plattenepithel-Ca: 9 Patienten Großzelliges CA: 1 Patient Sonstige Histologie: 3 Patienten
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

Intervention		
11	Prüfintervention	Bestrahlung mit Protonen: 13 Patienten mit Tumoren in weniger als 2 cm Abstand zum Mediastinum erhielten 72,6 GyE in 22 Fraktionen, die anderen 24 Patienten erhielten 66 GyE in 10 Fraktionen.
12	Vergleichsintervention	Entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Entfällt
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Keine Angaben
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Auftreten eines Rezidivs Progressionsfreies Überleben Krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben Toxizität
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Angaben
22	Ergebnisse	2 Jahres progressionsfreies Überleben: 94% 2 Jahres krankheitsfreies Überleben: 70% 2 Jahres Gesamtüberleben: 100% Medianes krankheitsfreies Überleben: 36,7 Monate für Stadium Ia und 24,4 Monate für Stadium Ib.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	7 (19%) Patienten erlitten Rezidive (1 im bestrahlten Gebiet, 3 in der Lunge außerhalb des bestrahlten Feldes, 3 im Mediastinum) 3 Patienten entwickelten Toxizitäten 2° (2 x Strahlenpneumonie, 1 x Rippenfraktur)
24	Fazit der Autoren	Protonentherapie ist sicher und wirksam in der Behandlung von Patienten mit NSCLC Stadium I. Eine adjuvante Therapie sollte zur Reduzierung des Risikos eines thorakalen Rezidivs in Erwägung gezogen werden.

<p>25</p>	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>Abstract über eine Fallserie mit gutem Outcome (Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben) nach 2 Jahren. Unklar ist, ob es sich um ein Update der Resultate aus der bereits bewerteten Publikation von Hata et al. (2007) handelt.</p> <p>Aufgrund der abstractbedingten sehr eingeschränkten Ergebnisdarstellung (z. B. Frage der Operabilität) ist eine Beurteilung der Ergebnisse schwierig.</p> <p>Die Publikation wird berücksichtigt.</p>
-----------	---	--

1	Quelle	Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Nishimura H. Updated results of high dose proton beam therapy (PBT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). EJC Supplements 2007; 5 (4): 121-2. Peer review Nein
1a	Hersteller	National Cancer Center Hospital East, Radiation Oncology Division, Kashiwa, Japan
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Abstract/Posterpräsentation auf dem jährlichen Meeting der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2005. Es handelt sich um ein Update der Resultate aus der Publikation von Nihei et al. (2006). Keine Interessenskonflikte dokumentiert.
5	Indikation	NSCLC Stadium I
6	Fragestellung Zielsetzung	Retrospektive Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit einer Hochdosisprotonentherapie bei NSCLC Stadium I.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Eingeschlossen wurden Patienten mit: <ol style="list-style-type: none"> 1. NSCLC Stadium I 2. PaO₂ > 60 Torr 3. medizinisch inoperabel oder Operation abgelehnt 4. Performance Status 0-2 5. schriftliche Bestätigung des „informed consent“ medianes Alter: 75 (52 - 87) Jahre männlich/weiblich: 54/23 Stadium 1a/1b: 43/34 Plattenepithel-/Adeno-Ca/andere Ca: 28/23/26
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Fallserie, deswegen keine ITT Analyse und keine Angabe zu Drop outs.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

Intervention		
11	Prüfintervention	Protonentherapie (PBT) unter Nutzung eines respiratorischen Gating Systems. Gesamtdosis: 70-94 Gy, welche über 20 Fraktionen innerhalb von 4 - 5 Wochen gegeben wurden.
12	Vergleichsintervention	Entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Fallserie
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Medianes Follow-up von 24 Monaten (3 - 82 Monate)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Ansprechen auf die Behandlung Progressionsfreies Überleben Gesamtüberleben Lungentoxizität/lokale Nebenwirkungen
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Angaben
22	Ergebnisse	Ansprechen auf die Behandlung: 74% (95% KI 63-83%) 2 Jahres „progression free survival“: 94% (95% KI 87-99%) 2 Jahres locoregionäres progressionsfreies Überleben für - Stadium 1a: 95% (95% KI 88-100%) - Stadium 1b: 67% (95% KI 50-84%) 2-Jahres Overall Survival: 91% (83%-99%)
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Späte Lungentoxizität 2°: 5 Patienten Späte Lungentoxizität 3°: 3 Patienten Rippenfrakturen im bestrahlten Volumen: 4 Patienten 6 von 8 Patienten mit später Lungentoxizität 2° oder höher waren Stadium 1b
24	Fazit der Autoren	Die aktualisierten Ergebnisse zeigen, dass Protonentherapie ein vielversprechendes Therapieverfahren bei NSCLC im Stadium I ist, obwohl die locoregionäre Rezidivrate und die späte Lungentoxizität doch erheblich ist. Weitere Untersuchungen zur Protonentherapie bei NSCLC im Stadium I sind notwendig.

