

Abschlussbericht des

Gemeinsamen Bundesausschusses
nach § 91 Abs. 7 SGB V
“Krankenhausbehandlung“

Methode:
Protonentherapie

Indikation:
Chordome und Chondrosarkome
der Schädelbasis

Laut Bekanntmachung im
Bundesanzeiger Nr. 169, Seite 20 045 vom 08. September 2004 und
Bundesanzeiger Nr. 173, Seite 20 313 vom 14. September 2004

1. Einleitung	3
2. Grundlagen der Chordome und Chondrosarkome	3
3. Informationsgewinnung	7
4. Entscheidungsfindung und -begründung	8
5. Anlagen	9
5.1 Anlage 1: Stellungnahmen	9
5.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie	10
5.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen	15
5.4 Anlage 4: Bewertung der primär eingeschlossenen Studien	23

1. Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V¹ 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“² fortgesetzt.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11933 vom 04.06.2002, 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 Indikation Protonentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen in der Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V vom 11.05.2004 nach vorheriger Vorbereitung im Unterausschuss Methodenbewertung beraten. Einzelheiten des Verfahrens sind in den Verfahrensrichtlinien des ehemaligen Ausschusses Krankenhaus (Bundesanzeiger Nr. 77, Seite 8893 vom 24.04.2002) festgelegt. - Die Verfahrensrichtlinien sind kraft Gesetzes gemäß Art. 35, § 6 Abs. 4 GMG weiterhin gültig und wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner konstituierenden Sitzung vom 13.01.2004 bestätigt. - Nach Abschluss der Überprüfung aller beantragter Indikationen der Protonentherapie erfolgt ein zusammenfassender Gesamtbericht.

2. Grundlagen der Chordome und Chondrosarkome

Chordome und Chondrosarkome sind gekennzeichnet durch gleiche Symptome, gleiche makroskopische (bildgebende) Erscheinung und gleichen klinischen Verlauf, wenn sie im Bereich der Schädelbasis und des kraniozervikalen Übergangs lokalisiert sind. Beide Tumorentitäten wachsen verdrängend und lokal destruierend, ihre lokale Rezidivrate ist hoch. Obwohl Chordome und Chondrosarkome auch an anderen Orten des menschlichen Körpers primär auftreten können, werden beide Entitäten im Bereich der Schädelbasis als eine eigenständige Erkrankung betrachtet. Aus diesem Grunde wird in diesem Bericht nur diese Lokalisation berücksichtigt und analog der publizierten Literatur beide Tumoren gemeinsam evaluiert.

2.1 Epidemiologie

Chordome sind sehr seltene Knochentumoren mit einem Anteil von 1 bis 4 % aller malignen Knochentumoren. Nach Angaben des National Cancer Instituts liegt die Inzidenz in den USA bei ca. 300 Patienten pro Jahr. In Deutschland beträgt sie <100/Jahr [18]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren. Das Chondrosarkom ist der dritthäufigste maligne Knochentumor (10 %). Der Altersgipfel für Chondrosarkome liegt zwischen dem 4. bis 6. Jahrzehnt. Wachstum im Bereich der Schädelbasis betrifft nur einen geringen Anteil aller Fälle.

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Chondrosarkomen nach einer alleinigen Biopsie beträgt 6 %. Das Durchschnittsüberleben ohne Behandlung beträgt 1,8 Jahre [3, 9, 18]. Die Daten zum Chordom sind vergleichbar, aber eher schlechter.

Als prognostisch relevant wurden für beide Entitäten beschrieben: Tumolvolumen, Geschlecht, Alter, R1/R2-Situation, Histologie und Karyotyp. Je größer der Tumorrest oder das Tumolvolumen, desto schlechter ist die Prognose. Das Überleben der Frauen ist

¹ 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)

² i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

schlechter als das der Männer. Je größer der Knorpelanteil im Tumor, desto besser ist die Prognose. Die prognostischen Faktoren sind wichtig bei der Bewertung der Studienergebnisse [4, 5, 7, 15, 17].

2.2 Pathologie

Chordome entwickeln sich aus Resten der embryonalen Chorda dorsalis und können im gesamten Achsenskelett auftreten. Meist sind sie im Bereich des Steißbeines, in ca. 35 % im Bereich der Schädelbasis lokalisiert. Das histologische Bild eines Chordoms ist vielseitig und kann mehrere typische Komponenten aufweisen, die in unterschiedlicher Differenzierung und Häufigkeit innerhalb eines Tumors vorhanden sein können.

Je nach Ausprägung der einzelnen Zellkomponenten müssen Chordome differenzialdiagnostisch von Adenokarzinomen, myxopapillären Ependyomen, Chondrosarkomen abgegrenzt werden. Eine eindeutige Differenzierung ist häufig nur immunhistochemisch möglich. Ist der chondroide Anteil hoch, spricht man von chondroidalen Chordomen. Diese letzteren haben eine geringere Metastasierungstendenz, eine höhere Strahlensensitivität und somit eine bessere Prognose.

Chondrosarkome können sich im Bereich des gesamten Körpers aus jedem Knorpelgewebe entwickeln. Chondrosarkome enthalten Chondroid und maligne Zellen. Der Tumor hat eine lobuläre Struktur. Bei Chondrosarkomen der Schädelbasis handelt es sich um histologische Formen mit guter Differenzierung (I und II). Differentialdiagnostisch muss das Chondrosarkom gegen Osteosarkom und Chordom abgegrenzt werden.

Aufgrund der histologischen Ähnlichkeit bestanden in der Vergangenheit - vor der Einführung der Immunhistochemie - bei der Abgrenzung von Chordomen und Chondrosarkomen nicht selten Probleme. Bei Betrachtung alter klinischer Studien sollte die Zuverlässigkeit pathologischer Differenzierungsbefunde berücksichtigt werden.

2.3 Klinisches Bild

Die Schädelbasis stellt anatomisch eine besondere Region dar, da dort mehrere anatomische Risikostrukturen lokalisiert sind. Es zählen dazu neben neuralen Strukturen auch mehrere Gefäße. Die Erkrankung macht sich durch Verdrängungserscheinungen bemerkbar, die zu Schmerzen oder neurologischen Ausfällen bzw. zu funktionellen Störungen führen. In erster Linie steht deshalb bei Patienten mit Chordomen und Chondrosarkomen die lokale Kontrolle der Erkrankung im Vordergrund. Das Überleben ohne Hinweis auf den lokalen Zustand der Erkrankung ist ein Parameter mit eingeschränkter Aussagekraft [5].

2.4 Therapieverfahren

In der Therapie wird zunächst die radikale operative Entfernung angestrebt. Die Radikalität ist in schwer zugänglichen Bereichen der Schädelbasis und des kraniozervikalen Übergangs limitiert, in manchen Fällen wird sich der Eingriff auf eine Biopsie beschränken müssen.

