



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

Abschlussbericht
Beratungsverfahren
gemäß § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)
9. November 2012

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Rechtsgrundlagen.....	1
A-1.1	Gesetzliche Grundlagen	1
A-1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	2
A-2.1	Behandlungsmethode Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom.....	2
A-2.2	Begründung zur Aussetzung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom.....	2
A-2.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Protonentherapie des Ösophaguskarzinoms	4
A-3	Verfahrensablauf.....	6
A-3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	6
A-3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V.....	7
A-3.3	Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V.....	7
A-4	Fazit	8
A-5	Beschlüsse.....	9
A-5.1	Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung.....	9
A-5.2	Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom.....	10
A-6	Anhang	22
A-6.1	Anträge.....	22
A-6.1.1	Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen	22
A-6.1.2	Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankenanstalten e. V.	23
A-6.2	Beschluss vom 16. August 2012 über Änderung des QS-Beschlusses vom 15. Dezember 2011 mit Tragenden Gründen	25
A-6.3	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	39
A-6.3.1	Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung – Nichtbeanstandung des BMG vom 9. Februar 2012.....	39
A-6.3.2	Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	40
A-6.3.2.1	Schreiben des BMG vom 8. Februar 2012.....	40
A-6.3.2.2	Ergänzende Stellungnahme des G-BA vom 17. April 2012.....	42

A-6.3.2.3	Nicht-Beanstandung mit Auflage des BMG vom 30. April 2012	46
A-6.3.2.4	QS-Änderungsbeschluss vom 16. August 2012 – Nicht- Beanstandung des BMG vom 22. Oktober 2012.....	49
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	50
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	50
B-2	Medizinische Grundlagen.....	51
B-2.1	Definition und Epidemiologie	51
B-2.2	Ätiologie, Pathophysiologie, Prognosefaktoren	53
B-2.3	Klinisches Bild und Diagnostik	55
B-2.4	Therapie des Ösophaguskarzinoms	56
B-2.5	Behandlung unter Beratung	57
B-2.6	Anlagen	58
B-2.7	Literatur	61
B-3	Informationsgewinnung.....	62
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	64
B-4.1	Relevante Studien und Informationssynthesen	64
B-4.2	Auswertung der Stellungnahmen	68
B-4.3	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz.....	68
B-4.4	Laufende und geplante Studien	70
B-5	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	71
B-5.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	71
B-5.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und Behandelbarkeit der Erkrankung.....	71
B-5.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	72
B-5.4	Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte der Lebensqualität	75
B-6	Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.....	77
B-7	Anhang	79
B-7.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	79
B-7.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger	79
B-7.1.2	Fragenkatalog zur Stellungnahme.....	80
B-7.1.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	82

B-7.2	Suchstrategie.....	83
B-7.3	Literaturliste.....	87
B-7.3.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde	87
B-7.3.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde	88
B-7.4	Studienbewertungen.....	104
B-7.4.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde	104
B-7.4.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde.....	126
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	152
C-1	Einleitung	152
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext..	152
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	152
D	Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO	153
D-1	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	153
D-2	Würdigung der Stellungnahmen.....	153
D-3	Anhang	154
E	Gesamtbewertung im Versorgungskontext	156

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3D-CRT	Three-dimensional conformal radiotherapy
Abs.	Absatz
AG	Arbeitsgruppe
AP	Anteroposterior
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BDPK	Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CGE	Cobalt Gray Equivalent
CT	Computertomographie
EBRT	External Beam Radio Therapy
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
e.V.	eingetragener Verein
FU	Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
Hrsg.	Herausgeber
IBT	International Brachytherapy
IMPT	Intensity-Modulated Proton Therapy
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
KHMe-RL	Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
LPO	Left Posterior Oblique
MeSH	Medical Subject Heading
MRT	Magnetresonanztomografie
NHS-CRD	National Health System – Centre for Reviews and Dissemination
Nr.	Nummer
N-Staging	Lymphknoten-Staging
o. g.	oben genannt
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planning Target Volume
QS	Qualitätssicherung
RCT	Randomised Clinical Trial
RPO	Right Posterior Oblique
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch

SN	Stellungnahme
sog.	sogenannte
SpiK	Spitzenverbände der Krankenkassen
s. u.	Siehe unter
TNM	Tumor Nodulus Metastasen
T-Staging	Tumor-Staging
u.	und
u. a.	unter anderem
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
UICC	Union internationale contre le cancer
v. a.	vor allem
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
z. B.	zum Beispiel
ZD	Zusammenfassende Dokumentation

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlagen

A-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 zulasten 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 Ösophaguskarzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (s. u. Kapitel A-3).

A-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)) mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Die Verweise in dieser Zusammenfassenden Dokumentation beziehen sich auf die seit 01.04.2009 gültige Fassung. 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.

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.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Behandlungsmethode Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom

Die Protonentherapie stellt eine spezielle Form der Strahlentherapie dar. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften kann mit Protonen im Vergleich zu Photonen die Integraldosis in den Risikoorganen reduziert werden, die das zu therapierende Zielvolumen umgeben. 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 Ösophaguskarzinom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Für die Behandlung des Ösophaguskarzinoms kommen im Wesentlichen folgende Behandlungsmethoden alleine oder in Kombination in Frage:

- Interventionelle und endoskopische Verfahren
- Operation
- Strahlentherapie
- Chemotherapie

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms erfolgt bei gegebener Eignung der betreffenden Patientin bzw. des betreffenden Patienten nur in frühen Stadien allein chirurgisch bzw. endoskopisch; ansonsten stadienabhängig multimodal mit zusätzlicher präoperativer (neoadjuvanter) bzw. sich an die Operation anschließender (adjuvanter) Chemo- oder Strahlentherapie. Bei Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom oder einem inoperablen Tumor kann die definitive Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie in kurativer Intention zum Einsatz kommen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen (Stadium IV nach der Einteilung der Internationalen Vereinigung gegen Krebs [UICC]) wird ein palliativer Therapieansatz verfolgt.

A-2.2 Begründung zur Aussetzung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zur Bewertung der Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom die vorhandene Literatur bewertet und unter Einbeziehung der Stellungnahmen eine differenzierte Abwägung unter Berücksichtigung der Aspekte der medizinischen Notwendigkeit vorgenommen.

Das Ösophaguskarzinom geht aufgrund der zumeist späten Diagnosestellung mit einer schlechten Prognose einher. Bei Betrachtung aller Tumorstadien beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 11 und 22%. Der Früherkennung kommt somit eine besondere Rolle zu, da bei lokal begrenzten Stadien noch eine Heilung möglich ist, bzw. zumindest die Mortalität stark gesenkt werden kann. Alle in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms eingesetzten Therapieverfahren führen in Bezug auf die Lebensqualität zu erheblichen Einschränkungen. In Abhängigkeit des Grades der Invasivität bzw. Intensität (gerade bei multimodalen Therapiekonzepten) kann es zu nicht unerheblichen Nebenwirkungen und Komplikationen kommen. Der Einsatz der Strahlentherapie im Allgemeinen wird

begrenzt durch die enge Nachbarschaft von Risikoorganen (v.a. Herz, Lunge, Rückenmark) und die kumulative Toxizität von Strahlen- und Chemotherapie bei kombinierter Anwendung.

Im Rahmen der Nutzenbewertung heranzuziehende Ergebnisse aus Studien lagen nur in Form einer Fallserie (Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung) vor, die in mehreren Publikationen dargestellt wurden. In diesen Ergebnisdarstellungen eines Behandlungszentrums wurde über die Behandlung von 51 Patienten in den Jahren 1985 bis 2005 berichtet.

Die vorliegenden Ergebnisse dokumentieren, dass die Protonentherapie von Ösophaguskarzinomen machbar und sicher durchführbar zu sein scheint. Aufgrund der Beschränkungen der vorliegenden Studien können diese Ergebnisse jedoch nicht generalisiert werden und reichen für einen Nutznachweis derzeit noch nicht aus. In den ergänzenden Studien zur Bestrahlungsplanung zeigt sich das Potenzial der Protonentherapie, im Vergleich zur Bestrahlung mit Photonen eine bessere Schonung der benachbarten Risikoorgane (v.a. Herz, Lunge und Rückenmark) zu gewährleisten. Somit scheint eine Dosisescalation, wie sie derzeit mit der konventionellen Strahlentherapie aufgrund der Toxizität nicht möglich ist, die Möglichkeit einer therapeutischen Verbesserung zu bieten. Es ist zu bedenken, dass das Lokalrezidiv nach einer definitiven Strahlenchemotherapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms ein Hauptrisikofaktor für den Patienten darstellt. Nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation ist die therapiebedingte Morbidität erheblich. Daher ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit komplexen Gesamtkonstellationen aus gesundheitlicher Konstitution und Tumorsituation die medizinische Rationale für eine strahlentherapeutische Dosisescalation am Tumor oder eine Senkung der Dosisvolumenbelastung an den umgebenden Risikoorganen, die durch die Protonentherapie möglich scheint.

Die Protonentherapie als strahlentherapeutische Modalität ist prinzipiell sowohl ambulant als auch stationär erbringbar. Ob die Protonentherapie im Rahmen einer Krankenhausbehandlung zur Anwendung kommt ist davon abhängig, ob diese im Kontext weiterer therapeutischer Maßnahmen durchgeführt wird, etwa als Teil einer kombinierten Radiochemotherapie. Auch können ein eingeschränkter Allgemeinzustand der betreffenden Patientin bzw. des betreffenden Patienten und das Vorliegen relevanter Komorbiditäten die Notwendigkeit einer stationären Leistungserbringung begründen.

In Bezug auf die Bewertung der Wirtschaftlichkeit lagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss keine entsprechenden Evaluationen vor. In der Gesamtschau musste daher auf eine dezidierte Bewertung der Wirtschaftlichkeit verzichtet werden und die Bewertung vornehmlich auf Basis der vorgenommenen differenzierten Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit nebst der Betrachtung sektorspezifischer Aspekte erfolgen.

Zusammenfassend stellt die Protonentherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom derzeit kein Verfahren dar, für das heute ausreichend belastbare Hinweise für einen Nutzen vorliegen. Das Potenzial der Protonentherapie (auch in Kombinationen mit Chemotherapie) bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms sollte anhand von Studien weiter systematisch insbesondere auch unter Bewertung der Lebensqualität untersucht werden. Gegenwärtig werden Studien zur Protonentherapie durchgeführt bzw. geplant.

A-2.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Protonentherapie des Ösophaguskarzinoms

Mit der Aussetzung der Beschlussfassung ist gemäß 2. Kapitel § 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 Ösophaguskarzinom anwenden,
- nur Krankenhäuser die Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom 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 Ösophaguskarzinoms pro Patientin oder Patienten berücksichtigt und dokumentiert werden.

Zu den einzelnen Regelungen im „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des Ösophaguskarzinoms“ lässt sich Folgendes feststellen:

Zu § 1

Absatz 1 sieht eine Aussetzung der Beschlussfassung bis zum 31. Dezember 2018 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 der Studienbeginn erst noch bevorsteht, sachgerecht.

Absatz 3 stellt klar, dass es sich um verbindliche Anforderungen handelt, die von allen Krankenhäusern, die die Methode Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom 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 Ösophaguskarzinoms. 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 2012 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2013, 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 2012 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2013 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 am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. März 2012, in Kraft und verliert nach dem 31. Dezember 2018 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.

zu Anlage II:

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

A-3 Verfahrensablauf

A-3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Datum	Gremium	Verfahrensschritte
30.08.2001 30.09.2003/ 20.10.2003		Antrag von der Arbeitsgemeinschaft der SpiK Antrag vom BDPK zu „Voxel-to-Voxel Modulated Scanning“ ergänzende Unterlagen vom BDPK zum Antrag vom 30.09.2003
30.04.2002	Ausschuss Krankenhaus	Antragsannahme, Beschluss zur Veröffentlichung der Ankündigung der Bewertung u. Beschluss des Fragenkatalogs
04.06.2002		Veröffentlichung der Ankündigung der Bewertung im BAnz Nr. 99, Seite 11933 / Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
31.07.2002		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
ab 2003	Ausschuss Krankenhaus / G-BA (ab 01.01.2004)	Beratungen u. Beschlüsse zu mehreren Indikationen
29.01.2010	AG Protonentherapie	Beginn der Beratungen zur Indikation Ösophaguskarzinom
01.06.2011	AG Protonentherapie	Fertigstellung der sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen u. Notwendigkeit inkl. Auswertung der Stellungnahmen
01.06.2011	AG Protonentherapie	Fertigstellung der sektorspezifischen Bewertung von Notwendigkeit u. Wirtschaftlichkeit sowie der Gesamtbewertung
23.08.2011	AG Protonentherapie	Fertigstellung der Beschlussentwürfe zur Änderung der KHMe-RL u. zu QS-Maßnahmen sowie Fertigstellung des Entwurfs der tragenden Gründe sowie Erstellung der ZD
06.10.2011	UA MB	Zustimmung zur ZD, zu den Beschlussentwürfen u. zum Entwurf der tragenden Gründe sowie Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 5 SGB V
06.10.2011		Einleitung des SN-Verfahrens nach § 91 Abs. 5 SGB V (BÄK) u. der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (BÄK, DPR, PKV)
18.10.2011		Stellungnahme der PKV (bzgl. QS)
04.11.2011		Fristende des SN-Verfahrens
04.11.2011		Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK)
15.11.2011	AG Protonentherapie	Würdigung der Stellungnahmen sowie Fertigstellung der Beschlussentwürfe u. der tragenden Gründe
01.12.2011	UA MB	Abschließende Beratung der Stellungnahmen, Beschlussentwürfe, tragenden Gründe und ZD
15.12.2011	Plenum	Beschlüsse: Änderung der KHMe-RL + QS-Maßnahmen
08.02.2012		Schreiben des BMG zum QS-Beschluss vom 15.12.2011
09.02.2012		Nicht-Beanstandung des Beschlusses zur KHMe-RL vom 15.12.2011
17.04.2012		Ergänzende Stellungnahme des G-BA zum QS-Beschluss vom 15.12.2011
30.04.2012		Nicht-Beanstandung mit Auflage des BMG zum QS-Beschluss vom 15.12.2011
26.07.2012	UA MB	Beschlussentwurf zur Änderung des QS-Beschlusses vom 15.12.2011
16.08.2012	Plenum	Beschluss zur Änderung des QS-Beschlusses vom 15.12.2011

22.10.2012		Nicht-Beanstandung des BMG zum Beschluss vom 16.08.2012
08.11.2012		Veröffentlichung des Beschlusses zur KHMe-RL vom 15.12.2011 und der konsolidierten Fassung des QS-Beschlusses (Beschlüsse vom 15.12.2011 und 16.08.2012) im Bundesanzeiger
09.11.2012		In-Kraft-Treten der Änderung der KHMe-RL und des QS-Beschlusses

A-3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

A) Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 06.10.2011 die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 06.10.2011) sowie der Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung mit den zugehörigen Tragenden Gründen übermittelt. Die Bundesärztekammer (BÄK) hat mit Schreiben vom 04.11.2011 eine Stellungnahme abgegeben.

Die BÄK nimmt in ihrer Stellungnahme wie folgt Stellung: „Die Bundesärztekammer unterstützt den vorgelegten Beschlussentwurf und hat keine Änderungshinweise“.

B) Beschluss zu Qualitätssicherungsmaßnahmen

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 06.10.2011 der Beschlussentwurf über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des Ösophaguskarzinoms (Stand 23.08.2011) übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 04.11.2011 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weitere Beratung einbezogen. Die Würdigung der Stellungnahme ist in dem separaten Dokument der Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens zu dem QS-Beschlussentwurf wiedergegeben.

A-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 Ösophaguskarzinoms (Stand 23.08.2011) am 06.10.2011 mit der Möglichkeit der Stellungnahme und der Teilnahme an der entsprechenden Unterausschusssitzung (Sitzung am 01.12.2011) übermittelt.

Die Stellungnahmen wurden in die weitere Beratung einbezogen. Die Würdigung der Stellungnahmen ist in dem separaten Dokument der Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens zu dem QS-Beschlussentwurf wiedergegeben.

A-4 Fazit

Die Beschlussfassung zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom im Rahmen einer Krankenhausbehandlung wird gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2018 ausgesetzt.

Mit der Aussetzung der Beschlussfassung zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom werden gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der VerfO Anforderungen an die Qualität und Dokumentation festgelegt.

A-5 Beschlüsse

A-5.1 Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

Der Beschluss vom 15. Dezember 2011 wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 08.11.2012 B3 vom 8. November 2012.

BAnz AT 08.11.2012 B2



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

Vom 15. Dezember 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2011 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 20. Oktober 2011 (BAnz. 2012, S. 535), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird nach Nummer 2.3 folgende Nummer 2.4 angefügt:

„2.4 Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom
Beschluss gültig bis 31. Dezember 2018“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. März 2012, in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

A-5.2 Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

Der Beschluss vom 15. Dezember 2011 mit Änderungen des Beschlusses vom 16. August 2012 wurde als konsolidierte Fassung veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 08.11.2012 B3 vom 8. November 2012.

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

Vom 15. Dezember 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seinen Sitzungen am 15. Dezember 2011 und am 16. August 2012 im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und der Aussetzung der Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 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 Ösophaguskarzinom

Vom 15. Dezember 2011 und vom 16. August 2012

§ 1 Grundlage und Zweck des Beschlusses

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom“ die Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2018 aus.
- (2) Die Aussetzung wird gemäß Kapitel 2 § 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 Ösophaguskarzinom 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 Ösophaguskarzinom darstellt, für die eine Strahlentherapie bei fehlenden Kontraindikationen auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Therapieoption in kurativer Intention ist und bei denen durch eine Reduktion der Dosis-Volumenbelastung an Lunge oder Herz im Vergleich zur Strahlentherapie mit Photonen oder eine Dosissteigerung am Tumor ohne erhöhte Belastung an den umgebenden Organen ein therapeutischer Nutzen erwarten werden kann. ⁴Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der indivi-

duellen 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 Ösophaguskarzinom.

§ 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 Ösophaguskarzinom. ²Die 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 Verlaufsdocumentation 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 Internist¹, Viszeralchirurgin oder Viszeralchirurg², Strahlentherapeutin oder Strahlentherapeut³) übergeben werden, die oder der mit Einwilligung der Patientin oder des Patienten die Ergebnisse der Nachsorge (gemäß Anlage I C2) dem Krankenhaus mitzuteilen hat.

§ 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 2012 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2013, 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. März 2012, in Kraft und tritt mit Ablauf des 31. Dezember 2018 außer Kraft.

¹ Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin, Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie oder Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

² oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

³ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

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 Strahlentherapie⁴,
- 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.

⁴ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

A3. Anforderungen an das Krankenhaus

¹Das Krankenhaus muss mindestens über folgende Hauptabteilungen verfügen:

- Strahlentherapie/Radioonkologie,
- Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie oder mit Schwerpunkt Internistische Onkologie
- Viszeralchirurgie oder Chirurgie mit Schwerpunkt Viszeralchirurgie
- 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, internistische Onkologie, Chirurgie, 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.

³Festlegung einer standardisierten Arbeitsanweisung („SOP“) zur Protonenbestrahlung des Ösophagus, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niederlegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität. ⁴Wesentliche Bestandteile der SOP und die gemessenen Qualitätsergebnisse in anonymisierter und aggregierter Form 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 Ösophaguskarzinom sind hierfür krankenhausern folgende Parameter zu dokumentieren:

- Diagnose und Sachverhalte, die den Einsatz der Protonentherapie begründen,
- Komorbiditäten,
- prätherapeutisches Erkrankungsstadium (TNM),
- 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,
- radiologische bzw. endoskopische 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),
- 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 Ösophaguskarzinom durch die Einrichtung und sechs Jahre nach Inkrafttreten dieser Maßnahmen zur Qualitätssicherung in anonymisierter und aggregierter Form publizieren.

Anlage II

**Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien
zum „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie
bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom“**

Selbsteinstufung:

Die medizinische Einrichtung _____

in _____

erfüllt die Voraussetzungen für die Erbringung der „Protonentherapie beim Öso-
phaguskarzinom“.

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:

- Abgeschlossene Weiterbildung zur Fachärztin oder zum Facharzt für Strahlentherapie⁵ Ja Nein
- Nachweis der Fachkunde Teletherapie nach Strahlenschutzverordnung Ja Nein
- 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 tiefliegenden Tumoren Ja Nein

⁵ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

A3 Anforderungen an das Krankenhaus

Das Krankenhaus verfügt über folgende Hauptabteilungen:

- Strahlentherapie/Radioonkologie Ja Nein
- Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie oder mit Schwerpunkt Internistische Onkologie Ja Nein
- Viszeralchirurgie oder Chirurgie mit Schwerpunkt Viszeralchirurgie 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 des Ösophagus, 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 2018) 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

**Protokollnotiz
zur Bekanntmachung des Beschlusses
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen
und Patienten mit Ösophaguskarzinom**

Vom 15. Dezember 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die Beratung zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom zum 1. Januar 2018 erneut aufzugreifen.“

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

Berlin, den 15. Dezember 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

A-6 Anhang

A-6.1 Anträge

A-6.1.1 Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen

Geschäftsstelle Düsseldorf		
Eingang: - 6 SEP. 2001		
HG		
Bereich I	Bereich II	Bereich III
Stabsstellen		
02	03	05
Dezernate		

AEV • 53719 Siegburg

An die
Geschäftsführung des „Ausschusses Krankenhaus“
der Deutschen Krankenhausgesellschaft
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@vdak-aev.de
21/Br/mar

30. August 2001

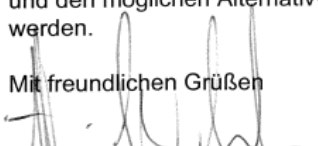
Antrag zur Beratung der Protonentherapie im „Ausschuss Krankenhaus“

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

A-6.1.2 Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankenanstalten e. V.

Bundesverband
Deutscher Privatkrankenanstalten 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	BuA/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 Privatkrankenanstalten 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: (0 30) 24 00 89 90
Telefax: (0 30) 24 00 89 930

Büro Bonn:
Bonn-Center
Bundeskanzlerplatz 2-10
53113 Bonn
Telefon: (02 28) 21 10 01
Telefax: (02 28) 21 22 11

E-mail:
info@BDPK.de

Bankverbindung:
Deutsche Bank AG
Filiale Berlin
Konto Nr. 2 368 181
BLZ 100 700 00

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

A-6.2 Beschluss vom 16. August 2012 über Änderung des QS-Beschlusses vom 15. Dezember 2011 mit Tragenden Gründen

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses vom 15. Dezember 2011 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

Vom 16. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. August 2012 beschlossen, seinen Beschluss vom 15. Dezember 2011 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom wie folgt zu ändern:

- I. In § 4 Absatz 3 werden nach den Wörtern „die oder der“ die Wörter „mit Einwilligung der Patientin oder des Patienten“ eingefügt.
- II. In Anlage I Abschnitt A3 wird Satz 4 wie folgt neu gefasst: „Wesentliche Bestandteile der SOP und die gemessenen Qualitätsergebnisse in anonymisierter und aggregierter Form sollen vom Krankenhaus alle 2 Jahre veröffentlicht werden.“
- III. In Anlage I Abschnitt C2 werden in Satz 4 nach den Wörtern „Maßnahmen zur Qualitätssicherung“ die Wörter „in anonymisierter und aggregierter Form“ eingefügt.

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

Berlin, den 16. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses vom 15. Dezember 2011 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

Vom 16. August 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Ausgangslage	2
2.2 Änderung des Beschlusses zu den QS-Maßnahmen vom 15.12.2011	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Fazit	3
5. Anlagen	4
5.1 Anlage 1: Schreiben des BMG vom 8. Februar 2012 (Anfrage bzgl. zusätzlicher Informationen)	4
5.2 Anlage 2: Antwortschreiben des G-BA vom 17. April 2012	6
5.3 Anlage 3: Nicht-Beanstandung des BMG vom 30. April 2012	10

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 15. Dezember 2011 die Beratungen zum Bewertungsverfahren nach § 137c SGB V zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA i.V.m. § 137 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 SGB V bis zum 31. Dezember 2018 ausgesetzt. Dieser Beschluss wurde mit Schreiben des BMG vom 9. Februar 2011 im Rahmen der Überprüfung gemäß § 94 SGB V nicht beanstandet.

Der Aussetzungsbeschluss wurde gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 2. Spiegelstrich VerfO mit einem Beschluss über Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden, indem ebenfalls am 15. Dezember 2011 der „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom“ gefasst wurde.

Der genannte Beschluss zu QS-Maßnahmen wurde mit Schreiben des BMG vom 30. April 2012 nicht beanstandet, wobei die Nicht-Beanstandung mit einer Auflage und zwei Hinweisen verbunden wurde.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Ausgangslage

Nach Vorlage des Beschlusses zu den QS-Maßnahmen beim BMG hat dieses mit Schreiben vom 8. Februar 2012 gemäß § 94 Satz 3 SGB V beim G-BA zusätzliche Informationen angefragt (s. Anlage 1). Der Unterausschuss Methodenbewertung hat daraufhin mit Schreiben vom 17. April 2012 geantwortet (s. Anlage 2).

Das BMG hat mit Schreiben vom 30. April 2012 den Beschluss zu den QS-Maßnahmen nicht beanstandet, dies jedoch verbunden mit einer Auflage und zwei Hinweisen (s. Anlage 3).

2.2 Änderung des Beschlusses zu den QS-Maßnahmen vom 15.12.2011

Ad I:

Nr. I des Änderungsbeschlusses dient der Umsetzung der Auflage des BMG bzgl. der Einwilligung der Versicherten (vgl. Anlage 3 Buchstabe a).

Durch die Änderung lautet § 4 Abs. 3 des QS-Beschlusses nunmehr wie folgt:

„Die ambulanten Nachsorgemaßnahmen können ab der zweiten Nachuntersuchung an eine geeignete Fachärztin oder einen geeigneten Facharzt (Internist¹, Viszeralchirurgin oder Viszeralchirurg², Strahlentherapeutin oder Strahlentherapeut³) übergeben werden, die oder der mit Einwilligung der Patientin oder des Patienten die Ergebnisse der Nachsorge (gemäß Anlage I C2) dem Krankenhaus mitzuteilen hat.“

D.h. zur Übermittlung der Ergebnisse von der nachsorgenden Stelle an das Krankenhaus bedarf es der Einwilligung der Patientin oder des Patienten.

Ad II und III:

Nr. II und III des Änderungsbeschlusses dienen der Umsetzung des Hinweises des BMG zur vorgesehen Veröffentlichung (vgl. Anlage 3 Buchstabe b).

Die in Nr. II festgelegte Fassung von Anlage I Abschnitt A3 Satz 4 entspricht folgenden Änderungen der früheren Fassung von Satz 4:

„Die gemessenen Qualitätsergebnisse und Wesentliche Bestandteile der SOP und die gemessenen Qualitätsergebnisse in anonymisierter und aggregierter Form sollen vom Krankenhaus alle 2 Jahre veröffentlicht werden.“

Durch die Änderung aufgrund Nr. III lautet Anlage I Abschnitt C2 Satz 4 nunmehr wie folgt:

„Das Krankenhaus muss die Ergebnisse der Datenbankauswertung zwei Jahre nach Beginn der Protonenbestrahlung bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom durch die Einrichtung und sechs Jahre nach Inkrafttreten dieser Maßnahmen zur Qualitätssicherung in anonymisierter und aggregierter Form publizieren.“

3. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Verfahrensschritte
15.12.2011	Plenum	Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom
15.12.2011	G-BA	Übermittlung des Beschlusses an das BMG (hier Posteingang am 21.12.2012)
30.04.2012	BMG	Nicht-Beanstandung mit einer Auflage und 2 Hinweisen
15.06.2012	AG Protonentherapie	Abschluss der Beratung zum Änderungsbedarf und Abstimmung des Änderungsbeschlusses und der Tragenden Gründe
26.07.2012	UA MB	Abschließende Beratung zum Änderungsbeschluss und den Tragenden Gründen
16.08.2012	Plenum	Beschlussfassung
	BMG	Nicht-Beanstandung des Änderungsbeschlusses
	BAnz	Veröffentlichung des konsolidierten Beschlusses vom 15.12.2011 und 16.08.2012
		In-Kraft-Treten

Grau hinterlegt = Projektion zukünftiger Schritte

4. Fazit

Der vorgelegte Beschlussentwurf zur Änderung des Beschlusses vom 15. Dezember 2011 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom setzt den mit der Nicht-Beanstandung vom BMG angezeigten Änderungsbedarf um.

5. Anlagen

5.1 Anlage 1: Schreiben des BMG vom 8. Februar 2012 (Anfrage bzgl. zusätzlicher Informationen)



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit - 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per Fax: 030 – 275838105

Dr. Michael Dalhoff

Ministerialdirigent

Leiter der Unterabteilung 21

Gesundheitsversorgung

Krankenhäuser

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn

POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-2100 / 4401

FAX +49 (0)228 99 441-4921 / 4047

E-MAIL michael.dalhoff@bmg.bund.de

213-21432-57

Bonn, 8. Februar 2012

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15.12.2011
hier: Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und
Patienten mit Ösophaguskarzinom**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit Schreiben vom 15.12.2011, eingegangen im Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
am 21.12.2011, übersandten Sie u.a. den o.g. Beschluss über Maßnahmen zur
Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit
Ösophaguskarzinom nebst tragenden Gründen und Dokumentation des
Stellungnahmeverfahrens.

Im Rahmen der aufsichtsrechtlichen Prüfung dieses Beschlusses, der gemäß § 137 Abs. 1
Satz 1 SGB V Richtlinienqualität hat, hat das BMG zu folgenden Punkten noch
Erläuterungsbedarf:

1. Auf welcher Rechtsgrundlage sollen mit den in den Richtlinien geregelten
Dokumentationspflichten (§ 3 Abs. 3, Anlage I Abschnitt B, C2, § 4 Abs. 3) konstitutiv
Datenerhebungs- und -verarbeitungspflichten begründet werden?
2. Handelt es sich bei den vom Krankenhaus oder von dem die Nachsorge übernehmenden
Facharzt zu erhebenden bzw. zu übermittelnden Daten um personenbezogene Daten?

3. Werden für die in Abschnitt A3 und C2 vorgesehenen Veröffentlichungen ausschließlich anonymisierte Daten verwendet?

4. Auf welcher Rechtsgrundlage soll der Medizinische Dienst der Krankenversicherung tätig werden? Wer soll Auftraggeber sein? Soll die Überprüfung der Richtigkeit der Angaben der Krankenhäuser im Rahmen der Abrechnungsprüfungen bei Krankenhäusern erfolgen?

Ich weise darauf hin, dass nach § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V der Lauf der Beanstandungsfrist bis zum Eingang Ihrer Auskünfte unterbrochen ist.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Michael Dalhoff

5.2 Anlage 2: Antwortschreiben des G-BA vom 17. April 2012



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unparteiisches Mitglied

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Brigitte Maier
Abteilung Methodenbewertung &
veranlasste Leistungen

Telefon:
030 275638446

Telefax:
030 275638405

E-Mail:
brigitte.maier@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
DrD/bm

Datum:
17. April 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10606 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit
Herrn Ministerialdirigent
Dr. Michael Dalhoff
Leiter der Unterabteilung 21
Gesundheitsversorgung
Krankenhauswesen
53107 Bonn

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15.12.2011 bzgl. Maßnahmen
zur Qualitätssicherung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom**

hier: Ihr Schreiben vom 8. Februar 2012

Sehr geehrter Herr Dr. Dalhoff,

mit Schreiben vom 8. Februar 2012 haben Sie zu o.g. Beschluss, der gemäß § 137 Abs. 1 SGB V Richtlinienqualität hat, mitgeteilt, dass das BMG zu verschiedenen Punkten noch Erläuterungsbedarf hat. Diesem Anliegen komme ich mit diesem Schreiben gerne nach.

1. *Auf welcher Rechtsgrundlage sollen mit den in den Richtlinien geregelten Dokumentationspflichten (§ 3 Abs. 3, Anlage I Abschnitt B, C 2, § 4 Abs. 3) konstitutiv Datenerhebungs- und -verarbeitungspflichten begründet werden?*

Die Rechtsgrundlage für die gegenständlichen Dokumentationspflichten und die damit verbundenen Datenerhebungspflichten sowie die vorgegebene Datenauswertung (Anlage I C 2) ergibt sich aus § 137 Abs. 1 Nr. 2 SGB V. Diese Qualitätssicherungsvorgaben können gem. 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses auch im Rahmen einer Aussetzung der Methodenbewertung beschlossen werden. Die Beschlussfassung zur Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom wurde in einem Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V („Methodenbewertung“) ausgesetzt, da noch keine ausreichend belastbaren Hinweise für einen Nutzen vorliegen.

Die angegebenen Datenerhebungs- und Verarbeitungspflichten stellen ein milderes Mittel gegenüber den gleichfalls vom Ermächtigungsrahmen umfassten Vorgaben zur Qualität der zu erzielenden Ergebnisse dar. Dieses wurde zur Erkennung eines etwaigen weiterreichenden Regelungsbedarfs als hinreichend geeignet angesehen. Der

Beschluss zu Qualitätssicherungsmaßnahmen der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom dient zunächst dem Ziel, mittels Vorgaben zur Struktur- und Prozessqualität die Voraussetzungen einer sachgerechten Anwendung der Methode während des Aussetzungszeitraumes sicherzustellen. Die in Ihrer Frage Nr. 2 adressierten Daten dienen dazu, zusätzliche bewertungsrelevante Erkenntnisse über die tatsächlichen Ergebnisse der gegenständlichen Methode in der Versorgung zu erlangen. Gegenstand des hiesigen Qualitätssicherungsbeschlusses ist insoweit nicht die Qualitätssicherung einzelner Einrichtungen im Vergleich zu anderen Einrichtungen. Deshalb verbleiben die unter Nr. 2. adressierten personenbezogenen Daten in der betreffenden Einrichtung. Es findet keine Datenübermittlung „nach außen“ (z. B. an eine zentrale Auswertungsstelle) und damit auch keine Datenerfassung außerhalb der betreffenden Einrichtung statt. Dies gilt auch für die Publikationspflicht in Anlage I Abschnitt C 2 Satz 4. Da die Art und Weise der Publikation nicht vorgegeben ist, kann dieser auch unter der Voraussetzung der Möglichkeit zum Nachweis der vollständigen Erfüllung der jeweiligen Verpflichtungen des einzelnen Krankenhauses durch eine gemeinsame Publikation einer Vielzahl von Krankenhäusern und damit ohne konkrete Zuordenbarkeit zu einem einzelnen Krankenhaus erfolgen.

2. *Handelt es sich bei den vom Krankenhaus oder von dem die Nachsorge übernehmenden Facharzt zu erhebenden bzw. zu übermittelnden Daten um personenbezogene Daten?*

Bei den vom Krankenhaus (d. h. in der Regel vom behandelnden Arzt des Krankenhauses) oder von dem die Nachsorge übernehmenden Facharzt zu erhebenden bzw. zu übermittelnden Daten handelt es sich um personenbezogene Daten.

Die Regelungen in dem Beschluss des G-BA vom 15. Dezember 2011 zu QS-Maßnahmen in § 4 Abs. 3 und Anlage I C 1 greifen im Wesentlichen bestehende Regelungen der Strahlenschutzverordnung auf und spezifizieren lediglich eine Vorgabe der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin unter fachlich-medizinischen indikationsbezogenen Gesichtspunkten. Dies entspricht den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission vom 25.10.2011 zur „Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges“ (Kap. 3.2). Insoweit bedarf es keiner gesonderten spezialgesetzlichen Ermächtigung.

Die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin [Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV), die am 30. November 2011 im Gemeinsamen Ministerialblatt (S. 867) veröffentlicht wurde] umfasst nämlich unter Kap. 7.3.3 („Qualitätssicherung durch Überprüfung des Behandlungserfolges“) folgende Ausführungen:

„Die Qualitätssicherung der strahlentherapeutischen Behandlungen erfordert, dass die Daten aller Patienten auf ihr Behandlungsergebnis hin durch den behandelnden Arzt überprüft werden. Hierdurch werden Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für den

einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht. Daher muss der für die Durchführung der Behandlung verantwortliche Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz die Wirkungen und die Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung durch geeignete, in angemessenen Zeitabständen erfolgende, Kontrolluntersuchungen erfassen und dokumentieren. Der Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz kann Teile der Kontrolluntersuchungen an einen fachlich geeigneten Arzt übergeben, der diesem die Ergebnisse dann übermittelt."

3. *Werden für die in Abschnitt A 3 und C 2 vorgesehenen Veröffentlichungen ausschließlich anonymisierte Daten verwendet?*

Die in Abschnitt A 3 und C 2 vorgesehenen Veröffentlichungen sollen ausschließlich anonymisiert in Form von aggregierten Ergebnissen erfolgen. Dabei wird die Datenauswertung zu Ermittlung der anonymisierten aggregierten Ergebnisse durch die betreffende Einrichtung selbst durchgeführt.

4. *Auf welcher Rechtsgrundlage soll der Medizinische Dienst der Krankenversicherung tätig werden? (siehe a.) Wer soll Auftraggeber sein? (siehe b) Soll die Überprüfung der Richtigkeit der Angaben der Krankenhäuser im Rahmen der Abrechnungsprüfungen bei Krankenhäusern erfolgen? (siehe c.)*

a. Rechtsgrundlage

Rechtsgrundlage für die Tätigkeit des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) im Rahmen der Regelung des § 5 Abs. 2 der gegenständlichen Vorgaben zur Qualitätssicherung ist § 275 Abs. 1 Nr. 1, 1. Alt. SGB V.