25	Abschließende Bewertung	<p>Fallserie mit gutem Outcome nach Protonentherapie für NSCLC im Stadium I. Aufgrund des Designs (u. a. Überschneidung mit der Dosis-Findungs-Studie im Jahr 2006) besteht nur eingeschränkte Aussagekraft. Viele Angaben zur Beurteilung der Studie fehlen in diesem Abstract. Es handelt sich um ein Update der Resultate aus der Publikation von Nihei et al. (2006). Im Vergleich zu den dort geschilderten Ergebnissen zeigt sich in dieser Arbeit ein initial geringeres Ansprechen auf die Behandlung und ein leicht verbessertes Gesamtüberleben nach 2 Jahren. Diese Arbeit bestätigt die bereits geschilderten Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv.</p> <p>Die Publikation wird berücksichtigt.</p>
----	------------------------------------	--

7.4.2 Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

Quelle	Kurzauswertung
<p>Chang JY, Zhang X, Wang X, Kang Y, Riley B, Bilton S, Mohan R, Komaki R, Cox JD. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006; 65 (4): 1087-96.</p>	<p>In der vorliegenden Arbeit werden anhand von 25 Fällen (10 Stadium I und 15 Stadium 3) Dosis Volumen Histogramme für die Photonen (3D und IMRT) und Protonenbestrahlung verglichen. Es handelt sich um beispielhafte Bestrahlungsplanungen.</p> <p>Die Fallauswahl erfolgte so, dass verschiedenen klinische Szenarien, zur Tumor Lokalisation, Gestalt und Größe des Tumors sowie zum Lymphknoten Befall abgebildet werden konnten. Die verschiedenen Anforderungen an die Dosisapplikation im Tumor sowie die Gewebeschonung im Gesunden werden ebenso wie die Dosis Volumen Diagramme der verschiedenen Strukturen werden unter Berücksichtigung der Spezifika im Thorax und Mediastinalraum dargestellt.</p> <p>Als Ergebnis wird angegeben, dass die berechneten Dosen im normalen Lungengewebe, im Ösophagus, der Wirbelsäule um im Herzen auch bei Dosis Eskalation im Tumor, bei der Protonenbestrahlung geringer ausfällt. Weiterhin wird dargestellt, dass die Beweglichkeit des Tumors eine besondere Herausforderung für die Bestrahlungsplanung und Durchführung darstellt. Dies gilt für die IMRT und die Protonenbestrahlung.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit sei die Planung der Protonenbestrahlung noch in einem frühen Stadium und liefere "viel Raum für Verbesserungen". Die klinischen Auswirkungen (Patientendaten) der in der Planung dargestellten Behandlungsansätze sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.</p> <p>Es handelt sich um eine Bestrahlungsplanungsstudie, aus der keine Rückschlüsse auf klinisch relevante Endpunkte gezogen werden können.</p>

Quelle	Kurzauswertung
<p>DeLaney TF. Clinical proton radiation therapy research at the Francis H. Burr Proton Therapy Center. Technology in cancer research & treatment 2007; 6 (4 Suppl): 61-6.</p>	<p>Übersichtsbericht über die neue Harvard-Anlage und die dortigen Aktivitäten, Lungenkrebs wird nur folgendermaßen erwähnt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1%-Anteil der Indikation am Patientengut kumulativ insgesamt (entsprechend ca. 12 Patienten, errechnet aus Tab. 1 und dem angegebenen 60%-Gantry-Anteil) - Existenz einer Studie Choi et al. zur Hypofraktionierung bei Inoperablen - „Area expected to expand greatly“ <p>Ergebnisdaten zum Lungekarzinom werden nicht berichtet.</p>
<p>Engelsman M, Rietzel E, Kooy HM. Four-dimensional proton treatment planning for lung tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64 (5): 1589-95.</p>	<p>In der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Planungsstrategien bei der Bestrahlung von Lungentumoren verglichen, wobei insbesondere die Beweglichkeit der Lungentumore im Thoraxraum als Folge der Atemtätigkeit des Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>Bei der Protonenbestrahlung spielt neben der Lateralbewegung, die den Tumor aus dem Bestrahlungsfeld herausführt, auch die longitudinale Bewegung, entlang des Bestrahlungsweges, auf Grund der physikalischen Eigenschaften der Protonen eine besondere Rolle.</p> <p>Es werden die Anforderungen an die Planungsbildgebung, die Planungsparameter und die Planungsevaluation beschrieben. Drei aufgeführte Strategien werden anhand von vier Fallkonstellationen "Patienten" verglichen.</p> <p>Als Ergebnis wird beschrieben, dass ein Planungsverfahren, welches die Tumorbewegung über die Zeit berücksichtigt (4- dimensional berechnete Tomographie Daten) beste Ergebnisse verspricht.</p> <p>Es handelt sich um eine Bestrahlungsplanungsstudie, aus der keine Rückschlüsse auf klinisch relevante Endpunkte gezogen werden können.</p>