Auch bei vollständiger Tumorsektion werden Rezidivraten zwischen 50 und 100 % angegeben. Aufgrund der geringen Fernmetastasierung (<5 %) bei einer sehr hohen lokalen Rezidivneigung ist eine postoperative Strahlentherapie ein integraler Bestandteil der Behandlung. Die postoperative Bestrahlung verbessert die lokale Tumorkontrolle. Sowohl Chordome als auch Chondrosarkome sind sehr strahlenresistent und erfordern hohe Strahlendosen. Die enge Nachbarschaft zu strahlensensiblen Strukturen limitiert die Möglichkeiten einer Dosiserhöhung der konventionellen Strahlentherapie. Die verabreichten Gesamtdosen liegen zwischen 45 und 66 Gy. Die lokale 5-Jahreskontrollrate liegt unter 50 %, das 5-Jahresgesamtüberleben zwischen 35 und 65 %. Seit mehreren Jahren wird in der adjuvanten Situation die Protonentherapie als überlegen gegenüber der konventionellen Bestrahlung angesehen. Von einigen Autoren wird die Protonentherapie als „gold standard“ bezeichnet [5, 15, 21]. Inwieweit die Ergebnisse möglicherweise auch durch den Einsatz von

stereotaktischen Bestrahlungstechniken und tumorkonformer Bestrahlung erreicht werden können, bleibt abzuwarten [7, 8].

Die Anzahl der Nebenwirkungen (RTOG-Grad III und IV) ist nach Durchsicht der Literatur für alle Therapieformen zwischen 6 und 10 % anzusetzen. Daten zu Komplikationen nach Operation und konventioneller Radiotherapie sind nicht genau beschrieben, liegen schätzungsweise jedoch auch in diesem Bereich, allerdings bei geringer Gesamtdosis [1, 2, 5, 10, 19].

2.5 Behandlung unter Beratung

Die Behandlung unter Beratung stellt die Bestrahlung mit Protonen dar. Die Protonenbestrahlung wird entweder als Mixed-Beam-Bestrahlung (Protonen und Photonen) oder als alleinige Protonen-Bestrahlung eingesetzt. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften kann mit Protonen im Vergleich zu Photonen ein steilerer Dosisgradient zwischen Zielvolumen und Risikoorganen erreicht werden.

Geprüft wird die Wirksamkeit der Protonentherapie in der adjuvanten Behandlung der Chondrosarkome und Chordome der Schädelbasis und des kraniozervikalen Überganges im Vergleich mit der konventionellen Nachbestrahlung. Obwohl in der Literatur noch weitere adjuvante Verfahren beschrieben wurden (Chemotherapie, Elektronen, Gamma-Knife, Intensitätsmodulierte Radiotherapie: IMRT) sind sie in der Fragestellung aufgrund der geringen Datenmenge oder der nicht gegebenen Vergleichbarkeit nicht enthalten [8, 12, 14, 20, 22].

2.6 Literatur zur Einleitung

1. Al-Mefty O , Borba LA (1997) Skull base chordomas: a management challenge. *J Neurosurg* 86: 182-189
2. Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings B, Fornasier V , Wunder J (1996) Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol* 41: 67-72
3. Challa VR, Marshall RB, Hopkins MB, 3rd, Kelly DL, Jr. , Civantos F (1985) Pathobiologic study of pituitary tumors: report of 62 cases with a review of the recent literature. *Hum Pathol* 16: 873-884
4. Cheng EY, Ozerdemoglu RA, Transfeldt EE , Thompson RC Jr (1999) Lumbosacral chordoma. Prognostic factors and treatment. *Spine* 24: 1639-1645
5. Colli B , Al-Mefty O (2001) Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg* 95: 933-943
6. Crockard HA, Cheeseman A, Steel T, Revesz T, Holton JL, Plowman N, Singh A , Crossman J (2001) A multidisciplinary team approach to skull base chondrosarcomas. *J Neurosurg* 95: 184-189
7. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efid J , Munzenrider JE (1997) Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 967-975
8. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO , Wannenmacher M (2000) Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 591-596
9. Giudici MA, Moser RP Jr , Kransdorf MJ (1993) Cartilaginous bone tumors. *Radiol Clin North Am* 31: 237-259
10. Habrand IL, Austin-Seymour M, Birnbaum S, Wray S, Carroll R, Munzenrider J, Verhey L, Urie M , Goitein M (1989) Neurovisual outcome following proton radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 1601-1606
11. Hug EB, Loredon LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, Rosenberg AE , Slater JM (1999) Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 91: 432-439
12. Korevaar EW, Huizenga H, Lof J, Stroom JC, Leer JW , Brahme A (2002) Investigation of the added value of high-energy electrons in intensity-modulated radiotherapy: four clinical cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 236-253

13. Munzenrider JE , Liebsch NJ (1999) Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 175 Suppl 2: 57-63
14. Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD , Flickinger JC (1998) Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: further experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 387-392
15. Noel G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammar H, Haie-Meder C, Pontvert D, Hasboun D, Ferrand R, Boisserie G, Beaudre A, Gaboriaud G, Guedea F, Petriz L , Mazon JJ (2003) Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 179: 241-248
16. Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudre A, Boisserie G, Gaboriaud G, Mazal A, Kerody K, Schlienger M , Mazon JJ (2001) 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* 51: 392-398
17. O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efid JT, Munzenrider JE , Rosenberg AE (1994) Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer* 74: 2261-2267
18. Rich TA, Schiller A, Suit HD , Mankin HJ (1985) Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. *Cancer* 56: 182-187
19. Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, Renard LG, Fitzek MM, Munzenrider JE , Liebsch NJ (1999) Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 23: 1370-1378
20. Suit H (1995) Regaud Lecture, Granada 1994. Tumors of the connective and supporting tissues. *Radiother Oncol* 34: 93-104
21. Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Davis KR, Koehler A, Linggood R , Ojemann RG (1982) Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. *J Neurosurg* 56: 377-385
22. Thilmann C, Schulz-Ertner D, Zabel A, Herfarth KK, Wannemacher M , Debus J (2002) Intensity-modulated radiotherapy of sacral chordoma--a case report and a comparison with stereotactic conformal radiotherapy. *Acta Oncol* 41: 395-399
23. Zorlu F, Gurkaynak M, Yildiz F, Oge K , Atahan IL (2000) Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci* 21: 203-207

3. Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinne von § 2 Abs. 1 Satz 3 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 Abs. 7 SGB V eine umfassende aktuelle Literaturrecherche durch.

Stellungnahmen erfolgten durch die in Anlage 5.1 genannten Organisationen.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Chordome und Chondrosarkome, erstellt und in folgenden Standarddatenbanken angewendet: The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, HSTAT, ISTAHC Database, TRIP Database, BIOSIS, CCMed, AWMF-Leitliniendatenbank und bei in der Cochrane Library nicht aufgenommenen HTA-Institutionen. Nachfolgend wurden aus den Ergebnissen die Literaturstellen identifiziert, welche sich mit der Indikation Protonentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen befassen. Die in den Stellungnahmen aufgeführten Literaturhinweise wurden ebenfalls in die Ergebnislisten aufgenommen. Weiterhin wurde erneut während des Beratungsprozesses eine Recherche bezüglich aktueller Publikationen durchgeführt. Die genaue Recherchestrategie ist in Anlage 5.2 beigefügt.

Basierend auf den Verfahrensabläufen des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers wurde diese Liste zunächst gesichtet und die einzelnen Quellen entweder eingeschlossen und klassifiziert oder aber ausgeschlossen, wobei ein Ausschlussgrund angegeben wurde. Eine Auswertung von Tierstudien erfolgte nicht, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen und damit in das Versorgungssystem als limitiert anzusehen ist. Die gefundenen Literaturstellen sind in Anlage 5.3 beigefügt.