Danach sind Krankenkassen u.a. in den gesetzlich bestimmten Fällen berechtigt, „bei Erbringung von Leistungen, insbesondere zur Prüfung von Voraussetzungen, Art und Umfang der Leistungen [...] eine gutachtliche Stellungnahme des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung [...] einzuholen“. Zu den zu überprüfenden Voraussetzungen gehören auch die in der gegenständlichen Qualitätssicherungsregelung enthaltenen Vorgaben zur Strukturqualität. Bei diesen handelt es sich nämlich um eine der gesetzlichen Ermächtigung des § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V entsprechende Festlegung von Mindestanforderungen zur Strukturqualität. Damit liegen die Voraussetzungen der Befugnis der Krankenkassen zur Überprüfung der Einhaltung dieser Voraussetzung der rechtmäßigen Leistungserbringung im Wege der entsprechenden Beauftragung des MDK vor. Die Regelung des § 5 Abs. 2 des gegenständlichen Beschlusses zur Qualitätssicherung ist insoweit ein an die Beteiligten gerichteter Hinweis auf diese Rechtslage.

b. Auftraggeber

Zulässige Auftraggeber für die fraglichen Prüfungen sind die zuständigen Krankenkassen. Dies folgt zum einen unmittelbar aus § 275 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V. Zum Anderen ist dies auch implizit § 5 Abs. 2 Satz 2 zu entnehmen, wonach „die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln“ hat (Herv. d. Verf.).

c. Prüfungsrahmen

Eine explizite Regelung zum Prüfungsrahmen ist in der gegenständlichen Qualitätssicherungsvorgabe nicht enthalten. Der Prüfungsrahmen folgt allerdings aus den Voraussetzungen der Ermächtigungsgrundlage des § 275 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1, 1. Alt. SGB V zur Strukturqualitätsprüfung durch den MDK im Auftrag der Krankenkassen [s. o. (a.)]. Für den Fall, dass vom MDK eine Abrechnungsprüfung nach § 275 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1, 2. Alt. SGB V („sowie bei Auffälligkeiten zur Prüfung der ordnungsgemäßen Abrechnung“) bei einem Krankenhaus durchgeführt wird, spricht allerdings dann, wenn die sonstigen Vorgaben wie etwa die des § 5 Abs. 2 Satz 2 des gegenständlichen Beschlusses erfüllt sind, aus rechtlicher Sicht nichts dagegen, zugleich eine Prüfung nach dem hier gegenständlichen § 5 Abs. 2 Satz 1 durchzuführen. Eine zwingende Verknüpfung gibt es jedoch nicht.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Harald Deisler

Unparteiisches Mitglied und

Vorsitzender des Unterausschusses Methodenbewertung

5.3 Anlage 3: Nicht-Beanstandung des BMG vom 30. April 2012



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit - 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per Fax: 030 - 275838106

Dr. Ulrich Orlowski
Ministerialdirektor

Leiter der Abteilung 2
Gesundheitsversorgung
Krankenversicherung

HAUSANSCHRIFT Rochussstraße 1, 53123 Bonn
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
11055 Berlin

TEL +49 (0)228 99 441-2030 / 1330

FAX +49 (0)228 99 441-4920 / 4847

E-MAIL ulrich.orkowski@bmg.bund.de

211-21432-34

Berlin, 30. April 2012

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15.12.2011
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und
Patienten mit Ösophaguskarzinom
Ihre Schreiben vom 15.12.2011 und 17.04.2012**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte Beschluss vom 15.12.2011 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom wird nicht beanstandet.

Die Nichtbeanstandung wird verbunden mit

- a) der Auflage, dass in die Richtlinie eine Regelung aufzunehmen ist, die für die Übermittlung der Daten nach Anlage I Abschnitt C2 von den die Nachsorge übernehmenden Fachärzten oder Fachärztinnen an das Krankenhaus die Einwilligung der Versicherten vorsieht,
- b) dem Hinweis, dass über die entsprechende Erklärung des G-BA in seinem o.g. Schreiben vom 17.04.2012 hinaus auch explizit in der Richtlinie klarzustellen ist, dass für die in Anlage I Abschnitt A3 und C2 vorgesehenen Veröffentlichungen ausschließlich anonymisierte aggregierte Daten verwendet werden.

- c) dem Hinweis, dass die in § 5 Absatz 2 der Richtlinie vorgesehene Einbindung des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) kein Präjudiz für zukünftige Regelungen entfaltet.

Begründung:

zu a)

Aus § 4 Absatz 3 in Verbindung mit Anlage I Abschnitt C2 der Richtlinie und Ihrem Schreiben vom 17.04.2012 ergibt sich, dass die die Nachsorge übernehmenden Fachärztinnen oder Fachärzte an das Krankenhaus personenbezogene Daten der Nachsorgeuntersuchungen (siehe die dort genannten sechs Parameter) zu übermitteln haben, um sie in die von der Klinik geführten Datenbank aufzunehmen. Damit werden die betreffenden Ärztinnen und Ärzte durch die Richtlinie verpflichtet, personenbezogene Daten der Versicherten für Zwecke der Qualitätssicherung zu erheben.

Als Rechtsgrundlage hierfür beziehen Sie sich auf die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Da diese Richtlinie keine Rechtsnormqualität hat und die Strahlenschutzverordnung nicht dazu ermächtigt, in dieser Richtlinie legitimierende Vorschriften für die Datenübermittlungen zu schaffen, fehlt es an der erforderlichen Rechtsgrundlage. Die Übermittlung personenbezogener Daten zu Qualitätssicherungszwecken kann insoweit nur vorgesehen werden, wenn der Versicherte hierzu seine Einwilligung erklärt hat. Dies ist in der Richtlinie des G-BA explizit zu regeln.

zu b)

Die Formulierungen in § 4 Absatz 3 in Verbindung mit Anlage I Abschnitt A3 und C2 der Richtlinie lassen nicht klar erkennen, ob die dort vorgesehenen Veröffentlichungen der Ergebnisse auch personenbezogene bzw. -beziehbare Daten beinhalten. Deshalb ist entsprechend Ihrer Willensbekundung in Ihrem Schreiben vom 17.04.2012 in der Richtlinie explizit klarzustellen, dass für die Veröffentlichung ausschließlich anonymisierte aggregierte Daten zu verwenden sind.

zu c)

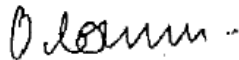
Die Einbindung des MDK im Rahmen des Verfahrens zum Nachweis der Erfüllung der Anforderungen nach Anlage II hält sich nicht im Rahmen der grundlegenden Strukturen der Qualitätssicherung, weil dem MDK in den Vorschriften zur Qualitätssicherung keine eigenständige Funktion zugewiesen wird. Die vom MDK nach § 275 Abs.1 Nr. 1, 1. Alt. SGB V erstellten Gutachten sind einzelfallbezogene Prüfungen, die die Krankenkasse eigenverantwortlich in Auftrag gibt. Die in § 5 Abs. 2 der vorgelegten Richtlinie vorgesehene

Prüfung zielt dagegen im Kern die Überprüfung der Klinik hinsichtlich der Richtigkeit ihrer Angaben zur Strukturqualität nach Anlage II der Richtlinie ab.

Ein Präjudiz für zukünftige Regelungen ist mit der Nichtbeanstandung des § 5 Absatz 2 nicht verbunden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Ulrich Orłowski

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann binnen eines Monats nach Zugang schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle beim Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, Försterweg 2-6, 14482 Potsdam, Klage erhoben werden.

Berlin, den 16. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

A-6.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

A-6.3.1 Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung – Nichtbeanstandung des BMG vom 9. Februar 2012



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

Bonn, 09. Februar 2012

AZ 213 - 21432 - 34

— vorab per Fax: 030 – 275838105

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15.12.2011
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom**

— Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 15.12.2011 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

A-6.3.2 Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung

A-6.3.2.1 Schreiben des BMG vom 8. Februar 2012

08/02/2012 16:46 4657

VZ 22

S. 01/02



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit · 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per Fax: 030 -- 275838105

Dr. Michael Dalhoff
Ministerialdirigent

Leiter der Unterabteilung 21
Gesundheitsversorgung
Krankenhauswesen

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-2100 / 4401
FAX +49 (0)228 99 441-4921 / 4047
E-MAIL michael.dalhoff@bmg.bund.de
213-21432-57
Bonn, 8. Februar 2012

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15.12.2011
hier: Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und
Patienten mit Ösophaguskarzinom**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit Schreiben vom 15.12.2011, eingegangen im Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
am 21.12.2011, übersandten Sie u.a. den o.g. Beschluss über Maßnahmen zur
Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit
Ösophaguskarzinom nebst tragenden Gründen und Dokumentation des
Stellungnahmeverfahrens.

Im Rahmen der aufsichtsrechtlichen Prüfung dieses Beschlusses, der gemäß § 137 Abs. 1
Satz 1 SGB V Richtlinienqualität hat, hat das BMG zu folgenden Punkten noch
Erläuterungsbedarf:

1. Auf welcher Rechtsgrundlage sollen mit den in den Richtlinien geregelten
Dokumentationspflichten (§ 3 Abs. 3, Anlage I Abschnitt B, C2, § 4 Abs. 3) konstitutiv
Datenerhebungs- und -verarbeitungspflichten begründet werden?
2. Handelt es sich bei den vom Krankenhaus oder von dem die Nachsorge übernehmenden
Facharzt zu erhebenden bzw. zu übermittelnden Daten um personenbezogene Daten?

08/02/2012 16:46 4567

VZ 22

S. 02/02

Seite 2 von 2

3. Werden für die in Abschnitt A3 und C2 vorgesehenen Veröffentlichungen ausschließlich anonymisierte Daten verwendet?

4. Auf welcher Rechtsgrundlage soll der Medizinische Dienst der Krankenversicherung tätig werden? Wer soll Auftraggeber sein? Soll die Überprüfung der Richtigkeit der Angaben der Krankenhäuser im Rahmen der Abrechnungsprüfungen bei Krankenhäusern erfolgen?

Ich weise darauf hin, dass nach § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V der Lauf der Beanstandungsfrist bis zum Eingang Ihrer Auskünfte unterbrochen ist.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Michael Dalhoff

A-6.3.2.2 Ergänzende Stellungnahme des G-BA vom 17. April 2012



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unparteiisches Mitglied

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Brigitte Maier
Abteilung Methodenbewertung &
veranlasste Leistungen

Telefon:
030 275838446

Telefax:
030 275838405

E-Mail:
brigitte.maier@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
DrD/bm

Datum:
17. April 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit
Herrn Ministerialdirigent
Dr. Michael Dalhoff
Leiter der Unterabteilung 21
Gesundheitsversorgung
Krankenhauswesen
53107 Bonn

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15.12.2011 bzgl. Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

hier: Ihr Schreiben vom 8. Februar 2012

Sehr geehrter Herr Dr. Dalhoff,

mit Schreiben vom 8. Februar 2012 haben Sie zu o.g. Beschluss, der gemäß § 137 Abs. 1 SGB V Richtlinienqualität hat, mitgeteilt, dass das BMG zu verschiedenen Punkten noch Erläuterungsbedarf hat. Diesem Anliegen komme ich mit diesem Schreiben gerne nach.

1. *Auf welcher Rechtsgrundlage sollen mit den in den Richtlinien geregelten Dokumentationspflichten (§ 3 Abs. 3, Anlage I Abschnitt B, C 2, § 4 Abs. 3) konstitutiv Datenerhebungs- und -verarbeitungspflichten begründet werden?*

Die Rechtsgrundlage für die gegenständlichen Dokumentationspflichten und die damit verbundenen Datenerhebungspflichten sowie die vorgegebene Datenauswertung (Anlage I C 2) ergibt sich aus § 137 Abs. 1 Nr. 2 SGB V. Diese Qualitätssicherungsvorgaben können gem. 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses auch im Rahmen einer Aussetzung der Methodenbewertung beschlossen werden. Die Beschlussfassung zur Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom wurde in einem Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V („Methodenbewertung“) ausgesetzt, da noch keine ausreichend belastbaren Hinweise für einen Nutzen vorliegen.

Die angegebenen Datenerhebungs- und Verarbeitungspflichten stellen ein milderes Mittel gegenüber den gleichfalls vom Ermächtigungsrahmen umfassten Vorgaben zur Qualität der zu erzielenden Ergebnisse dar. Dieses wurde zur Erkennung eines etwaigen weiterreichenden Regelungsbedarfs als hinreichend geeignet angesehen. Der

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



Beschluss zu Qualitätssicherungsmaßnahmen der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom dient zunächst dem Ziel, mittels Vorgaben zur Struktur- und Prozessqualität die Voraussetzungen einer sachgerechten Anwendung der Methode während des Aussetzungszeitraumes sicherzustellen. Die in Ihrer Frage Nr. 2 adressierten Daten dienen dazu, zusätzliche bewertungsrelevante Erkenntnisse über die tatsächlichen Ergebnisse der gegenständlichen Methode in der Versorgung zu erlangen. Gegenstand des hiesigen Qualitätssicherungsbeschlusses ist insoweit nicht die Qualitätssicherung einzelner Einrichtungen im Vergleich zu anderen Einrichtungen. Deshalb verbleiben die unter Nr. 2. adressierten personenbezogenen Daten in der betreffenden Einrichtung. Es findet keine Datenübermittlung „nach außen“ (z. B. an eine zentrale Auswertungsstelle) und damit auch keine Datenerfassung außerhalb der betreffenden Einrichtung statt. Dies gilt auch für die Publikationspflicht in Anlage I Abschnitt C 2 Satz 4. Da die Art und Weise der Publikation nicht vorgegeben ist, kann dieser auch unter der Voraussetzung der Möglichkeit zum Nachweis der vollständigen Erfüllung der jeweiligen Verpflichtungen des einzelnen Krankenhauses durch eine gemeinsame Publikation einer Vielzahl von Krankenhäusern und damit ohne konkrete Zuordenbarkeit zu einem einzelnen Krankenhaus erfolgen.

2. *Handelt es sich bei den vom Krankenhaus oder von dem die Nachsorge übernehmenden Facharzt zu erhebenden bzw. zu übermittelnden Daten um personenbezogene Daten?*

Bei den vom Krankenhaus (d. h. in der Regel vom behandelnden Arzt des Krankenhauses) oder von dem die Nachsorge übernehmenden Facharzt zu erhebenden bzw. zu übermittelnden Daten handelt es sich um personenbezogene Daten.

Die Regelungen in dem Beschluss des G-BA vom 15. Dezember 2011 zu QS-Maßnahmen in § 4 Abs. 3 und Anlage I C 1 greifen im Wesentlichen bestehende Regelungen der Strahlenschutzverordnung auf und spezifizieren lediglich eine Vorgabe der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin unter fachlich-medizinischen indikationsbezogenen Gesichtspunkten. Dies entspricht den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission vom 25.10.2011 zur „Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges“ (Kap. 3.2). Insoweit bedarf es keiner gesonderten spezialgesetzlichen Ermächtigung.

Die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin [Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV), die am 30. November 2011 im Gemeinsamen Ministerialblatt (S. 867) veröffentlicht wurde] umfasst nämlich unter Kap. 7.3.3 („Qualitätssicherung durch Überprüfung des Behandlungserfolges“) folgende Ausführungen:

„Die Qualitätssicherung der strahlentherapeutischen Behandlungen erfordert, dass die Daten aller Patienten auf ihr Behandlungsergebnis hin durch den behandelnden Arzt überprüft werden. Hierdurch werden Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für den



einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht. Daher muss der für die Durchführung der Behandlung verantwortliche Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz die Wirkungen und die Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung durch geeignete, in angemessenen Zeitabständen erfolgende, Kontrolluntersuchungen erfassen und dokumentieren. Der Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz kann Teile der Kontrolluntersuchungen an einen fachlich geeigneten Arzt übergeben, der diesem die Ergebnisse dann übermittelt.“

3. *Werden für die in Abschnitt A 3 und C 2 vorgesehenen Veröffentlichungen ausschließlich anonymisierte Daten verwendet?*

Die in Abschnitt A 3 und C 2 vorgesehenen Veröffentlichungen sollen ausschließlich anonymisiert in Form von aggregierten Ergebnissen erfolgen. Dabei wird die Datenauswertung zur Ermittlung der anonymisierten aggregierten Ergebnisse durch die betreffende Einrichtung selbst durchgeführt.

4. *Auf welcher Rechtsgrundlage soll der Medizinische Dienst der Krankenversicherung tätig werden? (siehe a.) Wer soll Auftraggeber sein? (siehe b) Soll die Überprüfung der Richtigkeit der Angaben der Krankenhäuser im Rahmen der Abrechnungsprüfungen bei Krankenhäusern erfolgen? (siehe c.)*

a. Rechtsgrundlage

Rechtsgrundlage für die Tätigkeit des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) im Rahmen der Regelung des § 5 Abs. 2 der gegenständlichen Vorgaben zur Qualitätssicherung ist § 275 Abs. 1 Nr. 1, 1. Alt. SGB V.

Danach sind Krankenkassen u.a. in den gesetzlich bestimmten Fällen berechtigt, „bei Erbringung von Leistungen, insbesondere zur Prüfung von Voraussetzungen, Art und Umfang der Leistungen [...] eine gutachtliche Stellungnahme des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung [...] einzuholen“. Zu den zu überprüfenden Voraussetzungen gehören auch die in der gegenständlichen Qualitätssicherungsregelung enthaltenen Vorgaben zur Strukturqualität. Bei diesen handelt es sich nämlich um eine der gesetzlichen Ermächtigung des § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V entsprechende Festlegung von Mindestanforderungen zur Strukturqualität. Damit liegen die Voraussetzungen der Befugnis der Krankenkassen zur Überprüfung der Einhaltung dieser Voraussetzung der rechtmäßigen Leistungserbringung im Wege der entsprechenden Beauftragung des MDK vor. Die Regelung des § 5 Abs. 2 des gegenständlichen Beschlusses zur Qualitätssicherung ist insoweit ein an die Beteiligten gerichteter Hinweis auf diese Rechtslage.



b. Auftraggeber

Zulässige Auftraggeber für die fraglichen Prüfungen sind die zuständigen Krankenkassen. Dies folgt zum einen unmittelbar aus § 275 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V. Zum Anderen ist dies auch implizit § 5 Abs. 2 Satz 2 zu entnehmen, wonach „die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln“ hat (Herv. d. Verf.).

c. Prüfungsrahmen

Eine explizite Regelung zum Prüfungsrahmen ist in der gegenständlichen Qualitätssicherungsvorgabe nicht enthalten. Der Prüfungsrahmen folgt allerdings aus den Voraussetzungen der Ermächtigungsgrundlage des § 275 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1, 1. Alt. SGB V zur Strukturqualitätsprüfung durch den MDK im Auftrag der Krankenkassen [s. o. (a.)]. Für den Fall, dass vom MDK eine Abrechnungsprüfung nach § 275 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1, 2. Alt. SGB V („sowie bei Auffälligkeiten zur Prüfung der ordnungsgemäßen Abrechnung“) bei einem Krankenhaus durchgeführt wird, spricht allerdings dann, wenn die sonstigen Vorgaben wie etwa die des § 5 Abs. 2 Satz 2 des gegenständlichen Beschlusses erfüllt sind, aus rechtlicher Sicht nichts dagegen, zugleich eine Prüfung nach dem hier gegenständlichen § 5 Abs. 2 Satz 1 durchzuführen. Eine zwingende Verknüpfung gibt es jedoch nicht.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Harald Deisler
Unparteiisches Mitglied und
Vorsitzender des Unterausschusses Methodenbewertung

A-6.3.2.3 Nicht-Beanstandung mit Auflage des BMG vom 30. April 2012



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit · 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per Fax: 030 - 275838105

Dr. Ulrich Orłowski
Ministerialdirektor

Leiter der Abteilung 2
Gesundheitsversorgung
Krankenversicherung

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin

POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
11055 Berlin

TEL +49 (0)228 99 441-2000 / 1330
FAX +49 (0)228 99 441-4920 / 4847
E-MAIL ulrich.orlowski@bmg.bund.de

211-21432-34
Berlin, den 30. April 2012

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15.12.2011
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und
Patienten mit Ösophaguskarzinom
Ihre Schreiben vom 15.12.2011 und 17.04.2012**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte Beschluss vom 15.12.2011 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom wird nicht beanstandet.

Die Nichtbeanstandung wird verbunden mit

- a) der Auflage, dass in die Richtlinie eine Regelung aufzunehmen ist, die für die Übermittlung der Daten nach Anlage I Abschnitt C2 von den die Nachsorge übernehmenden Fachärzten oder Fachärztinnen an das Krankenhaus die Einwilligung der Versicherten vorsieht,
- b) dem Hinweis, dass über die entsprechende Erklärung des G-BA in seinem o.g. Schreiben vom 17.04.2012 hinaus auch explizit in der Richtlinie klarzustellen ist, dass für die in Anlage I Abschnitt A3 und C2 vorgesehenen Veröffentlichungen ausschließlich anonymisierte aggregierte Daten verwendet werden,

Seite 2 von 3

- c) dem Hinweis, dass die in § 5 Absatz 2 der Richtlinie vorgesehene Einbindung des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) kein Präjudiz für zukünftige Regelungen entfaltet.

Begründung:

zu a)

Aus § 4 Absatz 3 in Verbindung mit Anlage I Abschnitt C2 der Richtlinie und Ihrem Schreiben vom 17.04.2012 ergibt sich, dass die die Nachsorge übernehmenden Fachärztinnen oder Fachärzte an das Krankenhaus personenbezogene Daten der Nachsorgeuntersuchungen (siehe die dort genannten sechs Parameter) zu übermitteln haben, um sie in die von der Klinik geführten Datenbank aufzunehmen. Damit werden die betreffenden Ärztinnen und Ärzte durch die Richtlinie verpflichtet, personenbezogene Daten der Versicherten für Zwecke der Qualitätssicherung zu erheben.

Als Rechtsgrundlage hierfür beziehen Sie sich auf die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Da diese Richtlinie keine Rechtsnormqualität hat und die Strahlenschutzverordnung nicht dazu ermächtigt, in dieser Richtlinie legitimierende Vorschriften für die Datenübermittlungen zu schaffen, fehlt es an der erforderlichen Rechtsgrundlage. Die Übermittlung personenbezogener Daten zu Qualitätssicherungszwecken kann insoweit nur vorgesehen werden, wenn der Versicherte hierzu seine Einwilligung erklärt hat. Dies ist in der Richtlinie des G-BA explizit zu regeln.

zu b)

Die Formulierungen in § 4 Absatz 3 in Verbindung mit Anlage I Abschnitt A3 und C2 der Richtlinie lassen nicht klar erkennen, ob die dort vorgesehenen Veröffentlichungen der Ergebnisse auch personenbezogene bzw. -beziehbare Daten beinhalten. Deshalb ist entsprechend Ihrer Willensbekundung in Ihrem Schreiben vom 17.04.2012 in der Richtlinie explizit klarzustellen, dass für die Veröffentlichung ausschließlich anonymisierte aggregierte Daten zu verwenden sind.

zu c)

Die Einbindung des MDK im Rahmen des Verfahrens zum Nachweis der Erfüllung der Anforderungen nach Anlage II hält sich nicht im Rahmen der grundlegenden Strukturen der Qualitätssicherung, weil dem MDK in den Vorschriften zur Qualitätssicherung keine eigenständige Funktion zugewiesen wird. Die vom MDK nach § 275 Abs.1 Nr. 1, 1. Alt. SGB V erstellten Gutachten sind einzelfallbezogene Prüfungen, die die Krankenkasse eigenverantwortlich in Auftrag gibt. Die in § 5 Abs. 2 der vorgelegten Richtlinie vorgesehene

Seite 3 von 3

Prüfung zielt dagegen im Kern die Überprüfung der Klinik hinsichtlich der Richtigkeit ihrer Angaben zur Strukturqualität nach Anlage II der Richtlinie ab.

Ein Präjudiz für zukünftige Regelungen ist mit der Nichtbeanstandung des § 5 Absatz 2 nicht verbunden.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Ulrich Orłowski

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann binnen eines Monats nach Zugang schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle beim Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, Försterweg 2-6, 14482 Postdam, Klage erhoben werden.

A-6.3.2.4 QS-Änderungsbeschluss vom 16. August 2012 – Nicht-Beanstandung des BMG vom 22. Oktober 2012



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per Fax: 030 – 275838105

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213 @bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 22. Oktober 2012

AZ 213 - 21432 - 57

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom
16. August 2012**

**hier: Änderung des Beschlusses vom 15. Dezember 2011 über Maßnahmen zur
Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit
Ösophaguskarzinom**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 16. August 2012 wird nicht
beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Der Teil B dieses Berichtes befasst sich mit der sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.

Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen wird ebenfalls in diesem Berichtsteil dargestellt.

B-2 Medizinische Grundlagen

B-2.1 Definition und Epidemiologie

Der Terminus „Ösophaguskarzinom“ ist die Bezeichnung für bösartige Erkrankungen, die ihren Ursprung in Zellen der Schleimhaut der Speiseröhre haben. Das Ösophaguskarzinom gehört in Deutschland zu den Tumoren, deren Inzidenz in den letzten Dekaden deutlich zugenommen hat. Im Jahr 1980 wurden nur 2900 Fälle diagnostiziert, 1990 4020 Fälle und im Jahr 2000 bereits 4940 Fälle. Die Zunahme ist auf eine gestiegene Häufigkeit von Adenokarzinomen zurückzuführen; Plattenepithelkarzinome nahmen in diesem Zeitraum sogar leicht an Häufigkeit ab. Hierbei ist jedoch eine eher rückläufige Entwicklung bei Männern und eine geringe aber stetige Zunahme bei Frauen zu verzeichnen (siehe Abbildung 1). Die Ursache dieser Entwicklung ist nicht abschließend geklärt. Nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Industriestaaten wird diese Entwicklung beobachtet.

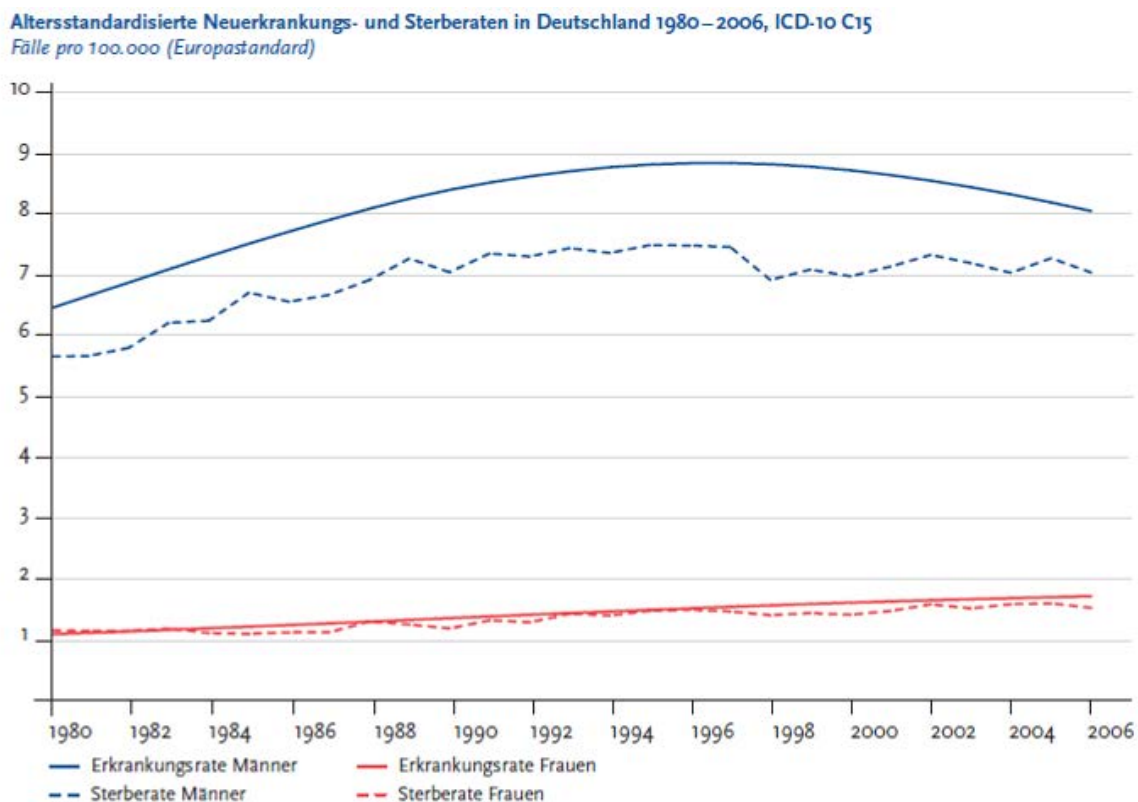


Abbildung 1: Ösophaguskarzinom - alterstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten. Quelle: Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010

Im Jahr 2008 wurden jährlich ca. 5200 Ösophaguskarzinome diagnostiziert, wobei die Erkrankung bei Männern erheblich häufiger ist. Es erkrankten 4100 Männer und 1090 Frauen neu an einem Ösophaguskarzinom. Auch die Altersverteilung ist zwischen den Geschlechtern unterschiedlich: Bei Männern steigt die jährliche Neuerkrankungsrate bereits um das 50. Lebensjahr stark an und erreicht bereits bei ca. 75 Jahren ein Maximum.

Bei Frauen steigt die Häufigkeit erst um das 55. Lebensjahr deutlich an, das Häufigkeitsmaximum wird erst in der Altersgruppe der über 80-Jährigen erreicht (siehe Abbildung 2). Die Heilungsaussichten sind vergleichsweise schlecht bei hoher Mortalität.

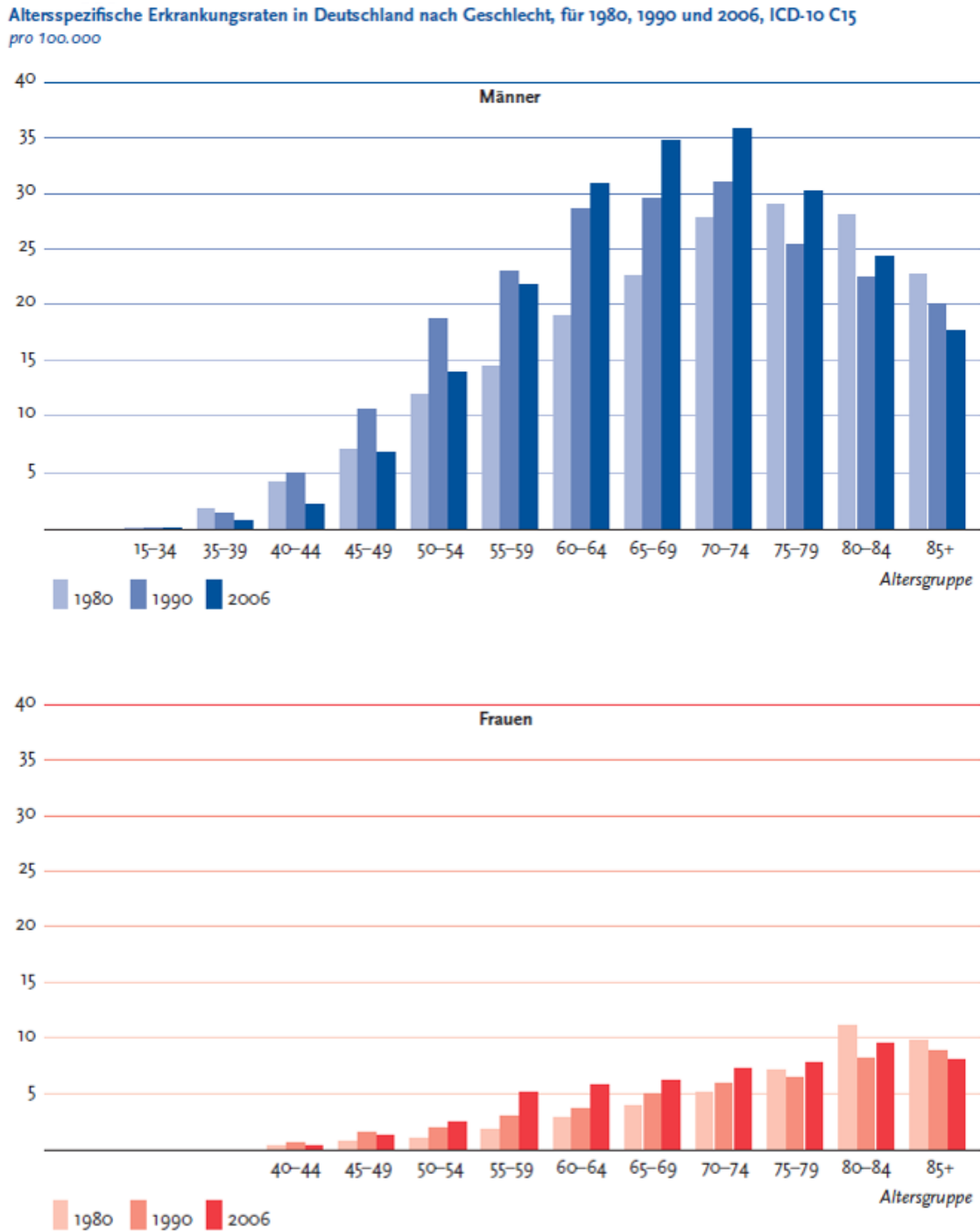


Abbildung 2: Ösophaguskarzinom - Altersspezifische Erkrankungsdaten in Deutschland nach Geschlecht

Im internationalen Vergleich nimmt Deutschland damit eine mittlere Position ein.

Tabelle 1: Ösophaguskarzinom - Inzidenz und Mortalität in Europa (Altersstandardisierte Raten [Europastandard] für 2006)²

Männer			Frauen		
Land	Inzidenz	Mortalität	Land	Inzidenz	Mortalität
England	13,6	13,1	England	5,5	4,8
Niederlande	12,8	11,8	Niederlande	3,9	3,3
Belgien***	11,6	8,2	Dänemark	3,5	3,0
Frankreich*	10,9	8,9	Belgien***	2,9	2,1
Hongkong	10,6	8,1	Australien	2,6	2,3
Schweiz**	8,7	7,0	Hongkong	2,4	1,6
Dänemark	8,5	8,6	Schweiz**	2,3	1,6
Deutschland	8,0	7,0	Frankreich*	2,1	1,5
Tschechien	7,7	6,9	USA	1,8	1,5
Australien	7,7	7,3	Finnland	1,7	1,6
USA	7,1	7,4	Deutschland	1,7	1,5
Österreich	6,4	5,8	Österreich	1,5	1,0
Norwegen	5,6	5,0	Schweden	1,4	1,4
Polen	5,6	6,7	Norwegen	1,3	1,2
Finnland	5,2	3,6	Tschechien	1,0	0,9
Schweden	5,0	4,6	Polen	0,9	1,1

Ausnahmen: * 2005, ** 2003-2006, *** Mortalität 2004

B-2.2 Ätiologie, Pathophysiologie, Prognosefaktoren

Ätiologisch bedeutsame Risikofaktoren sind für Plattenepithelkarzinome Alkohol und Nikotin, für Adenokarzinome die gastroösophageale Refluxkrankheit, die über die Zwischenstufe einer sog. Barrett-Schleimhaut zur Entdifferenzierung der Schleimhautzellen führen kann.

Bei der Klassifikation des Ösophaguskarzinoms werden folgende Parameter berücksichtigt, die auch prognostische Bedeutung haben: Histologie, TNM-Stadium, Malignitätsgrad, Lokalisation im Ösophagus.

- Histologie:
Überwiegende Plattenepithel- und Adenokarzinome, welche gemäß den Daten des SEER Cancer Statistics Review für die Jahre 2002 bis 2006 36,6% bzw. 56,6% der invasiven Ösophagustumoren ausmachen. Daneben kommen kleinzellige, undifferenzierte und neuroendokrine Karzinome des Ösophagus vor.
- Stadieneinteilung:
Zur Beschreibung der Ausbreitung ist die UICC-Klassifikation der 7. Auflage für Karzinome des Ösophagus im deutschsprachigen Raum gebräuchlich, sie ist in Anlage 1 dieses Kapitels dargestellt.

2

http://www.rki.de/cln_178/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen_Tabellen/C15_07,templateld=raw,property=publicationFile.xls/C15_07.xls, Abruf 07. Juni 2010

- Grading:
Unter Grading versteht man die Einteilung des Tumors aufgrund seines Malignitätsgrades, der von der Differenzierung der Tumorzelle abhängt. Zur Bestimmung des Gradings sind derzeit zwei Einteilungen (getrennt für Plattenepithel- und Adenokarzinome) gebräuchlich (Anlage 2 dieses Kapitels).

Symptome treten meist erst spät auf, so dass die Tumore ebenfalls erst spät und zumeist in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt werden. 30 – 40% der Patienten können zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr kurativ behandelt werden.

Der Ösophagus ist ca. 25 cm lang. Er beginnt anatomisch auf Höhe des Halswirbelkörpers 5 mit dem oberen Ösophagussphinkter und endet mit dem unteren Sphinkter im Bereich der Kardia des Magens (gastroösophagealer Übergang). Es werden ein zervikaler, ein thorakaler und ein abdominaler Abschnitt unterschieden. Der thorakale Abschnitt selbst wird wiederum erneut in einen oberen Abschnitt (Eintritt in den Thorax bis zur Trachealbifurkation), mittleren (Trachealbifurkation bis Hiatus) und einen unteren abdominalen Abschnitt (Hiatus bis Kardia) gegliedert. Die endoskopischen Höhenangaben zur Tumorlokalisierung beziehen sich auf die Vorschublänge des eingeführten Endoskops. Hier beginnt der Ösophagus bei 15–16 cm ab der vorderen Zahnreihe und endet bei ca. 40–42 cm.

Aufgrund des Fehlens einer Serosa infiltrieren Ösophaguskarzinome schnell umliegende Bindegewebe und angrenzende Strukturen des Halses und des Thorax, hierbei insbesondere die Aorta und Luftröhre. Es kann daher zu tracheoösophagealen oder bronchoösophagealen Fisteln kommen. Lymphknotenmetastasen können in kranialer und kaudaler Richtung auftreten, wobei der Lymphabfluss des zervikalen und thorakalen Ösophagusanteils (oberes Drittel) primär nach kranial erfolgt. Unterer thorakaler und abdominaler Ösophagus drainieren vorzugsweise entlang der peri- und parakardialen Lymphknoten zum Truncus coeliacus. Tumore des mittleren Drittels zeigen einen bidirektionalen Lymphabfluss, so dass Lymphknotenmetastasen sowohl zervikal als auch abdominal möglich sind. In fortgeschrittenen Stadien dominieren hämatogene Metastasen, insbesondere – in absteigender Reihenfolge – der Leber, Lunge, Knochen, Nebennieren, Nieren und des Gehirns.

Die Prognose der Erkrankung hängt entscheidend vom Tumorstadium ab. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern insgesamt im Bereich von rund 11 - 22 % und bei Frauen im Bereich von rund 15 – 20 %³. Ist die Erkrankung auf die Schleimhaut begrenzt, wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 80 % erreicht. Bei Mitbeteiligung der unterhalb der Schleimhaut gelegenen Gewebsschichten, jedoch ohne Einwachsen in die Muskulatur der Speiseröhre, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate noch ca. 50%. Eine Mitbeteiligung der Muskulatur der Speiseröhre resultiert in einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 20 % und kontinuierliches Tumorwachstum über die Grenze des Ösophagus hinaus ins umliegende Gewebe verringert das 5-Jahres-Überleben auf ca. 7%. Patienten mit Fernmetastasen, die nicht in kurativer Intention behandelt werden können, haben ein 5-Jahres-Überleben von weniger als 5%.

³ Robert Koch-Institut/GEKID 2010. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe 2010

B-2.3 Klinisches Bild und Diagnostik

Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome unterscheiden sich hinsichtlich der Verteilung (Adenokarzinome im distalen Ösophagus wesentlich häufiger), aber nicht hinsichtlich der klinischen Symptome. Erst ab einer Einengung des Lumens des Ösophagus durch den Tumor auf ca. 13 mm und weniger treten zunehmende Schluckbeschwerden beim Essen und nachfolgend Gewichtsverlust auf. Auch Regurgitationen von Speichel oder Nahrung sind bereits Spätsymptome einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung. Bei Mitbeteiligung des Nervus laryngeus recurrens kann Heiserkeit auftreten. Chronische Blutungen mit nachfolgender Eisenmangelanämie sind häufig, aber die Patienten bemerken selten Teerstuhl oder Blut in regurgitierter Nahrung. Massive akute obere gastrointestinale Blutungen durch Tumorarrosion von Aorta, Pulmonal- oder Bronchialarterien sind selten.