Quelle	Kurzauswertung
<p>Gridley DS, Bonnet RB, Bush DA, Franke C, Cheek GA, Slater JD, Slater JM. Time course of serum cytokines in patients receiving proton or combined photon/proton beam radiation for resectable but medically inoperable non-small-cell lung cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2004; 60 (3): 759-66.</p>	<p>Subgruppenauswertung von 12 Patienten aus dem Patientenkollektiv von Bush 1999. Verlaufsbestimmung von 6 verschiedenen Zytokinen als mögliche Surrogatparameter für die Strahlentoxizität bei Patienten mit inoperablem NSCLC nach Protonen- oder kombinierter Protonen/Photonenbestrahlung. Es werden keine relevanten klinischen Daten beschrieben, die über die Informationen der Publikation von Bush hinausgehen.</p>
<p>Jiang H, Wang B, Xu XG, Suit HD, Paganetti H. Simulation of organ-specific patient effective dose due to secondary neutrons in proton radiation treatment. <i>Phys Med Biol</i> 2005; 50 (18): 4337-4353.</p>	<p>Theoretische Arbeit über das Risiko von strahleninduzierten sekundär Malignomen nach Protonentherapie durch sekundär erzeugte Neutronenstrahlung.</p>
<p>Jones B, Rosenberg I. Particle Therapy Co-operative Oncology Group (PTCOG 40) meeting, Institute Curie 2004. <i>Br J Radiol</i> 2005; 78 (926): 99-102.</p>	<p>Narrativer Review (Commentary) mit generellen Aussagen zur Protonentherapie und weiteren Techniken ohne Primärdaten.</p>
<p>Kang Y, Zhang X, Chang JY, Wang H, Wei X, Liao Z, Komaki R, Cox JD, Balter PA, Liu H, Zhu XR, Mohan R, Dong L . 4D Proton treatment planning strategy for mobile lung tumors. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007; 67 (3): 906-14.</p>	<p>Planungsstudie zum Vergleich von 4 verschiedenen Protonenplanungsmodellen anhand von CT-Daten von 10 Patienten mit NSCLC. Keine klinischen Daten. Die Studie zeigt die Machbarkeit einer Protonenbestrahlung von bewegten Zielvolumina im Thoraxbereich („Phase 1 Studie“).</p>

Quelle	Kurzauswertung
<p>Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De RD, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. <i>Radiotherapy & Oncology</i> 2007; 83 (2):110-22.</p>	<p>Systematische Literaturbewertung zur klinischen und Kosteneffektivität von Partikeltherapie. Zu Protonen werden bewertet Bush 1999, Bush 2004, Nihei 2006 und Shioyama 2003.</p> <p>Die Bewertung der Autoren lautet:</p> <p>„Unsere Ergebnisse zeigen, dass aufgrund des Fehlens von Studien mit gutem Design, die eine klare Überlegenheit der Protonen- und Schwerionenbestrahlung über die besten Photonenbestrahlungstechniken zeigen, für folgende Tumorentitäten keine endgültigen Schlussfolgerungen hinsichtlich des relativen Wertes der Photonen-, Protonen- und Schwerionenbestrahlung gezogen werden können: [...] Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom[...]“</p> <p><i>(„Our results show that, in the absence of well-designed trials clearly demonstrating the superiority of protons and C-ions over the best photon techniques, no definitive conclusions on the relative merits of photons, protons and ions can be drawn for the following tumour sites: [...] non-small cell lung cancer [...].“)</i></p> <p>Die Übersichtsarbeit wurde nicht berücksichtigt, da sie über die bereits im TG-Bericht berücksichtigten Primärstudien hinaus keine zusätzlichen Aspekte hinsichtlich des Nutzens der Protonentherapie bei NSCLC bringt.</p>
<p>MacDonald SM, DeLaney TF, Loeffler JS. Proton beam radiation therapy. <i>Cancer Investigation</i> 2006; 24 (2): 199-208.</p>	<p>Narrativer Review über theoretische, klinische und ökonomische Aspekte der Protonentherapie ohne eigene klinische Daten.</p>
<p>Mazeron J-J, Rivera R, Marsiglia H, Widakowich C. Complementariedades clínicas entre tratamientos con protones y tratamientos con iones de carbon. [Clinical complementarity between treatments with proton and with carbon ions]. <i>Oncologia</i> 2004; 27 (7): 59-61.</p>	<p>Narrativer Review ohne eigene Daten, der die theoretischen Möglichkeiten der Strahlentherapie mit Protonen, Schwerionen und schnellen Neutronen bespricht.</p>

Quelle	Kurzauswertung
<p>Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005; 63 (1): 5-24.</p>	<p>Narrativer Review über Strahlenpneumonitis</p>
<p>Mornex F. Cancer bronchique non a petites cellules: optimisation de la radiotherapie. [Non-small cell bronchial carcinoma: optimisation of radiotherapy]. Rev Mal Respir 2005; 22 (6 Pt 2): 8S124-30.</p>	<p>Narrativer Review über neuere Bestrahlungstechniken beim NSCLC (3d-konformal, IMRT, Proton) ohne eigene klinische Daten.</p>
<p>Murayama S, Fuji H, Yamashita H, Futami Y, Numano M, Harada H, Kamata M, Nishimura T. [Initial clinical experience of proton therapy at Shizuoka Cancer Center]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 2005; 65 (4): 424-31.</p>	<p>Die Übersichtsarbeit gibt die Ergebnisse der vom Juli 2003 bis Dezember 2004 in dem neuen Protonenzentrum am Shizuoka Cancer Center mit Protonen bestrahlten Patienten wieder. Hierbei wurden u. a. 15 Patienten mit peripheren NSCLC behandelt, 7 Patienten mit T1N0M0-Tumor, 8 mit T2N0M0, 13 Patienten mit Adenokarzinom, 3 Patienten mit Plattenepithelkarzinom. Die Bestrahlung erfolgte mit 80Gy in 20 Fraktionen.</p> <p>Die in japanisch verfasste Arbeit gibt die Ergebnisse tabellarisch in Englisch wieder, dabei wird lediglich die Remission nach Behandlung (10 Patienten mit kompletter Remission, 4 Patienten mit partieller Remission) angegeben.</p> <p>Aufgrund eines zu kurzen Follow-up werden die Daten nicht berücksichtigt, wenngleich sie wegen des guten Ansprechens als vielversprechend gelten müssen.</p>
<p>Ogino T. [Proton beam therapy]. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33 (4): 450-4.</p>	<p>Der Artikel ist japanisch. Aufgrund der Inhalte des englischen Abstracts, des Umfangs der Arbeit und der eingestreuten englischsprachigen Begriffe kann unterstellt werden, dass es sich um einen narrativen Review ohne eigenes Datenmaterial handelt.</p>