Diese Literaturstellen wurden dann im Volltextdokument auf die Relevanz bezüglich der zu beratenden Indikation überprüft. Aus den Publikationen zur Wirksamkeit der Therapie (n=21, die Studien sind in Abschnitt 5.3, Anlage 3a mit * gekennzeichnet) können sieben, die einen Vergleich der adjuvanten Verfahren ermöglichen, extrahiert werden:

1	Colli B, Al Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. J Neurosurg 2001; 95 (6): 933-43
2	Crockard HA, Cheeseman A, Steel T, Revesz T, Holton JL, Plowman N, Singh A, Crossman J. A multidisciplinary team approach to skull base chondrosarcomas. J Neurosurg 2001; 95 (2) : 184-9
3	Hug EB, Loredon 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
4	Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol 1999; 175 (Suppl 2): 57-63
5	Noel G, Habrand JL, Mammari H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudre A, Boissarie 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
6	Watkins L, Khudados ES, Kaleoglu M, Revesz T, Sacares P, Crockard HA. Skull base chordomas: a review of 38 patients, 1958-88. Br J Neurosurg 1993; 7 (3) : 241-8
7	Zorlu F, Gurkaynak M, Yildiz F, Oge K, Atahan IL. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. Neurological Sciences 2000; 21 (4): 203-7

4. Entscheidungsfindung und -begründung

Basis der Entscheidungsfindung bildet die Fragestellung, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 137c SGB V ergibt: Erfüllt die Protonentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis alleine oder in Ergänzung einer Standardtherapie – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Methoden – die Kriterien ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse?

Die Bewertung der Literatur hat ergeben, dass sich zur adjuvanten Therapie der Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis mit Protonen lediglich eine Publikation des EBM-Level IIc (Colli et al. 2001) identifizieren lässt. Weitere Publikationen liefern Evidenz auf dem Level III. Die publizierten Ergebnisse blicken jedoch auf eine Follow-up-Zeit von etwa 20 Jahren zurück. Kein anderes Verfahren verfügt über eine so lange Beobachtungszeit. Da es sich bei den o.g. Entitäten um Erkrankungen mit sehr geringer Inzidenz handelt, ist eine Forderung nach randomisierten langjährigen Studien nicht gerechtfertigt. Ein 2002 publizierter HTA-Bericht der CEDIT (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, Paris) empfiehlt Protonentherapie in der adjuvanten Situation bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis, fügt jedoch hinzu, dass diese Empfehlung nur solange Gültigkeit behält, bis vergleichbare Verfahren ihre Wirksamkeit nachgewiesen haben (z.B. IMRT).

Basierend auf dieser Datenlage kommt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V zu der Auffassung, dass es sich bei der Methode der Protonentherapie bei der Indikation Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis derzeit um eine Methode handelt, die den Kriterien des § 137c SGB V gerecht wird.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend der Ziffer 5.4. der Verfahrensregeln kommt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V daher zu folgender Entscheidung:

Die Protonentherapie bei der Indikation Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis erfüllt derzeit die Kriterien des § 137c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

5. Anlagen

5.1 Anlage 1: Stellungnahmen

Stellungnahmen zur Indikation Chordome/Chondrosarkome

Stellungnehmende Organisation	Zusammenfassung der Empfehlung	Literaturangaben
DEGRO - Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.	Hinweis, dass der Einsatz der Protonentherapie bei Tumoren der Schädelbasis der klinischen Prüfung bedarf.	Keine Literaturangaben beigefügt
IBA Technology Group	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostrukturen liegen. Keine dezidierte Aussage zu Chordomen/Chondrosarkomen	Keine Literaturangaben beigefügt
Pro Health AG	Keine dezidierte Aussage zu Chordomen/Chondrosarkomen	Auswahl an relevanter Literatur (Aussage des Stellungnehmenden), nicht nach Indikation geordnet. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.
Verband der Privaten Krankenanstalten Deutschlands	Empfehlung der Protonenbestrahlung bei Chordomen/Chondrosarkomen als Alternative zur Photonenbestrahlung, in Einzelfällen additiv zur Operation	Literaturangaben und Originalliteratur beigefügt. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.

5.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie

Suchstrategie "Protonentherapie"

Recherchierte Datenbanken

The Cochrane Library (einschl. NHS Datenbanken)
HSTAT
ISTAHC Database
TRIP Database
MEDLINE
EMBASE
BIOSIS
CancerLit
CCMed
AWMF

Recherchierte Institutionen

FDA
GAO
NIH
Medicare

Allgemeine Recherche (indikationenspezifisch)

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Restriktionen
Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	554
#2	"radiotherapy"[MESH] OR "Cranial Irradiation"[MESH] OR "Hemibody Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Radioimmunotherapy"[MESH] OR "Radiotherapy Dosage"[MESH] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MESH] 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"	7.149
#4	#2 OR #3	7.149
#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

- Other reviews: bibliographic details only 0
- The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR) 56
- The Cochrane Database of Methodology Reviews 0
- The Cochrane Methodology Register (CMR) 0
- 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

Datenbank: MEDLINE (PubMed)

Recherchezeitraum: 1990-2002

Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search „radiotherapy“[MESH] OR „Cranial Irradiation“[MESH] OR „Hemibody Irradition“[MESH] OR „Lymphatic Irradiation“[MESH] OR „Radioimmunotherapy“[MESH] OR „Radiotherapy Dosage“[MESH] OR „Radiotherapy, Adjuvant“[MESH] OR „Radiotherapy, Computer-Assisted“[MESH] OR „Whole-Body Irradiation“[MESH]	67.082
#2	Search #1 AND proton*	900
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	3.117
#4	Search #3 NOT (proton pump)	1.529
#5	Search #2 OR #4	1.589
#6	Search #5 AND meta-analy*	5
#7	Search #5 AND guideline	5
#8	Search “Review Literature”[MESH] OR “Consensus Development Conferences”[MESH] OR “Meta-Analysis”[MESH] OR “Sensitivity and Specificity”[MESH] OR “Guidelines”[MESH] OR “Practice Guidelines”[MESH] OR “Randomized Controlled Trials”[MESH] OR “Controlled Clinical Trials”[MESH] OR “Random Allocation”[MESH] OR “Follow-Up Studies”[MESH] OR “Comparative Study”[MESH] OR “Evaluation Studies”[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	721.074
#9	Search #8 AND #5	421
#10	Search #5 AND (random* NEAR trial)	1
#11	Search #5 AND (randomized controlled trial)	11
#12	Search #5 AND effica*	84
#13	Search #5 AND effectiv*	195
#14	Search #5 AND efficien*	49
#15	Search #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #7 OR #6	647

Datenbank: CancerLit

Recherchezeitraum: keine Restriktionen
Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	(proton radiation OR proton therapy) AND PY=All AND PT=human	160

Alle übrigen recherchierten Datenbanken wurden - je nach Möglichkeit - im Freitextmodus mit den Suchbegriffen „proton“, „proton therapy“ und/oder „proton radiation“ durchsucht.