Fisteln zwischen Luft- und Speiseröhre sind Spätkomplikationen der Erkrankung. Sie entstehen durch direkte Tumorinvasion der Ösophagus- und Bronchialwand. Die Patienten entwickeln unstillbaren Husten und häufige Lungenentzündungen. Die Lebenserwartung beträgt in diesen Fällen weniger als 4 Wochen.

Frühsymptome sind zumeist unspezifisch. Anfängliche Schluckbeschwerden nur bei Nahrungsmitteln wie Fleisch oder Brot werden durch bewussteres Kauen kompensiert und werden ebenso wie Brennen oder andere retrosternale Beschwerden (zu) selten zum Anlass genommen, die Beschwerden abzuklären. Die meisten Frühdiagnosen bei Ösophaguskarzinom sind Zufallsbefunde bei einer Endoskopie aus anderer Indikation oder resultieren aus Untersuchungen auf Schleimhautveränderungen im Sinne eines Barrett-Ösophagus bzw. entsprechenden Verlaufsendskopen.

Die Ausdehnung und Ausbreitung des Tumors wird durch bildgebende Verfahren wie Endoskopie, Endosonographie, Röntgenkontrastdarstellungen, Computertomographie (CT) und ggf. PET bzw. PET/CT gesichert. Dabei ist Endosonographie die Methode der Wahl für die Bestimmung der Tumorausdehnung (T-Staging). Die CT dient dem Nachweis von Metastasen und dem Lymphknotenstaging (N-Staging). Die Kernspintomographie (MRT) spielt bisher keine wesentliche Rolle. Die PET bzw. PET/CT wird u. a. zur frühen Beurteilung des Ansprechens auf neoadjuvante Therapie eingesetzt.

B-2.4 Therapie des Ösophaguskarzinoms

Die stadiengerechte Therapie des Ösophaguskarzinoms ist komplex und erfordert gerade bei lokalisierten Stadien in der Regel eine interdisziplinäre Behandlungsplanung.

Chirurgische Operationsverfahren sind die En-bloc-Ösophagektomie nebst Lymphadenektomie mit Rekonstruktion mittels Magenschlauch oder Darminterponat. Minimal-invasive Verfahren kommen teils zum operativen Staging, teils als therapeutische Ergänzung zum konventionell-offenen Vorgehen in Betracht. Die alleinige Operation kommt heute in der Regel bei frühen Tumoren ohne nachweisbaren Lymphknotenbefall zum Einsatz, auf die Schleimhaut beschränkte Erkrankungen können auch endoskopisch operiert werden.

Die multimodale Therapie ist bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen verschieden:

- Bei Plattenepithelkarzinomen ist bei kurativer Zielsetzung regelhaft ein multimodales Therapiekonzept anzustreben, sofern der Allgemeinzustand dies zulässt. Die Festlegung der Therapiestrategie erfolgt interdisziplinär unter Beteiligung der Disziplinen Chirurgie, Strahlentherapie und gastroenterologischer Onkologie. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT2 N1, cT3/4 N0–1) ist der Stellenwert einer präoperativen Radiochemotherapie (cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie und simultane Radiatio) gefolgt von Resektion gesichert. Dabei ist insbesondere bei proximalen Tumoren strittig, ob Patienten mit guter Remission unter der Induktionsbehandlung von der Chirurgie noch zusätzlich profitieren, jedenfalls ist die Operation aber bei schlechterem Ansprechen auf die Radiochemotherapie erforderlich. Bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom ist die definitive Radiochemotherapie eine Form der Standardtherapie. Die Operation kann im Rezidivfall eine Salvage-Option darstellen.
- Bei Adenokarzinomen ist der Nutzen der alleinigen perioperativen Chemotherapie wie auch der neoadjuvanten Radiochemotherapie gesichert. Die Überlegenheit der neoadjuvanten Radiochemotherapie ist im Vergleich zur perioperativen Chemotherapie nicht ausreichend belegt. Die zusätzliche postoperative adjuvante Chemotherapie hingegen ist zum einen hinsichtlich ihres Nutzens nicht gesichert, zum anderen wegen eines reduzierten Allgemeinzustandes nach der Operation oft nicht durchführbar.
- Bei aufgrund von Begleiterkrankungen inoperablen Patienten ist unabhängig von der Histologie die definitive Radiochemotherapie (50 – 60 Gy + Cisplatin/5-FU) die derzeitige Therapie der Wahl.
- Die Chemotherapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms ist palliativ. Symptomkontrolle, Verhinderung von Organkomplikationen und Erhalt der Lebensqualität stehen im Vordergrund. Ein lebensverlängernder Effekt ist nicht gesichert. Eingesetzt werden v.a. Kombinationen von Cisplatin und 5-Fluorouracil.

B-2.5 Behandlung unter Beratung

Die Behandlung unter Beratung ist die Bestrahlung des Ösophaguskarzinoms 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 Gewebestrukturen 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 sogenannte Scattering-Methode, und aktive Verfahren der Strahlformung, das so genannte Scanning, verwendet. Die aktive Strahlformung erfolgt durch Magnete, die den schmalen Protonenstrahl von Volumenelement zu Volumenelement (Voxel-to-Voxel) lenken. So wird das Volumen schrittweise nacheinander bestrahlt. 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.

B-2.6 Anlagen

T-Kategorien der UICC Klassifikation (7. Auflage 2007) bei Ösophaguskarzinomen - alle Histologien

TNM-Klassifikation	7. Auflage 2007
Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Tx
Kein Anhalt für Primärtumor	T0
Carcinoma in situ/hochgradige intraepitheliale Neoplasie	Tis
Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa	T1
Lamina propria oder Muscularis mucosae	T1a
Submukosa	T1b
Tumor infiltriert Muscularis propria	T2
Tumor infiltriert Adventitia	T3
Tumor infiltriert Nachbarstrukturen	T4
Pleura, Perikard oder Zwerchfell	T4a
andere benachbarte Strukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea	T4b

N-Kategorien der UICC Klassifikation (7. Auflage 2007) bei Ösophaguskarzinomen - alle Histologien

TNM-Klassifikation	7. Auflage 2007
Regionäre Lymphknoten kann nicht beurteilt werden	Nx
Keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0
Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten	N1
Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten	N2
Metastasen in 7 und mehr regionären Lymphknoten	N3

M-Kategorien der UICC Klassifikation (7. Auflage 2007) bei Ösophaguskarzinomen - alle Histologien

TNM-Klassifikation	7. Auflage 2007
Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	Mx
Keine Fernmetastasen	M0
Fernmetastasen	M1

Stadiengruppierung UICC Klassifikation (7. Auflage 2007) bei Ösophaguskarzinomen - alle Histologien

Stadiengruppierung	7. Auflage 2007		
	T	N	M
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2	N1	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Grading

Grading von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus	
G1	Reichlich Verhornung, gut erkennbare Interzellularbrücken, deutliche Schichtung der tumorösen Epithelverbände
G2	Zwischenstellung zwischen G1 und G3
G3	Verhornung, Interzellularbrücken und Schichtung nur gering ausgeprägt oder vollständig fehlend

Grading von Adenokarzinomen des Ösophagus	
G1	Adenokarzinome mit gleichförmiger drüsiger Struktur, die häufig einem metaplastischen intestinalen Epithel ähneln
G2	Strukturell weder ähnlich G1 noch G3
G3	Adenokarzinome, die entweder aus irregulären, kaum erkennbaren Drüsen aufgebaut sind oder aus einzelnen Zellen,

B-2.7 Literatur

Bollschweiler E, Hölscher AH. Deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97 (27): A1896-1900

Hartmann JT, Bohle W, Burkart Ch, Gräpler F, Grund KE, Hiller S, Käfer G, Keller-Matschke K, Ladurner R, Ohmenhäuser A, Schleicher J, Stammer W, Stauder N, Wanner Th, Wehrmann M, Welz S, Weinmann M. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Ösophagus- und Magenkarzinom / Hrsg.: Südwestdeutsches Tumorzentrum, Comprehensive Cancer Center Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen. 1. Aufl.. Tübingen, 2009

Lordick F, Lorenzen S. Systemtherapie des Ösophaguskarzinoms und Stellenwert zielgerichteter Substanzen. Onkologie 2010; 16: 515-520

National Cancer Institute. Esophageal Cancer Treatment (PDQ), Health Professional Version. 2009 <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/healthprofessional>

Pöttgen C, Stuschke M. Multimodale Therapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Onkologie 2010; 16: 496-503

Robert Koch Institut.

http://www.rki.de/cln_178/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/LokalisationenTabellen/C15_07,templateld=raw,property=publicationFile.xls/C15_07.xls, Abruf 07. Juni 2010

Ruf G, Frommhold H, Farthmann EH, Henke M, Engelhardt R, Schaefer HE. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge / Hrsg.: Tumorzentrum Freiburg. 1. Aufl.. Freiburg, 2001

Sampliner R: Epidemiology, pathobiology, and clinical manifestations of esophageal cancer. In: UpToDate, LaMont JT, Ginsburg CH (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2010.

Scheuerer C, Herrmann K, Krause BJ. Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Response-Prädiktion, Rolle der Positronenemissionstomographie. Onkologie 2010; 16: 471-487

Stahl M. Multimodale Therapie beim Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophago-gastralen Übergangs. Onkologie 2010; 16: 504-509

Stahl M, Bamberg M. Ösophaguskarzinom. Onkologie 2010; 16: 451-452

Thurau K, Palmes D, Brüwer M, Senninger N. Chirurgische Therapiestrategien beim Ösophaguskarzinom. Onkologie 2010; 16: 488-495

Vieth V, Weckesser M, Heindel W, Wessling J. Multimodale radiologische Bildgebung des Ösophaguskarzinoms. Onkologie 2010; 16: 462-470

Wittekind C, Oberschmid B. Pathologie und neue UICC-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms. Onkologie 2010; 16: 453-461

Zehentmayr F, Wolf M, Budach W, Belka C. Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms. Onkologie 2010; 16:510-514

B-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.

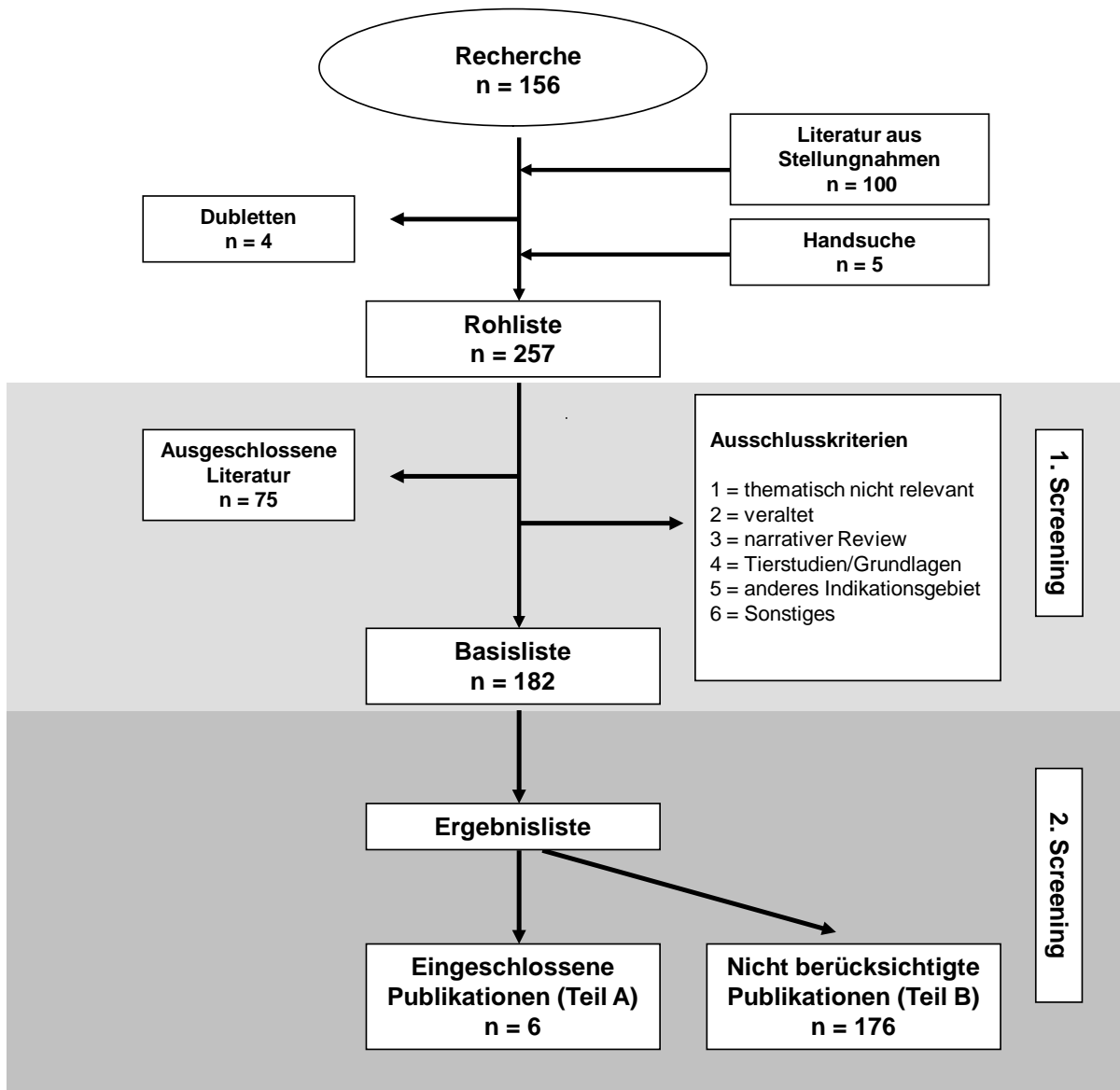
Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V eine umfassende aktuelle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

Stellungnahmen erfolgten durch die im Anhang (siehe Kapitel B-7.1.3) genannten Organisationen. Die beigefügten Publikationen bezogen sich nicht auf die Indikation Oesophaguskarzinom. Die in den Stellungnahmen zitierte Literatur ist im Anhang (siehe Kapitel B-7.3) aufgeführt.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Oesophaguskarzinom, erstellt und im Februar 2010 in folgenden Datenbanken ausgeführt: The Cochrane Library (einschließlich NHS-CRD-Database), Medline, Embase, Biosis, INAHTA, DAHTA, Trip-Database, National Guideline Clearinghouse (NGC), Guidelines International Network (GIN) und AWMF-Leitliniendatenbank. Zusätzlich wurde auf den Internetseiten der Mitgliederorganisationen der INAHTA recherchiert. Die genaue Recherchestrategie ist im Anhang (siehe Kapitel B-7.2) beigefügt. Darüber hinaus flossen bis Mai 2011 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 im Anhang (siehe Kapitel B-7.4) beigefügt.

Protonentherapie, Indikation Oesophaguskarzinom



B-4 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

B-4.1 Relevante Studien und Informationssynthesen

Im Ergebnis der Informationsgewinnung über die zum Nutzen der Protonentherapie bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms vorliegenden Erkenntnisse (Abschnitt B-3) wurden fünf Publikationen identifiziert, die einen möglichen Beitrag zur Nutzenbewertung leisten können. Es handelt sich dabei um retrospektive Berichte über Behandlungsfälle (Fallserien entsprechend der Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung). Alle Behandlungen wurden an der Abteilung für radiologische Onkologie der Universität von Tsukuba / Japan durchgeführt. Davon ausgehend und zusätzlich aufgrund der Angaben zu den Behandlungszeiträumen, sowie den ähnlichen Patientencharakteristika ist es als sehr wahrscheinlich anzusehen, dass Ergebnisse von Patienten hier mehrfach berichtet wurden.

- Die Publikationen Tsuji et al. 1993⁴ sowie Koyama et al. 1994⁵ berichten über die Behandlung von 15 bzw. 19 Patienten im Zeitraum vom 1983 bis 1990 bzw. 1985 bis 1991.
- Die Publikation Koyama et al. 2003 beschreibt die Behandlung von 30 Patienten, die zwischen 1985 und 1994 behandelt wurden.⁶
- Sugahara, Tokuuye, Okumura et al. 2005 berichten schließlich über 46 Patienten, behandelt im Zeitraum zwischen 1985 und 1998.⁷
- Ergänzend hierzu berichten Sugahara, Tokuuye, Nakahara et al. 2005 über 65 Patienten, behandelt zwischen 1985 und 2003. Letztere Publikation liegt allerdings nur als Abstract vor und wurde berücksichtigt, da sie offenbar in Zusammenhang mit derselben Patientengruppe bzw. Behandlungsserie des Behandlungszentrums in Tsukuba steht.⁸
- Im Jahr 2010 erschien eine weitere Publikation der Arbeitsgruppe (*Mizumoto et al.*), in der von 51 Patienten mit Ösophaguskarzinom berichtet wird, die im Zeitraum zwischen 1985 und 2005 in Tsukuba mit Protonen behandelt wurden.⁹

Es ist somit für die Nutzenbewertung davon auszugehen, dass es sich wesentlich um eine Fallserie handelt, über die in verschiedenen Publikationen zu verschiedenen Zeitpunkten und unter Berücksichtigung verschiedener Patientengruppen berichtet wurde.

⁴ Tsujii H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Haya-kawa Y, Takada Y, Tada J, Fukumoto S, Tatzaki H, Ohara K, . Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (1): 49-60.

⁵ Koyama S, Tsujii H, Yokota H, Hotta S, Miyo Y, Fukutomi H, Osuga T, Tsuji H, Okumura T, Ohara K. Proton beam therapy for patients with esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24 (3): 144-53.

⁶ Koyama S, Tsujii H. Proton beam therapy with high-dose irradiation for superficial and advanced esophageal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (10 Pt 1): 3571-7.

⁷ Sugahara S, Tokuuye K, Okumura T, Nakahara A, Saida Y, Kagei K, Ohara K, Hata M, Igaki H, Akine Y. Clinical results of pro-ton beam therapy for cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (1): 76-84.

⁸ Sugahara S, Tokuuye K, Nakahara A, Igaki H, Hata M, Kagei K, Terashima H, Hashimoto T, Fukumitsu N, Shibahara T, Ohara K, Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for esophageal cancer at the University of Tsukuba. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005; 63 (2, Suppl. 1): S163-S164.

⁹ Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, Okumura T, Tsuboi K, Tokuuye K, Sakurai H. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Strahlenther Oncol* 2010; 186 (9): 482-488.

Für die weitere Beschreibung der Behandlungen und Behandlungsergebnisse wird primär auf die Publikation von *Mizumoto et al. 2010* zurückgegriffen, da es sich um die jüngste Vollpublikation der Fallserie mit der größten Zahl an Patienten handelt.

Patientencharakteristika

Bei den unter Einschluss von Protonenbestrahlung behandelten Patienten handelt es sich überwiegend um Männer (47/51 entsprechend 92% aller Patienten) im mittleren (Median) Alter von 72 Jahren (Spannweite 47-95 Jahre) mit einem Plattenepithelkarzinom (bis auf eine Ausnahme). Die Verteilung über die T-Kategorien war folgendermaßen: T1 / T2 17 Patienten (33%) und T3 / T4 34 Patienten (66%). 26 Patienten (51%) wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf (cN0), während bei 25 Patienten (49%) Lymphknotenmetastasen nachweisbar waren (cN1). Die Patienten waren technisch, medizinisch (24 Patienten) oder prognostisch inoperabel. Hauptindikatoren für medizinische Inoperabilität waren kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen oder eine Leberzirrhose. Aus der Analyse ausgeschlossen waren Patienten mit geplanter Tumorresektion.

Strahlentherapeutische Behandlung

Die strahlentherapeutische Behandlung erfolgte bei 18/51 (35%) der Patienten alleine mit Protonenbestrahlung, 33 Patienten (65%) wurden sowohl mit Photonen als auch mit Protonen bestrahlt. Die ausschließlich mit Protonenbestrahlung behandelten Patienten erhielten Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 62-98 Gy (Mittelwert 79 Gy) während einer Behandlungszeit von 33-64 Tagen (Median 57 Tage). Patienten mit Photonen- und Protonenbestrahlung erhielten eine Photonenbestrahlung mit einer Dosis von 22-64 Gy (Median 46 Gy) gefolgt von einer Protonenbestrahlung mit einer Dosis von 7-60 Gy (Median 36 Gy). Diese Patienten erhielten somit eine mittlere Gesamtdosis von 80 Gy (70-90 Gy) während einer Behandlungsdauer von im Mittel 59 Tagen (43-91 Tage).

Behandlungsergebnisse

Eine vollständige Remission (kein nachweisbares lokales Tumorgewebe 4 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie) wurde bei 78% aller Patienten erreicht (alle Patienten im Stadium T1-T2, 77% der Patienten im Stadium T3, 38% der Patienten im Stadium T4). Eine lokale Kontrolle des Erkrankungsgeschehens war nach 5 Jahren bei insgesamt 38% der Patienten erreicht worden. Die Rate des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren betrug insgesamt 21,1%.

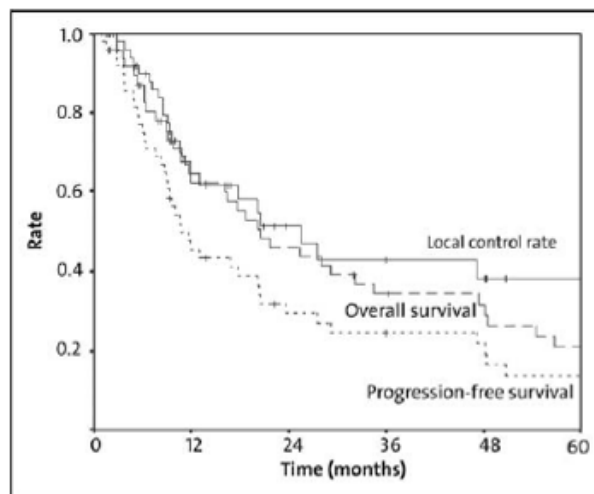


Abbildung 3: Gesamtüberlebensrate, progressionsfreie Überlebensrate und lokale Kontrollrate der 51 Patienten

Die berichteten Überlebensraten sind vor dem Hintergrund der Ergebnisse der alleinigen Strahlentherapie mit Photonen beim lokalisierten oder lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom mit Sterblichkeitsraten von 62% nach einem Jahr und 83% nach zwei Jahren zu bewerten¹⁰.

Kein Patient unterbrach die vorgesehene Strahlentherapie aufgrund einer strahleninduzierten Ösophagitis oder aufgrund hämatologischer Toxizität. Der maximale Schweregrad aufgetretener, akuter Toxizitäten 3 Monate nach Strahlentherapie betrug Grad 0-1 bei 35 Patienten, Grad 2 bei 9 Patienten und Grad 3 bei 6 Patienten (Graduierung nach RTOG/EORTC). Bei 25 Patienten wurde ein Ulkus nach Strahlentherapie im therapierten Volumen beobachtet. 12 dieser Ulzera wurden als tumorassoziiert eingestuft. Von den übrigen Patienten heilte bei 8 Patienten das Ulkus im weiteren Verlauf ab. Bei vier Patienten persistierte das Ulcus und heilte nicht ab. Ein Patient verstarb an einer Ulkusblutung ohne Tumornachweis. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher an anderen Organen wurden nicht beobachtet. Ulzera nach Strahlentherapie wurden bei 9 von 27 Patienten, die mit einer Gesamtdosis von < 80 Gy_{1.1} behandelt wurden und bei 16 von 24 Patienten mit höheren Gesamtdosen beobachtet. Über die Ergebnisse der Patienten, die allein mit Protonen behandelt wurden, wird nicht separat berichtet.

Über die Ergebnisse der Patienten, die allein mit Protonen behandelt wurden, wird nicht separat berichtet.

¹⁰ Wong R, Malthaner R. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jan 25; (1):CD002092

Ergänzende Informationen aus Abstractpublikationen

Bisher nur in Form eines Abstracts liegen die Ergebnisse einer vergleichenden Studie der Arbeitsgruppe *Xiaomao et al.* des MD Anderson Cancer Centers (Houston, USA) vor. In dieser wurden 53 Patienten mit einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT, Dosis 45-66 Gy, Median 50,4 Gy) und 18 Patienten mit einer Protonenbestrahlung (36-54 CGE, Median 50,4 CGE) verglichen. Die Therapie wurde zeitgleich mit einer Chemotherapie durchgeführt. Hinsichtlich der Baseline-Charakteristika zeigten sich keine Unterschiede des Geschlechts, der Histologie, des Erkrankungsstadiums und des Raucherstatus signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter, den Alkoholkonsum und den Allgemeinzustand und die Lymphknotenmetastasierung. In Bezug auf das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben sowie das Auftreten strahlenbedingter Dermatitis, Pneumonitis oder Ösophagitis zeigten sich nicht. Laut Autoren sind dies die ersten Ergebnisse einer Protonentherapie zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms unter zeitgleich durchgeführter Chemotherapie. Aufgrund der Einschränkungen der Berichtsqualität bedingt durch den Publikationstyp und die sich hieraus ergebenden Unklarheiten bzgl. des Studiendesigns können hieraus jedoch nur erste Hinweise bzgl. der Durchführbarkeit der Protonentherapie zeitgleich zur Chemotherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom gewonnen werden.¹¹

Erste Ergebnisse mit einem Behandlungskonzept, bestehend aus einer kombinierten Photonen-Protonentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 69 GyE beim Karzinom des zervikalen sowie des oberen und mittleren thorakalen Ösophagus zeigt eine Studie von *Takada et al.* (2010), die bisher ebenfalls nur in Form einer Abstractpublikation vorliegt. Patienten, bei denen eine systemische Chemotherapie möglich war, erhielten alternierend 5-FU und Nedaplatin zum Zeitpunkt der Photonen- und Protonentherapie. Die Strahlentherapie bestand aus einer Photonen-Serie mit 5 x 1.8 Gy pro Woche bis zu einer kumulativen Dosis von 36 Gy auf den makroskopischen Tumor und prophylaktisch einbezogenen Lymphknotenstationen sowie eine Boost-Serie mit Protonen auf den makroskopischen Tumor mit engeren Sicherheitssäumen. Die Dosierung betrug 5 x 2.2 GyE bis zu einer Gesamtdosis von 33 GyE. Es wurden 11 Patienten behandelt, davon 3 Patienten mit T2- und T3-Tumoren, 4 Patienten mit einem T4-Tumor. Acht der 11 Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie. Bei 8 Patienten wurde eine komplette Remission erreicht und bei 5 Patienten wurde während der Nachbeobachtung ein Lokalrezidiv beobachtet. Schwere Spätnebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Diese Arbeit kann ebenfalls lediglich erste Hinweise in Bezug auf die Effektivität und Toxizität einer höherdosierten Radio-Chemotherapie mit einem Protonen-Boost beim Ösophaguskarzinom liefern.¹²

¹¹ Xiaomao G, Liao ZX, Komaki R, Wen H, Chang JY, O'Reilly M, Jeter M, Bucci K, Ajani J, Cox JD. Concurrent Chemotherapy and Proton Beam Therapy for Esophageal Cancer. Proceedings of the 51st Annual ASTRO Meeting. International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics 2009; 75 (3), S289-S290.

¹² Takada A, Nakamura T, Tomoda T, Takayama K, Makita C, Yokouchi J, Katou T, Fuwa N. Initial experience of the proton therapy for esophageal cancer. 48th Meeting of the Particle Therapy Cooperative Group (<http://ptcog.web.psi.ch/>), May 17-22, 2010, Chiba, Japan, Abstract Book, p.104.

Studien zur Bestrahlungsplanung

Ergänzend zu den vorgehend genannten japanischen Studien zur Bewertung des therapeutischen Ansprechens auf eine alleinige Protonen- oder kombinierte Photonen-/Protonentherapie konnten vier Studien zur Bestrahlungsplanung identifiziert werden. In diesen wurden die Bestrahlungspläne moderner Formen der Photonentherapie mit denen der Protonentherapie verglichen. In vier Studien zeigten sich in der Bestrahlungsplanung Hinweise darauf, dass mittels einer Protonentherapie eine bessere Schonung benachbarter Risikoorgane (v.a. Herz, Lunge und Rückenmark) erreicht werden könnte (Crowley et al. 2008¹³, Isacsson et al. 1998¹⁴, Jeter et al. 2006¹⁵, Zhang et al. 2008¹⁶).

B-4.2 Auswertung der Stellungnahmen

Aus den eingegangenen Stellungnahmen (s. Abschnitt B-7.1.3) ergaben sich keine Hinweise zur Bewertung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit, sektorspezifischen Aspekten oder der Wirtschaftlichkeit der Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom, da betreffend möglicher Indikationen zur Anwendung der Protonentherapie bei dieser Erkrankung keine Angaben gemacht und keine Aussagen getroffen wurden.

B-4.3 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Es sind die Ergebnisse einer Fallserie verfügbar, über die in mehreren Publikationen berichtet wurde. In der letzten Volltextpublikation wurden 51 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten wurden in einem Behandlungszentrum in Tsukuba in Japan im Zeitraum von 1985 bis 2005 behandelt. Es handelt sich um Patienten im höheren Lebensalter (Median 72 Jahre), darunter überwiegend Männer (92%), die an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus litten. Die Hälfte der Patienten wies keine Lymphknotenmetastasierung auf. Knapp die Hälfte (47 %) der Patienten war, wesentlich aufgrund von Komorbiditäten, als inoperabel eingestuft worden. Die Mehrzahl der Patienten (65 %) war sowohl mit Protonen- als auch mit (konventioneller) Photonenstrahlung behandelt worden. Für diese Teilgruppen wurden die Ergebnisse nicht getrennt dargestellt.

¹³ Crowley EM, Kachnic LA, Mamon HJ, Adams JA, Choi NC, Hong TS. Optimizing the cardiac and pulmonary dose: A comparison of IMRT photon and 3-D proton treatment planning for distal esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1, Suppl. S): S539-S540.

¹⁴ Isacsson U, Lennernas B, Grusell E, Jung B, Montelius A, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (2): 441-50.

¹⁵ Jeter MD, Liao Z, Riley BA, Frame RL, Liu HH, Arjomandy B, Bucci MK, Crawford C, Komaki R, Cox JD. Significantly reduced lung and heart dose with proton radiotherapy compared with IMRT for esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006; 66 (3, Suppl. S): S275.

¹⁶ Zhang X, Zhao KL, Guerrero TM, McGuire SE, Yaremko B, Komaki R, Cox JD, Hui Z, Li Y, Newhauser WD, Mohan R, Liao Z. Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (1): 278-87.

Im Ergebnis lassen sich aus diesen Publikationen nur Hinweise auf die Möglichkeit einer Dosisescalation mittels Protonentherapie bei akzeptabler Toxizität ableiten. Erkenntnisse zur Behandlung von Adenokarzinomen des Ösophagus sind nicht verfügbar.

Es sind keine Studien höherer Evidenzstufen in ausreichender Publikationsqualität verfügbar – entsprechend der Verfahrensordnung randomisierte Vergleichstudien (Stufe I), prospektive Kohortenstudien (Stufe II) oder retrospektive vergleichende Studien (Stufe III) - die einen Vergleich der Ergebnisse unter Anwendung von Protonenbestrahlung mit Ergebnissen von Vorgehensweisen ohne deren Anwendung ermöglichen.

Aufgrund der beschriebenen Limitation der vorliegenden Evidenz sowie des Fehlens vergleichender Studien sind die berichteten Ergebnisse im Hinblick auf eine Bewertung des Nutzens bzw. Schadens der Protonentherapie des Ösophagus nur wenig aussagekräftig.

Position 1:

Die verfügbare Evidenz erlaubt es somit nicht, einen Beleg oder Hinweis auf den Nutzen, bzw. eine angemessene Abwägung von Nutzen und Schaden, der Anwendung der Protonentherapie bei Ösophaguskarzinomen festzustellen.

Vorliegende Ergebnisse von Planungsstudien zur Strahlentherapie zeigen, dass die Voraussetzung zur Durchführung vergleichender Studien gegeben ist, in denen die Hypothese, dass eine Strahlentherapie unter Zuhilfenahme von Protonenbestrahlung zu besseren gesundheitlichen Ergebnissen führt, geprüft werden sollte. Eine vergleichende Studie, über die jedoch lediglich in Form eines Kongressabstracts berichtet wird, zeigt keine unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich von Protonenbestrahlungen mit einer aktuellen Form der Photonenbestrahlung. Diese Ergebnisse sind jedoch, zumindest aufgrund der Publikationsform, gegenwärtig nicht einschätzbar.

Position 2:

In zwei Abstractpublikationen werden die vorläufigen Ergebnisse zweier Studien geschildert, die zusätzlich Hinweise auf die prinzipielle Durchführbarkeit der Protonentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie geben können.

In den vorliegenden Studien zur Bestrahlungsplanung zeigt sich zudem das Potenzial der Protonentherapie, im Vergleich zur Bestrahlung mit Photonen eine bessere Schonung der benachbarten Risikoorgane (v.a. Herz, Lunge und Rückenmark) zu gewährleisten.

Zusammenfassend dokumentieren die Ergebnisse der vorliegenden Studien, dass die Protonentherapie von Tumoren des Ösophagus mit vertretbarer Toxizität durchführbar zu sein scheint. Aufgrund der geringen Fallzahl können diese Ergebnisse jedoch nicht generalisiert werden, auch sind weitere Untersuchungen unter Einbeziehung möglichst auch einer photonbasierten strahlentherapeutischen Vergleichsintervention nötig.

B-4.4 Laufende und geplante Studien

Basierend auf Mitteilungen von Mitgliedern der die Protonentherapie beratenden Arbeitsgruppe, konnten Hinweise auf laufende bzw. geplante Studien zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom gewonnen werden. So ist am Westdeutschen Protonentherapiezentrum (WPE) in Essen eine Studie geplant, in der Patienten mit Ösophaguskarzinom mit Protonentherapie behandelt werden sollen. Das vorläufige Studienprotokoll liegt dem G-BA vor¹⁷: Es handelt sich um eine randomisierte Phase II Studie, in der die definitive Protonenstrahlentherapie mit der Photonen-Strahlentherapie bei simultaner Chemotherapie verglichen wird. Die Dosierung im Zielvolumen ist in beiden Armen gleich. Primärer Endpunkt ist die vergleichende Charakterisierung der Nebenwirkungen der Therapiealternativen in Bezug auf Lebensqualität, Herz-, Lungen-, und Hämatotoxizität und schweren Nebenwirkungen an allen Organen. Patienten mit einem histologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen Karzinom im thorakalen Ösophagus, die nicht für eine Operation in Frage kommen, können in die Studie aufgenommen werden. Insgesamt werden 74 (2 x 37) Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Vorgesehener Rekrutierungszeitraum ist Mitte 2012 bis Mitte 2015. Das M. D. Anderson Cancer Center der Universität Texas in Houston führt gegenwärtig eine Studie "Simultaneous Integrated Boost (SIB) in Esophageal Cancer"¹⁸ durch, in der Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt werden. Die Studie wurde im April 2010 begonnen und soll im April 2013 abgeschlossen werden. Es ist die Rekrutierung von 21 Patienten geplant. Nach einer persönlichen Mitteilung kommt im Rahmen der Radiotherapie dabei auch die Protonentherapie zum Einsatz, zukünftig vermutlich auch als intensitätsmodulierte Therapie (IMPT) und mit Hilfe eines "Gating"-Verfahrens. Ebenfalls am M. D. Anderson Cancer Center wird gegenwärtig eine Studie ("Oxaliplatin-Based Chemotherapy and Chemoradiotherapy or Chemoradiotherapy in Esophageal or Gastroesophageal Carcinoma")¹⁹ bei Patienten mit Ösophaguskarzinom durchgeführt, bei der eine Teilgruppe der Patienten mit Protonentherapie behandelt wird. Die Studie wurde bereits im April 2005 begonnen und soll im April 2012 abgeschlossen werden. Nach persönlicher Auskunft der Studienleitung sind hier jedoch keine Ergebnisse zu erwarten, die dezidiert eine Bewertung der Protonentherapie erlauben würden. In einer publizierten Studie zur Bestrahlungsplanung²⁰ wird die Durchführung weiterer Studien angekündigt. In einer persönlichen Mitteilung wird zusätzlich darauf verwiesen, dass eine randomisierte Studie zum Vergleich von Protonen- und Photonentherapie bei Ösophaguskarzinom am M. D. Anderson Cancer Center gegenwärtig geplant sei.

¹⁷ Definitive proton vs photon radiotherapy in combination with standard chemotherapy for locally advanced esophageal cancer – a randomized Phase II study – (WPE 11-14/1 V1.0 vom 25.05.2011; Principal investigator: Prof. Dr. Martin Stuschke)

¹⁸ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01102088>

¹⁹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525915>

²⁰ Welsh J, Gomez D, Palmer MB, Riley BA, Mayankkumar AV, Komaki R, Dong L, Zhu XR, Likhacheva A, Liao Z, Hofstetter WL, Ajani JA, Cox JD. Intensity-Modulated Proton Therapy Further Reduces Normal Tissue Exposure During Definitive Therapy for Locally Advanced Distal Esophageal Tumors: A Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 4. [Epub ahead of print]

B-5 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-5.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Das Ösophaguskarzinom stellt eine schwere Erkrankung dar, die häufig mit gravierenden Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und mit erheblichen Mortalitätsrisiken verbunden ist (s. Abschnitt B-2.2 u. B-5.4). Die medizinische Relevanz ist hier fraglos gegeben.

B-5.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und Behandelbarkeit der Erkrankung

Eine Behandlungsnotwendigkeit ist für Patienten mit einem nachgewiesenen Ösophaguskarzinom grundsätzlich gegeben. Wie in Abschnitt B-2.2 oben ausgeführt, hängt die Prognose der Erkrankung entscheidend vom Tumorstadium ab und variiert dabei in weiten Grenzen von rund 5% bis rund 80% (5-Jahres-Überlebensrate). Von einem gravierend ungünstigen Spontanverlauf ist generell auszugehen.

In frühen Stadien ist die Erkrankung gut behandelbar. Viele Ösophaguskarzinome werden erst in relativ fortgeschrittenen Stadien erkannt. Hier ist eine Behandlung dringend notwendig und schließt ggf. operative Eingriffe, Chemotherapien und Strahlentherapieverfahren und verschiedene Abfolgen, Varianten und Kombinationen dieser Verfahren ein (s. Abschnitt B-5.3). Diese können unter verschiedenen patientenbezogenen Aspekten variiert werden, was auch Fragen zur krankheits- und therapiebedingten Lebensqualität einschließt (Abschnitt B-5.4). In einigen Fällen ist lediglich noch eine palliative Behandlung möglich.

Generell ist festzustellen, dass in der Krebstherapie und auch beim Ösophagus-Karzinom, insbesondere unter dem Aspekt des Therapiebeginns erst in fortgeschrittenen Stadien und einer entsprechend häufig ungünstigen Prognose, eine Verbesserung der therapeutischen Wirksamkeit der bestehenden Therapieansätze naturgemäß wünschenswert ist.

B-5.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms stehen verschiedene operative, interventionelle sowie strahlen- und chemotherapeutische Verfahren zur Verfügung (siehe Abschnitt B-2.4). Auswahl, Kombination und Abfolge sind abhängig von Erkrankungs- und Patientencharakteristika.