Quelle	Kurzauswertung
<p>Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. <i>Radiotherapy & Oncology</i> 2007; 83 (2): 123-32.</p>	<p>Systematischer Review der klinischen Effektivität, wertet Bush 2004 und Shioyama 2003 aus.</p> <p>Die Bewertung der Autoren lautet u. a.:</p> <p>“Die weitergehende Analyse und Interpretation der Ergebnisse wurde durch selektiven Ausschluss von Patienten aus der Auswertung sowie die Heterogenität der Patientenpopulationen und der Behandlungsregime erschwert.“</p> <p><i>(„Further analysis and interpretation of outcomes was hampered by selective censoring of patients from analysis, the heterogeneity of patient population and in treatment given.“)</i></p> <p>Die Übersichtsarbeit wurde nicht berücksichtigt, da sie über die bereits im TG-Bericht berücksichtigten Primärstudien hinaus keine zusätzlichen Aspekte hinsichtlich des Nutzens der Protonentherapie bei NSCLC bringt.</p>
<p>Slater JD. Clinical applications of proton radiation treatment at Loma Linda University: Review of a fifteen-year experience. <i>Technology in Cancer Research and Treatment</i> 2006; 5 (2): 81-9.</p>	<p>Es handelt sich um einen narrativen Review, der für die NSCLC die Ergebnisse der Studien von Bush, Dunbar et al. 1999, Bush, Slater et al. 1999, Bonnet et al. 2001 und Bush et al. 2004 angibt, die bereits einzeln ausgewertet wurden.</p>

4. Update-Recherche

Quelle	Kurzauswertung
Abe M. Charged particle radiotherapy at the Hyogo Ion Beam Medical Center: Characteristics, technology and clinical results. Proceedings of the Japan Academy Series B Physical and Biological Sciences 2007; 83 (6): 151-63.	Berichtet über eine Fallserie aus dem Hyogo Medical Center in Japan, allerdings wurde ein Teil der Patienten mit Schwerionen behandelt und die Ergebnisse sind nicht nach Therapie aufgeschlüsselt. Daher nicht relevant.
Auberger T, Seydl K, Futschek T, Sztankay A, Sweeney RA, Lukas P. Photons or protons: precision radiotherapy of lung cancer. Strahlenther Onkol 2007; 183 Spec No 2 3-6.	Reine Planungsstudie bzw. Simulation ohne tatsächliche Behandlung von Patienten. Nicht relevant
Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence. J Clin Oncol 2007; 25 (8): 965-70.	Systematischer Review, die identifizierten Studien wurden bereits berücksichtigt. Keine neuen Daten. Nicht relevant.
Brenner DJ, Hatt EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue. Radiotherapy & Oncology 2008; 86 (2): 165-70.	Theoretische Diskussion der Beziehung Dosis / Risiko Zweitkarzinom, keine Primärdaten erhoben. Nicht relevant.
Bucci MK, Done L, Liao Z, Chang JY, Cox J, Komaki R, Gillin M, Mohan R. Comparison of tumor shrinkage in proton and photon radiotherapy of lung cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2007; 69 (3, Suppl. S): S686-S687.	Abstract über eine Fallserie von 10 Patienten, Abnahme der Tumormasse bei Protonen > Photonen bei Lungenkarzinom. Es bleibt aber unklar, ob SCLC oder NSCLC. Daher nicht relevant.
DeLuca PM, Jr., Wambersie A, Whitmore G. Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy. Journal of the ICRU 2007; 7 (2): 1-210.	Sehr ausführlicher Text der ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) über alle Aspekte der Protonentherapie im Sinne eines HTA-Berichts. Beschäftigt sich vor allem mit technischen Aspekten wie Dosisfindung / Therapieplanung und Qualitätssicherung. Keine klinischen Daten, nicht relevant.
Widesott L, Amichetti M, Schwarz M. Proton therapy in lung cancer: clinical outcomes and technical issues. A systematic review. Radiother Oncol 2008; 86 (2): 154-64.	Systematischer Review, die identifizierten Studien wurden bereits berücksichtigt. Keine neuen Daten. Nicht relevant.

C SEKTORSPEZIFISCHE BEWERTUNG DER WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE GESAMTBEWERTUNG

1 Einleitung

Entsprechend 2. Kapitel § 7 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist im Anschluss an die sektorübergreifende und damit einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen. Diese Aufgabe wurde durch den Unterausschuss Methodenbewertung nach Vorbereitung durch die Arbeitsgruppe Protonentherapie bearbeitet.

