



Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)

Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

6. September 2014

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 Grundlage	1
A-1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	2
A-2.1	Behandlungsmethode <i>Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren</i>	2
A-2.2	Begründung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens.....	3
A-2.3	Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V	4
A-3	Bürokratiekostenermittlung	5
A-4	Verfahrensablauf.....	5
A-4.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	5
A-4.2	Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V	6
A-5	Fazit	8
A-6	Beschluss.....	9
A-7	Anhang	10
A-7.1	Antrag zur Überprüfung nach § 137c SGB V	10
A-7.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	11
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	13
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	13
B-2	Medizinische Grundlagen.....	13
B-2.1	Definition und Epidemiologie der gliomatösen Hirntumore	13
B-2.2	Ätiologie, Pathophysiologie, Prognosefaktoren	18
B-2.3	Klinisches Bild und Diagnostik	18
B-2.4	Therapie	19
B-2.5	Protonentherapie	25
B-2.6	Behandlung unter Beratung	26
B-2.7	Literatur	26
B-3	Informationsgewinnung und -auswahl.....	28
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	30

B-4.1	Relevante Studien und Informationssynthesen	30
B-4.2	Auswertung der beim G-BA nach der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Stellungnahmen	32
B-4.3	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz.....	32
B-4.4	Laufende und geplante Studien	33
B-5	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	35
B-5.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	35
B-5.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	35
B-5.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	35
B-5.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	36
B-6	Erwartung relevanter Erkenntnisse zur Nutzenbewertung und Bewertung des Potenzials der Methode	37
B-7	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	38
B-8	Anhang	39
B-8.1	Ankündigung der Bewertung.....	39
B-8.1.1	Ankündigung der Bewertung im Bundesanzeiger	39
B-8.1.2	Fragenkatalog zur Abgabe einer Stellungnahme.....	40
B-8.1.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen nach der Ankündigung der Bewertung.....	42
B-8.2	Suchstrategie.....	43
B-8.3	Literaturliste.....	47
B-8.3.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde	47
B-8.3.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde	48
B-8.4	Studienbewertungen.....	76
B-8.4.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde	76
B-8.4.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde	92
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	107
C-1	Einleitung	107
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext..	107

C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	107
D	Stellungnahmeverfahren vor Beschlussfassung	108
D-1	Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V	108
D-2	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	110
D-2.1	Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen	111
D-3	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen	112
D-4	Anhang: Dokumente des Stellungnahmeverfahrens	113
D-4.1	Beschlusssentwurf, Stand 27.03.2014	113
D-4.2	Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 24.04.2014	114
D-4.3	Stellungnahme der VARIAN Medical Systems GmbH vom 17.04.2014	117
E	Gesamtbewertung im Versorgungskontext	118
F	Bürokratiekostenermittlung	119

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3D	drei dimensional
5-J-Ü	5-Jahres-Überleben
Abs.	Absatz
ACNU	Nimustin
Ara-C	Arabinofuranosyl Cytidine
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BCNU	Carmustin
BfDI	Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
CCNU	Lomustin
CGE	Crude garlic extract
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.
DNA	Deoxyribonucleic acid
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FET	Fluorethyltyrosin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV-WSG	Wettbewerbsstärkungsgesetz der Gesetzlichen Krankenversicherung
Gy	Gray
i. V. m.	in Verbindung mit
IMPT	Intensitätsmodulierte Protonentherapie
IMRT	Intensity-modulated Radiotherapy
Kap.	Kapitel
KPS	Karnofsky-Index
Lit.	Litera
MGMT	Methylguanin-Methyltransferase
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Nr.	Nummer
PET	Positronenemissionstomographie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
s. u.	siehe unten
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
USA	United States of America
v. a.	vor allem
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization
WPE	Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen gGmbH
z. B.	zum Beispiel
ZD	Zusammenfassende Dokumentation
ZNS	Zentralnervensystem

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlagen

A-1.1 Gesetzliche Grundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen^a, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, insofern nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO keine Aussetzung aufgrund laufender Studien in Frage kommt.