Indikationsspezifische Recherche

Datenbank: MEDLINE (PubMed)

Recherchezeitraum: 1990-2002
Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "radiotherapy"[MESH] OR "Cranial Irradiation"[MESH] OR "Hemibody Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Radioimmunotherapy"[MESH] OR "Radiotherapy Dosage"[MESH] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MESH] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted"[MESH] OR "Whole-Body Irradiation"[MESH]	67249
#2	Search #1 AND proton*	908
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	3163
#4	Search #3 NOT (proton pump) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1550
#5	Search #2 OR #4 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1611
#6	Search #5 AND meta-analy* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	5
#7	Search #5 AND guideline Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	5
#8	Search "Review Literature"[MESH] OR "Consensus Development Conferences"[MESH] OR "Meta-Analysis"[MESH] OR "Sensitivity and Specificity"[MESH] OR "Guidelines"[MESH] OR "Practice Guidelines"[MESH] OR "Randomized Controlled Trials"[MESH] OR "Controlled Clinical Trials"[MESH] OR "Random Allocation"[MESH] OR "Follow-Up Studies"[MESH] OR "Comparative Study"[MESH] OR "Evaluation Studies"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	724724
#9	Search #8 AND #5 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	427
#10	Search #5 AND (random* NEAR trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1
#11	Search #5 AND (randomized controlled trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	11
#12	Search #5 AND effica* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	86
#13	Search #5 AND effectiv* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	199
#14	Search #5 AND efficien* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	49

#15	Search #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #7 OR #6 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	659
#16	Search "Brain Neoplasms"[MESH] OR "Pituitary Neoplasms"[MESH] OR "Arteriovenous Malformations"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	34572
#17	Search #16 AND #5 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	178
#18	Search #17 NOT #15 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	104
#19	Search #16 AND (therap* OR treat* OR manage*) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	14145
#20	Search "Radiotherapy"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	31128
#21	Search #16 AND #20 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	3586
#22	Search chordoma	1707
#23	Search "Chordoma"[MESH] OR "chondrosarcoma"[MESH]	5189
#24	Search Chordom* OR chondrosarcom*	6270
#25	Search #23 OR #24	6270
#26	Search #25 AND #5	48
#27	Search #26 NOT #15	25

Alle übrigen recherchierten Datenbanken wurden – je nach Möglichkeit - im Freitextmodus mit den Suchbegriffen chordom* oder chondrosarcom* durchsucht.

Update der Recherche

Datenbanken: Medline (PubMed), Embase, Cancerlit, Biosis

Recherchezeitraum: 2002-2004

Datum der Recherche: 02-2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	ME0A; ME66; CL80; BA70; EM74; EA08	38837573
2	((((CT D ("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOOTHERAPY") OR UT=("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOOTHERAPY") OR IT=("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOOTHERAPY") OR SH=("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOOTHERAPY")) OR (CT D "CRANIAL IRRADIATION" OR UT="CRANIAL IRRADIATION" OR IT="CRANIAL IRRADIATION" OR SH="CRANIAL IRRADIATION")) OR (CT D ("WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") OR UT=("WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") OR IT=("WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") OR SH=("WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION")) OR (CT D "RADIOOTHERAPY" OR UT="RADIOOTHERAPY" OR IT="RADIOOTHERAPY" OR SH="RADIOOTHERAPY"))	274297
3	((CT D ("RADIOOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOOTHERAPY, ADJUVANT") OR UT=("RADIOOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOOTHERAPY, ADJUVANT") OR IT=("RADIOOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOOTHERAPY, ADJUVANT") OR	97937

	SH=("RADIOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOTHERAPY, ADJUVANT")) OR (CT D "RADIOTHERAPY DOSAGE" OR UT="RADIOTHERAPY DOSAGE" OR IT="RADIOTHERAPY DOSAGE" OR SH="RADIOTHERAPY DOSAGE")) OR (CT D ("COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY") OR UT=("COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY") OR IT=("COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY") OR SH=("COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY"))	
4	2 OR 3	287054
5	S=4 AND Proton*	3062
6	Proton* AND (Therap* OR treat* OR radiat*)	37261
7	S=6 NOT (Proton pump)	26780
8	5 OR 7	27130
9	((CT D "CHORDOMA" OR UT="CHORDOMA" OR IT="CHORDOMA" OR SH="CHORDOMA")) OR (CT D ("CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA, MESENCHYMAL";"CHONDROSARCOMA") OR UT=("CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA, MESENCHYMAL";"CHONDROSARCOMA") OR IT=("CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA, MESENCHYMAL";"CHONDROSARCOMA") OR SH=("CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA";"CHONDROSARCOMA, MESENCHYMAL";"CHONDROSARCOMA"))	14650
10	8 AND 9	218
11	S=10 AND human	212
12	PY=2002 to 2004	3195924
13	13 AND 14	27
14	check duplicates: unique in s=15	16

5.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen

Anlage 3a: primär eingeschlossene Literaturstellen

Proton therapy for base of skull chordoma: a report for the Royal College of Radiologists. **The Proton Therapy Working Party**. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2000; 12 (2): 75-9

Akine Y. Proton therapy. Japanese Journal of Clinical Radiology 1997; 42 (13): 1649-56

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

Austin-Seymour M, Urie M, Munzenrider J, Willett C, Goitein M, Verhey L, Gentry R, McNulty P, Koehler A, Suit H. Considerations in fractionated proton radiation therapy: clinical potential and results. Radiother Oncol 1990; 17 (1): 29-35

* **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

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

Austin-Seymour M, Munzenrider JE, Goitein M, Gentry R, Gragoudas E, Koehler AM, McNulty P, Osborne E, Ryugo DK, Seddon J. Progress in low-LET heavy particle therapy: intracranial and paracranial tumors and uveal melanomas. Radiat Res 1985; 104 (Suppl 8): S219-26

* **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

Barendsen GW, Battermann JJ. [Application of protons in the treatment of malignant tumors]. Ned Tijdschr Geneesk 1995; 139 (47): 2407-9

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

Bramwell VH. Osteosarcomas and other cancers of bone. Curr Opin Oncol 2000 Jul;12(4):330-6

Brown E, Hug EB, Weber AL. Chondrosarcoma of the skull base. Neuroimaging Clinics of North America 1994; 4 (3): 529-41

* **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. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 1994; 29 (4): 647-55

* **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

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

Crockard HA, Steel T, Plowman N, Singh A, Crossman J, Revesz T, Holton JL, Cheeseman A. A multidisciplinary team approach to skull base chordomas. J Neurosurg 2001; 95 (2): 175-83

* **Crockard HA, Cheeseman A, Steel T, Revesz T, Holton JL, Plowman N, Singh A, Crossman J**. A multidisciplinary team approach to skull base chondrosarcomas. J Neurosurg 2001; 95 (2) : 184-9

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

* **Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efid J, Munzenrider JE**. Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33 (3) : 579-84

Gerrard G, Dyker K, Levy D. The development of consensus guidelines for the management of CNS tumours as a result of a national survey, workshop and literature review. British Journal of Cancer 2001; 85 (Suppl 1): 29

Habrand JL, Schlienger P, Schwartz L, Pontvert D, Lenir-Cohen-Solal C, Helfre S, Haie C, Mazal A, Cosset JM. Clinical applications of proton therapy. Experiences and ongoing studies. *Radiat Environ Biophys* 1995; 34 (1): 41-4

Halperin EC. Why is female sex an independent predictor of shortened overall survival after proton/ photon radiation therapy for skull base chordomas? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1997; 38 (2): 225-30

* **Herman P, Guichard JP, Marianowski R, Lot G, Wassef M, George B, Tran Ba HP.** [Therapeutic management of craniocervical chordoma]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1996; 113 (1) : 3-9

* **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

Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2002; 52 (4): 1017-24

* **Hug EB, Fitzek MM, Liebsch NJ, Munzenrider JE.** Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (3): 467-76

* **Hug EB, Slater JD.** Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurg Clin N Am* 2000; 11 (4) : 627-38

Jakel O, Debus J. Selection of beam angles for radiotherapy of skull base tumours using charged particles. *Phys Med Biol* 2000; 45 (5) : 1229-41