Die stadiengerechte Therapie des Ösophagus-Karzinoms ist komplex. Handelt es sich um ein lokales oder regionales Krankheitsgeschehen, so kann mit kurativer Intention behandelt werden (Stadium I bis III; ggf. auch im Stadium IV A, wenn die Verbreitung der Erkrankung nicht über eine abdominale Lymphknotenbeteiligung hinausgeht. In der Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Networks (NCCN)* von 2010²¹ wird eine interdisziplinäre Therapieplanung empfohlen.

Bei inoperablen Patienten mit Adenokarzinomen ist die Radiochemotherapie Standardoption (s. Abschnitt B-2.4).

Bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen ist eine multimodale Therapie (Radiochemotherapie oder neoadjuvante Radiochemotherapie plus Operation) anzustreben. Für Patienten, deren Tumor resezierbar erscheint, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und bestehender Komorbiditäten operabel sind und für die eine Radiochemotherapie möglich ist, soll zunächst - im Einzelnen abhängig von weiteren Charakteristika - geprüft werden, ob eine präoperative/neoadjuvante Therapieform angewandt werden kann. Andernfalls kann eine sofortige Operation oder eine definitive Radiochemotherapie erfolgen, die ggf. eine nachfolgende Operation erübrigt. Nach einer Operation kann über eine postoperative/adjuvante Radiochemotherapie entschieden werden.

Bei nicht-operablen Patienten ist eine kombinierte Radiochemotherapie prinzipiell indiziert. Ist diese nicht möglich, weil die Chemotherapie bei dem Patienten nicht durchführbar ist, so kann eine (palliative) Strahlentherapie durchgeführt werden.²² Von dieser ist jedoch vermutlich kein Vorteil in Bezug auf das Überleben zu erwarten.²³

Bei Erkrankungen im Stadium IV ist eine palliative Therapie möglich, die neben der rein supportiven Therapie abhängig vom Allgemeinzustand ggf. noch eine Chemotherapie umfasst. Eine Heilung oder ein längerfristiges Überleben ist hier in der Regel nicht möglich.²⁴

Die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms kommt daher wesentlich als Element einer Radiochemotherapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes zum Tragen. Patienten, für die weder eine Operation noch eine Chemotherapie möglich ist, können ggf. (palliativ) mit alleiniger Radiotherapie behandelt werden. In einem systematischen Review von Studien zur definitiven Radiochemotherapie betrug die Sterblichkeit innerhalb von 2 Jahren

²¹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal Cancer (2010). www.nccn.org

²² National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal Cancer (2010). www.nccn.org

²³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer (SIGN CPG 87). Edinburgh: SIGN, 2006

²⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal Cancer (2010). www.nccn.org

um 80%.²⁵ Die Prognose von Patienten mit Ösophaguskarzinom im Alter von > 65 Jahren wurde nach definitiver Radiochemotherapie in den frühen Stadien I und II anhand der Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Database untersucht (Abrams 2009)²⁶. Das Gesamtüberleben der 232 Patienten im Stadium I und der 157 Patienten im Stadium II betrug 24% nach 3 Jahren. Patienten im Stadium II hatten ein höheres Risiko zu versterben (Hazard ratio, 1.51 (1.27-1.79)).

Zhang et al. 2009²⁷ untersuchten das Überleben von 756 Patienten mit Ösophaguskarzinom, die am MD Anderson Cancer Center in definitiver Intention strahlentherapiert wurden. Die Überlebensrate nach 5 Jahren betrug 19.1 %, Patienten im Stadium III hatten eine schlechtere Prognose als die Patienten im Stadium I und II (Hazard ratio, 1.53 (1.22-1.93)).

Nach Radiochemotherapie ist das Lokalrezidiv das höchste Risiko für den Patienten mit Lokalrezidivraten von 40 bis 60%. Die perkutane Standardstrahlentherapie wird mit Gesamtdosen von 50 bis 64 Gy mit konventioneller Fraktionierung empfohlen. Um die Lokalrezidivrate bei der definitiven Radiochemotherapie senken zu können, müsste die Gesamtdosis der Strahlentherapie erhöht werden, falls alternativ keine wirksamere medikamentöse Begleittherapie als bisher zur Verfügung steht. Die Fallserie aus Tsukuba ist eine der wenigen, die den Dosisbereich oberhalb von 64 Gy evaluiert hat und Daten zur Durchführbarkeit und Sicherheit bis zur Gesamtdosis von 80 Gy erbracht hat. Die Superiorität einer dosiseskalierten Radiochemotherapie muss innerhalb von randomisierten Studien evaluiert werden.

In keiner der im Rahmen der Informationsgewinnung bzw. Literaturrecherche identifizierten, relevanten Leitlinien findet die Protonentherapie bisher Erwähnung. Aktuelle Leitlinien zum Ösophaguskarzinom sehen beim klinisch gesicherten Ösophaguskarzinom in dem Stadium IIA T1bN1MO bis zum Stadium IIIB die definitive Radiochemotherapie als eine Standardbehandlungsoption neben der Chirurgie in multimodalen Konzepten an.^{28 29} In der Vergangenheit wurde die alleinige Radiotherapie mit Photonen nach Vorliegen randomisierter Studien nach und nach durch die effektivere Radiochemotherapie mit simultaner Chemotherapie (meist 5-FU/Cisplatin basiert) abgelöst.^{30 31}

In der Serie aus Tsukuba wurde die Protonentherapie ganz überwiegend ohne simultane Chemotherapie eingesetzt, da die Serie auch Patienten aus einer Zeit enthält, bevor die si-

²⁵ Wong R, Malhaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD002092.

²⁶ Abrams J., Buono D., Strauss J., McBride R., Hershman D., Neugut A. Esophagectomy Compared to Chemoradiation for Early Stage Esophageal Cancer in the Elderly. *Cancer.* 2009 November 1; 115(21): 4924–4933

²⁷ Zhang Z., Chen Y., Chen Y., Jeter M., Hofstetter W., Ajani J., Swisher S., Chang J., Allen P., Cox J., Komaki R., Liao Z. Outcomes with Esophageal Cancer Radiation Therapy. *Journal of Thoracic Oncology • Volume 4, Number 7, July 2009:880-8*

²⁸ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal Cancer (2010). www.nccn.org

²⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer (SIGN CPG 87). Edinburgh: SIGN, 2006

³⁰ Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992 Jun 11;326(24):1593-8.

³¹ Wong R, Malhaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD002092.

multane Radiochemotherapie zum Standard wurde.³² Andere Patienten hatten einen schlechten Allgemeinzustand. Die Behandlungsserie aus Tsukuba enthält Daten zur Durchführbarkeit und Sicherheit der Protonentherapie im Dosisbereich 66 - 80 Gy in konventioneller Fraktionierung und damit oberhalb des konventionellen Dosisbereichs. Insgesamt erhöht die simultane Chemotherapie nach den vorliegenden randomisierten Daten die späten Nebenwirkungen einer Strahlentherapie an Lunge, Rückenmark und Ösophagus nicht.³³

Jüngere Behandlungsserien zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom setzen eine Chemotherapie simultan zur Protonentherapie ebenfalls ein.³⁴ Insgesamt werden klinische Studien zur dosisgesteigerten Protonentherapie und simultanen Chemotherapie mit dem Ziel der Verringerung der Lokalrezidivrate als sinnvoll angesehen, da beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom ein hoher Bedarf der Therapieoptimierung bezüglich Effektivität und Toxizität besteht.

Zum Ösophaguskarzinom liegen aktuelle und differenzierte Therapieempfehlungen für unterschiedliche Patientengruppen vor, hierbei ist – v.a. beim Plattenepithelkarzinom - eine Fokussierung auf multimodale Vorgehensweisen unter Einschluss der definitiven Radiochemotherapie erkennbar. Die Langzeitüberlebensdaten mit der Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom bleiben mit Überlebensraten um 30% nach 3 Jahren nach definitiver Strahlenchemotherapie weiterhin unbefriedigend. Der Stellenwert der Protonentherapie in aktuellen Therapiekonzepten kann bis zum Vorliegen randomisierter Studiendaten nicht abschließend bestimmt werden. Studien zur Radiochemotherapie mittels Protonen beim Ösophaguskarzinom sind in Deutschland projektiert. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Fallserie im Hinblick auf die Patientenklassifikation aktueller Therapieempfehlungen ist nicht sicher gegeben. Der Stellenwert der Protonentherapie in aktuellen Therapiekonzepten kann auf dieser Basis somit nicht abschließend bestimmt werden.

Position 1:

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich keine Notwendigkeit der Anwendung der Protonentherapie bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms in diesem Zusammenhang ergibt.

Insgesamt sind die Behandlungsergebnisse des Ösophaguskarzinoms auch aufgrund der zumeist späten Diagnosestellung häufig nicht gut. Ob die Protonentherapie in bestimmten Fallkonstellationen zukünftig einen Beitrag zu besseren Behandlungsergebnissen leisten können, ist gegenwärtig nicht bekannt. Es laufen jedoch gegenwärtig Studien bzw. werden diese geplant, von denen erwartet werden kann, dass eine Bewertung in absehbarer Zeit möglich sein wird.

³² Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, Okumura T, Tsuboi K, Tokuyue, Sakurai H. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophagela cancer. *Strahlenther Oncol* 2010; 186 (9): 482-488.

³³ Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD002092.

³⁴ Xiaomao G, Liao ZX, Komaki R, WenH, Chang JY, O'Reilly M, Jeter M, Bucci K, Ajani J, Cox JD. Concurrent Chemotherapy and Proton Beam Therapy for Esophageal Cancer. *Proceedings of the 51st Annual ASTRO Meeting*. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* 2009; 75 (3), S289-S290.

Position 2:

Die Strahlentherapie des Ösophagus mit Photonen wird hinsichtlich einer möglichen Eskalation der Dosis vor allem durch die enge Nachbarschaft umliegender Risikoorgane (v.a. Herz, Lunge, Rückenmark) begrenzt. In Studien zur Bestrahlungsplanung konnte gezeigt werden, dass sich mittels Protonentherapie hier potenziell eine Dosisescalation unter besserer Schonung der benachbarten Risikoorgane erreichen lässt.

Insgesamt sind die Behandlungsergebnisse – unabhängig von den eingesetzten Therapieverfahren – allein und in Kombination auch aufgrund der zumeist späten Diagnosestellung noch enttäuschend.

Ob die Protonentherapie in bestimmten Fallkonstellationen zukünftig über die Möglichkeit einer Dosisescalation (z.B. auch adjuvant nach bereits erfolgter Bestrahlung) einen Beitrag zu besseren Behandlungsergebnissen leisten können, lässt sich momentan noch nicht abschließend bewerten.

B-5.4 Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte der Lebensqualität

Häufig auftretende Symptome eines Ösophaguskarzinoms sind Schwierigkeiten beim Schlucken von Speisen, Aufstoßen, Schmerzen hinter dem Brustbein, Heiserkeit und im Zusammenhang mit der (verminderten) Nahrungsaufnahme ein Gewichtsverlust sowie ggf. weitere Folgeerscheinungen. Symptome in diesem Umkreis können auch nach bzw. als Folgen eines chirurgischen Eingriffs auftreten. Die Strahlentherapie kann zu Reizungen und Entzündungen der Speiseröhrenschleimhaut (Ösophagitis) führen. Häufig klingen diese Beschwerden nach Beendigung der Strahlentherapie ab, können jedoch auch dauerhaft bestehen bleiben. Generell ist mit Belastungen durch die Chemotherapie zu rechnen, u. a. können Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Haarausfall, Hautirritationen und Erschöpfung auftreten.

Derzeit liegen keine Arbeiten vor, die Rückschlüsse auf Aspekte der Lebensqualität bei der Anwendung der Protonentherapie bei dieser Indikation zulassen. Bei Krebserkrankungen im Allgemeinen und insbesondere wenn diese einen ungünstigen Verlauf nehmen, ist mit Schmerzen, anderen gravierenden Symptomen und entsprechenden Einschränkungen der Lebensqualität zu rechnen. Studien zur Lebensqualität von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom befassen sich vorwiegend mit dem Einfluss unterschiedlicher Behandlungsformen, während nicht differenziert über andere demographische oder soziale Charakteristika berichtet wird.

Aus der unterschiedlichen demographischen Verteilung des Auftretens von Ösophaguskarzinomen bei Männern und Frauen lässt sich prinzipiell die Notwendigkeit einer geschlechterspezifischen Betrachtung ableiten. Untersuchungen, die diesen Aspekt thematisieren, lagen dem G-BA bei seiner Bewertung jedoch nicht vor.

Der Einfluss einer Operation und ihrer Folgen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Zusammenhang mit operativen Eingriffen beim Ösophaguskarzinom mit Hilfe einer

systematischen Übersichtsarbeit untersucht³⁵. Es wurde ein erheblicher Einfluss durch den Eingriff im Sinne einer Verschlechterung der Lebensqualität nach der Operation berichtet.

Die Rolle der Lebensqualität im Rahmen der therapeutischen Entscheidungsfindung wurde ebenfalls untersucht. Eine Studie zur Entwicklung der Lebensqualität im Vergleich eines therapeutischen Vorgehens, das neben einer Radiochemotherapie auch eine Operation einschloss gegenüber einer Vorgehensweise ohne Operation, zeigte keine wesentlich unterschiedlichen Einflüsse auf die Lebensqualität.³⁶

Position 1:

Betreffend Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte der Lebensqualität lässt sich eine Notwendigkeit der Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom mit Protonentherapie nicht ableiten, zumal keine Informationen zur Entwicklung der Lebensqualität bei dieser Therapieform vorliegen.

Position 2:

Das Ösophaguskarzinom stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar. Bereits der kurative Ansatz früher Tumorstadien erfordert ein multimodales Behandlungskonzept, welches eine strahlenchemotherapeutische Behandlung einschließt. Die in den Leitlinien empfohlenen und in der klinischen Praxis angewandten Dosen der Strahlentherapie sind Ergebnis einer sorgfältigen Abwägung zwischen physikalisch notwendiger Dosis zur Tumorreduktion bei individueller Tumorgroße und -lokalisierung, technisch realisierbarem Bestrahlungsfeld unter Berücksichtigung strahlensensitiver Nachbarorgane und der patientenbezogenen radiogenen Toxizität. Die Protonentherapie erlaubt eine Dosisescalation am Tumor und eine Dosisreduktion an den umgebenden Risikoorganen über das hinaus, was derzeit mit der konventionellen Strahlentherapie möglich ist. Die Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom stellt gegenwärtig eine Option für Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom dar, für die mit einer konventionellen photonenbasierten Bestrahlung in Gesamtschau der therapeutischen Perspektiven die für eine hohe lokale Tumorkontrolle optimale Strahlendosis nicht erreicht werden kann, oder für die bei einer Standarddosierung die Belastung der umgebenden Risikoorgane als mit höheren Risiken einhergehend eingeschätzt wird.

³⁵ Parameswaran et al. 2008. The Role of Health-Related Quality of Life Outcomes in Clinical Decision Making in Surgery for Esophageal Cancer: A Systematic Review. *Annals of Surgical Oncology* 15(9):2372–2379.

³⁶ Bonnetain et al. 2006. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Annals of Oncology* 17: 827–834, 2006

B-6 Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Das Ösophaguskarzinom geht aufgrund der zumeist späten Diagnosestellung mit einer schlechten Prognose einher. Bei Betrachtung aller Tumorstadien beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 11 bis 22%. Der Früherkennung kommt somit eine besondere Rolle zu, da bei lokal begrenzten Stadien noch eine Heilung möglich ist, bzw. zumindest die Mortalität stark gesenkt werden kann. Alle in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms eingesetzten Therapieverfahren führen in Bezug auf die Lebensqualität zu erheblichen Einschränkungen. In Abhängigkeit des Grades der Invasivität bzw. Intensität (gerade bei multimodalen Therapiekonzepten) kann es zu nicht unerheblichen Nebenwirkungen und Komplikationen kommen. Der Einsatz der Strahlentherapie im Allgemeinen wird begrenzt durch die enge Nachbarschaft von Risikoorganen (v.a. Herz, Lunge, Rückenmark) und die kumulative Toxizität von Strahlen- und Chemotherapie bei kombinierter Anwendung.

Im Rahmen der Nutzenbewertung heranzuziehende Ergebnisse aus Studien lagen nur in Form einer Fallserie (Evidenzstufe IV entsprechend der Verfahrensordnung) vor, die in mehreren Publikationen dargestellt wurden. In diesen Ergebnisdarstellungen eines Behandlungszentrums wurde die Behandlung von 51 Patienten in den Jahren 1985 bis 2005 berichtet.

Position 1:

Diese ergeben keine belastbaren und generalisierbaren Hinweise für den Nutzen einer Vorgehensweise unter Einschluss der Protonentherapie.

Studien höherer Evidenzstufen, insbesondere kontrollierte, vergleichende Studien lagen nicht bzw. nicht in ausreichende Publikationsqualität vor und ergeben auch keine weiteren Hinweise, die Nutzen und Notwendigkeit der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom begründen könnten.

Aufgrund unzureichender Informationen ist der Stellenwert der Protonentherapie in der Behandlung bisher nicht sicher erkennbar. Eine Notwendigkeit der Anwendung der Protonentherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms ergibt sich somit nicht und auch unter den anderen in Rahmen der Bewertung der Notwendigkeit zu berücksichtigenden Aspekten findet sich kein solcher Anhaltspunkt.

Zusammenfassend ist somit zu konstatieren, dass der Nutzen der Protonentherapie in der Behandlung von Ösophaguskarzinomen nicht belegt und die medizinische Notwendigkeit für diese Methoden daher auch nicht gegeben ist. Es laufen jedoch gegenwärtig Studien bzw. werden diese geplant, von denen erwartet werden kann, dass eine Bewertung in absehbarer Zeit möglich sein wird.

Position 2:

Die vorliegenden Ergebnisse dokumentieren, dass die Protonentherapie von Ösophaguskarzinomen machbar und sicher durchführbar zu sein scheint. Aufgrund der geringen Fallzahl können diese Ergebnisse jedoch nicht generalisiert werden.

In den ergänzenden Studien zur Bestrahlungsplanung zeigt sich jedoch das Potenzial der Protonentherapie, im Vergleich zur Bestrahlung mit Photonen eine bessere Schonung der benachbarten Risikoorgane (v.a. Herz, Lunge und Rückenmark) zu gewährleisten und damit eine Dosisescalation, wie sie derzeit mit der konventionellen Strahlentherapie aufgrund der Toxizität nicht möglich ist, zu erlauben. Zudem ist zu bedenken, dass das Lokalrezidiv nach einer definitiven Strahlenchemotherapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms ein Hauptrisikofaktor für den Patienten darstellt, die Protonentherapie besitzt das Potenzial, die lokale Tumorkontrolle zu verbessern. Nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation ist die therapiebedingte Morbidität erheblich. Daher ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit komplexen Gesamtkonstellationen aus gesundheitlicher Konstitution und Tumorsituation die medizinische Rationale für eine strahlentherapeutische Dosisescalation am Tumor oder eine Senkung der Dosisvolumenbelastung an den umgebenden Risikoorganen, die durch die Protonentherapie zu leisten wäre.

Zusammenfassend stellt die Protonentherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom derzeit kein Verfahren dar, für das in dem insgesamt weiterhin mit Unsicherheiten behafteten Indikationsbereich bereits heute ausreichend belastbare Hinweise für einen Nutzen vorliegen. Das Potenzial der Protonentherapie (auch in Kombinationen mit Chemotherapie) bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms sollte anhand von Studien weiter systematisch insbesondere auch unter Bewertung der Lebensqualität untersucht werden. Diesbezüglich liegen bereits erste Erfahrungsberichte unterschiedlicher Behandlungszentren mit der Ankündigung der Fortführung solcher Studien vor.

B-7 Anhang

B-7.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-7.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz

www.bundesanzeiger.de

Bundesanzeiger

SN 0344-7634 G 7777
Ausgegeben am Dienstag, dem 4. Juni 2002 Nummer 99 – Seite 11 933

12.a **Verschiedene Bekanntmachungen**

[27 223]

**Arbeitsgemeinschaft
Koordinierungsausschuss
Geschäftsstelle des Ausschusses
Krankenhaus
Siegburg**

**Bekanntmachung
der aktuellen Beratungsthemen
des Ausschusses Krankenhaus
gemäß § 137 c
Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vom 30. 05. 2002**

Gemäß Nummer 4 der „Verfahrensregeln zur Beratung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V“ veröffentlicht der vom Ausschuss Krankenhaus diejenigen neuen und bereits erbrachten Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 137 c SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 30. April 2002 werden in den nächsten Monaten folgende Themen indikationsbezogen beraten:

1. autologe Chondrozytenimplantation
2. hyperbare Sauerstofftherapie
3. Protonentherapie.

Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkatalogs des Ausschusses bis zum 31. 07. 2002 einzureichen. Den Fragenkatalog zur Stellungnahme sowie weitere Erklärungen erhalten Sie bei der Geschäftsführung des Ausschusses Krankenhaus, Postfach 17 63, 53707 Siegburg, Tel.: 0 22 41/ 93 88-20.

Siegburg, den 30. Mai 2002

**Ausschuss Krankenhaus
Der Vorsitzende
Schirmer**

B-7.1.2 Fragenkatalog zur Stellungnahme

Fragenkatalog zur Protonentherapie

0. Auf welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die o.g. genannte Indikation eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
2. Wie ist der Spontanverlauf bei der o.g. Erkrankung (Indikation)?
3. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o. g. Erkrankung?
4. Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise), in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der Protonentherapie zu erreichen?
5. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheits-skalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?
6. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?
7. Wie ist die Wirksamkeit der Protonentherapie im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf?
8. Ist die Protonentherapie alternativ oder additiv anzuwenden?
9. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
10. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Protonentherapie verbunden?
11. Wird die Lebensqualität des Patienten durch die Anwendung der Protonentherapie verbessert?

Ergänzende Fragen zur Anwendung:

12. Gibt es verschiedene Verfahren / Geräte und welche(s) ist als optimal anzusehen?
13. Welche apparativen Anforderungen sind einzuhalten und wie sind diese belegt?
14. Welches Therapieschema muss in welchem Stadium der o.g. Erkrankungen eingehalten werden und wie ist dieses belegt?
15. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

16. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. genannten Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung?
17. Ist angesichts der Behandlungsalternativen die Protonentherapie erforderlich und wenn ja warum?
18. Ist die Behandlung der o.g. Erkrankung mittels Protonentherapie stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

19. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland?
20. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der Protonentherapie, ggf. in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung und Auslastung des Bestrahlungsgerätes (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)
21. Wie sind die Kosten der Protonentherapie im Vergleich zu etablierten Methoden?
22. Welche Kosten könnten durch den alternativen Einsatz der Protonentherapie vermieden werden?

Weitergehende Stellungnahmemöglichkeit

23. Gibt es weitere Aspekte der Protonentherapie, zu denen Sie Stellung nehmen möchten und die nicht im Fragebogen explizit abgefragt werden?

B-7.1.3 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnehmende Organisation	Indikationen, die in der Stellungnahme erwähnt sind	Literaturangaben
DEGRO – Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.	Aussage zum uvealen Melanom.	Keine Literaturangaben beigefügt.
IBA Technology Group	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostrukturen liegen.	Keine Literaturangaben beigefügt.
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 Privatkrankenhäuser e. V.	Chordom / Chondrosarkom, maligne Tumore des Auges.	Literaturangaben und Originalliteratur beigefügt. 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 beigefügt, keine weiteren Literaturangaben beigefügt.

B-7.2 Suchstrategie

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
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
- Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)
- Health Services Technology Assessment Texts (HSTAT)
- TRIP Database (Turning Research into Practice)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

Sonstige Informationsquellen:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Mitgliedsorganisationen der INAHTA
- Fachgesellschaften

Indikationsspezifische Recherche

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: 1960 - 2010

Datum der Recherche: 01.02.2010

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees	4048
#2	MeSH descriptor Protons explode all trees	99
#3	proton*	1782
#4	(#2 OR #3)	1782
#5	(#1 AND #4)	32
#6	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat* OR radiother*)	1553
#7	(#6 AND NOT "proton pump*")	364
#8	(#5 OR #7)	364
#9	MeSH descriptor Esophageal Neoplasms explode all trees	692
#10	(esophagus OR esophageal OR oesophagus OR oesophageal) AND (cancer OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm* OR carcinom*)	1546
#11	(#9 OR #10)	1592
#12	(#8 AND #11)	8

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 1960 - 2010

Datum der Recherche: 01.02.2010

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	Search "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "cranial irradiation"[MeSH Terms] OR "hemibody irradiation"[MeSH Terms] OR "lymphatic irradiation"[MeSH Terms] OR "radiotherapy dosage"[MeSH Terms] OR "whole body irradiation"[MeSH Terms] OR "radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, computer assisted"[MeSH Terms]	112872
#2	Search protons[MeSH Terms] OR proton*	89422
#3	Search #1 AND #2	1823
#4	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation OR radiother*)	20263
#5	Search #4 NOT proton pump*	13620
#6	Search #3 OR #5	13640
#7	Search esophageal neoplasms[MeSH Terms]	30897
#8	Search (esophagus OR esophageal OR oesophagus OR oesophageal) AND (cancer OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoploasm* OR carcinom*)	47449
#9	Search #7 OR #8	47449
#10	Search #6 AND #9	45

Datenbanken: DIMDI Superbase (Medline, Embase, Embase Alert, Biosis)

Recherchezeitraum: 1960 - 2010

Datum der Recherche: 02.02.2010

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
1	ME60; EM74; BA70; EA08	51329659
2	ct d radiotherapy	337434
3	CT="PROTON THERAPY"	802
4	CT="PROTON" OR CT D "PROTONS" OR UT="PROTONS" OR IT="PROTONS" OR SH="PROTONS" OR FT=proton*	318533
5	2 AND 4	5031
6	3 OR 5	5125
7	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat* OR radiotherap*)	82223
8	s=7 NOT "proton pump*"	56712
9	6 OR 8	56925
10	ct d esophageal neoplasms	66034
11	CT=("ESOPHAGEAL NEOPLASM"; "ESOPHAGEAL NEOPLASMS") OR CT D "ESOPHAGEAL CARCINOMA" OR ("ESOPHAGEAL CARCINOMA") / (UT;IT;SH) OR CT D "ESOPHAGEAL CANCER" OR ("ESOPHAGEAL CANCER") / (UT;IT;SH) OR CT D ("ESOPHAGUS CANCER"; "ESOPHAGUS CANCERS") OR ("ESOPHAGUS CANCER"; "ESOPHAGUS CANCERS") / (UT;IT;SH) OR CT D "ESOPHAGUS CARCINOMA" OR ("ESOPHAGUS CARCINOMA") / (UT;IT;SH)	66961
12	(esophagus OR esophageal OR oesophagus OR oesophageal) AND (cancer OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm* OR carcinom*)	113375
13	ct d esophagus cancer	56483
14	10 OR 11 OR 12 OR 13	113611
15	9 AND 14	243
16	check duplicates: unique in s=15	196
17	s=16 NOT base=me60	111

B-7.3 Literaturliste

B-7.3.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

Koyama S, Tsujii H, Yokota H, Hotta S, Miyo Y, Fukutomi H, Osuga T, Tsuji H, Okumura T, Ohara K. Proton beam therapy for patients with esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24 (3): 144-53.

Kommentar: s. Auswertungsbogen

Koyama S, Tsujii H. Proton beam therapy with high-dose irradiation for superficial and advanced esophageal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (10 Pt 1): 3571-7.

Kommentar: s. Auswertungsbogen

Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, Okumura T, Tsuboi K, Tokuyue K, Sakurai H. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (9): 482-8.

Kommentar: s. Auswertungsbogen

Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T, Nakahara A, Saida Y, Kagei K, Ohara K, Hata M, Igaki H, Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (1): 76-84.

Kommentar: s. Auswertungsbogen

Sugahara S, Tokuyue K, Nakahara A, Igaki H, Hata M, Kagei K, Terashima H, Hashimoto T, Fukumitsu N, Shibahara T, Ohara K, Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for esophageal cancer at the University of Tsukuba. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005; 63 (2, Suppl. 1): S163-S164.

Kommentar: s. Auswertungsbogen

Tsujii 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: s. Auswertungsbogen

B-7.3.2 Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, bilaterales Retinoblastom

Akine Y. Present status of proton therapy and future plan at University of Tsukuba. *Biotherapy* 1999; 13 (3): 260-5.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome der Schädelbasis

Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002; 50 (Suppl 5): v1-23.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Anonymous. 7th Annual Meeting of the Scientific Association of Swiss Radiation Oncology (SASRO), held in conjunction with the meeting of the Swiss Society of Radiobiology and Medical Physics (SSRMP), Geneva, Geneva, Switzerland, April 3-5, 2003. *Strahlenther Onkol* 2003; 179 (Sondernr. 1): 93-113.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Präsentation zur Funktionsweise der Strahlentherapie

Anonymous. Tiefliegende Tumoren: Kombinierte Strahlentherapie von Vorteil? [Deep-seated tumors: is combined radiotherapy advantageous?]. *Rofo* 1997; 167 (5): M38.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MK, Roussel A, Spiliopoulos G, Stewart LA, Tierney JF, Wang M, Zhang RG. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group) (Brief record). *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics* 1998; 41 (3): 579-83.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling D, Hansen H, Launois B, Nygaard K, Parmar Mahesh KB, Rousell A, Spiliopoulos G, Stewart L, Tierney J, Wang M, Rhugang Z, Oesophageal Cancer Collaborative Group. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2005; (4): CD001799.pub2.

Kommentar: keine neuen Erkenntnisse

Ask A, Albertsson M, Jarhult J, Cavallin SE. A systematic overview of radiation therapy effects in oesophageal cancer (Provisional abstract). *Acta Oncol* 2003; 42 (5-6): 462-75.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Ask A, Berg G, Brorsson B, Ceberg A, Falkmer U, Flodgren P, Glimelius B, Gustavsson A, Nilsson S, Norlund A, Nylén U, Perfekt R, Rose C, Rutqvist LE, Sirzen F, Strander H, Turesson I, Tropé C, Widmark A, Wilking N, Zackrisson B. Radiotherapy for cancer. Oesophageal cancer. Stockholm: SBU, 2003, (http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/stralbehandling_2003/vol_II/Strl_sec3.pdf), Zugriff am 04.02.2010.

Kommentar: keine neuen Erkenntnisse

Ask A, Johansson B, Glimelius B. The potential of proton beam radiation therapy in gastrointestinal cancer. *Acta Oncol* 2005; 44 (8): 896-903.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Astrakhan BV. Metodika rotatsionno-skaniruiushchego protonnogo obluchenii raka pishchevoda i perspektivy ee ispol'zovaniia pri obluchenii opukholei drugikh lokalizatsii, [Method of rotation-scanning proton irradiation of esophageal cancer and outlook for its application to the irradiation of tumors at other sites]. *Med Radiol (Mosk)* 1987; 32 (8): 85-7.

Kommentar: s. 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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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 Privatkrankenanstalten e.V.

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

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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Kopf- und ZNS-Tumoren

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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis und HWS

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: 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: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumoren

Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efird 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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasis-Tumore, Chordome der HWS

Bercher L, Zografos L, Egger E, Chamot L, Uffer S, Gailloud C, Ducrey N. Le traitement des melanomes exteriorises de la choroïde par faisceau de protons accelères. [Treatment of exterior exten-

sion of choroid melanomas by accelerated proton beams]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200 (5): 440-3.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondroarkome der Schädelbasis und der HWS

Boughrassa F, Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS). Traitement curatif du cancer de l'oesophage: revue systématique sur la thérapie néoadjuvante et la chimioradiothérapie seule. *ETMIS* 2009; 5 (9): 1-155.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

Burdick JS. Esophageal cancer prevention, cure, and palliation. *Semin Gastrointest Dis* 2000; 11 (3): 124-33.

Kommentar: narrativer Review zum Oesophaguskarzinom allgemein ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

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: 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: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasis-Tumore

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: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

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: thematisch nicht relevant

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: 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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Choe KS, Salama JK. Advances in Radiotherapy for Tumors Involving the Mediastinum. *Thoracic Surgery Clinics* 2009; 19 (1): 133-41.

Kommentar: narrativer Review über Fortschritte der Bestrahlungstherapie allgemein ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Crowley EM, Kachnic LA, Mamon HJ, Adams JA, Choi NC, Hong TS. Optimizing the cardiac and pulmonary dose: A comparison of IMRT photon and 3-D proton treatment planning for distal esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1, Suppl. S): S539-S540.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Daftari I, Petti PL, Collier JM, Castro JR, Pitluck S. Evaluation of fixed- versus variable-modulation treatment modes for charged-particle irradiation of the gastrointestinal tract. *Med Phys* 1993; 20 (5): 1387-98.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Debus J, Haberer T, Schulz-Ertner D, Jakel O, Wenz F, Enghardt W, Schlegel W, Kraft G, Wannenmacher M. Bestrahlung von Schaedelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI. Erste klini-

sche Ergebnisse und zukünftige 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, Wannenmacher 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasistumore

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Desjardins L, Levy C, d'Hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL, Mammari 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: 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/II/rado-r16.htm>)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Deutsche Krebsgesellschaft. Oesophaguskarzinom. Auszug aus: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2004. Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt, 2004.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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_V11)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: 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: 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: 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: 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: 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: thematisch nicht relevant

Fiorica F, Di BD, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxi A, Camma C. Pre-operative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). *Gut* 2004; 53 (7): 925-30.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Fukumitsu N, Tokuyue K, Sugahara S, Hashimoto T, Hata M, Ohara K, Shibahara T, Nakahara A, Akine Y. A patient surviving for eight years after proton and x-ray irradiation for advanced esophageal cancer. *Acta Oncol* 2006; 45 (8): 1132-4.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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: 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: 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: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Gliome

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis (Structured abstract). *Lancet Oncology* 2007; 8 (3): 226-34.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne JR. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response (Provisional abstract). *Radiother Oncol* 2006; 78 (3): 236-44.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Graffman S, Jung B. Clinical trials in radiotherapy and the merits of high energy protons. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1970; 9 (1): 1-23.

Kommentar: narrativer Review über die Protonentherapie allgemein ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, Manns BJ, Grondin SC, Finley RJ, Clifton J. Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: a systematic review and decision analysis (Structured abstract). *Ann Thorac Surg* 2007; 83 (4): 1257-64.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Hug EB, Loredano 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, pädiatrische Tumore

Isacsson U, Lennernas B, Grusell E, Jung B, Montelius A, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (2): 441-50.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Jeter MD, Liao Z, Riley BA, Frame RL, Liu HH, Arjomandy B, Bucci MK, Crawford C, Komaki R, Cox JD. Significantly reduced lung and heart dose with proton radiotherapy compared with IMRT for esophageal cancer (Abstract 2117). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006; 66 (3, Suppl. S): S275.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Jones B, Dale RG, Cárabe-Fernández A. Charged particle therapy for cancer: The inheritance of the Cavendish scientists? *Appl Radiat Isot* 2009; 67 (3): 371-7.

Kommentar: narrativer Review über die Partikeltherapie allgemein ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

Jones B, Akine Y. Dose distribution to the mediastinum and heart. *Br J Radiol* 2006; 79 (941): 448.

Kommentar: Leserbrief, Hinweise auf andere, weiterführende Arbeiten ergeben sich nicht, eigene Daten werden nicht dargestellt.

Jones B, Burnet N. Radiotherapy for the future. *Br Med J* 2005; 330 (7498): 979-80.

Kommentar: Editorial ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials (Provisional abstract). *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (7): 754-61.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

Kitagawa T. [Cooperation of proton therapy and chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988; 15 (4 Pt 2-3): 1658-63.

Kommentar: narrativer Review über die Anwendung der Protonentherapie in Tsukuba, Japan bei unterschiedlichen Tumorentitäten

Korn WM. Prevention and management of early esophageal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5 (5): 405-16.

Kommentar: narrativer Review über frühes Oesophaguskarzinom ohne eigene Daten und ohne Erwähnung der Protonentherapie bzw. Hinweise auf weiterführende Studien

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: Grundlagenforschung

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: 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: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, diverse Tumoren

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: 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: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Lightdale CJ. Esophageal cancer. *American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol* 1999; 94 (1): 20-9.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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: 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: thematisch nicht relevant

Lock G. Physiology and pathology of the oesophagus in the elderly patient. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15 (6): 919-41.

Kommentar: narrativer Review über Oesophaguskrankheiten (auch Karzinome) speziell bei älteren Patienten ohne Erwähnung der Protonentherapie bzw. Hinweise auf weiterführende Studien

Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'hermies F, Schlienger P, Mammari 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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: thematisch nicht relevant

Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a clinical practice guideline. *BMC Cancer* 2004; 4 67.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Malthaner RA, Wong RK, Spithoff K, Rumble RB, Zuraw L, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Preoperative or postoperative therapy for resectable esophageal cancer: guideline recommendations. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2008.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Margulies C, Kim R, Reynolds JC. Early detection and management of esophageal cancer. *Compr Ther* 1996; 22 (9): 565-78.

Kommentar: narrativer Review über das Oesophaguskarzinom allgemein ohne Erwähnung der Protonentherapie und ohne eigene Daten bzw. Hinweise auf weiterführende Studien

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: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Kopf-Hals-Tumore

McKean H, Miller RC, Jatoi A. Non-traumatic vertebral fractures in patients with locally advanced esophageal cancer: A previously unreported, unrecognized problem. *Dis Esophagus* 2007; 20 (2): 102-6.

Kommentar: Studie über Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit Oesophaguskarzinom ohne Erwähnung der Protonentherapie

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: 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: thematisch nicht relevant

Meng X, Yu J. Advances of radiation oncology in China. *Chinese Medical Journal (English Edition)* 2009; 122 (19): 2231-5.

Kommentar: narrativer Review mit Darstellung des aktuellen Standes der Radioonkologie in China ohne eigene Daten zum Oesophaguskarzinom bzw. Hinweise auf weiterführende Studien

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: thematisch nicht relevant

Michalski JM, Bosch WR, Purdy JA. Clinical trials and radiation oncology technologies. *Oncology* 2009; 23 (4): 386-9.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

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: narrativer Review ohne eigene Daten

Minakova EI. The Russian protontherapy program. *International Congress Series; Hadrontherapy in Oncology* 1994; 1077 102-8.

Kommentar: narrativer Review über das russische Protonentherapieprogramm, keine Daten zum Ösophaguskarzinom, keine Hinweise auf weiterführende Studien

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Rektumkarzinom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasis-Tumore

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Nahum AE, Glimelius B. Biological models applied to the comparison of proton and photon treatments. *Physica Medica* 2001; 17 (Suppl 2): 126-30.

Kommentar: narrativer Review zum Vergleich von Photonen und Protonen, keine eigenen Daten, keine Hinweise auf weiterführende Studien

Nakamura T, Hatooka S, Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Nakahara R, Inokuchi H, Mizoguchi N, Takada A, Shinoda M, Fuwa N. Determination of the irradiation field for clinical T1-T3N0M0 thoracic/abdominal esophageal cancer based on the postoperative pathological results. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39 (2): 86-91.