Die Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation „fortgeschrittene gliomatöse Hirntumore bei Erwachsenen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (s. u. Kapitel A-6).

A-1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 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 diese Neufassung. Nach der Neufassung der VerfO erfolgte und in Kraft getretene Änderungsbeschlüsse der VerfO wurden berücksichtigt.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 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

a 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.

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.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Behandlungsmethode *Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren*

Hirneigene Tumore sind selten, fallen aber unter die zehn häufigsten zum Tode führenden Malignome und stellen aufgrund ihres häufig schlechten Verlaufs eine medizinische Herausforderung dar. Gliome treten mit einer jährlichen Inzidenz von 5-6 Fällen pro 100.000 Einwohner auf^b und machen ca. 30–50% aller Gehirntumoren aus. Gliome sind typische Tumore des mittleren Alters mit einem Gipfel zwischen 40 und 65 Jahren.^c Die ätiologischen Faktoren für die Entstehung der Gliome sind weitestgehend unbekannt. Lediglich 1 - 5% der Fälle können als hereditär eingeordnet werden. Der Ursprung der sporadischen Gliome ist dagegen größtenteils ungeklärt.^d Hirntumoren können praktisch jede neurologische Störung verursachen. Die Art der Störung hängt dabei vor allem von der Lokalisation des Tumors ab. Lokale Symptome wie Paresen, Sensibilitätsstörungen, Seh- oder Sprachstörungen können genauso auftreten wie Kopfschmerzen, Erbrechen und Bewusstseinsveränderungen, die eher als allgemeine Hirndruckzeichen zu werten sind. Typisch ist auch das Auftreten von Krampfanfällen. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate und relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Männer bei 17% bzw. 18%, für Frauen bei 21% bzw. 22%.^e

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).

In der kausalen Behandlung der Hirntumore und Gliome haben sich drei wichtige Säulen etabliert:

- Chirurgische Resektion,
- Strahlentherapie und
- Chemotherapie (systemisch und/oder intrathekal).

^b Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie Gliome, 2008

^c Zülch KJ: Brain Tumors. Their biology and pathology. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1986

^d Narod SA, Stiller C, Lenoir GM: An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. Br J Cancer 1991; 63(6): 993–9

^e Robert-Koch-Institut und Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister e.V.: Gesundheitsberichterstattung des Bundes Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland (2007/2008); 8. Auflage, Berlin 2012

Oftmals werden die Therapien kombiniert, um größtmögliche Erfolge zu erzielen. In Abhängigkeit von der Klassifikation der Gliome ist meist keine Heilung, sondern lediglich eine Symptomkontrolle ggf. mit Verlängerung des Überlebens und Stabilisierung bzw. Reduktion der Tumorgroße möglich. Neben einer antineoplastischen Behandlung besitzt die supportive Therapie zur Minimierung der Symptome einen großen Stellenwert.

Die Beratungen des G-BA beziehen sich auf die Therapie der fortgeschrittenen gliomatösen Tumore bei Erwachsenen mittels Protonen. Als "fortgeschritten" werden in diesem Kontext diejenigen Hirntumore bezeichnet, die durch eine alleinige Operation nicht oder nicht ausreichend behandelbar sind.

Wesentlich für die Aggressivität der Gliome ist die Migrationsfähigkeit der Gliomzellen. Daher ist es einerseits nahezu unmöglich, Gliome durch lokale Maßnahmen komplett zu entfernen. Andererseits behindert dies auch zytotoxische Therapien, da sich wandernde Zellen im Vergleich zu nicht wandernden Zellen seltener in der für zytotoxische Medikamente empfindlichen Teilungsphase befinden.

Aktuelle Forschungsaktivitäten in der Neuroonkologie haben gezeigt, dass sich unterschiedlich aggressive Differenzierungen von einer kleinen Population von Hirntumorstammzellen ableiten. Da sich Hirntumorstammzellen durch eine ausgeprägte Therapieresistenz auszeichnen, scheinen sie eine weitere Grundlage für die regelmäßige Rezidiventstehung darzustellen.