Jones B. Proton beam radiotherapy. *British Journal of Radiology* 2000; 73 (872): 802-5

Krengli M. Potentiality of proton beam in radiotherapy. *Physica Medica* 2001; 17 (Suppl 3): 10-2

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

Lomax AJ, Boehringer T, Coray A, Egger E, Goitein G, Grossmann M, Juelke P, Lin S, Pedroni E, Rohrer B, Roser W, Rossi B, Siegenthaler B, Stadelmann O, Stauble H, Vetter C, Wisser L. Intensity modulated proton therapy: a clinical example. *Med Phys* 2001; 28 (3) : 317-24

Matsuno A, Nagashima T, Hug EB. Radiation therapy for chordomas (5) (multiple letters). *Journal of Neurosurgery* 2000; 93 (1): 157

Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Bergh P, Gunterberg B. Prognostic factors and outcome of pelvic, sacral and spinalchondrosarcomas: A center based study of 69 cases. *Laboratory Investigation* 2001; 81 (1) : 15A Abs 69

Munzenrider JE, Austin-Seymour M., Blitzer PJ, Gentry R, Goitein G, Gragoudas ES, Johnston K, Koehler AM, McNulty P, Moulton G. Proton therapy at Harvard. *Strahlentherapie* 1985; 161 (12): 756-63

Munzenrider JE. Proton therapy with the Harvard cyclotron. *Int Congr Ser* 1994; 1077: 83-100

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

* **Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudre A, Boisserie 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

* **Noel G, Jauffret E, de Crevoisier R, Habrand JL, Mammar H, Haie-Meder C, Hasboun D, Ferrand R, Boisserie G, Pontvert D, Beaudre A, Gaboriaud G, Mazal A, Guedea F, Petriz L, Mazon JJ.** Irradiation par association de photons et de protons des chordomes et des chondrosarcomes de la base du crane et du rachis cervical. [Radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull and cervical spine.]. *Bulletin du Cancer (Montrouge)* 2002; 89 (7-8): 713-23

* **Noel G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammar H, Haie-Meder C, Pontvert D, Hasboun D, Ferrand R, Boisserie G, Beaudre A, Gaboriaud G, Guedea F, Petriz L, Mazon JJ.** Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003; 179 (4): 241-8

Noel G, Mammar H, Ferrand R, Desblancs C, Nauraye C, Mazon JJ. Resultats de l'irradiation par association de photons et de protons de 47 chordomes et chondrosarcomes et de 17 meningiomes. Experiencedu centre de protontherapie d'orsay. Results of combined photon and proton radiation of 47 chondromas and chondrosarcomas and 17 meningiomas: Experience at the Orsay Protontherapy Center]. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158 (4): 497-509

O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efir 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

Orecchia R, Zurlo A, Loasses A, Krengli M, Tosi G, Zurrada S, Zucali P, Veronesi U. Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *Eur J Cancer* 1998; 34 (4): 459-68

Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, Loeffler JS, Liebsch NJ, Klibanski A, Munzenrider JE. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (4) : 1079-92

Pirzkall A, Carol M, Lohr F, Hoess A, Wannemacher M, Debus J. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 48 (5): 1371-80

Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, Renard LG, Fitzek MM, Munzenrider JE, Liebsch NJ. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23 (11) : 1370-8

Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, Smith AR, O'Farrell D, Efir 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

Schwartz LH, Mazal A, Delacroix S, Schlienger P, Le Nir C, Habrand JL. [Proton therapy, the future of radiotherapy?]. *Presse Med* 1993; 22 (27): 1253-5

Slater JD, Austin-Seymour M., Munzenrider J, Birnbaum S, Carroll R, Klibanski A, Riskind P, Urie M, Verhey L, Goitein M. Endocrine function following high dose proton therapy for tumors of the upper clivus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (3) : 607-11

* **Slater JM, Slater JD, Archambeau JO.** Proton therapy for cranial base tumors. *J Craniofac Surg* 1995 ;6 (1) : 24-6

Smith AR. The potential for proton therapy to improve clinical outcomes: Comparisons of proton and x-ray treatment plans for the purpose of tumor dose escalation and/or reduction of treatment-related morbidity (Abstract). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2000; 48 (3 Suppl): 338 Abs.2150

* **Suit H, Urie M.** Proton beams in radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 (3): 155-64

Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Urie M, Gragoudas E, Koehler A, Gottschalk B, Sisterson J, Tatsuzaki H, . Increased efficacy of radiation therapy by use of proton beam. *Strahlenther Onkol* 1990; 166 (1): 40-4

Taylor RE, Eldridge PR, Errington RD, Jones. Proton therapy for base of skull chordoma: A report for the Royal College of Radiologists. *Clinical Oncology* 2000; 12 (2) : 75-9

Terahara A, Niemierko A, Goitein M, Finkelstein D, Hug E, Liebsch N, O'Farrell D, Lyons S, Munzenrider J. Analysis of the relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (2) : 351-8

Urie MM. A dose response analysis of injury to cranial nerves and/or nuclei following proton beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1992; 23 (1): 27-39

* **Watkins L, Khudados ES, Kaleoglu M, Revesz T, Sacares P, Crockard HA.** Skull base chordomas: a review of 38 patients, 1958-88. *Br J Neurosurg* 1993; 7 (3) : 241-8

Weber AL, Liebsch NJ, Sanchez R, Sweriduk ST, Jr. Chordomas of the skull base. Radiologic and clinical evaluation. Neuroimaging Clin N Am 1994; 4 (3): 515-27

Wilson E. Referring patients abroad for proton therapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2000; 12 (2) : 71-2

Yoshii Y, Tsunoda T, Hyodo A, Nose T, Tsujii H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Hayakawa Y. Proton radiation therapy for clivus chordoma--case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 1993; 33 (3) : 173-6

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

* Studien, die nach Durchsicht des Volltextes in die weitere Bewertung eingegangen sind
(siehe 3. Informationsgewinnung)

Anlage 3b: primär ausgeschlossene Literaturstellen

Allan CA, Kaltsas G, Evanson J, Geddes J, Lowe DG, Plowman PN, Grossman A B. Pituitary chondrosarcoma: An unusual cause of a sellar mass presenting as a pituitary adenoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86 (1): 386-91.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Amirjamshidi A, Abbassioun K. Radiation-induced tumors of the central nervous system occurring in childhood and adolescence: Four unusual lesions in three patients and a review of the literature. *Childs Nervous System* 2000; 16 (7): 390-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Arnautovic KI, Al-Mefti O. Surgical seeding of chordomas. *Journal of Neurosurgery* 2001; 95 (5) : 798-803.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Banfic L, Jelic I, Jelasic D, Cuzic S. Heart metastasis of extraskelatal myxoid chondrosarcoma. *Croatian Medical Journal* 2001; 42 (2) : 199-202.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Bedini AV, Tavecchio L, Delledonne V. Extrapleural pneumonectomy for sarcomas. Report of two cases. *Tumori* 2000; 86 (5): 422-3.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Bergh P, Gunterberg B, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG. Prognostic factors and outcome of pelvic, sacral, and spinalchondrosarcomas: A center-based study of 69 cases. *Cancer* 2001; 91 (7): 1201-12.

Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet

Berson AM, Castro JR, Petti P, Phillips TL, Gauger GE, Gutin P, Collier JM, Henderson SD, Baken 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.