Kommentar: s. Kurzauswertung

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Esophageal Cancer. V.I.2010. Fort Washington: NCCN, 2010.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Noel G, Habrand JL, Mammari 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.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasis-Tumore

Noel G, Mazon JJ, Favaudon V. La chimioradiothérapie des tumeurs solides de l'adulte: actualité et perspectives. [Chemoradiotherapy of solid tumours in the adult: current views and perspectives]. Bull Cancer 2003; 90 (1): 85-92.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon J-J. Le traitement par faisceaux de particules: Hadronthérapie partie I - bases physiques et expérience clinique de la protonthérapie. [Treatment with charged particles beams: Hadrontherapy part I - Physical basis and clinical experience of treatment with protons]. Cancer Radiother 2003; 7 (5): 321-39.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efrid 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: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasis-Tumore

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: 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.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Orecchia R, Fossati P, Rossi S. The national center for oncological hadron therapy: status of the project and future clinical use of the facility. Tumori 2009; 95 (2): 169-76.

Kommentar: Bericht über den aktuellen Stand eines Projektes für ein nationales Zentrum für Bestrahlungstherapie in Italien, u.a. auch Protonen, reiner Projektbericht, keine eigenen Daten zum Oesophaguskarzinom

Paganetti H, Jarlskog CZ. The risk of developing a neutron-induced second malignancy for pediatric proton therapy patients. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2008; 72 (1, Suppl. S): S67.

Kommentar: In diesem Abstract thematisieren die Autoren das Risiko der Entwicklung eines Zweitmalignoms nach Protonenbestrahlung eines Hirntumors. Andere Indikation

Pan X, Zhang X, Li Y, Mohan R, Liao Z. Impact of using different four-dimensional computed tomography data sets to design proton treatment plans for distal esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73 (2): 601-9.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Plastaras JP, Ainsley CG, Vapiwala N, Both S. Effect of beam arrangement on dosimetric parameters using scattered beam proton radiotherapy (PRT) for esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1, Suppl. S): S545-S546.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Pollock J. Radiation therapy: Effective, costly, evolving. *Community Oncology* 2009; 6 (10): 443-4.

Kommentar: Interview (*Conversation*) über Protonentherapie im Allgemeinen ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Ruderman AI, Kondratyeva AP, Ratner TG. Proton beam irradiation in esophageal cancer. *Meditsinskaya Radiologiya* 1981; 26 (6): 20-5.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Ruf G, Farthmann EH, Engelhardt R, Frommhold H, Henke M, Schaefer HE, Tumorzentrum Freiburg. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ösophaguskarzinoms. 1. Auflage. Freiburg: Tumorzentrum Freiburg, 2001.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Salvadori RP, Rembado D, Serrato R. Proton therapy: Present status. *Panminerva Med* 1993; 35 (2): 117-9.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, Smith AR, O'Farrell D, Efield 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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasis-Tumore

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Schulz-Ertner D. The clinical experience with particle therapy in adults. *Cancer Journal* 2009; 15 (4): 306-11.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

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

Kommentar: narrativer Review über die Protonentherapie in Japan ohne eigene Daten oder Hinweise auf weiterführende Studien

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer (SIGN CPG 87). Edinburgh: SIGN, 2006.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: 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: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Shibuya S, Takase Y, Watanabe M, Orii K, Iwasaki Y, Kitagawa T. Usefulness of proton irradiation therapy as preoperative measure for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 1989; 2 (2): 99-104.

Kommentar: s. Kurzauswertung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Grundlagenforschung

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T, Nakahara A, Saida Y, Kagei K, Ohara K, Hata S, Tanaka N, Akine Y. Clinical results of proton radiation therapy alone for esophageal cancer. *EJC Supplements* 2003; 1 (5): S69-S70.

Kommentar: Abstract eines Kongressposters, Vollpublikation s. Sugahara et al. (2005).

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondrosarkome

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

Kommentar: narrativer Review, der anteilig auf den Erkenntnissen des HTA-Berichtes des schwedischen SBU von 2003 beruht

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Grundlagenforschung

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Takada A, Nakamura T, Tomoda T, Takayama K, Makita C, Yokouchi J, Katou T, Fuwa N. Initial experience of the proton therapy for esophageal cancer. 48th Meeting of the Particle Therapy Cooperative Group (<http://ptcog.web.psi.ch/>), May 17-22, 2010, Chiba, Japan, Abstract Book 2010; 104.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Tsunashima Y, Sakae T, Shioyama Y, Kagei K, Terunuma T, Nohtomi A, Akine Y. Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (3): 951-8.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Tsunemoto H, Ishikawa T, Morita S, Kitagawa T, Tsujii H. Indications of particle radiation therapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (2): 321-4.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Tsunemoto H. Radiotherapy in Japan. *Radiat Med* 1983; 1 (2): 174-85.

Kommentar: narrativer Review ohne Erwähnung von Protonentherapie im Zusammenhang mit Oesophaguskarzinom, keine Hinweise auf weiterführende Studien.

Tytgat GNJ. Esophageal disorders. *Current Opinion in Gastroenterology* 2000; 16 (4): 349-50.

Kommentar: narrativer Review über Krankheiten des Oesophagus ohne Erwähnung der Protonentherapie, keine Hinweise auf weiterführende Studien.

Tytgat GNJ. Esophagology 2008: Any progress? *Current Opinion in Gastroenterology* 2008; 24 (4): 482-4.

Kommentar: narrativer Review über Krankheiten des Oesophagus ohne Erwähnung der Protonentherapie, keine Hinweise auf weiterführende Studien.

Tytgat GNJ. Esophagology: Challenges and achievements in 2006. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006; 22 (4): 396-8.

Kommentar: narrativer Review über Krankheiten des Oesophagus ohne Erwähnung der Protonentherapie, keine Hinweise auf weiterführende Studien.

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagenforschung

Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer (Structured abstract). *Am J Surg* 2003; 185 (6): 538-43.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Vikram B, Coleman CN, Deye JA. Current status and future potential of advanced technologies in radiation oncology: Part 2. State of the science by anatomic site. *Oncology* 2009; 23 (4): 380-5.

Kommentar: Bericht über einen Workshop des Radiation Research Program der *Division of Cancer Treatment and Diagnosis* des *National Cancer Institute* der USA im Dezember 2006 zu aktuellen Entwicklungen in der Radioonkologie ohne Erwähnung des Ösophaguskarzinoms im Zusammenhang mit der Protonentherapie.

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Wang KK. Esophageal Adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4 (10): 1221-4.

Kommentar: Fallbericht ohne Erwähnung der Protonentherapie

Welsh J, Gomez D, Palmer MB, Riley BA, Mayankkumar AV, Komaki R, Dong L, Zhu XR, Likhacheva A, Liao Z, Hofstetter WL, Ajani JA, Cox JD. Intensity-Modulated Proton Therapy Further Reduces Normal Tissue Exposure During Definitive Therapy for Locally Advanced Distal Esophageal Tumors: A Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;

Kommentar: s. Kurzauswertung

Welsh J, Palmer MB, Ajani JA, Liao Z, Swisher SG, Hofstetter WL, Allen PK, Settle SH, Gomez D, Likhacheva A, Cox JD, Komaki R. Esophageal Cancer Dose Escalation using a Simultaneous Integrated Boost Technique. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* (published ahead of print) 2010;

Kommentar: s. Kurzauswertung

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: thematisch nicht relevant

Wong RKS, Malthaner RA, Zuraw L, Rumble RB, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in the non-surgical management of localized carcinoma of the esophagus. (Practice guideline report; no. 2-12). Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO), 2005.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Xiaomao G, Liao ZX, Komaki R, Wen H, Chang JY, O'Reilly M, Jeter M, Bucci K, Ajani J, Cox D. Concurrent chemotherapy and proton beam therapy for esophageal cancer (Abstract 2243). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009; 75 (3): S289-S290.

Kommentar: s. 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: thematisch nicht relevant

Zhang X, Zhao KL, Guerrero TM, McGuire SE, Yaremko B, Komaki R, Cox JD, Hui Z, Li Y, Newhauser WD, Mohan R, Liao Z. Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (1): 278-87.

Kommentar: s. Kurzauswertung

Zimmermann FB, Geinitz H, Feldmann HJ. Therapy and prophylaxis of acute and late radiation-induced sequelae of the esophagus. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (Suppl 3): 78-81.

Kommentar: narrativer Review über Therapie und Prophylaxe der Oesophagitis nach Bestrahlung, keine Hinweise auf weiterführende Studien

Zink SR, Lyman JT, Castro JR, Chen GT, Collier JM, Saunders WM. Treatment planning study for carcinoma of the esophagus: helium ions versus photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14 (5): 993-1000.

Kommentar: In dieser Studie werden die Bestrahlungspläne bei Patienten mit Oesophaguskarzinom unter Verwendung von Photonen und Helium-Ionen untersucht. Die Protonentherapie stellt keine Vergleichsintervention dar.

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: thematisch nicht relevant

B-7.4 Studienbewertungen

B-7.4.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

1	Quelle	Koyama S, Tsujii H. Proton beam therapy with high-dose irradiation for superficial and advanced esophageal carcinomas. Clin Cancer Res 2003; 9 (10 Pt 1): 3571-7. Peer review Ja
1a	Hersteller	Departments of Internal Medicine, Proton Medical Research Center, Institute of Clinical Medicine University of Tsukuba, Tsukuba
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Therapie wurde an der Abteilung für radiologische Onkologie der Universität von Tsukuba von 10/1985 bis 06/1994 durchgeführt
5	Indikation	Ösophaguskarzinom (oberflächliches und fortgeschrittenes)
6	Fragestellung Zielsetzung	Weiterführende Untersuchung der Anwendung der Protonentherapie bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom. In dieser Arbeit soll auch eine erste Darstellung der Ergebnisse nach 5 und mehr Jahren erfolgen.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Betrachtung von 30 Patienten mit Ösophaguskarzinom, welche zwischen 1985 und 1994 mit Protonen behandelt wurden
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Retrospektive Analyse, deswegen keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<u>Gesamtzahl:</u> 30 Patienten mit Ösophaguskarzinom <ul style="list-style-type: none"> - 29 Patienten mit Plattenepithelkarzinom, 1 Patient mit einem tubulären Adenokarzinom - oberflächlich: 13 Patienten (Stadium I: n=12, Stadium II: n=1) - fortgeschritten: 17 Patienten (Stadium II: n=1, Stadium III: n= 16) - mittleres Alter: 70.2 (45-95) Jahre - m:f = 26:4 <u>Bestrahlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> - mittlere Gesamtdosis: 79.4 Gy - 24 Patienten mit Kombination Photonen und Protonen - 6 Patienten mit Protonentherapie allein
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe
Intervention		
11	Prüfintervention	Protonentherapie
12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Retrospektive Fallserie

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Mittlerer Follow-Up 47.8 (5-132) Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben Lokalrezidivrate
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Therapieansprechen, Toxizität

22 Ergebnisse

Therapieansprechen:

- 29 Patienten (97%) zeigten ein komplettes Therapieansprechen

Gesamtüberleben:

- Oberflächliches Karzinom: 60.1 Monate (Mittelwert)
- Fortgeschrittenes Karzinom: 38.6 Monate (Mittelwert)

Krankheitsspezifisches 5-Jahres-Überleben:

- Oberflächliches Karzinom: 100%
- Fortgeschrittenes Karzinom: 49%

Krankheitsspezifisches 10-Jahres-Überleben:

- Oberflächliches Karzinom: 87.5%
- Fortgeschrittenes Karzinom: 38.1%

Rezidivrate:

- Oberflächliches Karzinom: 0%
- Fortgeschrittenes Karzinom: 50%
 - o Bei Dosis 70-80 Gy: 71.4%
 - o Bei Dosis > 80 Gy: 33.3%

Table 1 Patient characteristics, dose of irradiation, efficacy, and toxicity in superficial esophageal carcinoma

Case no.	Age/ Sex	Site	Length (cm)	Stage	Doses (Gy)			Local response	Local recurrence	Survival (mo)	Ulcer	Stricture	Cause of death	
					X-ray	Proton	Proton/ Ifr ^a							
1	67/M	Im	1.5	I	16.2	52.9	2.65	69.1	CR	None	72	-	-	Respiratory failure caused by pneumonia
2	77/M	Ei	1.5	I	50.4	30.0	3.00	80.4	CR	None	66	+	+	Ileus caused by Crohn's disease
3	83/M	Im	2.0	I	50.0	36.5	3.65	86.5	CR	None	123	+	-	Old age
4	69/F	Im	2.0	I	40.0	45.0	3.46	85.0	CR	None	7	+	-	Cardiac failure caused by Epstein anomaly
5	64/M	Im	2.0	II	40.0	45.5	3.50	85.5	CR	None	61	+	-	Esophageal cancer death
6	72/M	Im	3.0	I	0	79.0	3.16	79.0	CR	None	58	-	-	Second malignancy caused by brain tumor
7	85/F	Ea	2.0	I	0	75.0	3.13	75.0	CR	None	85	+	+	Second malignancy caused by gastric cancer
8	75/M	Ei	3.0	I	30.6	50.0	2.78	80.6	CR	None	8	+	+	Esophageal bleeding
9	45/M	Im	3.0	I	30.6	39.0	3.00	69.6	CR	None	66	+	+	Respiratory failure caused by pneumonia
10	86/M	Ei	2.5	I	50.0	25.0	2.50	75.0	CR	None	9	+	-	Respiratory failure caused by pneumonia
11	62/M	Ei	2.0	I	40.0	31.0	2.82	71.0	CR	None	114	-	-	Respiratory failure caused by pneumonia
12	68/M	Iu	3.0	I	40.0	36.0	3.00	76.0	CR	None	101 (alive)	-	-	None (alive)
13	70/F	Im	2.0	I	41.4	36.0	3.00	77.4	CR	None	11	+	-	Hepatic failure caused by liver cirrhosis

^a Ifr, fraction dose; Im, midthoracic esophagus; Ei, lower thoracic esophagus; Ea, abdominal esophagus; Iu, upper thoracic esophagus.

Table 2 Patient characteristics, dose of irradiation, efficacy, and toxicity in advanced esophageal carcinoma

Case no.	Age/ Sex	Site	Length (cm)	Stage	Doses (Gy)			Local response	Local recurrence	Survival (mo)	Ulcer	Stricture	Cause of death	
					X-ray	Proton	Proton/ Ifr ^a							
14	77/M	Im	8.5	III	30.6	53.0	2.94	83.6	CR	None	19	+	+	Respiratory failure caused by lung tuberculosis
15	60/M	Im	6.0	III	0	86.5	3.09	86.5	CR	None	10	+	-	Esophageal bleeding
16	62/M	Im	6.0	II	0	89.5	3.09	89.5	CR	None	6	+	+	Hepatic failure caused by liver cirrhosis
17	50/M	Im	9.0	III	0	85.0	3.27	85.0	Failure	Failure	5	-	-	Esophageal cancer death (local failure) with esophageal bleeding
18	84/M	Iu	15.0	III	50.4	33.0	3.67	83.4	CR	None	32	-	-	Respiratory failure caused by pneumonia
19	51/M	Im	7.0	III	50.4	32.4	2.95	82.8	CR	Yes (44) ^b	132	-	-	Hepatic failure caused by hepatoma
20	73/M	Im	7.0	III	50.4	35.0	2.92	85.4	CR	Yes (8) ^b	18	-	-	Esophageal cancer death
21	85/M	Im	3.0	III	0	75.5	3.60	75.5	CR	None	11	+	+	Respiratory failure caused by pneumonia
22	69/M	Im	7.5	III	30.6	54.5	3.41	85.1	CR	None	7	+	-	Cardiac failure caused by ischemic heart disease
23	82/F	Im	4.0	III	41.4	39.0	3.00	80.4	CR	Yes (16) ^b	35	+	+	Esophageal cancer death
24	63/M	Iu	5.0	III	51.6	34.0	2.61	85.6	CR	None	128 (alive)	-	-	None (alive)
25	59/M	Im	8.0	III	37.8	33.0	3.00	70.8	CR	Yes (75) ^b	96	-	-	Esophageal cancer death
26	95/M	Ei	3.0	III	40.0	37.0	3.36	77.0	CR	None	48	+	+	Old age
27	66/M	Ei	6.0	III	40.0	37.0	3.70	77.0	CR	Yes (25) ^b	29	+	+	Esophageal cancer death
28	67/M	Ei	4.0	III	48.0	27.0	3.00	75.0	CR	Yes (27) ^b	49	+	-	Esophageal cancer death
29	65/M	Im	5.0	III	50.0	25.0	2.50	75.0	CR	Yes (9) ^b	11	+	+	Esophageal cancer death
30	76/M	Im	3.0	III	50.0	25.0	2.50	75.0	CR	Yes (21) ^b	21	+	-	Respiratory failure caused by pneumonia

^a Ifr, fraction dose; Im, midthoracic esophagus; Ei, lower thoracic esophagus; Ea, abdominal esophagus; Iu, upper thoracic esophagus.

^b Values in parentheses represent onset of local recurrence (months).

23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<u>Toxizität:</u> – 29 (67.7%) Patienten wiesen eine Ulzeration im Bereich des Ösophagus auf
24	Fazit der Autoren	Unsere klinische Studie zeigt, dass Patienten mit einem oberflächlichen oder fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom erfolgreich mit einer Hochdosis-Protonenbestrahlung behandelt werden konnten und diese gut tolerierten. Diese Studie zeigt ermutigende Ergebnisse in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle und das Langzeitüberleben, die im Vergleich zur konventionellen externen Strahlentherapie und der Brachytherapie (IBT) günstig ausfallen.
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie bzw. den Bericht über eine Teilgruppe der Patienten in einer Fallserie, in der die Anwendung der Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom an 30 Patienten im Zeitraum von 1985-1994 an einem Therapiezentrum in Japan (Tsukuba) dargestellt wird. Eine Überschneidung der berichteten Patientenpopulation mit anderen Publikationen desselben Therapiezentrums ist anzunehmen. Diese Publikation gibt Hinweise in Bezug auf die Effektivität und Toxizität der hochdosierten Strahlentherapie mit einem Protonen-Boost bei der Indikation Ösophaguskarzinom.</p> <p>Bei der Bewertung ist zu bedenken, dass die Therapie in den Jahren 1983-1990 durchgeführt wurde und sich seither alle Therapiemodalitäten erheblichen Weiterentwicklungen unterlagen.</p>

1	Quelle	Koyama S, Tsujii H, Yokota H, Hotta S, Miyo Y, Fukutomi H, O-suga T, Tsuji H, Okumura T, Ohara K. Proton beam therapy for patients with esophageal carcinoma. Jpn J Clin Oncol 1994; 24 (3): 144-53. Peer review Ja
1a	Hersteller	Departments of Internal Medicine and Radiology, Institute of Clinical Medicine, Proton Beam Research Center and Department of Pathology, Institute of Basic Medical Science, University of Tsukuba, Tsukuba
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Therapie wurde an der Abteilung für radiologische Onkologie der Universität von Tsukuba von 10/1985 bis 05/1991 durchgeführt.
5	Indikation	Ösophaguskarzinom (oberflächliches und fortgeschrittenes)
6	Fragestellung Zielsetzung	Entwicklung eines Protokolls für die Protonentherapie bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom über ein anteriores Portal. Hierbei sollten um 20-30% höhere Strahlendosen als bei der Photonentherapie erreicht werden, ohne dabei die Dosis, die auf benachbarte Strukturen/Organe wie Rückenmark, Lunge und Herz einwirkt, zu erhöhen (bzw. diese Dosis sogar zu senken)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Betrachtung von 15 Patienten mit Ösophaguskarzinom, welche zwischen 1985 und 1991 mit Protonen behandelt wurden
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Retrospektive Analyse, deswegen keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<u>Gesamtzahl:</u> 15 Patienten mit Ösophaguskarzinom – 14 mit Plattenepithelkarzinom, – oberflächlich: 6 Patienten – fortgeschritten: 9 Patienten – mittleres Alter: 74.1 (51-95) Jahre <u>Bestrahlung:</u> – 11 Patienten mit Kombination Photonen (Mittelwert 42.5 Gy [16.2 – 50.4 Gy]) und Protonen (Mittelwert 37.6 Gy [30.0 – 52.9 Gy]) – 4 Patienten mit Protonentherapie allein (Mittelwert 81.4 Gy [75.0 – 88.5])
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe
Intervention		
11	Prüfintervention	Protonentherapie
12	Vergleichsintervention	keine

13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine																																																																																																																																
14	Studiendesign	Retrospektive Fallserie																																																																																																																																
15	Zahl der Zentren	monozentrisch																																																																																																																																
16	Randomisierung	Keine Randomisierung																																																																																																																																
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt																																																																																																																																
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung																																																																																																																																
19	Beobachtungsdauer	Mittlerer Follow-Up 36.9 (5-71) Monate, Median 34 Monate (eigene Berechnungen)																																																																																																																																
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Ansprechen des Tumors, Überlebensrate, Rezidivrate, Toxizität: Ulzeration																																																																																																																																
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine																																																																																																																																
22	Ergebnisse	<p><u>Therapieansprechen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – 15 Patienten (100%) zeigten ein komplettes Therapieansprechen <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zum Zeitpunkt der Auswertung waren 10 von 15 Patienten verstorben – Mittleres Überleben dieser Patienten nach Bestrahlung: 30.5 (5-71) Monate, Median 24 Monate (eigene Berechnung) <p><u>Rezidivrate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – 3 Patienten (20%) entwickelten nach im Mittel 22.67 (8-44) Monaten ein Lokalrezidiv (eigene Berechnungen) <p style="text-align: center;">Table III. Summary Results of Proton Beam Therapy to Esophageal Carcinomas</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Case no.</th> <th>Age(yr)/sex</th> <th>Local response*</th> <th>Onset of ulcer (months)</th> <th>Duration of ulcer (months)</th> <th>Onset of local recurrence (months)</th> <th>Prognosis[†] (months)</th> <th>Histological examination on autopsy or surgery</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>68/Male</td><td>CR</td><td>Unknown</td><td>Unknown</td><td>No</td><td>71</td><td>Died (pneumonia)</td></tr> <tr><td>2</td><td>77/Male</td><td>CR</td><td>5</td><td>7</td><td>No</td><td>64</td><td>Died (ileus, pneumonia)</td></tr> <tr><td>3</td><td>84/Male</td><td>CR</td><td>5</td><td>7</td><td>No</td><td>71</td><td>Alive</td></tr> <tr><td>4</td><td>69/Female</td><td>CR</td><td>Unknown</td><td>Unknown</td><td>No</td><td>5</td><td>Died (acute cardiac failure)</td></tr> <tr><td>5</td><td>64/Male</td><td>CR</td><td>11</td><td>0.5</td><td>No</td><td>58</td><td>Died (recurrence)</td></tr> <tr><td>6</td><td>85/Female</td><td>CR</td><td>4</td><td>0.7</td><td>No</td><td>46</td><td>Alive</td></tr> <tr><td>7</td><td>73/Male</td><td>CR</td><td>4</td><td>6</td><td>No</td><td>10</td><td>Died (unknown)</td></tr> <tr><td>8</td><td>62/Male</td><td>CR</td><td>Unknown</td><td>Unknown</td><td>No</td><td>6</td><td>Died (hepatic failure)</td></tr> <tr><td>9</td><td>84/Male</td><td>CR</td><td>None</td><td>None</td><td>No</td><td>32</td><td>Died (epiglottis cancer)</td></tr> <tr><td>10</td><td>51/Male</td><td>CR</td><td>5</td><td>6</td><td>44</td><td>66</td><td>Alive</td></tr> <tr><td>11</td><td>73/Male</td><td>CR</td><td>4</td><td>4</td><td>8</td><td>16</td><td>Died (recurrence)</td></tr> <tr><td>12</td><td>85/Male</td><td>CR</td><td>3</td><td>6</td><td>No</td><td>9</td><td>Died (respiratory failure)</td></tr> <tr><td>13</td><td>81/Female</td><td>CR</td><td>None</td><td>None</td><td>16</td><td>34</td><td>Died (pneumonia)</td></tr> <tr><td>14</td><td>60/Male</td><td>CR</td><td>None</td><td>None</td><td>No</td><td>35</td><td>Alive</td></tr> <tr><td>15</td><td>95/Male</td><td>CR</td><td>4</td><td>7</td><td>No</td><td>31</td><td>Alive</td></tr> </tbody> </table> <p>*. Defined by Guide Lines for Clinical and Pathological Studies on Carcinoma of the Esophagus.⁹ CR, complete response. [†]. Judged on December 31, 1993.</p>	Case no.	Age(yr)/sex	Local response*	Onset of ulcer (months)	Duration of ulcer (months)	Onset of local recurrence (months)	Prognosis [†] (months)	Histological examination on autopsy or surgery	1	68/Male	CR	Unknown	Unknown	No	71	Died (pneumonia)	2	77/Male	CR	5	7	No	64	Died (ileus, pneumonia)	3	84/Male	CR	5	7	No	71	Alive	4	69/Female	CR	Unknown	Unknown	No	5	Died (acute cardiac failure)	5	64/Male	CR	11	0.5	No	58	Died (recurrence)	6	85/Female	CR	4	0.7	No	46	Alive	7	73/Male	CR	4	6	No	10	Died (unknown)	8	62/Male	CR	Unknown	Unknown	No	6	Died (hepatic failure)	9	84/Male	CR	None	None	No	32	Died (epiglottis cancer)	10	51/Male	CR	5	6	44	66	Alive	11	73/Male	CR	4	4	8	16	Died (recurrence)	12	85/Male	CR	3	6	No	9	Died (respiratory failure)	13	81/Female	CR	None	None	16	34	Died (pneumonia)	14	60/Male	CR	None	None	No	35	Alive	15	95/Male	CR	4	7	No	31	Alive
Case no.	Age(yr)/sex	Local response*	Onset of ulcer (months)	Duration of ulcer (months)	Onset of local recurrence (months)	Prognosis [†] (months)	Histological examination on autopsy or surgery																																																																																																																											
1	68/Male	CR	Unknown	Unknown	No	71	Died (pneumonia)																																																																																																																											
2	77/Male	CR	5	7	No	64	Died (ileus, pneumonia)																																																																																																																											
3	84/Male	CR	5	7	No	71	Alive																																																																																																																											
4	69/Female	CR	Unknown	Unknown	No	5	Died (acute cardiac failure)																																																																																																																											
5	64/Male	CR	11	0.5	No	58	Died (recurrence)																																																																																																																											
6	85/Female	CR	4	0.7	No	46	Alive																																																																																																																											
7	73/Male	CR	4	6	No	10	Died (unknown)																																																																																																																											
8	62/Male	CR	Unknown	Unknown	No	6	Died (hepatic failure)																																																																																																																											
9	84/Male	CR	None	None	No	32	Died (epiglottis cancer)																																																																																																																											
10	51/Male	CR	5	6	44	66	Alive																																																																																																																											
11	73/Male	CR	4	4	8	16	Died (recurrence)																																																																																																																											
12	85/Male	CR	3	6	No	9	Died (respiratory failure)																																																																																																																											
13	81/Female	CR	None	None	16	34	Died (pneumonia)																																																																																																																											
14	60/Male	CR	None	None	No	35	Alive																																																																																																																											
15	95/Male	CR	4	7	No	31	Alive																																																																																																																											
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p><u>Toxizität:</u></p> <p>12/15 Patienten waren bezüglich des Endpunktes Ulzeration im Bereich des Ösophagus auswertbar, 9/12 Patienten wiesen eine Ulzeration auf, 3/12 ohne Ulzeration.</p>																																																																																																																																

24	Fazit der Autoren	Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Protonentherapie mit 250 MeV die lokale Tumorkontrolle und das Langzeitüberleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom verbessern könnte. Das strahleninduzierte Ulkus konnte jeweils durch konservative Maßnahmen kontrolliert werden, so dass die kurative Strahlentherapie bei lokalisierendem Ösophaguskarzinom ohne ausgeprägte Lymphknotenbeteiligung anstelle der Resektion angewendet werden kann.
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie bzw. den Bericht über eine Teilgruppe der Patienten in einer Fallserie, in der die Anwendung der Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom an 15 Patienten im Zeitraum von 1985-1991 an einem Therapiezentrum in Japan (Tsukuba) dargestellt wird. Eine Überschneidung der berichteten Patientenpopulation mit anderen Publikationen desselben Therapiezentrums ist anzunehmen. Diese Publikation gibt Hinweise in Bezug auf die Effektivität und Toxizität der hochdosierten Strahlentherapie mit einem Protonen-Boost bei der Indikation Ösophaguskarzinom.</p> <p>Bei der Bewertung ist zu bedenken, dass die Therapie in den Jahren 1983-1990 durchgeführt wurde und sich seither alle Therapiemodalitäten erheblichen Weiterentwicklungen unterlagen.</p>

1	Quelle	Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, Okumura T, Tsuboi K, Tokuyue K, Sakurai H. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. <i>Strahlenther Oncol</i> 2010; 186 (9): 482-488. Peer review Ja
1a	Hersteller	Proton Medical Reseach Center, Universität Tsukuba (Japan) Abteilung für Radioonkologie der Universität Tsukuba (Japan)
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Therapie wurde an der Abteilung für radiologische Onkologie der Universität von Tsukuba durchgeführt. Von den 51 Patienten wurden 22 Patienten von 2001 -2005 am Proton Medical Research Center in Tsukuba behandelt, das im in jenem Jahr den Betrieb aufnahm. Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um die Aktualisierung der Publikation von Sugahara et al. 2005, die nur über die Patienten, die in der Vorläuferinstitution (High Energy Accelerator Research Organization) in Tsukuba bis 1998 behandelt wurden, berichtete.
5	Indikation	Ösophaguskarzinom der Stadien IIA – III nach UICC 1997 (T1 N1 M0, T2-T4, N0-N1, M0)
6	Fragestellung Zielsetzung	Ermittlung der Ergebnisse der Protonentherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Betrachtung von 51 Patienten mit Ösophaguskarzinom der Stadien II-III, die zwischen November 1985 Dezember 2005 in Tsukuba mit Protonen behandelt wurden. <u>Einschlusskriterien:</u> WHO Performance Status 0-2; Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom des Ösophagus im Stadium II-III. <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidive nach Strahlen- oder Chemotherapie, • geplante Tumorresektion nach Strahlentherapie. • Unkontrollierter Zweittumor 24 der 51 Patienten wurden aufgrund von Komorbiditäten als medizinisch inoperabel eingestuft. 50 (98%) Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom, ein Patient mit Adenokarzinom (2%). 47/51 (92%) der Patienten waren männlich. Die Patienten waren im Median 72 (47-95) Jahre alt. Mediane Länge des Tumors 6 cm (2-15 cm). Stadienverteilung: 8 (16%) T1 N1, 7 (14%) T2 N0, 2 (4%) T2 N1, 14 (27%) T3 N0, 12 (23%) T3 N1, 5 (10%) T4 N0, 3 (6%) T4 N1.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Retrospektive Analyse, deswegen keine Fallzahlplanung

9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	59 Patienten erfüllten im genannten Zeitraum die Einschlusskriterien in der Einrichtung und wurden mit Protonen behandelt . 8 Patienten wurden wegen folgender Gründe ausgeschlossen: Rezidiv nach konventioneller Strahlentherapie mit Photonen oder Chemotherapie (n=4), geplante Tumorsektion nach Strahlentherapie (n=1), andere maligne Zweitumoren (n=2), Weigerung, die Behandlung fortzusetzen (n=1), Verschlechterung des Performance Status von 2 auf 3 unmittelbar vor Behandlungsbeginn (n=1).
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe
Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Protonentherapie: 33 Patienten wurden mit einer Kombination aus Protonen- und konventioneller Strahlentherapie behandelt, 18 Patienten ausschließlich mit Protonentherapie. CT basierte Bestrahlungsplanung, seit 1992 Bestrahlung in definierter Atemlage mittels Gating. 29 Patienten wurden im Zeitraum von 1985-2001 am ehemaligen Synchrotron der High Energy Accelerator Research Organisation mit Protonen in Tsukuba behandelt. In diesem Zeitraum wurden Dosen pro Fraktion von 3.0-3.6 Gy_{1.1} mit Protonen gegeben. 22 Patienten wurden seit 2001 im neuen Proton Medical Research Center behandelt, hier wurden konventionelle Dosen pro Fraktion von 1.8 Gy_{1.1} gegeben (Fig. 1).</p> <p>alleinige Protonentherapie: Gesamtdosis 62-90 Gy_{1.1} (Mittelwert 79 Gy_{1.1}) in einer Behandlungszeit von 33-66 Tagen (Median 57 Tage); Initiale Filmgrößen: makroskopischer Tumor + 3 cm cranial und caudal, 2 cm axial; Einschluss supraclavikulärer Lymphknoten bei supraclavikulärem Sitz; Einschluss mediastinaler Lymphknoten in das therapierte Volumen bei klinischem Lymphknotenbefall.</p> <p>Boostvolumen: makroskopischer Tumor + 1 cm. Bestrahlung von Patienten mit Photonen- und Protonenboost: Initiale Feldgröße der Photonenbestrahlung, wie oben; Mediane Dosis der Strahlentherapie mit Photonen: 46 Gy (22-64 Gy), Dosis pro Fraktion 1,8 Gy – 2,0 Gy, gefolgt von einer Protonen-Boosttherapie; Filmgröße wie bei der alleinigen Protonentherapie. Mediane Gesamtdosis der Protonenboostbestrahlung: 36 Gy_{1.1} (7-60 Gy_{1.1}). Über beide Serien erhielten die Patienten mit Photonen und Protonenbestrahlung eine mediane Gesamtdosis von 80 Gy_{1.1} (70-90 Gy_{1.1}) während einer Behandlungsdauer von im Median 59 Tagen (43-91 Tage).</p>
12	Vergleichsintervention	Keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	Retrospektive Fallserie
15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Follow-Up: Median 23 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben, Lokale Tumorkontrolle, Rezidivmuster, Toxizität/Unerwünschte Therapiewirkungen

21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine (eine Unterscheidung nach primären und sekundären Zielkriterien wurde in der Publikation nicht genannt)
22	Ergebnisse	<p>Behandlungsergebnisse:</p> <p>Am Ende der Nachbeobachtungszeit lebten noch 12 der 51 Patienten. Die 5 Jahre-Überlebensrate beträgt 21.1%. In der multivariaten Analyse war die T-Kategorie ein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben mit 3-Jahre-Überlebensraten von 38.5% für T1-3 Tumoren und 12.5% für T4 Tumoren.</p> <p>Bezüglich der lokalen Tumorkontrolle zeigten 78% der Patienten eine komplette Remission nach 4 Monaten und 14% eine partielle Remission. Die komplette Remissionsrate betrug 100% für T1-T2 Tumoren, 77% für T3 Tumoren und 28% für T4 Tumoren. Die lokale Tumorkontrollrate nach 5 Jahren betrug 38%.</p> <p>Siebzehn Patienten hatten ein Lokalrezidiv, 7 ein regionales rezidiv, wobei nur eine Lymphknotenmetastase außerhalb des therapierten Volumens lag. 5 Patienten entwickelten Fernmetastasen.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Kein Patient unterbrach die vorgesehene Strahlentherapie aufgrund einer strahleninduzierten Ösophagitis oder aufgrund hämatologischer Toxizität.</p> <p>Der maximale Schweregrad aufgetretener akuter Toxizitäten 3 Monate nach Strahlentherapie betrug Grad 0-1 bei 35 Patienten, Grad 2 bei 9 Patienten und Grad 3 bei 6 Patienten (Graduierung nach RTOG/EORTC).</p> <p>Bei 25 Patienten wurde ein Ulkus nach Strahlentherapie im therapierten Volumen beobachtet. 12 dieser Ulzera wurden als tumorassoziiert eingestuft. Von den übrigen Patienten heilte bei 8 Patienten das Ulkus im weiteren Verlauf ab. Bei vier Patienten persistierte das Ulcus und heilte nicht ab. Ein Patient verstarb an einer Ulkusblutung ohne Tumornachweis. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher an anderen Organen wurden nicht beobachtet. Ulzera nach Strahlentherapie wurden bei 9 von 27 Patienten, die mit einer Gesamtdosis von < 80 Gy_{1.1} behandelt wurden und bei 16 von 24 Patienten mit höheren Gesamtdosen beobachtet.</p>
24	Fazit der Autoren	Die Protonentherapie stellt eine wirksame Behandlungsform für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom dar. Weitere Studien sind notwendig, um die optimale Gesamtdosis, Fraktionierung und die beste Kombination von Protonentherapie und Chemotherapie zu bestimmen.