A-2.2 Begründung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens

Zur Nutzenbewertung der Protonentherapie sind gegenwärtig Ergebnisse aus Fallserien bzw. nicht kontrollierten, prospektiven Studien verfügbar, entsprechend der Evidenzstufe IV gem. 2. Kapitel § 11 Absatz 3 VerfO.

In diesen Studien wurde der Versuch unternommen, durch eine Dosisescalation über die Standarddosis hinaus eine wirksamere Behandlung zu ermöglichen. Es zeigte sich jedoch, dass Rezidivfreiheit und Langzeitüberleben und eine akzeptable Toxizität auch unter Einschluss von Protonentherapie so nicht erreichbar waren. Gestützt auf Erwartungen aus Planungsstudien zur Strahlentherapie, dass eine Protonentherapie günstigere Ergebnisse als andere Bestrahlungsverfahren erreichen könnte, wird gegenwärtig erkundet, ob die Protonentherapie zur Behandlung gliomatöser Hirntumore bei Erwachsenen geeignet sein könnte. Neben einigen laufenden Studien zu niedriggradigen Gliomen liegen dem Gemeinsamen Bundesausschuss hierzu eine Reihe von Studienprotokollentwürfen des Westdeutschen Protonentherapiezentrum in Essen vor, die auch erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren betreffen (WPE 09-11/3 V 1.0, WPE 09-11/2 V1.0, WPE 09-11/1 V1.1). Dabei handelt es sich um geplante, nicht-kontrollierte, prospektive, einarmige Studien, die der Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung zuzuordnen sind. Eine bereits laufende, randomisierte Studie ist zur Nutzenbewertung ungeeignet, da die Protonentherapie hier mit einer inadäquaten Vergleichstherapie (Schwerionen-Bestrahlung) verglichen wird, die nicht dem Therapiestandard entspricht.

Darüber hinaus werden in einer laufenden Studie (NCT01854554) des M. D. Anderson Cancer Center in den USA 80 Patienten mit Grad IV-Gliomen randomisiert (Studie der Evidenzstufe I nach 2. Kapitel § 11 Absatz 3 VerfO) entweder mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMRT) oder mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) behandelt. Als primäre Zielgröße wird die Kognition (bzw. der Zeitverlauf des Verlustes kognitiver Fähigkeiten)

ten, time to cognitive failure) angegeben. Die Studie soll im Mai 2017 abgeschlossen werden. Aus der Bewertung der sektorenübergreifenden Notwendigkeit sowie der sektorspezifischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit ergeben sich keine relevanten, zusätzlichen Erkenntnisse.

Basierend auf dieser Grundlage ist in der Gesamtbewertung davon auszugehen, dass die Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative entsprechend § 137c Absatz 1 Satz 3 i.V.m. § 137e Abs. 1 SGB V birgt. Bisherige Studien zeigen teilweise ungünstige Ergebnisse von Dosisescalationen. Demzufolge werden auf Fallserienniveau (Evidenzstufe IV) maximale Gesamtdosen von 60 Gy diskutiert, so dass die weiteren Ergebnisse der laufenden Studien – auch hinsichtlich niedrigerer Dosen oder höherem Evidenzniveau – abzuwarten sind. Diese laufenden Studien – insbesondere auch das RCT (NCT01854554) - sind in der Gesamtabwägung geeignet, eine Aussetzung des Beratungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerFO zu begründen. Eine darüber hinaus gehende Erprobung gem. § 137e SGB V ist daher nicht erforderlich. Die Aussetzung ist zunächst bis zum voraussichtlichen Vorliegen der RCT-Ergebnisse, d.h. bis zum 31.12.2018 befristet.