Ausschlussgrund: veraltet

Bowyer J, Natha S, Marsh I, Foy P. Visual complications of proton beam therapy for clival chordoma. *Eye* 2003; 17 (3): 318-23.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Carpentier A, Polivka M, Blanquet A, Lot G, George B. Suboccipital and cervical chordomas: the value of aggressive treatment at first presentation of the disease. *J Neurosurg* 2002; 97 (5): 1070-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Creutzig U. Secondary acute myeloid leukemia following primary malignancies in childhood. *Blood* 2000; 96 (11 Part 1).

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

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.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Desjardins L, Maudet JM, Banchereau A, Pierre-Kahn A, Habrand JL, Putterman M. [Eye manifestations and treatment of brain chordoma. Apropos of a case]. *J Fr Ophtalmol* 1992; 15 (6-7): 423-9.

Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet

Erdem E, Angtuaco EC, Van Hemert R, Park JS, Al Mefty O. Comprehensive review of intracranial chordoma. *Radiographics* 2003; 23 (4): 995-1009.

Ausschlussgrund: keine neuen über die Primärstudien hinausgehend relevanten Daten

Fischbein NJ, Tchoyoson LCC, Sloan SH. Clinical Image: Metastatic chordoma to the larynx in a patient presenting with hoarseness. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2000; 24 (2): 339-41.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

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

Ausschlussgrund: keine neuen über die Primärstudien hinausgehend relevanten Daten

Gabriele P, Macias V, Stasi M, Chauvie S, Munoz F, Delmastro E, Scielzo G. Feasibility of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of advanced cervical chordoma. *Tumori* 2003; 89 (3): 298-304.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Gedikoglu G, Aksoy MC, Ruacan S. Fibrocartilaginous mesenchymoma of the distal femur: Case report and literature review. *Pathology International* 2001; 51 (8): 638-42.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

George B, Carpentier A. Chordomas of the craniocervical junction. *Operative Techniques in Neurosurgery* 2002; 5 (2): 129-36.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Gridley DS, Loredano LN, Slater JD, Slater JM. Cytokine evaluation in adult cancer patients receiving brain irradiation (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: A4184.

Ausschlussgrund: Grundlagenforschung

Gridley DS, Loredano LN, Slater JD, Archambeau JO, Bedros AA, Andres ML, Slater JM. Pilot evaluation of cytokine levels in patients undergoing radiotherapy for brain tumor. *Cancer Detect Prev* 1998; 22 (1): 20-9.

Ausschlussgrund: Grundlagenforschung

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

Ausschlussgrund: keine neuen über die Primärstudien hinausgehend relevanten Daten

Hiraki A, Ikeda K, Yoshino T, Kaneshige T, Kiura K, Kunisada T, Fujiwara K, Tanimoto M, Harada M. Tumor-specific cytotoxic T lymphocyte responses against chondrosarcoma with HLA haplotype loss restricted by the remaining HLA class I allele. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 2001; 286 (4): 786-91.

Ausschlussgrund: Grundlagenforschung

Hofmann GO, Kirschner MH. Clinical experience in allogeneic vascularized bone and joint allografting. *Microsurgery* 2000; 20 (8): 375-83.

Ausschlussgrund: Grundlagenforschung

Hong A, Stevens G, Stally P, Pendlebury S, Ahern V, Ralston A, Estoesta E, Barrett I. Extracorporeal irradiation for malignant bone tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001; 50 (2): 441-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant, Grundlagenforschung

Kilpatrick SE, Abdul-Karim FW, Renner JB, King TS, Klein MJ, Rosenberg AE, Steiner GC, Bullough PG, Schiller AL, Dorfmann HD. Interobserver variability among expert orthopedic pathologists for diagnosis, histologic grade, and determination of the necessity for chemotherapy in osteosarcoma. *Pediatric Pathology & Molecular Medicine* 2000; 19 (5): 337-58.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Kilpatrick SE, Cappellari JO, Bos GD, Gould SH, Ward WG. Is fine-needle aspiration biopsy a practical alternative to open biopsy for the primary diagnosis of sarcoma? Experience with 140 patients. *American Journal of Clinical Pathology* 2001; 115 (1): 59-68.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Koga H, Mukawa J, Miyagi K, Kinjo T, Harakuni T. [A case of chondrosarcoma in the cavernous sinus]. *No Shinkei Geka* 1991; 19 (12): 1167-70.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Liu J, Shikman AR, Lotz MK, Wong CH. Hexosaminidase inhibitors as new drug candidates for the therapy of osteoarthritis. *Chemistry & Biology (London)* 2001; 8 (7): 701-11.

Ausschlussgrund: Grundlagenforschung

Maleux G, Demaerel P, Vanslambrouck K, Aerts P, Brijs S, Tanghe W. Chondrosarcoma of the skull base: CT, MR and pathological features. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 165 (6): 599-601.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Marmor E, Rhines LD, Weinberg JS, Gokaslan ZL. Total en bloc lumbar spondylectomy: Case report. *Journal of Neurosurgery* 2001; 95 (2 Suppl): 264-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

McDermott AL, Dutt SN, Chavda SV, Morgan DW. Maffucci's syndrome: clinical and radiological features of a rare condition. *J Laryngol Otol* 2001; 115 (10): 845-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Mix Kimberlee S, Mengshol JA, Benbow U, Vincenti MP, Sporn MB, Brinckerhoff CE. A synthetic triterpenoid selectively inhibits the induction of matrixmetalloproteinases 1 and 13 by inflammatory cytokines. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44 (5): 1096-104.

Ausschlussgrund: Tierstudien / Grundlagenforschung

Moshari A, Bloom EE, McLean IW, Buckwalter NR. Ectopic chordoma with orbital invasion. *American Journal of Ophthalmology* 2001; 131 (3): 400-1.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Nakamura S, Kusuzaki K, Murata HTakeshita H, Hirata M, Hashiguchi S, Hirasawa Y. Case report of secondary chondrosarcoma showing spontaneous regression after frequent recurrences. *Anticancer Research* 2000; 20 (55C): 3817-22.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

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

Ausschlussgrund: keine neuen über die Primärstudien hinausgehend relevanten Daten

Nielsen GP, Mangham DC, Grimer R, Rosenberg AE. Chordoma periphericum: A case report. *American Journal of Surgical Pathology* 2001; 25 (2): 263-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Niemierko A, Urie M, Goitein M. Optimization of 3D radiation therapy with both physical and biological end points and constraints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (1): 99-108.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

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.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Oruckaptan HH, Berker M, Soylemezoglu F, Ozcan OE. Parafalcine chondrosarcoma: An unusual localization for a classical variant: Case report and review of the literature. *Surgical Neurology* 2001; 55 (3): 174-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Petti PL. Evaluation of a pencil-beam dose calculation technique for charged particle radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (5): 1049-57.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant, Grundlagenforschung

Plathow C, Thilmann C, Delorma -s, Stippich C, Wannenmacher M, Debus J. Treatment planning of paraspinal tumors with CT-myelography. [German]. *Strahlentherapie und Onkologie* 2001; 177 (6): 307-12.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Ramina R. Maffucci's syndrome associated with a cranial base chondrosarcoma: Case report and literature review. *Neurosurgery* 1997; 41 (1): 269-72.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Rodriguez GJR, Garcia FRSantas SV, Salas V. RADIOTERAPIA EN EL CORDOMA CRANEAL. A PROPOSITO DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA Radiotherapy for cranial chordoma. A case report and review of the literature. *Oncologia* 1998; 21 (5): 63-7.