25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie von 51 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom im Stadium II-III, die im Zeitraum von 1985-2005 mit Protonen in Tsukuba behandelt wurden. Es besteht eine Überschneidung hinsichtlich der Patientengruppe aus der letzten Originalarbeit aus diesem Zentrum (Sugahara 2005). Im Gegensatz zu der vorausgegangenen Publikation wurde hier eine homogenere Gruppe von Patienten mit Ösophaguskarzinomen betrachtet, ausschließlich Patienten im Stadium II-III. Patienten im Stadium I mit günstiger Prognose nach alleiniger Strahlentherapie wurden nicht eingeschlossen. Die Zahl der Patienten mit T2 Tumoren wurde in der aktuellen Publikation von 5 auf 9 und mit T3 Tumoren von 13 auf 26 im Vergleich zur vorausgehenden Publikation erhöht.</p> <p>Diese Fallserie zeigt, dass eine Protonentherapie oder Protonenboosttherapie mit einer medianen Gesamtdosis von 79 Gy_{1.1} in der gewählten Fraktionierung als tolerabel eingestuft werden kann. Da die Zahl der Ulzerationen bei Gesamtdosen ≥ 80 Gy_{1.1} anstieg und da insbesondere vor 2001 Fraktionsdosen von 3.0-3.9 Gy_{1.1} mit Protonen appliziert wurden und bei höheren Einzeldosen höhere Normalgewebetoxizitäten zu erwarten sind, gilt die Aussage über die Tolerabilität speziell für eine Protonen- oder Protonenboosttherapie in konventioneller Fraktionierung und für Gesamtdosen bis 79 Gy_{1.1}. Die Gesamtdosis von 79 Gy_{1.1} gehört zu den höchsten der mit perkutaner Strahlentherapie applizierten Gesamtdosen. Höhergradige Nebenwirkungen an anderen Organen als dem Ösophagus wurden nicht gefunden.</p> <p>Bezüglich der Effektivität zeigt diese Studie, dass Langzeitüberlebende nach alleiniger Protonentherapie oder Protonenboosttherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus im klinischen Stadium II-III auch ohne Salvagechirurgie oder Chemotherapie möglich sind.</p>
----	-------------------------	--

1	Quelle	Sugahara S, Tokuuye K, Nakahara A, Igaki H, Hata M, Kagei K, Terashima H, Hashimoto T, Fukumitsu N, Shibahara T, Ohara K, Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for esophageal cancer at the University of Tsukuba. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005; 63 (2, Suppl. 1): S163-S164. Peer review Nein
1a	Hersteller	Abteilung für radiologische Onkologie der Universität von Tsukuba
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Sitzungsbericht der 47. Jahressitzung der Amerikanischen Gesellschaft für therapeutische Radiologie und Onkologie (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO) in Denver von 16.-20. Oktober 2005, Die Therapie wurde an der Abteilung für radiologische Onkologie der Universität von Tsukuba durchgeführt
5	Indikation	Lokal begrenztes Ösophaguskarzinom
6	Fragestellung Zielsetzung	Evaluation des Outcomes der Protonentherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Ösophaguskarzinom
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Betrachtung von 65 Patienten mit Ösophaguskarzinom, welche zwischen 1985 und 2003 mit Protonen behandelt wurden
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Retrospektive Analyse, deswegen keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Gesamtzahl: 65 Patienten mit Ösophaguskarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> - 64 mit Plattenepithelkarzinom - Stadium T1: 32 Patienten - Stadium T2/3/4: 33 Patienten - 7 Patienten hatten regionale Lymphknotenmetastasen und 6 Fernmetastasen. - Tumoren mit durchschnittlich 4,0 cm (1,5-15) Durchmesser - 10 Patienten mit Kombination Photonen (Median 44,2 Gy) und Protonen (Median 35,6 Gy) über 38-53 Tage (Median 45 d) mit einer Verkürzung der Behandlungsdauer (<i>Accelerated fractionation</i>), davon 6 Pat. mit T1 und 4 T/2/T3/T4 - 41 Patienten mit Kombination Photonen (Median 48 Gy) und Protonen (Median 37.0 Gy) über 44-99 Tage (Median 62 d) mit konventioneller Fraktionierung - 14 Patienten mit im Median 75.5 Gy (60-89,5 Gy) mit Protonentherapie allein, 33-72 Tage (Median 57d) - Bei den Patienten mit konventioneller Bestrahlung waren 28 im Stadium T1 und 26 im Stadium T/2/3/4

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe
Intervention		
11	Prüfintervention	Protonentherapie
12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Retrospektive Fallserie
15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Medianer Follow-Up 31 Monate (2-154 Monate)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Ansprechen des Tumors, Überlebensrate, Rezidivrate und behandlungsassoziierte Morbidität (TRM)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine

22	Ergebnisse	<p><u>Therapieansprechen (Complete response):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 57 Patienten (88%) zeigten ein komplettes Therapieansprechen in den ersten 4 Monaten nach Behandlungsende, <p><u>5- Jahres Gesamtüberleben (5-year actuarial survival rates):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - alle Patienten (n=65): 34% - Stadium T1 (n=32): 50% - Stadium T2/3/4 (n=33): 18% <p><u>Krankheitsspezifisches 5-Jahres-Überleben (5-year cause-specific survival):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - alle Patienten (n=65): 65% - Stadium T1 (n=32): 87% - Stadium T2/3/4 (n=33): 39% <p><u>Lokale 5-Jahres-Kontrollrate (5-year local control rates):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - alle Patienten (n=65): 59% - Stadium T1 (n=32): 83% - Stadium T2/3/4 (n=32): 35% - Verkürzung der Behandlungsdauer (Accelerated fractionation) (n=10/65): 77% - konventionelle Fraktionierung (n = 55/65): 56%. <p><u>Rezidivrate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 29 Patienten (44%) entwickelten ein Rezidiv bzw. Progress <ul style="list-style-type: none"> o 8 Therapieversagen (primär refraktär), o 8 Lokales Rezidiv n = 8 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 im bestrahltem Gebiet, ▪ 2 an der Grenze zum bestrahltem Gebiet ▪ 1 außerhalb des bestrahlten Gebietes o 7 regionale Lymphknotenmetastasen o 6 Fernmetastasen
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p><u>Toxizität im Bereich des Ösophagus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Akut: 7 Ösophagitis RTOG °III - Chronische: <ul style="list-style-type: none"> o 2 RTOG °V o 4 RTOG °III
24	Fazit der Autoren	<p>Mit der Protonentherapie können höhere Dosen im Zielgewebe erreicht werden bei gleichzeitig deutlich weniger Dosis im angrenzenden normalen Gewebe im Vergleich zu konventioneller Strahlentherapie.</p>

25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie, in der die Anwendung der Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom dargestellt wird. Aufgrund der sehr eingeschränkten Ergebnisdarstellung ist eine Beurteilung der Ergebnisse jedoch schwierig.</p> <p>Dieses Abstract gibt Hinweise in Bezug auf die Effektivität und Toxizität der hochdosierten Strahlentherapie mit einem Protonen-Boost bei der Indikation Ösophaguskarzinom.</p> <p>Aufgrund der unzureichenden Ergebnisdarstellung (Abstract) sind die getroffenen Aussagen der Autoren jedoch schwer zu verifizieren. Wahrscheinlich bestehen aufgrund des angegebenen Zeitraumes der Patientenrekrutierung jedoch Überschneidungen mit den ebenfalls berücksichtigten Publikationen aus dem gleichen Therapiezentrum.</p>
----	-------------------------	---

1	Quelle	Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T, Nakahara A, Saida Y, Kagei K, Ohara K, Hata M, Igaki H, Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61 (1): 76-84 Peer review Ja
1a	Hersteller	Abteilung für Radioonkologie der Universität Tsukuba (Japan)
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Therapie wurde an der Abteilung für radiologische Onkologie der Universität von Tsukuba durchgeführt. Die Mehrzahl der Patienten wurde sowohl mit Protonen- als auch mit konventioneller Strahlentherapie behandelt. Es handelt sich um eine Teilgruppe von 8,6% der Patienten (insgesamt nach Angaben der Autoren 700) die zwischen 1983 und 1998 in einer mittlerweile (2000) geschlossenen (bzw. durch eine neuere Anlage ersetzt) Protonentherapieanlage behandelt wurden. Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um die Aktualisierung der Publikation von Koyama et al. 1994.
5	Indikation	Lokales und lokoregional fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom (T1-T4, N0-N1, M0)
6	Fragestellung Zielsetzung	Ermittlung der Ergebnisse der Protonentherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Betrachtung von 46 Patienten mit Ösophaguskarzinom, die zwischen November 1985 und Februar 1998 mit Protonen behandelt wurden. <u>Einschlusskriterien:</u> WHO Performance Status 0-2; lokoregional begrenzte Adenokarzinome oder Plattenepithelkarzinome des Ösophagus. <u>Ausschlusskriterien:</u> Rezidive nach Strahlen- oder Chemotherapie, geplante Tumorsektion nach Protonentherapie. 22 der 46 Patienten wurden aufgrund von Komorbiditäten als inoperabel eingestuft. 45 (98%) Patienten mit Plattenepithelkarzinom, ein Patient mit Adenokarzinom (2%). 40/46 (87%) der Patienten waren männlich. Die Patienten waren 45-95 Jahre alt (Median 72). Stadienverteilung: 23 (50%) (TNM-)Stadium T1, 5 (11%) T2, 13 (28%) T3, 5 (11%) T4. 39 (85) N0, 7 (15%) N1.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Retrospektive Analyse, deswegen keine Fallzahlplanung

9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	53 Patienten wurden im genannten Zeitraum in der Einrichtung mit Protonenstrahlung aufgrund eines Ösophaguskarzinoms behandelt. 46 Patienten erfüllten die Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Die ausgewerteten Daten dieser Patienten liegen den Ergebnissen zugrunde. <u>Ausschlussgründe:</u> Behandlung eines Rezidivs nach konventioneller- oder Strahlentherapie (n=2), geplante Tumorresektion nach Strahlentherapie (n=1), andere maligne Erkrankungen im Rahmen der Behandlung entdeckt (n=1), Weigerung, die Behandlung fortzusetzen (n=1), Verschlechterung des Performance Status von 2 auf 3 unmittelbar vor Behandlungsbeginn (n=1).
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe
Intervention		
11	Prüfintervention	Protonentherapie (40 Patienten wurden mit einer Kombination aus Protonen- und konventioneller Strahlentherapie behandelt, 6 Patienten ausschließlich mit Protonentherapie). Bestrahlung von Patienten ausschließlich mit Protonenbestrahlung: Dosis 75-89.5 Gy (Mittelwert 82 Gy) während einer Behandlungszeit von 33-72 Tagen (Median 55 Tage) und einer mittleren Tagesdosis von 3,1 Gy (3-3,6 Gy). Bestrahlung von Patienten mit Photonen- und Protonenbestrahlung: Photonenbestrahlung mit einer Dosis von 16.2-60 Gy (Median 48 Gy) innerhalb von 13-47 Tagen (Mittelwert 35 Tage) gefolgt von einer Protonenbestrahlung mit einer Dosis von 17.5-54.5 Gy (Median 37 Gy) innerhalb von 14-53 Tagen (Mittelwert 22 Tage) und einer mittleren Tagesdosis von 3 Gy (2,5-3,7 Gy). Zusammen erhielten diese Patienten eine mittlere Dosis von 76 Gy (69,1-87,4 Gy) während einer Behandlungsdauer von im Mittel 61 Tagen (44-99 Tage).
12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Retrospektive Fallserie
15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Follow-Up: Median 35 Monate (Die Spannweite oder andere Streuungsmaße sind aus Publikation nicht eindeutig ermittelbar)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Tumoransprechen, Erkrankungsspezifisches Überleben, Gesamtüberleben, Lokalkontrolle, Rezidive, Toxizität/Unerwünschte Therapiewirkungen
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine (eine Unterscheidung nach primären und sekundären Zielkriterien wurde in der Publikation nicht genannt)

22	Ergebnisse	Behandlungsergebnisse:					
			alle (N=46)	T1 (N=23; 50%)	T2(N=5; 11%)	T3 (N=13; 28%)	T4 (N=5; 11%)
		CR-Rate (CR = complete remission, Vollremission)	87%	100%	100%	85%	20%
		5-Jahres-Lokalkontrolle	57%	83%	29%		
		Erkrankungsspezifisches Überleben (5-Jahres Überlebensrate)	67%	95%	33%		
		Gesamtüberleben (5-Jahres Überlebensrate)	34%	55%	13%		
<p><u>Rezidive (Therapieversagen):</u></p> <p>Bei 18/46 (39%) wurde in der Nachbeobachtung ein Therapieversagen festgestellt. Bei 7 Patienten (alle T2-T4) war die Erkrankung primär refraktär. Ein Rezidiv im Bestrahlungsfeld wurde bei 4 Patienten (T1: 1, T2-T4: 3), an der Grenze des Bestrahlungsfeldes bei 2 Patienten (T1: 1, T2-4: 1), außerhalb des Bestrahlungsfeldes bei 1 Patienten (T1), in regionalen Lymphknoten am Rand des Bestrahlungsfeldes bei 2 Patienten (T1: 1, T2-4: 1) und in anderen Organen bei 2 Patienten (T1: 1, T2-4: 1) festgestellt.</p> <p>Die Ergebnisse für die inoperablen Patienten werden nicht separat berichtet.</p> <p>Die Ergebnisse für nur mit Protonen gegenüber Patienten, die sowohl mit Photonen als auch mit Protonen bestrahlt wurden, werden nicht separat berichtet.</p>							

23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Kein Patient unterbrach die vorgesehene Strahlentherapie aufgrund einer strahleninduzierten Ösophagitis oder aufgrund hämatologischer Toxizität.</p> <p>Der maximale Schweregrad aufgetretener, akuter Toxizitäten 3 Monate nach Strahlentherapie (Graduierung nach RTOG/EORTC) betrug Grad 0-1 bei 38 Patienten, Grad 2 bei 3 Patienten und Grad 3 bei 5 Patienten.</p> <p>Bei den 39 Patienten, bei denen die Nachbeobachtungszeit 6 Monate oder mehr betrug, wurden folgende Langzeittoxizitäten im Bereich des Ösophagus beobachtet: Grad 0 bei 21 Patienten, Grad 1 bei 8, Grad 2 bei 5, Grad 3 bei 3 und Grad 5 bei 2. Damit waren 8/37 (21,6 %) Patienten erheblich beeinträchtigt und 2 weitere verstorben. Bei 22/46 (48%) der Patienten wurde das Auftreten einer durch die Strahlentherapie bedingten Ulzeration innerhalb 2-14 Monaten (Median 6,5 Monate) nach Behandlungsbeginn beobachtet (17 Patienten entwickelten keine Ulzeration, bei 7 Patienten wurde diese auf die Erkrankung zurückgeführt, ein Patient war nicht einschätzbar). Bei 15 der 22 strahlentherapie-bedingten Ulzerationen heilten diese ab, bei 5 wurde keine Heilung erreicht, blutende Ulzerationen traten bei 2 Patienten auf.</p>
24	Fazit der Autoren	<p>Die Protonentherapie stellt eine wirksame Behandlungsform für Patienten mit lokal begrenztem Ösophaguskarzinom dar. Weitere Studien sind notwendig, um die optimale Gesamtdosis, die Fraktionierung und die beste Kombination von Protonentherapie, konventioneller Strahlentherapie (Photonentherapie) und Chemotherapie zu bestimmen.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie, in der die Anwendung der Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom an 46 Patienten im Zeitraum von 1985-1998 an einem Therapiezentrum in Japan (Tsukuba) dargestellt wird. Eine Überschneidung der berichteten Patientenpopulation mit anderen Publikationen desselben Therapiezentrums ist anzunehmen.</p> <p>Diese Publikation gibt Hinweise in Bezug auf die Effektivität und Toxizität der hochdosierten Strahlentherapie mit einem Protonen-Boost bei der Indikation Ösophaguskarzinom.</p> <p>Die Übertragbarkeit auf den gegenwärtigen, deutschen Versorgungskontext ist fraglich, da die Ergebnisse in einer mittlerweile geschlossenen Behandlungseinrichtung erzielt und die Patienten in den 1980er- und 1990er-Jahren behandelt wurden.</p>

1	Quelle	Tsuji H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Haya-kawa 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. Peer review Ja
1a	Hersteller	Medizinisches Protonenforschungszentrum/Institut für klinische Medizin der Universität Tsukuba (Japan)
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Therapie wurde am Protonenforschungszentrum der Universität von Tsukuba durchgeführt. Es handelt sich um eine Teilgruppe von 19 Patienten mit Ösophaguskarzinomen, über die in der Publikation berichtet wird (insgesamt wird über 147 Patienten berichtet, die im Zeitraum von 1983 bis 1990 behandelt wurden). Die Mehrzahl der Patienten (12 von 19) wurden sowohl mit Protonen- als auch mit konventioneller Strahlentherapie behandelt.
5	Indikation	Ösophaguskarzinom
6	Fragestellung Zielsetzung	Ermittlung der Ergebnisse der Protonentherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Betrachtung von 19 Patienten mit Ösophaguskarzinom, die zwischen November 1983 und 1990 mit Protonen behandelt wurden. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind nicht angegeben. 18 Patienten mit Plattenepithelkarzinom, ein Patient mit Adenokarzinom. 16/18 Patienten waren männlich. Die Patienten waren 50-85 Jahre alt (Mittelwert 70,2 Jahre, 5 Patienten >80 Jahre). Stadienverteilung: 2/8/9 Patienten in UICC-Stadien I,II,III.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Retrospektive Analyse, deswegen keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	19 Patienten wurden ausgewertet
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe

Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Protonentherapie (12 Patienten wurden mit einer Kombination aus Protonen- und konventioneller Strahlentherapie behandelt, 7 Patienten ausschließlich mit Protonentherapie).</p> <p>Bestrahlung von Patienten ausschließlich mit Protonenbestrahlung: Dosis 75-87 Gy (Mittelwert 78,5 Gy) in 21-28 Fraktionen (Mittelwert 26 Fraktionen)</p> <p>Bestrahlung von Patienten mit Photonen- und Protonenbestrahlung: Photonenbestrahlung mit einer Dosis von 31-50 Gy (Mittelwert 43,1 Gy) in 17-28 Fraktionen (Mittelwert 23,9 Fraktionen) gefolgt von einer Protonenbestrahlung mit einer Dosis von 32-53 Gy (Mittelwert 41,2 Gy) in 9-20 Fraktionen (Mittelwert 14 Fraktionen), entsprechend mit einer Gesamtdosis von 70-87 Gy (Mittelwert 80,2 Gy).</p>
12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Retrospektive Fallserie
15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Aus der Publikation sind hier keine eindeutigen Angaben zu entnehmen, dem Anschein nach wurde ein Teil des Patientenkollektivs mehrjährig nachverfolgt.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Lokalkontrolle, Überleben, Toxizität/Unerwünschte Therapiewirkungen
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine (eine Unterscheidung nach primären und sekundären Zielkriterien wurde in der Publikation nicht genannt)
22	Ergebnisse	Lokalkontrolle (CR) wurde bei 15/19 Patienten (79%) erreicht (2/2 Stadium I, 7/8 Stadium II, 6/9 Stadium III). Die mittlere Überlebenszeit (Median) betrug 20 Monate (Stadium I: 19, Stadium II: 20, Stadium III, 21). Die 3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 100% in Stadium I, 60% in Stadium II und 50% in Stadium III.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Alle Patienten konnten das vorgesehene Strahlentherapieprogramm absolvieren. Bei einigen Patienten trat eine akute Mukositis auf, die innerhalb von 1-1,5 Monaten bei den meisten Patienten vollständig abheilte. Bei 3 Patienten (Überleben >3 Jahre und vollständige Tumorremission) wurde das Auftreten einer plötzlichen Ulzeration 3-5 Monate nach Abheilung der akuten Mukositis beobachtet. Durch konservative Behandlung wurde bei 2/3 Patienten eine Heilung, bei einer gewissen Verengung des Ösophagus, nach 4-9 Monaten erzielt. Bei einem Patienten ergab sich nach einer Ösophagusruptur (Komplikation einer Dilatation einer strahlentherapiebedingten Stenose) ein schwerer Verlauf, der aber überlebt wurde.
24	Fazit der Autoren	Die Protonentherapie scheint die Möglichkeit einer verbesserten Lokalkontrolle und Überlebenszeit, u. a. bei Patienten mit Ösophagus-Karzinom, zu bieten.

25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie bzw. den Bericht über eine Teilgruppe der Patienten in einer Fallserie, in der die Anwendung der Protonentherapie bei der Indikation Ösophaguskarzinom an 19 Patienten im Zeitraum von 1983-1990 an einem Therapiezentrum in Japan (Tsukuba) dargestellt wird. Eine Überschneidung der berichteten Patientenpopulation mit anderen Publikationen desselben Therapiezentrums ist anzunehmen. Diese Publikation gibt Hinweise in Bezug auf die Effektivität und Toxizität der hochdosierten Strahlentherapie mit einem Protonen-Boost bei der Indikation Ösophaguskarzinom.</p> <p>Bei der Bewertung ist zu bedenken, dass die Therapie in den Jahren 1983-1990 durchgeführt wurde und seither alle Therapiemodalitäten erheblichen Weiterentwicklungen unterlagen.</p>
----	-------------------------	--

B-7.4.2 Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

Autor	Kurzauswertung																												
<p>Akine Y. Present status of proton therapy and future plan at University of Tsukuba. <i>Biotherapy</i> 1999; 13 (3): 260-5.</p>	<p>In dieser Übersichtsarbeit berichtet der Autor über den Stand der Protonentherapie und die zukünftigen Planungen am Protonentherapiezentrum in Tsukuba, Japan im Jahr 1999. In Bezug auf die Anwendung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom werden die Ergebnisse dieses Zentrums anhand eines Patientenkollektives geschildert, das von 1985-1995 bestrahlt wurde. Das Ösophaguskarzinom stellte in diesem Zentrum nach dem HCC in den Jahren 1983-1998 die zweithäufigste Indikation dar.</p> <p>Ergebnisse:</p> <table border="1" data-bbox="531 651 1313 1048"> <tbody> <tr> <td>Patienten</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>70 (45 – 96) Jahre</td> </tr> <tr> <td>operabel/inoperabel</td> <td>18/14</td> </tr> <tr> <td>Klassifikation (UICC):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Stadium I</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>- Stadium II</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>- Stadium III</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Bestrahlungsform:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- nur Protonen</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>- Protonen/Photonen</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>5-Jahresüberleben</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Stadium I</td> <td>78%</td> </tr> <tr> <td>- Stadium II</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>- Stadium III</td> <td>24%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bewertung: Aufgrund der wenig umfangreichen Ergebnisdarstellung können aus dieser Arbeit nur orientierend Hinweise auf einen möglichen Stellenwert der Protonentherapie gewonnen werden. Die Patientengruppe, über die hier berichtet wird, überschneidet sich sehr wahrscheinlich mit den Patientengruppen über die in anderen Publikationen dieses Behandlungszentrums (Koyama 1994; Koyama 2003; Sugahara, Terashima 2005; Sugahara, Okumura 2005; Tsujii 1993) berichtet wird.</p>	Patienten	32	Alter	70 (45 – 96) Jahre	operabel/inoperabel	18/14	Klassifikation (UICC):		- Stadium I	18	- Stadium II	5	- Stadium III	9	Bestrahlungsform:		- nur Protonen	6	- Protonen/Photonen	26	5-Jahresüberleben		- Stadium I	78%	- Stadium II	27%	- Stadium III	24%
Patienten	32																												
Alter	70 (45 – 96) Jahre																												
operabel/inoperabel	18/14																												
Klassifikation (UICC):																													
- Stadium I	18																												
- Stadium II	5																												
- Stadium III	9																												
Bestrahlungsform:																													
- nur Protonen	6																												
- Protonen/Photonen	26																												
5-Jahresüberleben																													
- Stadium I	78%																												
- Stadium II	27%																												
- Stadium III	24%																												

Autor	Kurzauswertung
<p>Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2002; 50 (Suppl 5): v1-23.</p>	<p>Leitlinie der <i>Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland</i>, der <i>British Society of Gastroenterology</i> und der <i>British Association of Surgical Oncology</i> von 2002 (dürfte Stufe S1-S2 nach AWMF entsprechen, da die Autoren anmerken, dass eine systematische Bewertung der Publikationsqualität der zugrundeliegenden Arbeiten nicht erfolgte). In Bezug auf die adjuvante, neoadjuvante oder palliative Anwendung der Strahlentherapie alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie wird die Modalität (RT, 3D-CRT, IMRT, Protonentherapie) nicht spezifiziert. Es werden folgende zusammenfassende Aussagen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es gibt keine Evidenz, die für eine präoperative Radiotherapie beim Ösophaguskarzinom spricht (Empfehlungsgrad A). - Eine präoperative Radiochemotherapie kann möglicherweise das Langzeitüberleben verbessern (Empfehlungsgrad B). - Die Radiochemotherapie ist die Behandlung der Wahl bei lokal begrenztem Plattenepithelkarzinom des proximalen Ösophagus (Empfehlungsgrad B). - Bei Patienten mit Dysphagie, die palliativ mittels Laser behandelt werden, kann der Behandlungserfolg mittels zusätzlicher Strahlentherapie (EBRT oder Brachytherapie) prolongiert werden (Empfehlungsgrad A). - Die Radiochemotherapie ist der alleinigen Bestrahlung in Bezug auf das Überleben überlegen (Empfehlungsgrad B). - Bestrahlung oder Chemotherapie alleine führen zu einer langsameren Palliation einer Dysphagie als die Intubation (Stent) oder eine Laserbehandlung (Empfehlungsgrad B). <p>Bewertung: Aus dieser Leitlinie lassen sich allgemeine Hinweise auf den Stellenwert der Strahlentherapie beim Ösophaguskarzinom entnehmen. Zur Protonentherapie werden keine Aussagen getroffen. Hintergrundinformation.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Anonymous. 7th Annual Meeting of the Scientific Association of Swiss Radiation Oncology (SASRO), held in conjunction with the meeting of the Swiss Society of Radiobiology and Medical Physics (SSRMP), Geneva, Geneva, Switzerland, April 3-5, 2003. <i>Strahlenther Onkol</i> 2003; 179 (Sondernr. 1): 93-113.</p>	<p>In diesem Kongresssammelband finden sich unter 86 Abstracts drei Arbeiten, die sich mit der Methode Protonentherapie und/oder der Indikation Ösophaguskarzinom auseinandersetzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Balmer-Majno et al.</i> (Abstract PP-28) schildern ihre Erfahrungen mit der intensiven multimodalen Therapie bei lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom in einem Multicenter-Setting. Die Strahlentherapie erfolgte mit Photonen. - <i>Gotein et al.</i> (Abstract PP 33) schätzen die derzeitigen und zukünftigen Kosten der Protonen- im Vergleich zur Photonentherapie ein. Derzeit sei die Protonentherapie um den Faktor 2.4 teurer, es wird jedoch ein Potenzial beschrieben, dass dieser Faktor auf 1.6 und darunter gesenkt werden könnte. - <i>Linsemeier et al.</i> (Abstract PP 65) schildern ihre Erfahrungen mit der Radiochemotherapie bei der Behandlung von Patienten mit einem Plattenepithel-Ca des Ösophagus. Die Strahlentherapie erfolgte mit Photonen. <p>Bewertung: Sämtliche Arbeiten liegen nur in Form eines Abstracts vor, aufgrund der eingeschränkten Ergebnisdarstellung ergeben sich in Bezug auf die Arbeiten von <i>Balmer-Majno et al.</i> und <i>Linsemeier et al.</i> keine Erkenntnisse zur Protonentherapie des Ösophaguskarzinoms, da die Patienten nicht mit Protonentherapie behandelt wurden. Die Arbeit von <i>Gotein et al.</i> könnte Anhaltspunkte zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit bieten. Hierbei wäre jedoch der unterschiedliche Versorgungskontext (Schweiz) zu berücksichtigen.</p>

Autor	Kurzauswertung																																																														
<p>Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MK, Roussel A, Spiliopoulos G, Stewart LA, Tierney JF, Wang M, Zhang RG. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group) (Brief record). International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics 1998; 41 (3): 579-83</p>	<p>In dieser Metaanalyse von 5 RCTs mit insgesamt 1447 Patienten werden die Ergebnisse der adjuvanten (präoperativen) Radiotherapie beim Ösophaguskarzinom mit Erkenntnisstand des Jahres 1998 dargestellt. Nach einer systematischen Literaturrecherche wurden die Autoren der betreffenden Studien um die Rohdaten gebeten und eine gemeinsame Auswertung durchgeführt. Hierbei wurde berücksichtigt, dass bei einer Studie eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt wurde.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren konstatieren, dass ein moderater Benefit bei der Anwendung der adjuvanten Strahlentherapie anzunehmen ist, dieses Ergebnis jedoch nicht statistisch signifikant war. Dieses Ergebnis wird auch durch die zeitgleiche Anwendung einer Chemotherapie nicht beeinflusst.</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">(no. events/no. entered)</th> <th rowspan="2">O-E</th> <th rowspan="2">Variance</th> <th rowspan="2">Hazard Ratio</th> </tr> <tr> <th>RT + (± CT) + Surgery</th> <th>(± CT) + Surgery</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Pre-operative RT only 'trials'</td> </tr> <tr> <td>Launois</td> <td>56/61</td> <td>40/46</td> <td>0.22</td> <td>22.60</td> </tr> <tr> <td>Gignoux</td> <td>108/116</td> <td>108/113</td> <td>1.02</td> <td>53.72</td> </tr> <tr> <td>Wang</td> <td>131/195</td> <td>165/223</td> <td>-16.67</td> <td>73.83</td> </tr> <tr> <td>Arnott</td> <td>87/90</td> <td>75/86</td> <td>6.82</td> <td>40.02</td> </tr> <tr> <td>Nygaard (a)</td> <td>52/58</td> <td>50/50</td> <td>-11.58</td> <td>22.92</td> </tr> <tr> <td>Sub-total</td> <td>434/520</td> <td>438/518</td> <td>-20.19</td> <td>213.08</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Pre-operative RT + CT 'trial'</td> </tr> <tr> <td>Nygaard (b)</td> <td>46/53</td> <td>53/56</td> <td>-8.55</td> <td>23.90</td> </tr> <tr> <td>Sub-total</td> <td>46/53</td> <td>53/56</td> <td>-8.55</td> <td>23.90</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>480/573</td> <td>491/574</td> <td>-28.74</td> <td>236.99</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Die Autoren merken an, dass sich aus der Anwendung der Endosonografie Änderungen im Staging ergeben können und so eine bessere Selektion der für eine präoperative Strahlentherapie infrage kommenden Patienten erreicht werden könnte. Auch wird die Frage der Strahlendosis aufgeworfen, die in den vorliegenden Studien unzureichend gewesen sein könnte, Gleiches gelte für die Modalität der Strahlenapplikation.</p> <p>Bewertung: In dieser Arbeit werden allgemeine Aussagen zur präoperativen Strahlentherapie anhand der Ergebnisse von 5 Studien aus dem Zeitraum 1981- 1992 getroffen. Aufgrund des seither stattgefundenen Wandels des Stagings und der Weiterentwicklung der Photonentherapie (3D-CRT, IMRT) kommt dieser Arbeit keine wesentliche Bedeutung mehr zu. Die Protonentherapie wird nicht genannt.</p>	(no. events/no. entered)		O-E	Variance	Hazard Ratio	RT + (± CT) + Surgery	(± CT) + Surgery	Pre-operative RT only 'trials'					Launois	56/61	40/46	0.22	22.60	Gignoux	108/116	108/113	1.02	53.72	Wang	131/195	165/223	-16.67	73.83	Arnott	87/90	75/86	6.82	40.02	Nygaard (a)	52/58	50/50	-11.58	22.92	Sub-total	434/520	438/518	-20.19	213.08	Pre-operative RT + CT 'trial'					Nygaard (b)	46/53	53/56	-8.55	23.90	Sub-total	46/53	53/56	-8.55	23.90	Total	480/573	491/574	-28.74	236.99
(no. events/no. entered)		O-E	Variance				Hazard Ratio																																																								
RT + (± CT) + Surgery	(± CT) + Surgery																																																														
Pre-operative RT only 'trials'																																																															
Launois	56/61	40/46	0.22	22.60																																																											
Gignoux	108/116	108/113	1.02	53.72																																																											
Wang	131/195	165/223	-16.67	73.83																																																											
Arnott	87/90	75/86	6.82	40.02																																																											
Nygaard (a)	52/58	50/50	-11.58	22.92																																																											
Sub-total	434/520	438/518	-20.19	213.08																																																											
Pre-operative RT + CT 'trial'																																																															
Nygaard (b)	46/53	53/56	-8.55	23.90																																																											
Sub-total	46/53	53/56	-8.55	23.90																																																											
Total	480/573	491/574	-28.74	236.99																																																											

Autor	Kurzauswertung
<p>Ask A, Albertsson M, Jarhult J, Cavallin SE. A systematic overview of radiation therapy effects in oesophageal cancer (Provisional abstract). Acta Oncol 2003; 42 (5-6): 462-75.</p>	<p>In diesem systematischen Review der Literatur, der durch das <i>Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (SBU)</i> durchgeführt wurde, wurden die Ergebnisse aus 42 RCTs und 2 Metaanalysen mit insgesamt 5772 Patienten bewertet.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren konstatieren, dass eine alleinige präoperative Radio- oder Chemotherapie das Überleben von Patienten mit potenziell resektablem Ösophaguskarzinom verbessert. Gleiches gelte für eine alleinige postoperative Radiotherapie. Eine synchrone (nicht jedoch sequentielle) Radiochemotherapie verbessere das Überleben bei inoperablem Ösophaguskarzinom signifikant (jedoch bei widersprüchlicher Evidenz). Bezüglich der Fraktionierung (Hyperfraktionierung versus konventionelle Fraktionierung) könne keine belastbare Aussage getroffen werden.</p> <p>Bewertung: In diesem systematischen Review wird der Erkenntnisstand im Jahr 2003 dargestellt. Nach verschiedenen Verfahren der Strahlentherapie (3D-CRT, IMRT) wird nicht unterschieden. In Anbetracht der zwischenzeitlichen Entwicklung der Photonentherapie sind die Aussagen daher differenziert zu bewerten und mit neueren Arbeiten abzugleichen. Die Protonentherapie wird nicht genannt.</p>
<p>Ask A, Johansson B, Glimelius B. The potential of proton beam radiation therapy in gastrointestinal cancer. Acta Oncol 2005; 44 (8): 896-903.</p>	<p>Einschätzung schwedischer Onkologen über eine mögliche Anzahl von Patienten, welche von einer Protonentherapie bei Ösophagus Ca jährlich profitieren könnten.</p> <p>Ergebnisse: Ausgehend von einer Inzidenz von etwa 400 Patienten, die jährlich in Schweden neu mit einem Ösophaguskarzinom diagnostiziert werden, wird postuliert, dass 20% von einer höheren Strahlendosis, wie sie durch die Protonentherapie möglich ist, profitieren könnten. Für Schweden wird also mit 80 Patienten mit Ösophaguskarzinom jährlich gerechnet, die für eine Protonentherapie infrage kämen. Die Autoren betonen jedoch die große Unsicherheit dieser Schätzung. Sie sehen die Chance für eine bessere Lokalkontrolle und eine Reduzierung der Strahlentoxizität insbesondere im Bereich der Lunge durch die Anwendung der Protonentherapie. Möglichst viele dieser Therapien sollten in kontrollierten Studien durchgeführt werden.</p> <p>Bewertung: Diese Studie liefert – bei von den Autoren selbst eingeräumter großer Unsicherheit der Schätzung - Hinweise auf die mögliche Zahl von Patienten mit Ösophaguskarzinom, die von einer Protonentherapie profitieren könnten.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Astrakhan BV. Metodika rotatsionno-skaniruiushchego protonnogo oblucheniia raka pishchevoda i perspektivy ee ispol'zovaniia pri obluchenii opukholei drugikh lokalizatsii, [Method of rotation-scanning proton irradiation of esophageal cancer and outlook for its application to the irradiation of tumors at other sites]. Med Radiol (Mosk) 1987; 32 (8): 85-7.</p>	<p>Es handelt sich um eine allgemeine Methodenbeschreibung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom sowie eine Einschätzung des Einsatzes bei anderen Lokalisationen. Es erfolgt zunächst eine Aufzählung der an der Entwicklung beteiligten Institutionen gefolgt von einer medizinisch-technischen Beschreibung der Anwendung der Protonentherapie. Hierbei werden vor allem folgende Punkte aufgegriffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EDV-gestützte Rotation - Veränderung der Bestrahlungsdichte im Bragg-Peak - Messung der Bestrahlungsintensität mit einem Mini-Dosimeter im Rotationszentrum - Fixierung der Patienten - Laser-gestützte Hautmarkierung <p>Bewertung: Die vorliegende Publikation stellt keine klinische Studie dar. Klinische Ergebnisse eines Einsatzes der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom werden nicht dargestellt.</p>
<p>Boughrassa F, Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS). Traitement curatif du cancer de l'oesophage : revue systématique sur la thérapie néoadjuvante et la chimio-radiothérapie seule. ET-MIS 2009; 5 (9): 1-155.</p>	<p>Kanadische, französischsprachige Arbeit der <i>Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care</i>. In diesem systematischen Review stellen die Autoren die Ergebnisse der neoadjuvanten Chemo- und Radiochemotherapie bzw. der alleinigen Radiochemotherapie im Vergleich zur Chirurgie beim Ösophaguskarzinom dar.</p> <p>Ergebnisse (begrenzt auf Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie): Die Autoren stellen dar, dass die Wirksamkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie zur Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit von Patienten nicht nachgewiesen ist. Jedoch legten die histologischen Untersuchungen nahe, dass das rezidivfreie Überleben verbessert werden könnte. Bis heute bestünden jedoch keine Kriterien, um entsprechende Untergruppen von Patienten zu identifizieren, die besonders von der Radiochemotherapie profitieren könnten. Die Rate der Komplikationen oder die postoperative Mortalität seien bei der neoadjuvanten Therapie (Chemo- oder Radiochemotherapie) nicht erhöht. Der Einsatz der präoperativen Chemotherapie oder Radiochemotherapie sollte in multidisziplinären Fallkonferenzen unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten, seiner Präferenzen und des Tumorstadiums diskutiert werden. Die Radiochemotherapie bleibe die Therapie der Wahl bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium I, II oder III, bei denen Kontraindikationen für eine operative Versorgung vorliegen. Hierbei sei jedoch die Auswirkung der Radiochemotherapie auf das Gesamtüberleben noch unklar. Die kombinierte, zeitgleiche Radiochemotherapie verringere jedoch die Rate der Rezidive und führe zu einer Verkleinerung des Tumors. Hierbei sei jedoch die erhöhte Akuttoxizität (Grad 3-4) zu beachten. Aspekte der Lebensqualität seien bisher nur unzureichend untersucht.</p> <p>Bewertung: Aktueller systematischer Review zum Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie (zusätzlich zur Resektion) bzw. zur Radiochemotherapie bei inoperablen Patienten. Hieraus ergeben sich Hinweise auf den Stellenwert der Radiochemotherapie allgemein, auf die Protonentherapie wird nicht gesondert eingegangen.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Crowley EM, Kachnic LA, Mamon HJ, Adams JA, Choi NC, Hong TS. Optimizing the cardiac and pulmonary dose: A comparison of IMRT photon and 3-D proton treatment planning for distal esophageal cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2008; 72 (1, Suppl. S): S539-S540.</p>	<p>Abstract einer Planungsstudie bei Patienten mit distalem Ösophaguskarzinom mit Vergleich zwischen IMRT und Scattered-Beam Protonentherapie. Hierbei wurde eine Dosis des Zielvolumens (CTV, definiert durch das Tumolvolumen GTV plus 3-5 cm kranial/kaudal und 1-2 cm radial) von 45 Gy mit einem so genannten „Cone down boost“ von zusätzlichen 5.4 Gy im Bereich des GTV geplant.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren stellen anhand der Bestrahlungsplanung von 8 Patienten dar, dass sich mittels Protonen eine homogenere Bestrahlung mit besserer Schonung von Herz und Lunge erreichen ließe. Ob diese Ergebnisse klinische Relevanz besitzen, sei jedoch in Studien zu klären.</p> <p>Bewertung: Planungsstudie, die Hinweise auf das Potential einer besseren Schonung der Nachbarorgane, insbesondere von Herz und Lunge, durch die Protonentherapie liefert.</p>
<p>Daftari I, Petti PL, Collier JM, Castro JR, Pitluck S. Evaluation of fixed-versus variable-modulation treatment modes for charged-particle irradiation of the gastrointestinal tract. Med Phys 1993; 20 (5): 1387-98</p>	<p>In dieser Arbeit wurden bei 10 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (darunter zwei mit Ösophaguskarzinom) Bestrahlungsplanungen für Ionen (Neon) und Protonen, jeweils mit fixer und variabler Modulation dargestellt. Hierbei wurde bei einem Patienten mit 4 Bestrahlungsfeldern und beim zweiten Patienten mit 2 und 3 Feldern geplant. Ausgehend von einer Gesamtdosis von 60 und 70 GyE wird die Komplikationswahrscheinlichkeit in Bezug auf das umliegende kritische Normalgewebe (<i>Normal tissue complication probability, NTCP – im Falle des Ösophagus ist das die Lunge</i>) angegeben. Auch wird angegeben, inwieweit sich durch eine variable Modulation die Integraldosis senken lässt.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren stellen dar, dass die Protonentherapie mit Verwendung einer variablen Modulation zu einer Reduktion der Komplikationswahrscheinlichkeit im Bereich der Lunge von 0.3% auf 0.1% bzw. 1.9% auf 0.5% und zu einer Reduktion der Integraldosis von 14.3 – 15.5% führen kann.</p> <p>Bewertung: Planungsstudie, deren Fokus auf der Darstellung der Effekte einer Intensitätsmodulation bei der Protonen- und Ionentherapie liegt.</p>