Zudem besteht die Möglichkeit, im Rahmen einer jährlich erfolgenden Prüfung der Aussetzung nach 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerFO ggf. die Aussichten auf die Erreichung eines angemessenen Erkenntnisstandes zum Nutzen der Protonentherapie zeitnah erneut zu überprüfen. Eine Beschlussfassung zu Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V entsprechend 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 2 VerFO ist in Bezug auf die Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen gegenwärtig nicht erforderlich. Geltende Qualitätssicherungsmaßnahmen in anderen Anwendungsfeldern der Protonentherapie bieten bereits eine hinreichende Gewähr für die Erbringung der Leistungen in der gebotenen Qualität, da die beschränkte Zahl von Protonentherapiezentren indikationsübergreifend arbeitet und die Qualitätsvorgaben entsprechend indikationsübergreifende Beachtung finden.

A-2.3 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

Von den Stellungnahmeberechtigten nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V (siehe Kap. A-4.2) sind zwei fristgerechte schriftliche Stellungnahmen von folgenden Organisationen/Firmen eingegangen (siehe Kap. D-5):

- Bundesärztekammer (BÄK)
- Varian Medical Systems Particle Therapy GmbH.

Die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen (siehe Kap. D-2.1) führte nicht zur Änderung des Beschlussentwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung bzgl. der Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen.

Auf eine mündliche Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 SGB V wurde ausnahmsweise verzichtet (Näheres siehe unter Kap. A-4.2).

A-3 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

A-4 Verfahrensablauf

A-4.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
30.08.2001		Antrag der Arbeitsgemeinschaft der SpiK
30.04.2002	Ausschuss Krankenhaus	<ul style="list-style-type: none"> • Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags • Beschluss zur Anündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger • Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Anündigung des Bewertungsverfahrens
04.06.2002		<ul style="list-style-type: none"> • Anündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger • 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
30.11.2011	AG Protonentherapie	Beginn der Beratungen zur Indikation „fortgeschrittene gliomatöse Hirntumore bei Erwachsenen“
22.01.2014	AG Protonentherapie	Fertigstellung der sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen u. Notwendigkeit inkl. Auswertung der Stellungnahmen
22.01.2014	AG Protonentherapie	Fertigstellung der sektorspezifischen Bewertung von Notwendigkeit u. Wirtschaftlichkeit sowie der Gesamtbewertung
22.01.2014	AG Protonentherapie	Abschließende Beratung der ZD sowie des Beschlussentwurfs zur Änderung der KHMe-RL u. des Entwurfs der Tragenden Gründe
27.03.2014	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Zustimmung zur ZD, zum Beschlussentwurf und zu den Tragenden Gründen sowie • Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach §§ 91 Abs. 5 u. 92 Abs. 7d SGB V
27.03.2014		Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach §§ 91 Abs. 5 u. 92 Abs. 7d SGB V (BÄK, wiss. Fachgesellschaften, MP-Organisationen, MP-Hersteller u. SSK)
17.04.2014		Schriftliche Stellungnahme von VARIAN Medical Systems
24.04.2014		Schriftliche Stellungnahme der BÄK

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
24.04.2014		Fristende des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nach §§ 91 Abs. 5 u. 92 Abs. 7d SGB V
09.05.2014	AG Protonentherapie	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen, abschließende Beratung der BKE, des Beschlusssentwurfs u. der Tragen- den Gründe sowie der ZD
28.05.2014	UA MB	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen, abschlie- ßende Beratung des Beschlusssentwurfs u. der Tragen- den Gründe sowie der ZD
19.06.2014	Plenum	Beschlussfassung
25.08.2014		Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V: Nicht-Beanstandung
05.09.2014		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
06.09.2014		Inkrafttreten des Beschlusses u. der Richtlinienänderung

A-4.2 Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

Das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V wurde in Verbindung mit dem 1. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das eingeleitete Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen Stellungnahmen:

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der schriftlichen SN
§ 91 Abs. 5 SGB V	Bundesärztekammer	27.03.2014	24.04.2014	24.04.2014
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V	einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften			
	Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)	27.03.2014	24.04.2014	Keine Rückmel- dung
	AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizin. Fachgesellschaften			
	Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e.V. (DGBP)			
	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie			
	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.			
	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)			
	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)			
Deutsche Gesellschaft für Kin-				

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der schriftlichen SN
	derendokrinologie und – diabetologie (DGKED) Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung e.V. (DGKN) Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC) Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR) Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) Deutsche Gesellschaft für Neurowissenschaftliche Begutachtung e.V. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V. (DGSB) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)			
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT) Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) Bundesverband Gesundheits-IT e.V. Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	27.03.2014	24.04.2014	Keine Rückmeldung Verzicht auf SN am 17.04.2014 Keine Rückmeldung

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der schriftlichen SN			
	Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)						
	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)						
	Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)				Verzicht auf SN am 31.03.2014		
	Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)						Keine Rückmeldung
	Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)						
	Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)						
	Zentralvereinigung medizintechnischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)						
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	betroffene Medizinproduktehersteller						
	VARIAN Medical Systems	28.03.2014	24.04.2014	17.04.2014			
§ 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V	Strahlenschutzkommission	27.03.2014	24.04.2014	Verzicht auf SN am 22.04.2014			

Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V: Da die Organisationen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, auf ihr Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet haben, konnte von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens gemäß § 91 Abs. 9 SGB V ausnahmsweise abgesehen werden.

A-5 Fazit

Das Bewertungsverfahren gemäß § 137c SGB V zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen wird aufgrund laufender Studien bis zum 31. Dezember 2018 gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO ausgesetzt.

Der G-BA beabsichtigt, die Voraussetzungen für ein Fortbestehen der Aussetzung jährlich gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerfO erneut zu prüfen.

A-6 Beschluss

Der Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 05.09.2014 B3.

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen

Vom 19. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 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. Februar 2014 (BAnz AT 30.04.2014 B6), wie folgt zu ändern:

- I. In Abschnitt A der Anlage II (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird nach Nummer 2.4 folgende Nummer 2.5 angefügt:
„2.5 Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen
Beschluss gültig bis 31. Dezember 2018“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

A-7 Anhang

A-7.1 Antrag zur Überprüfung nach § 137c SGB V

Geschäftsstelle Düsseldorf		
Eingang: - 6 SEP. 2001		
HG		
Bereich I	Bereich II	Bereich III
Stabsstellen		
02	03	05
Dezernate		
1		

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

A-7.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

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, 25. August 2014

AZ 213 - 21432 - 34

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 19. Juni 2014
hier: **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 19. Juni 2014 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße

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 gliomatösen Hirntumore

Krebserkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) betreffen zu 95% das Gehirn einschließlich Hirnstamm. Sie entstehen direkt im ZNS und gehen von der Gehirn- bzw. Rückenmarksubstanz selbst oder den sie schützend umgebenden Hirnhäuten aus. Diese werden als hirneigene Tumore oder primäre Hirntumore bezeichnet.

Tumore, die ihren Ursprung von den im Schädelinnern gelegenen Hirnnerven oder den in der Wirbelsäule liegenden Nervenwurzeln des Rückenmarks nehmen, machen nur etwa 5% der ZNS-Tumoren aus und gehören von ihrem Ursprung her bereits zu den Tumoren des peripheren Nervensystems.³

In der weltweit gebräuchlichsten und allgemein anerkannten, zuletzt im Jahre 2007 aktualisierten WHO-Klassifikation⁷ der Tumoren des zentralen Nervensystems werden die hirneigenen Tumore nach histologischen, immunhistologischen und genetischen Kriterien beschrieben. Eine Zuordnung erfolgte u. a. in:

- neuroepitheliale Tumore (v. a. Gliome, Tumoren der Glandula pinealis, embryonale Tumoren inkl. Medulloblastom)
- meningeale Tumoren (v. a. Meningeom)
- Tumoren der Sellaregion
- Keimzelltumore