Ausschlussgrund: Einzelmeinung ohne eigenes empirisches Material

Schwartz DL, Einck J, Bellon J, Laramore GE. Fast neutron radiotherapy for soft tissue and cartilaginous sarcomas at high risk for local recurrence. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001; 50 (2): 449-56.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Sekhar LN, Ramachandran P, Rak R. Chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Operative Techniques in Neurosurgery* 2002; 5 (2): 78-87.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Separovic R, Glumbic I, Pigac B, Separovic V, Kruslin B. Parachordoma: A case report. *Tumori* 2001; 87 (3): 207-10.

Ausschlussgrund: Einzelmeinung ohne eigenes empirisches Material

Smith A. The Northeast Proton Therapy center at Massachusetts General Hospital. *Journal of Brachytherapy International* 1997; 13 (1): 137-139.

Ausschlussgrund: Hintergrundliteratur

Soderstrom M, Ekfors T, Bohling T, Aho A, Aro HT, Vuorio E . Cysteine proteinases in chondrosarcomas. *Matrix Biology* 2001; 19 (8): 717-25.

Ausschlussgrund: Grundlagenforschung

St Martin M, Levine SC. Chordomas of the skull base: manifestations and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11 (5): 324-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Stapleton SR, Wilkins PR, Archer DJ, Uttley D, Ebersold MJ, Sekhar LN. Chondrosarcoma of the skull base: A series of eight cases. *Neurosurgery* 1993; 32 (3): 348-56.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

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.

Ausschlussgrund: keine neuen über die Primärstudien hinausgehend relevanten Daten

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 Oncologica* 2003; 42 (8): 800-08.

Ausschlussgrund: keine neuen über die Primärstudien hinausgehend relevanten Daten

Suit H. Regaud Lecture, Granada 1994. Tumors of the connective and supporting tissues. *Radiother Oncol* 1995; 34 (2): 93-104.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Tatsuzaki H, Urie MM. Importance of precise positioning for proton beam therapy in the base of skull and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (3): 757-65.

Ausschlussgrund: Sonstiges, Hintergrundliteratur

Taylor RE. Obtaining funding for proton therapy at Orsay, France. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12 (2): 73-4.

Ausschlussgrund: Sonstiges, Hintergrundliteratur

Taylor RE. Proton radiotherapy for paediatric tumours: potential areas for clinical research. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15 (1): S32-6.

Ausschlussgrund: keine neuen relevanten Daten

Uysal KM, Koyuncuoglu M, Akman F, Guneri A, Sarialiogly F, Kargi A, Olgun N, Manisali M. A rare tumor of craniofacial bones in children: A pediatric chondroblastic osteosarcoma case with diagnostic and therapeutic problems. *Pediatric Hematology & Oncology* 2001; 18 (2): 147-52.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Vieweg U, Meyer B, Schramm J. Tumour surgery of the upper cervical spine: A retrospective study of 13 cases. *Acta Neurochirurgica* 2001; 143 (3): 217-25.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Yamamoto H, Watanabe K, Nagata M, Honda I, Watanabe S, Soda H, Tatzaki S. Surgical treatment for pancreatic metastasis from soft-tissue sarcoma: Report of two cases. *American Journal of Clinical Oncology* 2001; 24 (2): 198-200.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Zaia J, Boynton RE, McIntish A, Marshak DR, Olsson H, Heinegard D, Barry FP. Post-translational modifications in cartilage oligomeric matrix protein: Characterization of the N-linked oligosaccharides by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272 (22): 14120-6.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

5.4 Anlage 4: Bewertung der primär eingeschlossenen Studien

1	Quelle	Colli B, Al Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. J Neurosurg 2001; 95 (6): 933-43
2	Studientyp betitelt als	Retrospektive Analyse einer Kohorte
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie mit nicht randomisierter Vergleichsgruppe
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers	IIc: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe
5	Bezugsrahmen	Patientenanalyse in 3 verschiedenen Institutionen, an welchen die Autoren operativ tätig waren.
6	Indikation	Chordome und Chondrosarkome des kraniozervikalen Übergangs
7	Fragestellung / Zielsetzung	Bestimmung des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten, die an 3 verschiedenen Zentren (Univ. of Mississippi, Loyola University, Univ. of Arkansas, USA) zwischen 9-1990 und 5-2000 an einem Chordom des kraniozervikalen Übergangs operiert wurden.
9	Prüfintervention	Chirurgischer Eingriff + adjuvante Behandlung. Maximal mögliche chirurgische Entfernung mit unterschiedlicher adjuvanter Therapie (OP, OP+Pr, OP+Pr/Ph, OP+Ph). 15 Patienten mit Chordomen wurden zuvor einer chirurgischen Behandlung an einer anderen Institution unterzogen. Konventionelle Therapie wurde zuvor bei 1 Patienten mit Chondrosarkom und 5 Patienten mit Chordomen durchgeführt. Konventionelle Nachbestrahlung 55 Gy (45-55,3), Protonentherapie 72 Gy (60-77,4).
10	Vergleichsintervention	siehe Prüfintervention
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	siehe Prüfintervention
12	Studiendesign	Historischer Vergleich innerhalb einer Kohorte
13	Zahl der Zentren	3
14	Randomisierung	Keine
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	-
16	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
17	Beobachtungsdauer	38 Monate, 1 – 150 Monate
18	Primäre Zielkriterien	Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben
19	Sekundäre Zielkriterien	Prognostische Faktoren

20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	63 konsekutive Patienten mit Chordomen (n=53, davon 41 typische und 12 chondroide) und Chondrosarkomen (n=10) des kraniozervikalen Übergangs. Alter: 40,7 Jahre (8-73) Verhältnis Männer:Frauen = 1:1,21 für Chordome und 1:1,5 für Chondrosarkome.
21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	Chordome: OP n=18, OP+Pr n=12, OP+Pr/Ph n=13, OP+Ph n=10; Chondrosarkome: OP n=9, OP+Pr n=1
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	nicht randomisierte Zuordnung
23	Ergebnisse	Komplette Resektionen n=31 (49,2%), subtotale Resektionen n=18 (28,6%), partielle Resektionen n=14 (22,2%). Lokale Kontrolle: keine Angaben Rezidivfreies Überleben bei Patienten mit Chordomen für verschiedene Arten der adjuvanten Therapie nach 4 Jahren (Kaplan-Meier): Protonentherapie (n=25): 90,9 %, konventionelle Radiotherapie (n=8): 19,4 %, keine adjuvante Therapie (n=17): 38,5 % und neo-adjuvante Radiotherapie (n=3) 0 %; OP+Pr vs OP+Ph p<0,05. Gesamtüberleben (Kaplan-Meier): 5-J Chordome 85,9 %, Chondroide Chordome 87,8 %, Chondrosarkome: 100 %.
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Perioperative Mortalität 1/53, akute postoperative Toxizität bei 60,3%
25	Fazit der Autoren	Bestätigung prognostischer Faktoren, wie Histologie, vorangegangene Therapie, Ausmaß der Resektion, Protonentherapie als prognoserelevante Therapie. Karyotyp ist möglicherweise auch prognoserelevant.
26	Abschließende Bewertung	Unterschiede in der adjuvanten Behandlung werden dokumentiert. Es zeigt sich der Vorteil einer Protonenbehandlung als adjuvantes Verfahren.