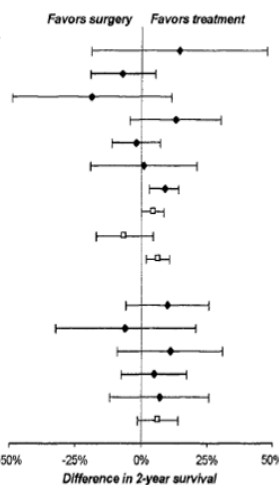
Autor	Kurzauswertung
<p>Deutsche Krebsgesellschaft. Oesophaguskarzinom. Auszug aus: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2004. Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt, 2004</p>	<p>Auszug aus der interdisziplinären Leitlinie zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen von 2004, die von den <i>Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft</i> erarbeitet wurde (Methodik in dem Auszug der Leitlinie nicht genannt, dürfte Stufe S1-S2 nach AWMF entsprechen). In Bezug auf die adjuvante, neoadjuvante oder palliative Anwendung der Strahlentherapie alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie wird die Modalität (RT, 3D-CRT, IMRT, Protonentherapie) nicht spezifiziert. Es werden folgende Aussagen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neoadjuvante (präoperative) Therapie: <i>Die alleinige neoadjuvante (präoperative) Radiotherapie eines wahrscheinlich R0-resektablen Oesophaguskarzinoms ist nicht zu empfehlen. Die neoadjuvante (präoperative) kombinierte Radiochemotherapie ist prinzipiell wirksam. Sie sollte bei resektablem Tumor derzeit nur innerhalb klinischer Studien eingesetzt werden. Sie wird vor allem bei lokal fortgeschrittenen suprabifurkalem und zervikalem Plattenepithelkarzinom angewandt [...]. Eine intensive Supportivtherapie ist als Begleitmaßnahme wesentlich.</i> - Postoperative (adjuvante) Strahlen- und/oder Chemotherapie: <i>Die postoperative Strahlentherapie nach R0-Resektion von Plattenepithelkarzinomen vermindert die lokoregionäre Rezidivrate, ohne die Überlebensrate zu verbessern. Durch die assoziierte Toxizität kann das Überleben ungünstig beeinflusst werden. Zur postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie liegen keine Daten vor, die ihren Einsatz außerhalb von Studien rechtfertigen. Liegt aufgrund der histologischen Beurteilung eine R0-Resektion vor, ist somit in der Regel keine weitere onkologische Therapie indiziert. Nach R1-Resektion suprabifurkaler Plattenepithelkarzinome kann durch Radiotherapie versucht werden, eine lokoregionäre Tumorprogression mit Einbeziehung des Tracheobronchialsystems zu vermeiden. Es ist eine Gesamtreferenzdosis im ehemaligen Tumorbereich von 54 bis maximal 60 Gy bei Einzeldosen von 1,8 Gy täglich zu empfehlen. Ein retrosternal hochgezogener Magen ist primär keine Kontraindikation für die postoperative Radiotherapie.</i> - Palliativmaßnahmen: <i>[...] Bei starken thorakalen Schmerzen und/oder Kompression des Oesophaguslumens kann die kleinvolumige perkutane Radiotherapie mit 36–45 Gy als Palliativmaßnahme eingesetzt werden. [...]</i> <p>Bewertung: Aus dieser Leitlinie lassen sich allgemeine Hinweise auf den Stellenwert der Strahlentherapie beim Ösophaguskarzinom entnehmen. Zur Protonentherapie werden keine Aussagen getroffen. Hintergrundinformation.</p>

Autor	Kurzauswertung																																																
<p>Fiorica F, Di BD, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxi A, Camma C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). Gut 2004; 53 (7): 925-30.</p>	<p>In diesem systematischen Review von 2004 bewerten die Autoren die Ergebnisse der neoadjuvanten (präoperativen) Radiochemotherapie anhand von 6 RCTs mit zusammen 764 eingeschlossenen Patienten.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren stellen dar, dass sich durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie die Sterblichkeitsrate nach 3 Jahren signifikant reduzieren lässt und es durch die Behandlung zu einem Downstaging des Tumors kam. Die postoperative Mortalität war nach neoadjuvanter Radiochemotherapie jedoch signifikant höher. Eine weitere Untersuchung in entsprechend dimensionierten RCTs könne diese Ergebnisse weiter substantiieren.</p> <div data-bbox="564 651 1326 958" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Treatment (n/N)</th> <th>Control (n/N)</th> <th>OR (95% CI random)</th> <th>Weight (%)</th> <th>OR (95% CI random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nygaard et al¹²</td> <td>44/53</td> <td>45/50</td> <td>0.54 [0.17, 1.75]</td> <td>13.4</td> <td>0.54 [0.17, 1.75]</td> </tr> <tr> <td>Apinop et al¹⁴</td> <td>26/35</td> <td>27/34</td> <td>0.75 [0.24, 2.31]</td> <td>14.1</td> <td>0.75 [0.24, 2.31]</td> </tr> <tr> <td>Le Prise et al¹³</td> <td>33/41</td> <td>39/45</td> <td>0.63 [0.20, 2.02]</td> <td>13.6</td> <td>0.63 [0.20, 2.02]</td> </tr> <tr> <td>Walsh et al¹⁵</td> <td>39/58</td> <td>52/55</td> <td>0.12 [0.03, 0.43]</td> <td>11.7</td> <td>0.12 [0.03, 0.43]</td> </tr> <tr> <td>Bosset et al¹⁶</td> <td>94/151</td> <td>97/146</td> <td>0.83 [0.52, 1.34]</td> <td>30.2</td> <td>0.83 [0.52, 1.34]</td> </tr> <tr> <td>Urba et al¹⁷</td> <td>34/50</td> <td>42/50</td> <td>0.40 [0.15, 1.06]</td> <td>17.1</td> <td>0.40 [0.15, 1.06]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>270/388</td> <td>302/380</td> <td>0.53 [0.31, 0.89]</td> <td>100.0</td> <td>0.53 [0.31, 0.89]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Test for heterogeneity $\chi^2=8.84$ $df=5$ $p=0.12$ Test for overall effect $z=-2.41$ $p=0.02$</p> </div> <p>Bewertung: Weitgehend aktueller systematischer Review zum Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie (zusätzlich zur Resektion). Hieraus ergeben sich Hinweise auf den Stellenwert der Radiochemotherapie allgemein, auf die Protonentherapie wird nicht gesondert eingegangen.</p>	Study	Treatment (n/N)	Control (n/N)	OR (95% CI random)	Weight (%)	OR (95% CI random)	Nygaard et al ¹²	44/53	45/50	0.54 [0.17, 1.75]	13.4	0.54 [0.17, 1.75]	Apinop et al ¹⁴	26/35	27/34	0.75 [0.24, 2.31]	14.1	0.75 [0.24, 2.31]	Le Prise et al ¹³	33/41	39/45	0.63 [0.20, 2.02]	13.6	0.63 [0.20, 2.02]	Walsh et al ¹⁵	39/58	52/55	0.12 [0.03, 0.43]	11.7	0.12 [0.03, 0.43]	Bosset et al ¹⁶	94/151	97/146	0.83 [0.52, 1.34]	30.2	0.83 [0.52, 1.34]	Urba et al ¹⁷	34/50	42/50	0.40 [0.15, 1.06]	17.1	0.40 [0.15, 1.06]	Total (95% CI)	270/388	302/380	0.53 [0.31, 0.89]	100.0	0.53 [0.31, 0.89]
Study	Treatment (n/N)	Control (n/N)	OR (95% CI random)	Weight (%)	OR (95% CI random)																																												
Nygaard et al ¹²	44/53	45/50	0.54 [0.17, 1.75]	13.4	0.54 [0.17, 1.75]																																												
Apinop et al ¹⁴	26/35	27/34	0.75 [0.24, 2.31]	14.1	0.75 [0.24, 2.31]																																												
Le Prise et al ¹³	33/41	39/45	0.63 [0.20, 2.02]	13.6	0.63 [0.20, 2.02]																																												
Walsh et al ¹⁵	39/58	52/55	0.12 [0.03, 0.43]	11.7	0.12 [0.03, 0.43]																																												
Bosset et al ¹⁶	94/151	97/146	0.83 [0.52, 1.34]	30.2	0.83 [0.52, 1.34]																																												
Urba et al ¹⁷	34/50	42/50	0.40 [0.15, 1.06]	17.1	0.40 [0.15, 1.06]																																												
Total (95% CI)	270/388	302/380	0.53 [0.31, 0.89]	100.0	0.53 [0.31, 0.89]																																												
<p>Fukumitsu N, Tokuuye K, Sugahara S, Hashimoto T, Hata M, Ohara K, Shibahara T, Nakahara A, Akine Y. A patient surviving for eight years after proton and x-ray irradiation for advanced esophageal cancer. Acta Oncol 2006; 45 (8): 1132-4</p>	<p>Einzelbericht über die Therapie eines 58-jährigen Mannes mit einem proximalen Ösophaguskarzinom (cT4N1M0, Stadium III), welcher im Februar 1998 eine kombinierte Bestrahlung mit Photonen und Protonen erhielt. Die Gesamtdosis betrug 78.2 Gy (Photonen: 41.4 Gy, Protonen: 36.8 Gy) in insgesamt 45 Fraktionen (Photonen: 23, Protonen 22) über 8 Wochen. Die Bestrahlung wurde dabei teilweise zweimal täglich durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse: Es wird berichtet, dass der Patient 8 Jahre nach der Bestrahlung noch am Leben war und dass sich in einer Biopsie 6 Jahre nach Bestrahlung kein Anhalt für ein Rezidiv gezeigt hatte. An Nebenwirkungen wird eine Grad-II-Ösophagitis (nach RTOG) genannt, zu sonstigen Toxizitäten im Bereich von Lunge, Rückenmark oder Haut sei es nicht gekommen.</p> <p>Bewertung: Fallbericht, der darstellt, dass eine kombinierte Bestrahlung eines fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms mit Photonen und Protonen mit hoher Effektivität und geringer Toxizität möglich ist.</p>																																																

Autor	Kurzauswertung																																																																	
<p>Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis (Structured abstract). <i>Lancet Oncology</i> 2007; 8 (3): 226-34.</p>	<p>In diesem systematischen Review der <i>Australasian Gastro-Intestinal Trials Group</i> wurden 10 RCTs mit 1109 Patienten einbezogen, in denen die neoadjuvante Chemotherapie vor Resektion mit der alleinigen Resektion verglichen wurde.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren stellen dar, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie zu einer absoluten Verbesserung des 2-Jahresüberlebens von 13% führte (HR 0.81, 95% CI 0.70 – 0.93; p=0.02), wobei keine wesentlichen Unterschiede zwischen den histologischen Typen des Ösophaguskarzinoms bestanden. Die Autoren folgern, dass diese evidenzbasierte Aussage zum Einsatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie in das Management dieser Patienten einfließen kann.</p> <div data-bbox="534 716 1276 1265" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Year</th> <th>CRX n</th> <th>Surgery alone n</th> <th>Hazard ratio (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nygaard²⁴</td> <td>1983</td> <td>53</td> <td>25</td> <td>0.76 (0.45-1.28)</td> </tr> <tr> <td>Apinop²⁵</td> <td>1986</td> <td>35</td> <td>34</td> <td>0.80 (0.48-1.34)</td> </tr> <tr> <td>LePrise²⁶</td> <td>1988</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>0.85 (0.50-1.46)</td> </tr> <tr> <td>Bosset²⁷</td> <td>1989</td> <td>148</td> <td>145</td> <td>0.96 (0.73-1.27)</td> </tr> <tr> <td>Urba¹⁴</td> <td>1989</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>0.74 (0.48-1.12)</td> </tr> <tr> <td>Walsh²⁸</td> <td>1990</td> <td>58</td> <td>55</td> <td>0.58 (0.38-0.88)</td> </tr> <tr> <td>Burmeister¹³</td> <td>1994</td> <td>128</td> <td>128</td> <td>0.94 (0.70-1.26)</td> </tr> <tr> <td>Lee²⁹</td> <td>1999</td> <td>51</td> <td>50</td> <td>0.88 (0.48-1.62)</td> </tr> <tr> <td>All (published)</td> <td></td> <td>564</td> <td>528</td> <td>0.81 (0.72-0.92)</td> </tr> <tr> <td>Walsh^{22a}</td> <td>1990</td> <td>29</td> <td>32</td> <td>0.74 (0.46-1.18)</td> </tr> <tr> <td>Tepper^{21†}</td> <td>2006</td> <td>30</td> <td>26</td> <td>0.40 (0.18-0.87)</td> </tr> <tr> <td>All</td> <td></td> <td>623</td> <td>586</td> <td>0.81 (0.70-0.93)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Bewertung: Aktueller systematischer Review mit Metaanalyse zum Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie (zusätzlich zur Resektion). Hieraus ergeben sich Hinweise auf den Stellenwert der Radiochemotherapie allgemein, auf die Protonentherapie wird nicht gesondert eingegangen.</p>	Study	Year	CRX n	Surgery alone n	Hazard ratio (95% CI)	Nygaard ²⁴	1983	53	25	0.76 (0.45-1.28)	Apinop ²⁵	1986	35	34	0.80 (0.48-1.34)	LePrise ²⁶	1988	41	41	0.85 (0.50-1.46)	Bosset ²⁷	1989	148	145	0.96 (0.73-1.27)	Urba ¹⁴	1989	50	50	0.74 (0.48-1.12)	Walsh ²⁸	1990	58	55	0.58 (0.38-0.88)	Burmeister ¹³	1994	128	128	0.94 (0.70-1.26)	Lee ²⁹	1999	51	50	0.88 (0.48-1.62)	All (published)		564	528	0.81 (0.72-0.92)	Walsh ^{22a}	1990	29	32	0.74 (0.46-1.18)	Tepper ^{21†}	2006	30	26	0.40 (0.18-0.87)	All		623	586	0.81 (0.70-0.93)
Study	Year	CRX n	Surgery alone n	Hazard ratio (95% CI)																																																														
Nygaard ²⁴	1983	53	25	0.76 (0.45-1.28)																																																														
Apinop ²⁵	1986	35	34	0.80 (0.48-1.34)																																																														
LePrise ²⁶	1988	41	41	0.85 (0.50-1.46)																																																														
Bosset ²⁷	1989	148	145	0.96 (0.73-1.27)																																																														
Urba ¹⁴	1989	50	50	0.74 (0.48-1.12)																																																														
Walsh ²⁸	1990	58	55	0.58 (0.38-0.88)																																																														
Burmeister ¹³	1994	128	128	0.94 (0.70-1.26)																																																														
Lee ²⁹	1999	51	50	0.88 (0.48-1.62)																																																														
All (published)		564	528	0.81 (0.72-0.92)																																																														
Walsh ^{22a}	1990	29	32	0.74 (0.46-1.18)																																																														
Tepper ^{21†}	2006	30	26	0.40 (0.18-0.87)																																																														
All		623	586	0.81 (0.70-0.93)																																																														

Autor	Kurzauswertung
<p>Geh J, I, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne JR. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response (Provisional abstract). <i>Radiother Oncol</i> 2006; 78 (3): 236-44</p>	<p>In diesem systematischen Review aus dem Jahr 2006 bewerten die Autoren den Einfluss verschiedener Chemotherapieprotokolle und Strahlendosen im Rahmen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom. Es wurden 26 RCTs mit insgesamt 1335 Patienten eingeschlossen und der Einfluss verschiedener Faktoren auf die <i>Pathological complete Response (pCR)</i>, d.h. kein Nachweis von vitalen Tumorzellen im Resektionspräparat nach neoadjuvanter Radiochemotherapie dargestellt.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren berichten, dass von den 1335 eingeschlossenen Patienten 311 eine <i>pCR</i> erreichten. Als positive Faktoren konnten hierbei eine erhöhte Strahlendosis und eine erhöhte Dosis von 5-FU und Cisplatin identifiziert werden, während eine längerdauernde Radiotherapie und ein höheres Alter das Auftreten einer <i>pCR</i> verminderten. Die Dosis von Mitomycin C hatte demgegenüber keinen Einfluss. Die Autoren diskutieren die Limitationen ihrer Studie, stellen jedoch fest, dass sich hierdurch die unterschiedlichen Ergebnisse bisheriger Arbeiten in Bezug auf die <i>pCR</i> erklären lassen.</p> <p>Bewertung: Diese Studie stellt dar, dass diverse Faktoren, darunter auch die Strahlendosis einen Einfluss auf die histologische Komplettremission (<i>pCR</i>) haben. Diese Erwägungen dürften unabhängig von der Modalität der Strahlung Gültigkeit haben. Die Protonentherapie wird nicht dezidiert erwähnt.</p>
<p>Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, Manns BJ, Grondin SC, Finley RJ, Clifton J. Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: a systematic review and decision analysis (Structured abstract). <i>Ann Thorac Surg</i> 2007; 83 (4): 1257-64.</p>	<p>In dem systematischen Review dieser kanadischen Arbeitsgruppe werden die Ergebnisse verschiedener Therapiestrategien zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms in Bezug auf das Gesamtüberleben und den Zugewinn an qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) dargestellt. Die Autoren konnten hierbei aus 156 Studien 14 RCTs identifizieren, in denen das Gesamtüberleben dargestellt wurde.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren zeigen, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation, zur neoadjuvanten Chemotherapie und zur adjuvanten Radiochemotherapie die überlegene Therapiestrategie darstellt. Das relative Risiko (RR) nach einem Jahr zu versterben war hier im Vergleich zur alleinigen Operation (RR 1.0) mit 0.87 (95% KI 0.75 – 1.02) geringer als bei den anderen kombinierten Therapien. Die verschiedenen Therapien führen zu einem Zugewinn an qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) von 1.99 Jahren (adjuvante Radiochemotherapie) bis 2.18 Jahren (neoadjuvante Radiochemotherapie), wobei der Zugewinn nach alleiniger Operation 2.07 QALYs beträgt. Bei höherer Gewichtung der Einschränkungen, die sich durch die Chemotherapie und die Bestrahlung ergeben, war die alleinige Operation die Therapiestrategie mit dem höchsten Zugewinn an QALYs.</p> <p>Bewertung: Aktueller systematischer Review mit Metaanalyse zum Vergleich verschiedener Therapiestrategien beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom. Die Modalität der Strahlentherapie der zugrundeliegenden Studien wird nicht genannt, es ist aber davon auszugehen, dass es sich jeweils um eine Form der Photonentherapie handelt. Aus dieser Arbeit ergeben sich somit lediglich Hinweise auf den Stellenwert der kombinierten Therapieformen beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Isacsson U, Lennernas B, Grusell E, Jung B, Montelius A, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in esophageal cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 1998; 41 (2): 441-50.</p>	<p>In dieser Planungsstudie wurden bei 5 Patienten (mit T2-3N0M0 Tumoren) jeweils zwei Bestrahlungsplanungen mit Protonen, eine mit Photonen und eine kombinierte Protonen-/Photonenbestrahlung verglichen. Es wurden drei Zielvolumen PTV 1-3) definiert, wobei PTV1 mit 40 Gy bestrahlt und PTV2 bis maximal 64 Gy aufgesättigt wurde. Bei den Planungen für Protonen wurde die Bestrahlung des PTV3 noch weiter bis auf 75 Gy bzw. 90 Gy eskaliert, je nachdem, welche Form der Beschränkung der Komplikationswahrscheinlichkeit in Bezug auf das umliegende kritische Normalgewebe (<i>Normal tissue complication probability, NTCP – im Falle des Ösophagus ist das die Lunge</i>) gewählt wurde. Bei Photonen wurde mit insgesamt 30-54 Gy bzw. 48-58 Gy geplant. Es wurden die Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle und die Komplikationswahrscheinlichkeit in Bezug auf die Nachbarstrukturen (NTCP) berechnet.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren stellen dar, dass alle Bestrahlungspläne zu einer homogenen Bestrahlung des Zielvolumens führten, die wesentlichen Unterschiede hätten jedoch in der Strahlendosis der zu schonenden Nachbarorgane bestanden</p> <p>Bei der Protonenbestrahlungsplanung mit den besten Ergebnissen konnte aufgrund der höheren möglichen Gesamtdosis eine mittlere Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle (TCP) von 49% (34-65%) erreicht werden, bei Photonen nur von 6% (1-12%). Die kombinierte Planung mit Protonen und Photonen erreichte eine mittlere TCP von 27% (20-31%). Die Bestrahlungspläne waren daraufhin optimiert, dass die Komplikationswahrscheinlichkeit (NTCP) im Bereich des Rückenmarks maximal 1% betrug. Die mit zunehmender Strahlendosis steigende Tumorkontrolle war jedoch mit einer Zunahme der Komplikationswahrscheinlichkeit im Bereich von Herz und Lunge verbunden. Die Autoren sehen bei der Bestrahlung des Ösophagus einen klaren Vorteil der Protonentherapie.</p> <p>Bewertung: Planungsstudie, die Hinweise auf das Potenzial einer besseren Schonung der Nachbarorgane, insbesondere von Herz und Lunge durch die Protonentherapie liefert.</p>
<p>Jeter MD, Liao Z, Riley BA, Frame RL, Liu HH, Arjomandy B, Bucci MK, Crawford C, Komaki R, Cox JD. Significantly reduced lung and heart dose with proton radiotherapy compared with IMRT for esophageal cancer. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 2006; 66 (3, Suppl. S): S275.</p>	<p>Abstract einer Planungsstudie mit dem Vergleich zwischen Protonen und Photonen (IMRT) bei 8 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom (cT2-4N1) bzw. Rezidiv. Es wurde mit einer Gesamtdosis von 50.4 Gy (bzw. GyE) geplant.</p> <p>Ergebnisse: Die Bestrahlungspläne mit Protonen führten zu einer signifikant besseren Dosisabdeckung des Zielvolumens (PTV) mit 98.7% (Protonen) versus 96.1% (Photonen, p=0.012). Das Lungenvolumen, das mindestens mit 5 Gy bestrahlt werden würde (V5) war bei Protonen signifikant kleiner als bei Photonen (40% ± 7 versus 55% ± 5, p=0.015). Die Lungenvolumina, die höher bestrahlt werden würden (V10-V30) unterschieden sich hingegen nicht signifikant. Die mittlere Herzdosis war bei der Planung mit Protonen signifikant niedriger (24 Gy ± 1.9 versus 33 Gy ± 2.2, p=0.011). Die Autoren folgern aufgrund dieser vorläufigen Ergebnisse, dass die Protonentherapie im Vergleich zur IMRT zu einer Verringerung insbesondere der Niedrigdosis-Bestrahlungsvolumina von Lunge und Herz und somit zu einer Reduktion der Toxizität des Normalgewebes führen könnte.</p> <p>Bewertung: Planungsstudie, die Hinweise auf das Potenzial einer besseren Schonung der Nachbarorgane, insbesondere von Herz und Lunge durch die Protonentherapie liefert.</p>

Autor	Kurzauswertung																																																																																																																																	
<p>Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials (Provisional abstract). <i>Ann Surg Oncol</i> 2003; 10 (7): 754-61.</p>	<p>In diesem systematischen Review wird der Stellenwert der neoadjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie bei der Behandlung operabler Ösophaguskarzinome bewertet. Es konnten hierzu 11 RCTs mit 2311 eingeschlossenen Patienten herangezogen werden.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren stellen dar, dass die neoadjuvante Chemotherapie im Vergleich zur Operation alleine zu einer Verbesserung des 2-Jahresüberlebens um 4.4% (95% KI 0.3 – 8.5%) führt. Bei Kombination mit einer Strahlentherapie zeigte sich eine Zunahme um 6.4%, dies Ergebnis war jedoch nicht signifikant (95% KI -1.2 – 14.0%). Die therapieassoziierte Mortalität (TRM) nahm bei der neoadjuvanten Chemotherapie um 1.7 % (95% KI 0.9 – 4.3%) zu, nach Radiochemotherapie um 3.4% (95% KI 0.1 – 7.3%). Die Autoren folgern, dass die neoadjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation zu einer moderaten Verbesserung des Überlebens führt. Ein Anstieg der TRM sei v.a. bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie zu beobachten.</p> <table border="1" data-bbox="534 817 1037 1265"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Treatment</th> <th rowspan="2">Study</th> <th rowspan="2">Date</th> <th rowspan="2">Pts</th> <th colspan="3">Two-year survival (%)</th> <th rowspan="2">95% CI</th> </tr> <tr> <th>Control</th> <th>treatment</th> <th>difference</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7">Chemotherapy</td> <td>Roth</td> <td>1988</td> <td>36</td> <td>15</td> <td>29</td> <td>14</td> <td>-19 to 48</td> </tr> <tr> <td>Nygaard, gp 2</td> <td>1992</td> <td>91</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>-7</td> <td>-19 to 5</td> </tr> <tr> <td>Maipang</td> <td>1994</td> <td>46</td> <td>40</td> <td>21</td> <td>-19</td> <td>-48 to 12</td> </tr> <tr> <td>Law</td> <td>1997</td> <td>147</td> <td>31</td> <td>44</td> <td>13</td> <td>-4 to 30</td> </tr> <tr> <td>Kelsen</td> <td>1998</td> <td>467</td> <td>37</td> <td>35</td> <td>-2</td> <td>11 to 7</td> </tr> <tr> <td>Ancona</td> <td>2001</td> <td>94</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>1</td> <td>-19 to 21</td> </tr> <tr> <td>MRC</td> <td>2002</td> <td>802</td> <td>34</td> <td>43</td> <td>9</td> <td>3 to 14</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Summary, 7 studies (p=0.07)</td> <td></td> <td>1683</td> <td></td> <td></td> <td>4.4</td> <td>0.3 to 8.5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Summary, 3 earliest studies (p=0.34)</td> <td></td> <td>173</td> <td></td> <td></td> <td>-6.3</td> <td>-17.0 to 4.5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Summary, 4 latest studies (p=0.60)</td> <td></td> <td>1510</td> <td></td> <td></td> <td>6.3</td> <td>1.8 to 10.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Chemo-radiotherapy</td> <td>Nygaard, gp 4</td> <td>1992</td> <td>88</td> <td>13</td> <td>23</td> <td>10</td> <td>-9 to 26</td> </tr> <tr> <td>LePrie</td> <td>1994</td> <td>86</td> <td>34</td> <td>28</td> <td>-6</td> <td>-33 to 21</td> </tr> <tr> <td>Walsh</td> <td>1996</td> <td>113</td> <td>26</td> <td>37</td> <td>11</td> <td>-9 to 31</td> </tr> <tr> <td>Bosset</td> <td>1997</td> <td>282</td> <td>41</td> <td>46</td> <td>5</td> <td>-8 to 17</td> </tr> <tr> <td>Urba</td> <td>2001</td> <td>100</td> <td>33</td> <td>40</td> <td>7</td> <td>-12 to 26</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Summary, 5 studies (p=0.86)</td> <td></td> <td>669</td> <td></td> <td></td> <td>6.4</td> <td>-1.2 to 14.0</td> </tr> </tbody> </table>  <p>* All p-values refer to the chi-square test for homogeneity.</p> <p>Bewertung: Aktueller systematischer Review mit Metaanalyse zum Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie zusätzlich zur Operation. Hieraus ergeben sich Hinweise auf den Stellenwert der neoadjuvanten Chemo- und Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom, auf die Protonentherapie wird nicht gesondert eingegangen.</p>	Treatment	Study	Date	Pts	Two-year survival (%)			95% CI	Control	treatment	difference	Chemotherapy	Roth	1988	36	15	29	14	-19 to 48	Nygaard, gp 2	1992	91	13	6	-7	-19 to 5	Maipang	1994	46	40	21	-19	-48 to 12	Law	1997	147	31	44	13	-4 to 30	Kelsen	1998	467	37	35	-2	11 to 7	Ancona	2001	94	50	51	1	-19 to 21	MRC	2002	802	34	43	9	3 to 14		Summary, 7 studies (p=0.07)		1683			4.4	0.3 to 8.5		Summary, 3 earliest studies (p=0.34)		173			-6.3	-17.0 to 4.5		Summary, 4 latest studies (p=0.60)		1510			6.3	1.8 to 10.7	Chemo-radiotherapy	Nygaard, gp 4	1992	88	13	23	10	-9 to 26	LePrie	1994	86	34	28	-6	-33 to 21	Walsh	1996	113	26	37	11	-9 to 31	Bosset	1997	282	41	46	5	-8 to 17	Urba	2001	100	33	40	7	-12 to 26		Summary, 5 studies (p=0.86)		669			6.4	-1.2 to 14.0
Treatment	Study					Date	Pts	Two-year survival (%)			95% CI																																																																																																																							
		Control	treatment	difference																																																																																																																														
Chemotherapy	Roth	1988	36	15	29	14	-19 to 48																																																																																																																											
	Nygaard, gp 2	1992	91	13	6	-7	-19 to 5																																																																																																																											
	Maipang	1994	46	40	21	-19	-48 to 12																																																																																																																											
	Law	1997	147	31	44	13	-4 to 30																																																																																																																											
	Kelsen	1998	467	37	35	-2	11 to 7																																																																																																																											
	Ancona	2001	94	50	51	1	-19 to 21																																																																																																																											
	MRC	2002	802	34	43	9	3 to 14																																																																																																																											
	Summary, 7 studies (p=0.07)		1683			4.4	0.3 to 8.5																																																																																																																											
	Summary, 3 earliest studies (p=0.34)		173			-6.3	-17.0 to 4.5																																																																																																																											
	Summary, 4 latest studies (p=0.60)		1510			6.3	1.8 to 10.7																																																																																																																											
Chemo-radiotherapy	Nygaard, gp 4	1992	88	13	23	10	-9 to 26																																																																																																																											
	LePrie	1994	86	34	28	-6	-33 to 21																																																																																																																											
	Walsh	1996	113	26	37	11	-9 to 31																																																																																																																											
	Bosset	1997	282	41	46	5	-8 to 17																																																																																																																											
	Urba	2001	100	33	40	7	-12 to 26																																																																																																																											
	Summary, 5 studies (p=0.86)		669			6.4	-1.2 to 14.0																																																																																																																											

Autor	Kurzauswertung
<p>Lightdale CJ. Esophageal cancer. American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1999; 94 (1): 20-9</p>	<p>Diese Leitlinien (<i>Practice guidelines</i>) von 1999 wurden vom <i>American College of Gastroenterology</i> entwickelt (Systematische Literaturrecherche und Konsensfindung entsprechend Stufe S2 nach AWMF). In Bezug auf die adjuvante, neoadjuvante oder palliative Anwendung der Strahlentherapie alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie wird die Modalität (RT, 3D-CRT, IMRT, Protonentherapie) nicht spezifiziert. Es werden folgende zusammenfassende Aussagen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung: <i>Patienten mit einem frühern Krankheitsstadium (0, I und IIa) können in der Regel mittels Resektion geheilt werden. Eine endoskopische Resektion oder Ablation kann in den Stadien 0 und I kurativ sein. In höheren Stadien (IIB und III) sind Kombinationen aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie mit einer mäßigen Verbesserung des Überlebens assoziiert. Diese ist jedoch verbunden mit einer hohen Morbidität und einer niedrigen Heilungsrate. Bei Patienten mit einer metastasierten Erkrankung (Stadium IV) sollte in der Regel keine Resektion durchgeführt werden. Hier können eine Bestrahlung und die Chemotherapie zu einer Palliation führen.</i> <p>Bewertung: Aus dieser Leitlinie lassen sich allgemeine Hinweise auf den stadienabhängigen Stellenwert der Therapiealternativen beim Ösophaguskarzinom entnehmen. Zur Protonentherapie werden keine Aussagen getroffen. Hintergrundinformation.</p>
<p>Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a clinical practice guideline. BMC Cancer 2004; 4 67</p>	<p>Leitlinie (<i>Clinical Practise Guideline</i>) der <i>Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care</i> zur Fragestellung der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie bei resektablem Ösophaguskarzinom. Es wird der Prozess der Leitlinienentstehung nachvollziehbar dargelegt (systematischer Literaturreview, Konsensfindung und Metaanalyse, vergleichbar mit Stufe S2-S3 nach AWMF) und abschließend folgende Empfehlung gegeben, wobei die Modalität der Strahlentherapie (RT, 3D-CRT, IMRT, Protonentherapie) nicht spezifiziert wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Falls die Resektion für angemessen erachtet wird, so wird diese alleine (d.h. ohne neoadjuvante oder adjuvante Therapie) als Standardtherapie bei operablen thorakalen Ösophaguskarzinomen empfohlen.</i> <p>Bewertung: Aus dieser Leitlinie lassen sich allgemeine Hinweise auf den Stellenwert der Therapiealternativen beim Ösophaguskarzinom entnehmen. Zur Protonentherapie werden keine Aussagen getroffen. Hintergrundinformation.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Malthaner RA, Wong RK, Spithoff K, Rumble RB, Zuraw L, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Preoperative or postoperative therapy for resectable esophageal cancer: guideline recommendations. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2008</p>	<p>Diese Leitlinienempfehlungen (<i>Guideline Recommendations</i>, wohl vergleichbar mit Stufe S1-S2 nach AWMF) der <i>Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care</i> behandelt die Fragestellung der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie bei resektablem Ösophaguskarzinom, wobei die Modalität der Strahlentherapie (RT, 3D-CRT, IMRT, Protonentherapie) nicht spezifiziert wird. Es werden folgende zusammenfassende Aussagen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eine neoadjuvante cisplatin-basierte Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie wird bei operablen Ösophaguskarzinomen als Therapiemodalität der Wahl empfohlen.</i> - <i>Auch die alleinige neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie (ohne Radiotherapie) stellt eine Therapiealternative dar.</i> <p>Bewertung: Aus dieser Leitlinie lassen sich allgemeine Hinweise auf den Stellenwert der Therapiealternativen beim Ösophaguskarzinom entnehmen. Zur Protonentherapie werden keine Aussagen getroffen. Hintergrundinformation.</p>
<p>Nakamura T, Hatooka S, Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Nakahara R, Inokuchi H, Mizoguchi N, Takada A, Shinoda M, Fuwa N. Determination of the irradiation field for clinical T1-T3N0M0 thoracic/abdominal esophageal cancer based on the postoperative pathological results. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2009; 39 (2): 86-91.</p>	<p>In dieser Studie wurde bei 103 Patienten das Bestrahlungsfeld nach Ösophagusresektion in Abhängigkeit des histopathologischen Nachweises einer Lymphknotenmetastasierung bestimmt.</p> <p>Ergebnisse: Bei 95 Patienten mit dem Stadium cT1-3N0M0, also ohne den klinischen bzw. radiologischen Nachweis von Lymphknotenmetastasen fanden sich bei 42.1% im Resektat letztlich doch Lymphknotenmetastasen. Hierbei bestanden Unterschiede in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation. Die Häufigkeit des Befalls der verschiedenen Lymphknotenstationen wird dargestellt. Die Autoren stellen fest, dass sich Lymphknotenmetastasen auch bei klinischem N0-Stadium häufig nachweisen lassen. Diese Lymphknoten sollten in das Bestrahlungsfeld einbezogen werden.</p> <p>Bewertung: Diese Studie liefert Hinweise in Bezug auf den Einschluss von Lymphknotenstationen bei der Bestrahlungsplanung auch bei klinischem N0-Stadium. Die Protonentherapie wird nicht explizit genannt.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Esophageal Cancer. V.I.2010. Fort Washington: NCCN, 2009</p>	<p>Leitlinie (<i>Practice Guidelines in Oncology</i>) des <i>National Comprehensive Cancer Networks</i>, eines Zusammenschlusses führender onkologischer Zentren in den USA von 2010 (vergleichbar Stufe S2-S3 nach AWMF). Es werden folgende zusammenfassenden Aussagen getroffen, wobei unter den strahlentherapeutischen Modalitäten die 3D-CRT, die IMRT und die Brachytherapie, nicht aber die Protonentherapie genannt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Die Ösophagusresektion ist die primäre Therapieoption bei Patienten mit operablem T1bN0 oder Nx Ösophaguskarzinom. Bei Patienten ohne wesentliche medizinische Einschränkungen, die einen fortgeschritteneren Tumor wie T1bN1 bis T4N0-1 oder Nx bzw. Stadium IVa haben, können als primäre Therapieoptionen die definitive Radiochemotherapie, die neoadjuvante Chemo- bzw. Radiochemotherapie gefolgt von der Ösophagusresektion zum Einsatz kommen. Patienten mit medizinischen Einschränkungen kann eine definitive Radiochemotherapie angeboten werden.</i> - <i>Die postoperative Therapie ist abhängig von den Ergebnissen der Histologie, den Resektionsrändern und dem Lymphknotenstatus. Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und R0-Resektion wird unabhängig vom Lymphknotenstatus keine weitere adjuvante Therapie empfohlen. Eine fluoropyrimidin-basierte Radiochemotherapie wird für nodalpositive und- negative Patienten mit einem T2N0 Tumor mit hohem Risikoprofil und bei T3N0 Tumoren empfohlen. Eine adjuvante Chemotherapie kann bei Patienten mit rezidiertem distalen Ösophaguskarzinom und Übergangskarzinomen erwogen werden, sofern diese Patienten bereits präoperativ eine Chemotherapie erhalten haben. Alle Patienten mit einer R1- oder R2-Resektion können adjuvant mit einer fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie behandelt werden.</i> - <i>Bei Patienten mit einem inoperablen Tumor wird eine fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie empfohlen, sofern diese toleriert werden kann.</i> <p>Bewertung: Aus dieser Leitlinie lassen sich allgemeine Hinweise auf den Stellenwert der Therapiealternativen beim Ösophaguskarzinom entnehmen. Zur Protonentherapie werden keine Aussagen getroffen. Hintergrundinformation.</p>
<p>Pan X, Zhang X, Li Y, Mohan R, Liao Z. Impact of using different four-dimensional computed tomography data sets to design proton treatment plans for distal esophageal cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009; 73 (2): 601-9.</p>	<p>In dieser Studie wird der Einfluss verschiedener 4D-CT Datensätze (akquirierte Daten in Inspiration, Expiration bzw. Mittelwerte) auf das resultierende interne Zielvolumen (<i>internal clinic target volume, ICTV</i>) und die Zielvolumen-Abdeckung mit der verordneten Dosis (<i>prescription dose coverage, PDC</i>) bei der Planung einer Protonenbestrahlung von distalen Ösophaguskarzinomen am Beispiel von 5 Patienten dargestellt.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren stellen dar, dass der in Inspiration akquirierte Datensatz unter Verwendung eines sog. <i>Smearing margin</i> (zur Berücksichtigung von Positionierungsabweichungen) von von 1-3.5 cm zu einer adäquaten Abdeckung des Zielvolumens (IPTV) führte. Gerade bei Verwendung der in Expiration akquirierten Daten konnte nur in 2 von 5 Fällen eine adäquate Abdeckung des IPTV erfolgen.</p> <p>Bewertung: Diese Arbeit behandelt sehr spezielle Aspekte der Bestrahlungsplanung ohne dass sich Hinweise auf den Stellenwert der Protonentherapie bei der Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom an sich ergeben.</p>
<p>Plastaras JP, Ainsley</p>	<p>In dieser als Abstract vorliegenden Studie wird die Problematik adres-</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>CG, Vapiwala N, Both S. Effect of beam arrangement on dosimetric parameters using scattered beam proton radiotherapy (PRT) for esophageal cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2008; 72 (1, Suppl. S): S545-S546.</p>	<p>siert, dass sich durch unterschiedliche Gewebedichten, insbesondere durch Luft in Lunge und Magen-Darm-Trakt die Strahlengeometrie (insbesondere der Bragg-Peak) bei einer <i>Scattered-Beam</i> Protonenbestrahlung von distalen Ösophaguskarzinomen verändern kann. Bei zwei Patienten wurde der Einfluss verschiedener Bestrahlungsfelder auf die Dosisverteilung berechnet.</p> <p>Ergebnisse: Zusammenfassend zeigte sich, dass mit einer Protonentherapie die Dosis auf Herz und Lunge signifikant reduziert werden kann. In Bezug auf die Bestrahlungsfelder wird festgestellt, dass die Verwendung des anterioren Feldes durch das Vorhandensein von Luft im oberen Abdomen eingeschränkt wird. Ein reiner posterior-anteriorer Strahlengang könnte ein idealer Weg sein, dabei müsse jedoch die Rückenmarksdosis beachtet werden und individuelle Anpassungen vorgenommen werden. Die Form der <i>Scanning-Beam</i> Protonentherapie könne bei dem genannten Problem der Gewebeinhomogenitäten Abhilfe schaffen, das Problem der Organbeweglichkeit, insbesondere in Nähe des Zwerchfells bleibe jedoch bestehen.</p> <p>Bewertung: Diese Arbeit behandelt sehr spezielle Aspekte der Bestrahlungsplanung ohne dass sich Hinweise auf den Stellenwert der Protonentherapie bei der Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom an sich ergeben.</p>
<p>Ruderman AI, Kondratyeva AP, Ratner TG. Proton beam irradiation in esophageal cancer. Meditsinskaya Radiologiya 1981; 26 (6): 20-5.</p>	<p>Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine allgemeine Methodenbeschreibung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom. Es erfolgt zunächst eine Darstellung der Erfahrungswerte zum Therapieerfolg und zu Nebenwirkungen der allgemeinen Bestrahlungstherapie. Die unerwünschten Strahlungsschäden der um den Tumor benachbarten Organe begründen nach <i>Ruderman et al.</i> den Einsatz der Protonentherapie. Die Material- und Methodenbeschreibung enthält medizinisch-technische Überlegungen zum Einsatz des Protonensynchrotrons des Instituts für theoretische und experimentelle Physik (Intensität der Protonen-Bündel, Fixierung der Patienten, Bestrahlungsdichte im Bragg-Peak, physiologische Voraussetzungen).</p> <p>Es werden drei Bestrahlungsvarianten vorgestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestrahlung aus drei Richtungen (tägliche Bestrahlung aus einer Richtung mit einer kontinuierlichen vertikalen Bewegung) 2. Bestrahlung mit einer Rotation des Patienten 3. Bestrahlung aus drei Richtungen (im Stop-Betrieb). <p>Es erfolgt zudem eine Einschätzung und grafische Darstellung der Bestrahlungsintensität im Bestrahlungsfeld. Die Autoren folgern, dass die Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom eine bessere räumliche Verteilung der Strahlungsdosis im Vergleich zur Gamma-Therapie sowie eine niedrigere Belastung der benachbarten Organe gewährleisten kann. Es sei zu erwarten, dass die Protonentherapie die Resultate einer Bestrahlung beim Ösophaguskarzinom verbessern werde.</p> <p>Bewertung: Die vorliegende Publikation stellt keine klinische Studie dar, sondern eine Methodenbeschreibung dar. Klinische Ergebnisse eines Einsatzes der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom werden nicht dargestellt.</p>
<p>Ruf G, Farthmann EH, Engelhardt R, Frommhold H, Henke M, Schaefer HE, Tumorzentrum Freiburg. Empfehlungen</p>	<p>In dieser Publikation des <i>Tumorzentrums Freiburg</i> von 2001 werden Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ösophaguskarzinoms gegeben, welche interdisziplinär unter Beteiligung chirurgischer, internistischer, strahlentherapeutischer, radiologischer und pathologischer Expertise erarbeitet wurden (ver-</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ösophaguskarzinoms. 1. Auflage. Freiburg: Tumorzentrum Freiburg, 2001</p>	<p>gleichbare Stufe S1-S2 nach AWMF). In Bezug auf die Strahlentherapie wird die Modalität (RT, 3D-CRT, IMRT, Protonentherapie) nicht spezifiziert. Es werden folgende Aussagen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Patienten mit lokalisierten Karzinomen, die technisch oder aus Gründen ihrer Begleiterkrankungen nicht operabel sind, können durch eine alleinige, primäre Strahlentherapie (evtl. ergänzt durch simultanes 5-FU/Cisplatin oder 5-FU/Mitomycin C) behandelt werden. Gegebenenfalls wird durch eine intraluminale Brachytherapie die Tumorregion in ihrer Dosis aufgesättigt. Bei der primär definitiven Strahlentherapie werden Gesamtdosen von 60 - max. 70 Gy verabreicht, mit einer wöchentlichen Fraktionierung von 5 x 1,8 - 5 x 2 Gy. Niedrigere Gesamtdosen und längere Therapieunterbrechungen während der Strahlentherapie verschlechtern eindeutig die Tumorkontrolle.</i> - <i>Multimodale Therapiekonzepte unter Einbeziehung von Operation, Chemotherapie und Radiotherapie sind einfachen Ansätzen überlegen.</i> - Neoadjuvante Therapie: <i>Mit dem Ziel einer Tumorverkleinerung bei primär resektablen Tumoren oder aber mit der Intention einer sekundär erreichbaren Resektabilität bei initial lokal weit fortgeschrittenen Tumoren kommen neoadjuvante Chemotherapieansätze meist in Kombination mit einer Radiotherapie zur Anwendung. Das multimodale Vorgehen hat sich als in diesem Sinne wirksam erwiesen. Eine Tumorverkleinerung kann in etwa 30 - 50 % der Fälle erreicht werden. Insbesondere für die lokal bereits fortgeschrittenen Tumoren wurde eine Verbesserung der Überlebenszeit gezeigt. Besonders wirksam ist ein solcher Therapieansatz für das suprabifurkale oder zervikale Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Die Wirksamkeit der präoperativen Radio-Chemotherapie lokal fortgeschrittener, aber primär resektabler Tumore, ist bislang nur durch Phase II-Studien belegt. Bisher konnte nur in einer Phase III-Studie ein Überlebensvorteil der multimodal neoadjuvant behandelten Patienten nach längerer Beobachtungszeit festgestellt werden.</i> - Adjuvante Therapie: <i>Adjuvante Therapiemaßnahmen in Form einer Radiotherapie und/oder Chemotherapie beziehungsweise kombinierter Radio-Chemotherapie nach Ösophagusresektion haben in vergleichenden Studien zu keiner Verbesserung der Überlebenszeit geführt, so dass diese Therapie nicht außerhalb von Studien empfohlen werden kann.</i> - Palliative Therapie: <i>Patienten mit Ösophaguskarzinomen in weit fortgeschrittenen Tumorstadien (metastasiert) oder schlechtem Allgemeinzustand wird die Strahlentherapie als Palliativmaßnahme zur Verbesserung der Dysphagie empfohlen. Nach etwa 2 Wochen einer perkutanen Bestrahlung oder 1 - 2 Sitzungen einer Brachytherapie ist mit deutlich verbesserter Schluckfähigkeit zu rechnen. Eine Stabilisierung dieses Behandlungserfolges kann durch Stentimplantation erfolgen.</i> <p>Der im Tumorzentrum Freiburg zum Zeitpunkt der Veröffentlichung gültige Therapiealgorithmus wird in der Publikation dargestellt:</p>