2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Empfehlung

2.1 Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Protonentherapie sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Protonentherapie für die Patientinnen und Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Bei der Bewertung dieser Aspekte bei der hier zu untersuchenden Indikation war wesentlich zu berücksichtigen, dass für die Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) keine Daten vorlagen, die eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu anderen Therapieformen ermöglichen würden. Vor dem Hintergrund, dass mit der Aussetzung des Bewertungsverfahrens die Erwartung weiterer Erkenntnisse verbunden ist, die auch für eine gesundheitsökonomische Bewertung von Bedeutung sein können, ist zudem eine abschließende Bewertung der Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

2.2 Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Zur Therapie der Erkrankung stehen stadienabhängig die Operation, die Strahlen- und die Chemotherapie zur Verfügung, eine Kombination der Verfahren ist in einigen Stadien angezeigt.

Patientinnen und Patienten mit operablen Tumoren:

Bei operablem Tumor stellt die Operation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar, sofern die betreffende Patientin bzw. der betreffende Patient für eine operative Versorgung geeignet ist. Eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie ist für diese Gruppe von Patientinnen und Patienten momentan nicht erkennbar. Ob zukünftig anstelle einer Operation auch eine strahlentherapeutische Behandlung mit Protonen eine Rolle spielen wird, kann derzeit anhand der vorliegenden Erkenntnisse nicht abschließend beurteilt werden.

Patientinnen und Patienten mit inoperablen Tumoren:

Für Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen Tumor der UICC Stadien I und II wird in Leitlinien die Strahlentherapie in kurativer Intention empfohlen, für das Stadium III die kombinierte Radio-Chemotherapie.

Die vorliegenden Studien konnten die sichere Durchführbarkeit der Protonenbestrahlung bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer niedrigen Rate an toxischen Strahlenfolgen darstellen. Ebenso zeigte sich im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen ein signifikant höheres Überleben gegenüber dem natürlichen Verlauf ohne Therapie. Mit der Protonentherapie kann eine Erhöhung der Dosis über das mit Photonen alleine mögliche Maß erreicht werden. Bei inoperablen Tumoren kann die Protonentherapie somit im Einzelfall die einzige kurative strahlentherapeutische Therapieoption mit akzeptabler Toxizität darstellen. Studien, welche die Therapie mit Photonen und Protonen direkt vergleichen, liegen nicht vor. Die Studienergebnisse erlauben bisher keine abschließende Aussage über den Stellenwert der Protonentherapie bei inoperablem NSCLC.

Für Patientinnen und Patienten im UICC Stadium IV der Erkrankung steht die palliative Therapie bzw. „best supportive care“ im Vordergrund, Erkenntnisse zur Anwendung der Protonentherapie bei diesem Stadium der Erkrankung liegen nicht vor. Eine Anwendung der Protonentherapie erscheint nach derzeitigem Kenntnisstand hier nicht zweckmäßig.

Die Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist, die für ein operatives Vorgehen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven nicht geeignet sind. Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

Zusammenfassend stellt sich die Protonentherapie beim inoperablen NSCLC im UICC Stadium I-III gegenwärtig als eine viel versprechende Therapiealternative und somit relevante Innovation dar. Es handelt sich um eine Methode gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 VerfO, bei der noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können. Für Patientinnen und Patienten im UICC Stadium IV der Erkrankung sowie diejenigen, die in kurativer Intention operiert werden können, ergibt sich derzeit keine Notwendigkeit der Anwendung der Protonentherapie.

2.3 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 09.04.2010 der Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und die Zusammenfassende Dokumentation [Stand 08.04.2010: diese umfasst die sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit (vgl. Teil B), die sektorspezifische Bewertung von Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext (vgl. Teil C, 2.1, 2.2), die Gesamtbewertung (vgl. Teil C, 2.4), und die Tragenden Gründe (vgl. Teil A)] zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 07.05.2010 eine Stellungnahme abgegeben (vgl. Teil C, 3.1).

Die Bundesärztekammer hält die vom G-BA erwogene Aussetzung der Beschlussfassung zur Protonentherapie bei inoperablem NSCLC der UICC-Stadien I-III in ihrer Stellungnahme vom 07.05.2010 für zweckmäßig. Die Dauer der Aussetzung solle dabei fünf Jahre nicht unterschreiten, damit aussagefähige Ergebnisse generiert werden können. Die Bundesärztekammer weist darauf hin, dass bei Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium III eine kombinierte Radiochemotherapie mit Protonen möglich bleiben sollte. Weiterhin wird angeregt, dass auch Patientinnen und Patienten mit operablem Tumor eine Therapie mit Protonen erhalten, wenn aufgrund einer reduzierten Lungenfunktion ein chirurgischer Eingriff zu risikoreich oder nicht möglich sein sollte. In begründeten Einzelfällen solle dies auch für Patientinnen und Patienten gelten, die aus Furcht vor der Operation bzw. deren Folgen nicht in einen solchen Eingriff einwilligen.