Zusammenfassung weiterer relevanter Studien (EBM-Level III)

Quelle	Prüfintervention	Patienten	Ergebnisse
Crockard HA, Cheeseman A et al. A multidisciplinary team approach to skull base chondro- sarcomas. J Neurosurg 2001; 95 (2) : 184-9	Chirurgischer Eingriff, Resektion des Chondrosarkoms. 7 Patienten wurden vorher einem chirurgischen Eingriff unterzogen. 2 Patienten mit mesenchymalen Sarkomen wurden anschließend mittels konventioneller Strahlen- therapie und Radiochirurgie behandelt. Durchschnittliches Tumor- volumen betrug: 40-50 ccm	17 (12 Männer, 5 Frauen, Alter: 36 J (14-65))	Lokale Kontrolle: Keine Angaben; Rezidivfreies Überleben: Keine Angaben; Gesamtüberleben (Kaplan-Meier): 5-J-Ü 93 %, 10-J-Ü 84 %. Aus der Auswertung wurden 2 Patienten mit mesenchymalen Sarkomen entfernt.
Hug EB, Loredó LN et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skullbase. J Neurosurg 1999; 91 (3): 432-9	Chirurgischer Eingriff + Protonennachbehandlung. 155-200 MeV-Protonen. Gesamtdosis: 70,7 CGE (64,8-79,2 CGE), 5x/Woche, Einzeldosis 1,8 CGE (53 Pat.). Kombination Protonen / Photonen bei 6 Patienten. Alle Patienten wurden einer 3-D- Planung unterzogen.	58 (Chordom: 33, Chondrosarkom: 25). M:F=1:1,2; Alter: 46,6 (10-85). Tumorzvolumen: >25 ml 62%, <25 ml 38%. Anzahl der Patienten mit makroskopischem Tumor: 91%. 44 Pat.(76%) behandelt wegen primärer Tumoren, 14 Patienten (24%) wegen Rezidive.	<u>Chordome:</u> Lokale Kontrolle (Kaplan- Meier): 3J 67%, 5J 59 %; Progressionsfreies Überleben: Keine Angaben; Gesamtüberleben (Kaplan- Meier) 5J 79 % <u>Chondrosarkome:</u> Lokale Kontrolle (Kaplan-Meier): 3J 94%, 5J 75 %; Progressionsfreies Überleben: Keine Angaben; Gesamtüberleben (Kaplan- Meier) 5J 100 %. Prognostische Faktoren: Tumor- volumen, Lokalisation
Munzenrider JE, Liesch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol 1999; 175 (Suppl 2): 57-63	Chirurgischer Eingriff + Protonen/Photonen (4:1). Kombination Photon (1,8 Gy/Tag) und Protonen (1,92 CGE/Tag). Gesamtdosis: 66-83 CGE. Vorangegangen war eine Biopsie/OP.	Chordome Schädelbasis: 290, Chondrosarkom Schädelbasis: 229, Chordom HWS: 85, Chondrosarkom HWS: 17. Die in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten werden bereits in den Analysen von Austin-Seymour und Santoni und O'Connell eingeschlossen.	<u>Chordome</u> Schädelbasis: Lokale Kontrolle: Keine Angaben; Progressionsfreies Überleben (Kaplan-Meier): 5-J-Ü 73 %, 10-J-Ü 54 % Gesamtüberleben (Kaplan-Meier): 5-J-Ü 80 %; 10-J-Ü 54 %; <u>Chondrosarkom</u> Schädelbasis: Lokale Kontrolle: Keine Angaben; 5-J-Ü 91 %, 10-J-Ü 88 %. <u>Chordome</u> HWS: Lokale Kontrolle: Keine Angaben; Progressionsfreies Überleben (Kaplan-Meier): 5-J-Ü 69%, 10-J-Ü 48 %; Gesamtüberleben: 5-J-Ü 80 %, 10-J-Ü 33 %; <u>Chondrosarkome</u> HWS: Lokale Kontrolle: Keine Angaben; Progressionsfreies Überleben (Kaplan-Meier): 5-J-Ü 54 %, 10-J-Ü 54 %; Gesamtüberleben: 5-J-Ü 48 %, 10-J-Ü 48 % .

Quelle	Prüfintervention	Patienten	Ergebnisse
Noel G , Habrand JL et al. 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	Operativer Eingriff + Protonen/Photonen-Behandlung. 201 MeV-Protonen (fixed horizontal beam) / Photonen 6-20 MV (Gesamtdosis: Verhältnis 1:2). Bestrahlung im Sitzen. Protonen: Einzeldosis 1,8 2 CGE, Gesamtdosis 22 CGE (20-38). Photonen: Einzeldosis: 1,8-2 Gy, Gesamtdosis 45 Gy (29-47). Bestrahlung 5 x/Woche.	45 (Chordom: 34, Chondrosarkom: 11). Davon waren 2 myxoide Chondrosarkome und 4 chondroide Chordome. Tumolvolumen: 30 ml (3-124). Alter: 53 (14-85). 28 waren behandelt wg. Primärtumor (62%), 17 Patienten wg. Rezidiv (38%).	Komplette Resektion erfolgte bei 4 Pat. (9%), Teilresektion bei 38 (84%) und Biopsie bei 3 (7%) Pat. <u>Chordom</u> : Lokale Kontrolle (Kaplan-Meier): 2-J 92,8 %, 3-J 83,1 %; Progressionsfreies Überleben: Keine Angaben; Gesamtüberleben (Kaplan-Meier): 3-J-Ü 91,2 %, 4-J-Ü 91,2 %. <u>Chondrosarkom</u> : Lokale Kontrolle (Kaplan-Meier): 2-J 90 %, 3-J 90 %; Progressionsfreies Überleben: Keine Angaben; Gesamtüberleben (Kaplan-Meier): 3-J-Ü 90 %, 4-J-Ü 60 % Prognostische Faktoren: Alter > 55 J.
Watkins L , Khudados ES et al. Skull base chordomas: a review of 38 patients, 1958-88. Br J Neurosurg 1993; 7 (3) : 241-8	Operativer Eingriff + konventionelle Bestrahlung. Histologische Diagnosesicherung nach Operation. Alle Patienten erhielten eine postoperative Bestrahlung mit 50-60 Gy.	38	Lokale Kontrolle: Keine genauen Angaben. Lokales Rezidiv wurde diagnostiziert bei 23 Pat. Bei 11 Patienten erfolgte erneute OP. Restliche Patienten wurden re-bestrahlt. Progressionsfreies Überleben: Keine Angaben; Gesamtüberleben (Kaplan-Meier): 3-J-Ü: 67% 5-J-Ü 63 %, 10-J-Ü 59 %.
Zorlu F , Gurkaynak M et al. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. Neurological Sciences 2000; 21 (4): 203-7	Operativer Eingriff + konventionelle Nachbestrahlung. Teilresektion/Biopsie sowie fraktionierte perkutane Radiotherapie (Median 60 Gy, 50-64 Gy, Cobalt-60 oder 6 MV Linac). Biopsie 7/18 und subtotale Resektion 11/18.	18 (14 Patienten hatten Tumordurchmesser >5 cm)	Lokale Kontrolle: Keine genauen Angaben. Zeit bis zu Progression: 40,8 Mon. (38,4-43,2); 5-J-progressionsfreies-Ü (Kaplan-Meier): 23 %; Gesamtüberleben (Kaplan-Meier): 35 %. Prognostische Faktoren waren: Geschlecht, Tumolvolumen, Umfang der Chirurgie.