Autor	Kurzauswertung
	<p data-bbox="555 322 1206 374">Stadiengerechte, multimodale Behandlung des Ösophaguskarzinoms Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom</p> <p data-bbox="555 385 1238 427">Eingangssseite: Endoskopie, Histologie, Endosonographie, Ösophagusbreischluck, Abdomensonographie, Bronchoskopie, HNO-Untersuchung</p> <div data-bbox="555 465 1262 898" style="border: 1px solid black; padding: 10px; background-color: #e6f2ff;"> <pre> graph TD A["T1N0M0"] --> B["Primäre Operation"] B --> C["pT > 1pN > 0"] C --> D["Postoperativ: RCT I"] E["T1N1M0 oder T2-4N0-1M0"] --> F["Präoperativ: RCT I"] F --> G["Präoperative Befundkontrolle (wie Eingangsstaging)"] G --> H["CR, PR"] G --> I["NC, MR, PD"] H --> J["Operabilität?"] I --> J J -- ja --> K["Operation"] J -- nein --> L["Postoperativ: RCT II"] K -- R0 --> M["Beobachtung"] K -- R1, R2 --> L N["M1, auch M1a, M1b"] --> O["Systemische Chemotherapie (s. Text)"] </pre> </div> <p data-bbox="523 943 1377 1068">Bewertung: Aus dieser Leitlinie lassen sich allgemeine Hinweise auf den Stellenwert der Therapiealternativen beim Ösophaguskarzinom entnehmen. Zur Protonentherapie werden keine Aussagen getroffen. Hintergrundinformation.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer (SIGN CPG 87). Edinburgh: SIGN, 2006</p>	<p>Umfangreiche Leitlinie des <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (SIGN) mit ausführlicher Beschreibung der Methodik (entspricht Stufe S3 nach AWMF). Es werden folgende zusammenfassenden Empfehlungen gegeben (in Bezug auf die Strahlentherapie wird die Modalität [RT, 3D-CRT, IMRT, Protonentherapie] nicht spezifiziert):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neoadjuvante Therapie: <i>Eine präoperative Radiochemotherapie wird für Patienten mit Ösophaguskarzinom außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B). Eine alleinige neoadjuvante Strahlentherapie wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A).</i> - Adjuvante Therapie: <i>Es liegen keine Daten vor, welche eine adjuvante Radiochemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom begründen könnten, diese wird daher nicht empfohlen (kein Empfehlungsgrad). Eine adjuvante alleinige Strahlentherapie kann die lokale Rezidivrate reduzieren, ein verlängertes Überleben ist hierdurch jedoch nicht gezeigt worden. Eine adjuvante Strahlentherapie kann bei Patienten mit einem hohen lokalen Rezidivrisiko (aufgrund einer nicht R0-Resektion, „involved circumferential margin“) aber einem geringen Risiko für eine Metastasierung (aufgrund keines oder eines nur geringen Lymphknotenbefalls) erwogen werden. Für diese Empfehlung besteht derzeit keine ausreichende Evidenzbasis.</i> - Alleinige Radiotherapie: <i>Bei Patienten mit Ösophaguskarzinom, die für eine Resektion und eine Radiochemotherapie nicht geeignet sind, kann die alleinige Strahlentherapie als kurative Therapie bei lokalisiertem Tumor eingesetzt werden (kein Empfehlungsgrad).</i> - Palliative Therapie: <i>Die palliative Therapie mittels externer Strahlentherapie ist eine probate Therapieoption für die Behandlung einer geringgradigen Dysphagie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom (Empfehlungsgrad D). Die endoluminale Brachytherapie ist eine Therapieoption bei Patienten mit Dysphagie aufgrund eines Ösophaguskarzinoms. (Empfehlungsgrad D).</i> <p>Bewertung: Aus dieser Leitlinie lassen sich allgemeine Hinweise auf den Stellenwert der Therapiealternativen beim Ösophaguskarzinom entnehmen. Zur Protonentherapie werden keine Aussagen getroffen. Hintergrundinformation.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Shibuya S, Takase Y, Watanabe M, Orii K, Iwasaki Y, Kitagawa T. Usefulness of proton irradiation therapy as pre-operative measure for esophageal cancer. Dis Esophagus 1989; 2 (2): 99-104.</p>	<p>Die Autoren schildern anhand eines Fallberichtes den neoadjuvanten Einsatz der Protonentherapie bei einem 63-jährigen Mann mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom mit Infiltration umgebender Strukturen. Die Ein-Feldbestrahlung (anterior-posteriorer Strahlengang) mit insgesamt 60 Gy wurde in Fraktionen von 3-4 Gy durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren berichten, dass der Patient 15 Monate nach der im Anschluss an die Protonenbestrahlung erfolgten Resektion bei guter Gesundheit war und sich keine Anzeichen für ein Rezidiv fanden. In dem Resektionspräparat seien keine Tumorzellen nachgewiesen worden, die Resektion konnte jedoch nicht vollständig durchgeführt werden. An strahlenbedingter Toxizität habe sich ein Erythem im Bereich des Bestrahlungsfeldes gefunden, endoskopisch ließ sich eine 6 cm lange Ulzeration im Bereich des Tumors darstellen. Nach der Bestrahlung zeigte sich computertomographisch ein deutlicher Rückgang des Tumolvolumens.</p> <p>Bewertung: Fallbericht, der Hinweise auf die Durchführbarkeit einer Protonenbestrahlung des Ösophagus mit geringer Toxizität liefert.</p>
<p>Takada A, Nakamura T, Tomoda T, Takayama K, Makita C, Yokouchi J, Katou T, Fuwa N. Initial experience of the proton therapy for esophageal cancer. 48th Meeting of the Particle Therapy Cooperative Group (http://ptcog.web.psi.ch/), May 17-22, 2010, Chiba, Japan, Abstract Book, p.104.</p>	<p>Erste Ergebnisse mit einem Behandlungskonzept, bestehend aus einer kombinierten Photonen-Protonentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 69 GyE beim Karzinom des cervikalen Ösophagus sowie des oberen und mittleren thorakalen Ösophagus. Patienten, die fit für eine Chemotherapie waren, erhielten alternierend 5-FU und Nedaplatin. Die Strahlentherapie bestand aus einer Photonenserie mit 5x1,8 Gy pro Woche bis zu einer kumulativen Dosis von 36 Gy auf den makroskopischen Tumor und prophylaktisch einbezogenen Lymphknotenstationen sowie eine Boostserie mit Protonen auf den makroskopischen Tumor mit engeren Sicherheitssäumen. Die Dosierung betrug 5 x 2.2 GyE bis 33 GyE.</p> <p>Ergebnisse: Zwischen Oktober 2008 und Oktober 2009 wurden 11 Patienten mit Karzinomen des cervikalen, oberen und mittleren thorakalen Ösophagus behandelt. Jeweils 3 Patienten hatten T2- und T3-Tumoren, 4 Patienten hatten einen T4-Tumor. Acht Patienten erhielten eine Chemotherapie. Bei 8 Patienten wurde eine komplette Remission erreicht und bei 5 Patienten wurde während der Nachbeobachtung ein Lokalrezidiv beobachtet. Schwere Spätnebenwirkungen wurden nicht beobachtet.</p> <p>Bewertung: Dieses Abstract gibt bei noch kurzer Nachbeobachtungszeit erste Hinweise in Bezug auf die Effektivität und Toxizität einer höherdosierten Radio-Chemotherapie mit einem Protonen-Boost beim Ösophaguskarzinom.</p>

Autor	Kurzauswertung																													
<p>Tsunashima Y, Sakae T, Shioyama Y, Kagei K, Terunuma T, Nohtomi A, Akine Y. Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2004; 60 (3): 951-8.</p>	<p>In dieser Studie untersuchten die Autoren die Korrelation der Ergebnisse einer Lasersonde, die zur Beurteilung der Atembewegungen eingesetzt wurde und den Ergebnissen einer biplanaren Röntgenuntersuchung in Bezug auf die 3D-Tumorbewegung. Es wurden insgesamt 32 Patienten über einige Atemzyklen untersucht, darunter auch 10 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom.</p> <p>Ergebnisse: Der Zyklus der Beatmungswellenform korrelierte mit der 3D-Tumorbewegung in kranio-kaudaler und dorso-ventraler Richtung, hierbei zeigte sich jedoch eine Verzögerung von 0.0 – 0.3 Sekunden bei allen untersuchten Tumorarten. Die Autoren folgern, dass die Ergebnisse der Untersuchung auch in die Berechnung des erforderlichen Sicherheitssaum für das interne Zielvolumen (<i>Internal margin</i>) einfließen können und halten diesen Atembewegungssensor für eine gute Ergänzung in der Anwendung der atemgetriggerten Bestrahlung.</p> <p>Bewertung: Diese Arbeit behandelt sehr spezielle Aspekte der Strahlentherapie ohne dass sich Hinweise auf den Stellenwert der Protonentherapie bei der Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom an sich ergeben.</p>																													
<p>Tsunemoto H, Ishikawa T, Morita S, Kitagawa T, Tsujii H. Indications of particle radiation therapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 1992; 22 (2): 321-4.</p>	<p>In diesem Review werden Ergebnisse der Bestrahlung von Ösophaguskarzinomen mit Photonen, schnellen Neutronen und Protonen in Japan dargestellt. In Bezug auf die Darstellung der Ergebnisse der Protonentherapie dürften sich Überschneidungen mit dem Patientenkollektiv, das in der Arbeit von <i>Tsujii et al. 1993</i> beschrieben ist, ergeben.</p> <p>Ergebnisse: Die Charakteristika der untersuchten Patienten werden nur sehr unvollständig dargestellt, insbesondere fehlen Angaben zu den Tumorstadien. Die inkonsistente Ergebnisdarstellung lässt keine wirklichen Rückschlüsse auf den Stellenwert der untersuchten Bestrahlungsformen zu.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="550 1265 853 1422"> <p>Table 6. Local control rates of carcinoma of the esophagus treated with either fast neutrons or photons</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Local control</th> </tr> <tr> <th>No.</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FN</td> <td>34</td> <td>15 (44.1)</td> </tr> <tr> <td>Mixed</td> <td>20</td> <td>7 (35.0)</td> </tr> <tr> <td>Boost</td> <td>14</td> <td>8 (57.1)</td> </tr> <tr> <td>Photon</td> <td>81</td> <td>24 (29.6)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="917 1265 1236 1422"> <p>Table 9. Preliminary studies with protons for carcinoma of the esophagus (PARMS, February 1990)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>No. of patients</th> <th>Doses (Gy)</th> <th>Complete regression</th> <th>Local failure</th> <th>Dead*</th> <th>Months of follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15†</td> <td>80-88</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>6-76</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Cause of death: Renal failure 1; liver function 1; lung tuberculosis 1; local recurrence 2. †T1 ~ T2...7, T3 ~ T4...8.</p> </div> </div> <p>Bewertung: Diese Arbeit, die eine erste Anwendung der Protonentherapie bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom in den Jahren 1983-1989 beschreibt, kann aufgrund der erheblichen Mängel in der Ergebnisdarstellung lediglich Hinweise auf die Machbarkeit einer solchen Bestrahlung liefern. Ein Teil der Patienten dürfte zudem auch in der Arbeit von <i>Tsujii et al. 1993</i> beschrieben worden sein.</p>		Local control		No.	(%)	FN	34	15 (44.1)	Mixed	20	7 (35.0)	Boost	14	8 (57.1)	Photon	81	24 (29.6)	No. of patients	Doses (Gy)	Complete regression	Local failure	Dead*	Months of follow-up	15†	80-88	13	2	5	6-76
	Local control																													
	No.	(%)																												
FN	34	15 (44.1)																												
Mixed	20	7 (35.0)																												
Boost	14	8 (57.1)																												
Photon	81	24 (29.6)																												
No. of patients	Doses (Gy)	Complete regression	Local failure	Dead*	Months of follow-up																									
15†	80-88	13	2	5	6-76																									

Autor	Kurzauswertung
<p>Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer (Structured abstract). <i>Am J Surg</i> 2003; 185 (6): 538-43.</p>	<p>In diesem systematischen Review mit dezidiert Beschreibung der Methodik wurden die neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender Resektion und die alleinige Resektion verglichen. Hierfür konnten 9 RCTs mit insgesamt 1116 Patienten eingeschlossen und hiervon 5-7 Studien in Metaanalysen zu verschiedenen Fragestellungen einbezogen werden.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren stellen dar, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie nach 3 Jahren, nicht aber nach 1 oder 2 Jahren zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt (OR 0.66 [95% KI 0.47 - 0.92, p=0.016]). Dieser Vorteil war bei zeitgleicher im Vergleich zu einer sequentiellen Anwendung der Radiochemotherapie ausgeprägter. Die Rate der R0-Resektionen war nach neoadjuvanter Radiochemotherapie signifikant höher (OR 0.53 [95% KI 0.33, 0.84, p=0.007]). In Bezug auf die therapieassoziierte Mortalität ergab sich ein nichtsignifikanter Trend für einen Nachteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie (OR 1.63 [95% KI 0.99 - 2.68, p=0.053]). Bei 21% der Patienten konnte mittels neoadjuvanter Radiochemotherapie eine histologische Komplettremission (<i>Complete pathological response, cPR</i>) erreicht werden.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="550 918 837 1097"> </div> <div data-bbox="917 918 1204 1097"> </div> </div> <p>Fig. 1. Three-year survival (odds ratio 0.66, 95% confidence interval 0.47 to 0.92; P = 0.016). (AC = adenocarcinoma; SCC = squamous cell carcinoma; CRTS = chemotherapy, radiation therapy, surgery; S = surgery.)</p> <p>Fig. 3. Rate of complete resection (odds ratio 0.53, 95% confidence interval 0.33 to 0.84; P = 0.007). (AC = adenocarcinoma; SCC = squamous cell carcinoma; CRTS = chemotherapy, radiation therapy, surgery; S = surgery.)</p> <p>Bewertung: Systematischer Review mit Metaanalyse zum Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie (zusätzlich zur Resektion). Hieraus ergeben sich Hinweise auf den Stellenwert der Radiochemotherapie allgemein, auf die Protonentherapie wird nicht gesondert eingegangen.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Wong RKS, Malthaner RA, Zuraw L, Rumble RB, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in the non-surgical management of localized carcinoma of the esophagus. (Practice guideline report; no. 2-12). Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO), 2005</p>	<p>Diese Leitlinienempfehlungen (<i>Guideline Recommendations</i>, wohl vergleichbar mit Stufe S2-S3 nach AWMF, da inkl. systematischer Literaturrecherche, Konsensfindung und Metaanalyse) der <i>Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care</i> von 2005 behandelt die Fragestellung der Radiochemotherapie bei nicht-chirurgischer Behandlung des lokalisierten Ösophaguskarzinoms, wobei die Modalität der Strahlentherapie (RT, 3D-CRT, IMRT, Protonentherapie) nicht spezifiziert wird. Es werden folgende Empfehlungen gegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Die zeitgleiche Durchführung der Radio- und Chemotherapie wird gegenüber einer alleinigen Radiotherapie empfohlen. Basierend auf den derzeit praktizierten Therapiealgorithmen und der derzeit verfügbaren Evidenz aus Studien wird eine Cisplatin basierte Chemotherapie als Bestandteil einer Radiochemotherapie als adäquat angesehen.</i> - <i>Patienten sollten über die mit diesem Vorgehen verbundene erhöhte Akuttoxizität aufgeklärt werden. Die Entscheidung für eine zeitgleiche Durchführung einer Radio- und Chemotherapie sollte nur nach umsichtiger Abwägung der potenziellen Risiken, Benefits und des Allgemeinzustandes des Patienten erfolgen.</i> - <i>Die sequenzielle Durchführung einer Radio- und Chemotherapie wird nicht empfohlen.</i> - <i>Zukünftige klinische Studien werden befürwortet, um die optimale Kombination aus Radio- und Chemotherapie zu definieren, aus der sich ein verbessertes Behandlungsergebnis bei limitierter bzw. verringerter Toxizität ergeben würde.</i> <p>Bewertung: Aus dieser Leitlinie lassen sich allgemeine Hinweise auf den Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom entnehmen. Zur Protonentherapie werden keine Aussagen getroffen.</p>
<p>Xiaomao G, Liao ZX, Komaki R, WenH, Chang JY, O'Reilly M, Jeter M, Bucci K, Ajani J, Cox JD. Concurrent Chemotherapy and Proton Beam Therapy for Esophageal Cancer. Proceedings of the 51st Annual ASTRO Meeting. International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics 2009; 75 (3), S289-S290.</p>	<p>In dieser ersten Ergebnisdarstellung wird von einer Studie mit einem Vergleich von Protonentherapie und IMRT berichtet, Hierbei war die Strahlentherapie Teil einer Radiochemotherapie. Im Protonentherapiearm wurden bisher 18 Patienten eingeschlossen, im IMRT-Arm 54 Patienten.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren geben an, dass sich die Gruppen in Bezug auf Geschlecht, Histologie, T-Stadium und Raucherstatus nicht voneinander unterschieden. In der Protonentherapie-Gruppe waren die Patienten jedoch signifikant älter, konsumierten mehr Alkohol, hatten einen besseren Performance Status und hatten in mehr Fällen einen N1-Lymphknotenstatus. Die mediane IMRT-Dosis war 50.4 (45-66) Gy, bei Protonen 50.4 (36-54) CGE. Die Chemotherapie wurde zeitgleich durchgeführt. Die Autoren berichten, dass sich in Bezug auf das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben und bzgl. des Auftretens therapieassoziierter Komplikationen (Ösophagitis, Pneumonitis, Dermatitis) keine signifikanten Unterschiede zeigten. Die Komplikationsrate sei in beiden Gruppen zudem niedrig gewesen. Die Studie werde derzeit fortgeführt.</p> <p>Bewertung: In diesem Abstract werden erste Ergebnisse einer retrospektiv vergleichenden Studie genannt. Aufgrund der stark eingeschränkten Ergebnisdarstellung können diese jedoch nur als erste Hinweise auf einen Stellenwert der Protonentherapie bei dieser Indikation gewertet werden.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Zhang X, Zhao KL, Guerrero TM, McGuire SE, Yaremko B, Komaki R, Cox JD, Hui Z, Li Y, Newhauser WD, Mohan R, Liao Z. Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008; 72 (1): 278-87.</p>	<p>In dieser Arbeit vergleichen die Autoren die 3D- und 4D-CT basierten Bestrahlungspläne von IMRT und Protonen bei 15 Patienten mit distalem Ösophaguskarzinom. Hierbei wurden die dosimetrischen Daten in Bezug auf die Abdeckung des Zielvolumens und die Schonung des umgebenden Gewebes sowie die spezifischen Dosen an Lunge, Herz und Rückenmark verglichen. Die geplante Gesamtdosis betrug für Photonen und Protonen 50.4 Gy.</p> <p>Ergebnisse: Im Vergleich zur IMRT konnte mit Protonen eine bessere Schonung der mit 5, 10 und 20 Gy bestrahlten Anteile der Lunge (V5-V20) erreicht werden. Unterschiede ergaben sich dadurch, ob bei der Anwendung von Protonen mit 2 oder 3 Bestrahlungsfeldern geplant wurde, wobei die 2-Feldbestrahlung mit einer höheren Schonung des Lungengewebes bei höherer Belastung des Herzens einherging. Weiterhin wird der Einfluss der Füllung des Magens mit Luft auf Variationen in der Abdeckung des Zielvolumens und der Rückenmarksdosis beschrieben.</p> <p>Bewertung: Planungsstudie, die Hinweise auf das Potenzial einer besseren Schonung der Nachbarorgane, insbesondere von Herz und Lunge durch die Protonentherapie im Vergleich zur IMRT liefert.</p>
<p>Welsh J, Palmer MB, Ajani JA, Liao Z, Swisher SG, Hofstetter WL, Allen PK, Settle SH, Gomez D, Likhacheva A, Cox JD, Komaki R. Esophageal Cancer Dose Escalation using a Simultaneous Integrated Boost Technique. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 29.11.2010; (Epub ahead of print)</p>	<p>In dieser Planungsstudie wurde anhand der Bestrahlungspläne von 10 Patienten mit distalem Ösophaguskarzinom die Bestrahlung von vier radiotherapeutischen Ansätzen mit ihren jeweiligen Zieldosen verglichen: zweidimensionale konformale Radiotherapie (2D-CRT) bis 50,4 Gy, 2D-CRT bis 64,8 Gy, intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) bis 50,4 Gy und IMRT mit simultaner, integrierter Boost-Technik (SIB-IMRT) bis 64,8 Gy, jeweils aufgeteilt in 28 Einzelfractionen.</p> <p>Bewertung: Planungsstudie, die Hinweise auf eine signifikante, 28% Dosissteigerung im Tumervolumen (GTV) bei gleichzeitiger signifikanter Dosis-Reduktion umgebenden Normalgewebes bei der SIB-IMRT-Methode bei Anwendung beim distalen Ösophaguskarzinom zeigt. Die Bestrahlung mittels Protonen ist nicht Teil der Studie.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Welsh J, Gomez D, Palmer MB, Riley BA, Mayankkumar AV, Komaki R, Dong L, Zhu XR, Likhacheva A, Liao Z, Hofstetter WL, Ajani JA, Cox JD. Intensity-Modulated Proton Therapy Further Reduces Normal Tissue Exposure During Definitive Therapy for Locally Advanced Distal Esophageal Tumors: A Dosimetric Study. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 04.04.2011; (Epub ahead of print)</p>	<p>In dieser Planungsstudie wurde anhand der Bestrahlungspläne für 10 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem distalem Ösophaguskarzinom 4 Bestrahlungskonfigurationen hinsichtlich des dosimetrischen Benefits miteinander verglichen (zugrunde gelegt wurden jeweils 28 Bestrahlungsfractionen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) mit anteriorposterior und posterioranteriorem Strahlengang (AP/PA) • IMPT mit links-schräg-dorsalem und rechts-schräg-dorsalem (LPO/RPO) Strahlengang • IMPT mit AP/LPO/RPO-Strahlengang sowie • intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) mit begleitendem Boost. <p>Hierbei betrug die Gesamtdosis 65,8 Gy im Tumolvolumen (gross tumor volume) und 50,4 Gy im Planungszielvolumen.</p> <p>Ergebnisse: jeweils verglichen mit IMRT, reduzierten die IMPT-AP/PA-Pläne die mittlere Lungendosis am meisten (61%, p=0.0001), die IMPT-LPO/RPO-Pläne reduzierten die kardiale Dosis am meisten (44%, p=0,0001) und die IMPT- AP/LPO/RPO-Pläne reduzierten sowohl die mittlere kardiale (19%, p=0,003), mittlere hepatische (64%, p=0,0001) als auch die mittlere pulmonale (49%, p=0,0002) Dosis.</p> <p>Bewertung: Planungsstudie, die Hinweise auf eine signifikant höhergradige Schonung umgebender Risikoorgane durch Anwendung verschiedener IMPT-Techniken im Vergleich zu IMRT bei distalem Ösophaguskarzinom gibt.</p>

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

C-1 Einleitung

Der Teil C dieses Berichtes befasst sich mit der sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext.

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die Protonentherapie als strahlentherapeutische Modalität ist prinzipiell sowohl ambulant als auch stationär erbringbar. Ob die Protonentherapie im Rahmen einer Krankenhausbehandlung zur Anwendung kommt ist davon abhängig, ob diese im Kontext weiterer therapeutischer Maßnahmen durchgeführt wird, etwa als Teil einer kombinierten Radiochemotherapie. Auch können ein eingeschränkter Allgemeinzustand der betreffenden Patientin bzw. des betreffenden Patienten und das Vorliegen relevanter Komorbiditäten die Notwendigkeit einer stationären Leistungserbringung begründen.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

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 Ösophaguskarzinomen 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.

D Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO

D-1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 06.10.2011 die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 06.10.2011) sowie der Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung mit den zugehörigen Tragenden Gründen übermittelt. Die Bundesärztekammer (BÄK) hat mit Schreiben vom 04.11.2011 eine Stellungnahme abgegeben (siehe D-3).

D-2 Würdigung der Stellungnahmen

Die BÄK nimmt in ihrer Stellungnahme wie folgt Stellung: „Die Bundesärztekammer unterstützt den vorgelegten Beschlussentwurf und hat keine Änderungshinweise“.

Dementsprechend resultiert aus der Stellungnahme der BÄK kein Anpassungsbedarf.

D-3 Anhang



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom

Teil A: Methode

Berlin, 04.11.2011

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 06.10.2011 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgefordert, zu einem Beschlussentwurf zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom sowie zu vorgesehenen Maßnahmen zur Qualitätssicherung dieser Therapie Stellung zu nehmen. Der Beschluss über die Durchführung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom und der Beschluss über dabei zu beachtende Qualitätssicherungsmaßnahmen berührt unterschiedliche Regelungen im SGB V und damit unterschiedliche Beteiligungsrechte der Bundesärztekammer. Der G-BA wünscht an dieser Stelle eine Separierung der Stellungnahmen der Bundesärztekammer, d. h., einmal bezogen auf die in Frage stehende Methode selber und einmal bezogen auf Maßnahmen der Qualitätssicherung (sofern die Methode nicht gänzlich zurückgewiesen wird). Diese Stellungnahme (**Teil A**) betrachtet daher nur die Methode der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom, während die Frage der Qualitätssicherung in einem separaten **Teil B** abgehandelt wird.

Der Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA hat unter Einsetzung einer Arbeitsgruppe eine sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit und die sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext sowie eine Gesamtbewertung vorgenommen.

Auf Basis dieser Vorarbeiten kommt der Unterausschuss Methodenbewertung zu dem Schluss, dass die Protonentherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom derzeit kein Verfahren darstelle, für das ausreichend belastbare Hinweise für einen Nutzen vorlägen. Die wenigen, bisherigen Ergebnisse würden aber darauf hinweisen, dass das Verfahren machbar und sicher durchführbar zu sein scheine. Es wird für die Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom ein Potential gesehen, insbesondere im Vergleich zur Bestrahlung mit Photonen eine bessere Schonung der benachbarten Risikoorgane (v. a. Herz, Lunge und Rückenmark) zu gewährleisten. Das Potenzial des Verfahrens (auch in Kombinationen mit Chemotherapie) sollte daher anhand von Studien weiter systematisch und auch unter Bewertung der Lebensqualität untersucht werden. Gegenwärtig würden Studien zur Protonentherapie durchgeführt bzw. geplant werden.

Im Ergebnis beinhaltet der Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung für die Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom eine Aussetzung der Methode gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA.

Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer unterstützt den vorgelegten Beschlussentwurf und hat keine Änderungshinweise.

Berlin, den 04.11.2011

I. A.



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

E Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Das Ösophaguskarzinom geht aufgrund der zumeist späten Diagnosestellung mit einer schlechten Prognose einher. Bei Betrachtung aller Tumorstadien beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 11 und 22%. Der Früherkennung kommt somit eine besondere Rolle zu, da bei lokal begrenzten Stadien noch eine Heilung möglich ist, bzw. zumindest die Mortalität stark gesenkt werden kann. Alle in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms eingesetzten Therapieverfahren führen in Bezug auf die Lebensqualität zu erheblichen Einschränkungen. In Abhängigkeit des Grades der Invasivität bzw. Intensität (gerade bei multimodalen Therapiekonzepten) kann es zu nicht unerheblichen Nebenwirkungen und Komplikationen kommen. Der Einsatz der Strahlentherapie im Allgemeinen wird begrenzt durch die enge Nachbarschaft von Risikoorganen (v.a. Herz, Lunge, Rückenmark) und die kumulative Toxizität von Strahlen- und Chemotherapie bei kombinierter Anwendung.

Im Rahmen der Nutzenbewertung heranzuziehende Ergebnisse aus Studien lagen nur in Form einer Fallserie (Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung) vor, die in mehreren Publikationen dargestellt wurden. In diesen Ergebnisdarstellungen eines Behandlungszentrums wurde über die Behandlung von 51 Patienten in den Jahren 1985 bis 2005 berichtet.

Die vorliegenden Ergebnisse dokumentieren, dass die Protonentherapie von Ösophaguskarzinomen machbar und sicher durchführbar zu sein scheint. Aufgrund der Beschränkungen der vorliegenden Studien können diese Ergebnisse jedoch nicht generalisiert werden und reichen für einen Nutznachweis derzeit noch nicht aus. In den ergänzenden Studien zur Bestrahlungsplanung zeigt sich das Potenzial der Protonentherapie, im Vergleich zur Bestrahlung mit Photonen eine bessere Schonung der benachbarten Risikoorgane (v.a. Herz, Lunge und Rückenmark) zu gewährleisten. Somit scheint eine Dosisescalation, wie sie derzeit mit der konventionellen Strahlentherapie aufgrund der Toxizität nicht möglich ist, die Möglichkeit einer therapeutischen Verbesserung zu bieten. Es ist zu bedenken, dass das Lokalrezidiv nach einer definitiven Strahlenchemotherapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms ein Hauptrisikofaktor für den Patienten darstellt. Nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation ist die therapiebedingte Morbidität erheblich. Daher ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit komplexen Gesamtkonstellationen aus gesundheitlicher Konstitution und Tumorsituation die medizinische Rationale für eine strahlentherapeutische Dosisescalation am Tumor oder eine Senkung der Dosisvolumenbelastung an den umgebenden Risikoorganen, die durch die Protonentherapie möglich scheint.

Die Protonentherapie als strahlentherapeutische Modalität ist prinzipiell sowohl ambulant als auch stationär erbringbar. Ob die Protonentherapie im Rahmen einer Krankenhausbehandlung zur Anwendung kommt ist davon abhängig, ob diese im Kontext weiterer therapeutischer Maßnahmen durchgeführt wird, etwa als Teil einer kombinierten Radiochemotherapie. Auch können ein eingeschränkter Allgemeinzustand der betreffenden Patientin bzw. des betreffenden Patienten und das Vorliegen relevanter Komorbiditäten die Notwendigkeit einer stationären Leistungserbringung begründen.

In Bezug auf die Bewertung der Wirtschaftlichkeit lagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss keine entsprechenden Evaluationen vor. In der Gesamtschau musste daher auf eine dezidierte Bewertung der Wirtschaftlichkeit verzichtet werden und die Bewertung vornehmlich auf Basis der vorgenommenen differenzierten Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit nebst der Betrachtung sektorspezifischer Aspekte erfolgen.

Zusammenfassend stellt die Protonentherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom derzeit kein Verfahren dar, für das heute ausreichend belastbare Hinweise für einen Nutzen vorliegen. Das Potenzial der Protonentherapie (auch in Kombinationen mit Chemotherapie) bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms sollte anhand von Studien weiter systematisch insbesondere auch unter Bewertung der Lebensqualität untersucht werden. Gegenwärtig werden Studien zur Protonentherapie durchgeführt bzw. geplant.

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

Für eine abschließende Bewertung der Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom gemäß § 137c SGB V ist die Evidenzlage derzeit noch nicht ausreichend. Es werden aber aus weiteren Studien Ergebnisse erwartet, die geeignet sein werden, zukünftig eine abschließende Bewertung vorzunehmen.

Die Beschlussfassung zur Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom im Rahmen einer Krankenhausbehandlung wird gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2018 ausgesetzt.