Kommentierung der Stellungnahme:

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weitere Beratung einbezogen:

- Bei der Präzisierung der Dauer der Aussetzung werden die diesbezüglichen Anregungen der Bundesärztekammer berücksichtigt.
- Die Bundesärztekammer unterstreicht in ihrer Stellungnahme den Stellenwert einer kombinierten Radiochemotherapie im UICC-Stadium III. Hierzu ist festzustellen, dass die Aussetzung der Beschlussfassung sowohl eine alleinige als auch eine kombinierte Anwendung der Protonentherapie bei inoperablem NSCLC der Stadien I-III ermöglicht. In Kapitel 6 des Teils B der Zusammenfassenden Dokumentation wurde dies unter Position 1 nochmals präzisiert.
- Bezüglich der Indikationsstellung erfolgt bereits eine Operationalisierung des Begriffes der Inoperabilität mit Verweis auf die jeweils individuelle Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in den Tragenden Gründen zum Beschluss. Hier wird auch der Aspekt der Aufklärung über die verschiedenen Therapieformen und die Einbeziehung der Patientin bzw. des Patienten thematisiert.

Den Anliegen der Bundesärztekammer wurde somit Rechnung getragen.

2.4 Gesamtbewertung

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Gesamtbewertung:

Die Protonentherapie beim operablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) sowie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im UICC Stadium IV ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) nicht erforderlich und ist damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Die Beschlussfassung zur Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III im Rahmen einer Krankenhausbehandlung wird gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2015 ausgesetzt.

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V wird eine zeitgleiche Beschlussfassung zu den Teilindikationen empfohlen.

2.5 Beratung zu Qualitätssicherungsmaßnahmen

Im Hinblick auf die entsprechend der Gesamtbewertung (s.o.) geplante Aussetzung der Beschlussfassung beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III hat der UA Methodenbewertung auf Basis der Vorarbeiten der Arbeitsgruppe Protonentherapie einen Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III vorbereitet.

Inhaltliche Ausgangsgrundlage für den Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie des inoperablem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien I-III waren die entsprechenden Beschlüsse zu Qualitätssicherungsmaßnahmen, die im Rahmen früherer Aussetzungsbeschlüsse zur Protonentherapie („Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des Prostatakarzinoms“ und „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)“) gefasst wurden. Es erfolgte eine Anpassung im Hinblick auf die indikationsspezifischen Anforderungen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 SGB V und der im Vorfeld der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V gegebenen Gelegenheit zur Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die Qualitätssicherungsmaßnahmen (vgl. Teil A, Kap. 3.2 und 3.3) haben die Bundesärztekammer, der Verband der privaten Krankenversicherung und der Deutscher Pflegerat eine Stellungnahme abgegeben. Die nachfolgende Übersicht zeigt die in den Stellungnahmen mitgeteilten Überarbeitungsvorschläge und das entsprechende Beratungsergebnis:

Bezug	Vorschlag (ggf. mit Begründung)	Würdigung der Stellungnahme
Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) vom 07.05.2010	Zitat aus Stellungnahme: „Die Bundesärztekammer hat zu dem Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms der UICC-Stadien I-III keine Änderungshinweise.“	Die BÄK äußert in ihrer Stellungnahme keine Überarbeitungsvorschläge zum Entwurf der QS-Maßnahmen.
Stellungnahme des Verbandes der Privaten Krankenversicherung (PKV) e. V. vom 07.05.2010	<u>Zum Aspekt Datenbankauswertung und Publikation (Anlage I C2 Satz 4):</u> Der PKV äußert in seiner Stellungnahme die Annahme, „dass gemäß der Vorgabe des § 137 SGB V („grundsätzlich einheitlich für alle Patienten“) die Daten privatversicherter, beihilfeberechtigter und anderer Patienten ebenso in der Datenbank erfasst wird und in die Publikationen Eingang finden wie die Daten der GKV-Versicherten.“	Der UA MB kann den spezifischen Geltungsbereich von Qualitätssicherungsbeschlüssen nach § 137 SGB V in Verbindung mit § 137c SGB V in dieser Hinsicht nicht klären.
	<u>Prüfung durch den Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) (§ 5 Abs. 2 S. 1):</u> Der PKV äußert in seiner Stellungnahme die Annahme, dass bei den Prüfungen des MDK die Personenkreise privatversicherter, beihilfeberechtigter und anderer Patienten auch berücksichtigt werden, mit der Begründung, dass dem PKV ein analoges Prüfrecht nicht zusteht.	Der UA MB kann den spezifischen Geltungsbereich von Qualitätssicherungsbeschlüssen nach § 137 SGB V in Verbindung mit § 137c SGB V in dieser Hinsicht nicht klären.
	<u>Vorgaben für die Publikation (Anlage I C2 Satz 4):</u> Zitat aus Stellungnahme: „Die geplanten Vorgaben für die Publikation („zwei Jahre nach Beginn der Protonenbestrahlung und 4 Jahre nach Inkrafttreten dieser Maßnahmen zur Qualitätssicherung“) scheinen Verbesserungspotenziale zu bergen, die zu nutzen sinnvoll sein könnte, da nur mit „bedingter“	Der G-BA kann in Bezug auf Studien lediglich Anreize für deren Durchführung setzen, diese verbindlich zu fordern entzieht sich dessen rechtlicher Regelungskompetenz, gleiches gilt für die Anregung, ein Erkrankungsregister einzurichten. Diesbezüglich wird auch auf die bestehenden Krebsregister verwiesen. In Bezug auf vergleichende

Bezug	Vorschlag (ggf. mit Begründung)	Würdigung der Stellungnahme
	<p>Wahrscheinlichkeit damit zu rechnen ist, dass die eigentlich auch ethisch gebotenen randomisierten Studien tatsächlich durchgeführt werden. Deshalb rege ich an zu prüfen, ob in den Beschluß nicht zumindest eine Verpflichtung aufgenommen werden kann, in Datenbank und Publikation nicht nur die mit Protonen behandelten Fälle zu berücksichtigen, sondern zwingend Vergleiche mit anders behandelten Fällen (hier wären insbesondere moderne konkurrierende Bestrahlungsverfahren wie die Radiochirurgie mittels Cyberknive von Interesse) des Krankenhauses anzustellen und jedenfalls vergleichend mit dem Stand in der Literatur zu berichten.“</p>	<p>Studien sind dem UA MB Bestrebungen zwischen Leistungserbringern und Kostenträgern bekannt, diese zu initiieren.</p>
	<p><u>Aktuelle Literatur zur Protonentherapie bei NSCLC:</u> Der PKV verweist in seiner Stellungnahme zusätzlich darauf, dass seit Durchführung der dem Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung bzgl. Protonentherapie bei NSCLC zugrundeliegenden Literaturrecherchen 2 weitere einschlägige Publikationen (ein systematischer Review und eine Metaanalyse) in 2010 erschienen sind und benennt diese.</p>	<p>Bei den von der PKV genannten Publikationen handelt es sich um Übersichtsarbeiten. Die zu Grunde liegenden Studien wurden bei der Nutzenbewertung bereits berücksichtigt.</p>

Bezug	Vorschlag (ggf. mit Begründung)	Würdigung der Stellungnahme
<p>Stellungnahme des Deutschen Pflegerats e.V. vom 12.05.2010</p>	<p><u>Zum Aspekt Entscheidung über das therapeutische Vorgehen (§ 1 Abs. 3 Satz 4):</u></p> <p>Zitat aus Stellungnahme: „Der Deutsche Pflegerat betont in diesem Zusammenhang, dass die letztliche Entscheidung über das therapeutische Vorgehen im Anschluss an die „Gesamtbetrachtung“ und Aufklärung von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden sollte.“</p>	<p>§ 1 Abs. 3 Satz 4 lautet: „Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzu beziehen.“ Damit ist der Einbezug des Patienten in die Auswahl des Behandlungsverfahrens festgelegt.</p>
	<p><u>Zum Aspekt interdisziplinäre Fallkonferenzen (Anlage I A 3 S. 2 Spiegelstr. 2 bzw. Anlage II A 3):</u></p> <p>Zitat aus Stellungnahme: „Der Deutsche Pflegerat schlägt vor, in den Abschnitten A3 der Anlage I bzw. II zum „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der UICC Stadien III“ wie folgt zu konkretisieren:</p> <p><i>Wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenzen unter Beteiligung mindestens folgender an der Behandlung der Patienten beteiligten Fachbereiche, Disziplinen und Berufsgruppen: Strahlentherapie, Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, einschließlich Gesundheits- und Krankenschwestern und/ oder -pflegern sowie Pathologie.</i></p> <p>Gerade vor dem Hintergrund des oben beschriebenen „komplexen Behandlungsgeschehen“ stellt die spezielle onkologische Pflege einen wesentlichen Pfeiler in der Therapie dar und ergänzt hier die pflegerisch relevanten Behandlungsziele und -ergebnisse.“</p>	<p>Nach Ansicht der Mitglieder des UA MB steht bei der interdisziplinären Fallkonferenz die ärztliche Indikationsstellung im Vordergrund. Die für diesen Abwägungsprozess als notwendig erachteten Fachrichtungen wurden aufgeführt. Eine Nennung der Pflegeberufe in diesem Kontext wird nicht als notwendig angesehen.</p>

Bezug	Vorschlag (ggf. mit Begründung)	Würdigung der Stellungnahme
	<p><u>Zum Aspekt Dokumentation der Fallkonferenzen (Anlage I B S. 2 bzw. Anlage II B):</u></p> <p>Zitat aus Stellungnahme: „Der Deutsche Pflegerat regt an, die in den Abschnitten B der Anlagen I bzw. II aufgeführte Liste um den Punkt</p> <p><i>„wochenbezogene Dokumentation der wöchentlichen Fallkonferenzen“</i> zu ergänzen.</p> <p>Gerade vor dem Hintergrund, dass Komorbiditäten und Risikofaktoren angemessen in die Auswahl des Behandlungsverfahrens als verbindliche Anforderung (vgl. § 1 Abs. 3) berücksichtigt werden müssen, hat das Ergebnis der Fallkonferenz ergänzt um die Teilnahme von Gesundheits- und Krankenpflegekräften zwingend Bestandteil der Krankenakte zu sein.“</p>	<p>Die unter A3 der QS-Vereinbarung spezifizierte interdisziplinäre Fallkonferenz soll zwar wöchentlich tagen, der Fall des betreffenden Patienten wird jedoch in der Regel lediglich bei Indikationsstellung und im Falle der Notwendigkeit einer Änderung der Therapie diskutiert werden. Eine wöchentliche Dokumentation würde somit keinen Sinn ergeben.</p>
	<p><u>Zum Aspekt Evaluation der Qualitätsziele zur Prozessqualität (Anlage I A3 Satz 3):</u></p> <p>Zitat aus Stellungnahme: „Der Deutsche Pflegerat schlägt vor, gerade vor dem Hintergrund der geforderten Transparenz der Qualitätssicherungsmaßnahmen und augenblicklich teilweise noch fehlenden Evidenz in der Studienlage, entsprechende Qualitätsziele zur Prozessqualität systematisch zu evaluieren. Grundlage dieser Evaluation könnte das Methodenpapier des AQUA-Institutes sein.“</p>	<p>Anlage I A3 Satz 3 lautet: „Festlegung einer standardisierten Arbeitsanweisung („SOP“) zur Protonenbestrahlung der Lunge, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niedergelegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität.“</p> <p>Die Umsetzung der Qualitätssicherungsvorgaben der Strahlenschutzverordnung wird durch die zuständige ärztliche Stelle überprüft. Derzeit wird keine Notwendigkeit gesehen, entsprechende Qualitätsziele zur Prozessqualität systematisch zu evaluieren.</p>
	<p><u>Zum Aspekt Publikation der Ergebnisse der Datenbankauswertung (Anlage I C2 Satz 4):</u></p> <p>Zitat aus Stellungnahme: „Nach Auffassung des Deutschen</p>	<p>Aufgrund eines gleichlautenden Vorschlags des DPR im Rahmen einer früheren Beteiligung wurde diese grundsätzliche Anregung an den UA Qualitätssicherung weiter-</p>

C SEKTORSPEZIFISCHE BEWERTUNG DER WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORUNGSKONTEXT SOWIE GESAMTBEWERTUNG

Bezug	Vorschlag (ggf. mit Begründung)	Würdigung der Stellungnahme
	<p>Pflegrates ist bislang unregelt und daher noch festzulegen, in welcher Weise die Veröffentlichung der krankenhausinternen Datenbank gem. Anlage I Teil C erfolgen soll. Hier wäre der Teil C-6 „Umsetzung von Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Qualitätssicherung nach § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V gut geeignet.“</p>	<p>geleitet, der die Beratungen zum Qualitätsbericht gemäß § 137 Abs. 3 Satz 1 Nr. 4 SGB V durchführt.</p>

3 Anhang (Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V)

3.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 7. Mai 2010



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über
eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom

Berlin, 07.05.2010

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 09.04.2010 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - Protonentherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom - gemäß § 137c Abs. 1 SGB V abzugeben. Der Beschlussentwurf geht zurück auf einen Antrag der damaligen Spitzenverbände der Krankenkassen auf Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) vom 30.08.2001.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit und die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext vorgenommen. Das Ergebnis wird differenziert in Abhängigkeit von Operabilität und Tumorstadium (gemäß einer Einteilung der International Union Against Cancer - UICC):

- Beim inoperablen NSCLC im UICC-Stadium I-III stelle sich die Protonentherapie gegenwärtig als eine vielversprechende Therapiealternative und somit relevante Innovation dar. Allerdings läge noch keine ausreichende Evidenz für eine Klassifizierung als eine im Sinne der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung erforderliche Maßnahme vor. Es sei aber zu erwarten, dass entsprechende Studien in naher Zukunft vorgelegt werden könnten. Eine Beschlussfassung soll daher ausgesetzt werden. Die Aussetzung soll flankiert werden durch die zeitgleiche Verabschiedung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die Protonentherapie beim inoperablen NSCLC im UICC-Stadium I-III (siehe die diesbezügliche Beschlussvorlage des G-BA und die separate Stellungnahme der Bundesärztekammer hierzu).
- Für Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV der Erkrankung sowie diejenigen, die in kurativer Intention operiert werden können, ergäbe sich hingegen derzeit keine Notwendigkeit der Anwendung der Protonentherapie. Für Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV stünde die palliative Therapie im Vordergrund; bei operablem Tumor stelle die Operation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar. Eine Protonenbestrahlung bei operablem NSCLC und bei inoperablem NSCLC des UICC-Stadiums IV sei somit auszuschließen bzw. in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in die dortige Liste der ausgeschlossenen Methoden aufzunehmen.

Die Bundesärztekammer nimmt zu dem Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hält vor dem Hintergrund der Evidenzlage zur Protonentherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom die Beschlussaussetzung bei den inoperablen UICC-Stadien I-III für zweckmäßig. Der bisher nur grob ins Auge gefasste Zeitraum der Aussetzung von 5 Jahren sollte dabei nicht unterschritten werden, um aussagefähige Ergebnisse zu generieren.

Bei Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium III, insbesondere im Stadium IIIb, sollte eine kombinierte Radiochemotherapie als Option im Rahmen der Anwendung der Protonenbestrahlung nicht ausgeschlossen werden.

Falls bei einem grundsätzlich operablen NSCLC wegen reduzierter Lungenfunktion ein chirurgischer Eingriff zu risikoreich oder nicht möglich sein sollte, sollte auch hier die Option zu einer Protonentherapie eröffnet werden. Darüber hinaus sollte in begründeten Einzelfällen insbesondere bei Patienten, die aus Furcht vor der Operation bzw. deren

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Folgen trotz operablen Tumors nicht in eine Operation einzuwilligen bereit sind, nach gründlicher Aufklärung über das therapeutische Vorgehen gemeinsam mit dem behandelnden Arzt die Anwendung der Protonentherapie anstelle der Operation auch im Rahmen der GKV ermöglicht werden.

Berlin, 07.05.2010

I.A.



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Bereichsleiter im Dezernat 3