Abhängig vom biologischen Verhalten unterscheidet die WHO anhand von histologischen Kriterien vier Malignitätsgrade: Grad I (benigne) bis Grad IV (hochmaligne). Die als maligne bezeichneten Tumoren Grad III und IV zeigen ein invasives Wachstum und neigen zur Metastasierung entlang der Liquorwege. Aber auch Tumoren mit Grad I und II können disseminieren.⁷

Ein Großteil primärer Hirntumore gehört zu den Gliomen. Sie sind neuroepithelialen Ursprungs und entstehen aus dem Stütz- und Nährgewebe für Nervenzellen, den sogenannten Glia-Zellen.

Innerhalb der Gliome unterscheidet man entsprechend ihrem zellulären Ursprung Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome, Tumoren des Plexus choroideus und Mischformen.

Die Malignitätsgrade der einzelnen Gliome sind in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Auszug aus Tabelle „Who Grading of tumors of the central nervous system“ (Louis et al, 2007)⁷

	I	II	III	IV
Astrocytic tumours				
Subependymal giant cell astrocytoma	•			
Pilocytic astrocytoma	•			
Pilomyxoid astrocytoma		•		
Diffuse astrocytoma		•		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		•		
Anaplastic astrocytoma			•	
Glioblastoma				•
Giant cell glioblastoma				•
Gliosarcoma				•
Oligodendroglial tumours				
Oligodendroglioma		•		
Anaplastic oligodendroglioma			•	
Oligoastrocytic tumours				
Oligoastrocytoma		•		
Anaplastic oligoastrocytoma			•	
Ependymal tumours				
Subependymoma	•			
Myxopapillary ependymoma	•			
Ependymoma		•		
Anaplastic ependymoma			•	
Choroid plexus tumours				
Choroid plexus papilloma	•			
Atypical choroid plexus papilloma		•		
Choroid plexus carcinoma			•	

Verglichen mit anderen Krebserkrankungen sind hirneigene Tumore selten. Allerdings liegen für ihre absolute Häufigkeit in Deutschland keine verlässlichen Daten vor. Sie gehen oft als Sammelgruppe von Tumoren des Zentralen Nervensystems in die Datenbanken ein. Schätzungen zufolge machen sie insgesamt nur ungefähr 3-4% aller Krebserkrankungen aus. Es erkranken hierzulande jedes Jahr etwa 7.000 Menschen an einem Hirntumor. Männer sind im Verhältnis etwas häufiger betroffen als Frauen (5:4). Im Kindesalter machen die Hirntumoren mehr als 20% aller Krebserkrankungen aus.¹³ Während Erwachsene vor allem an Astrozytomen, Meningeomen und Oligodendrogliomen erkranken, finden sich bei Kindern am häufigsten Medulloblastome, Grad I- oder II-Astrozytome (v. a. juveniles pilozytisches Astrozytom des Kleinhirns) und Ependymome. ZNS-Tumoren können in jedem Lebensalter auftreten. Frauen erkranken im Mittel mit 68 Jahren, Männer schon mit 64 Jahren.¹³

Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland (ZNS-Tumore; 2007-2008) aus *Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012*¹³

Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C70–72

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	3.710	2.960	3.810	2.990	4.100	3.000
rohe Erkrankungsrate ¹	9,2	7,1	9,5	7,1	10,3	7,3
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	7,6	5,3	7,7	5,3	7,9	5,3
mittleres Erkrankungsalter ³	64	67	64	68		
Sterbefälle	2.922	2.500	3.008	2.554		
rohe Sterberate ¹	7,2	5,9	7,4	6,1		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	5,7	4,0	5,8	4,0		
5-Jahres-Prävalenz	5.700	4.400	5.800	4.500	6.000	4.600
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			17 (11-24)	21 (9-28)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			18 (12-26)	22 (10-29)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht Deutschland (ZNS-Tumore; 2007-2008) aus Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012¹³

Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht ICD-10 C70-72, Deutschland, 2007 – 2008
je 100.000

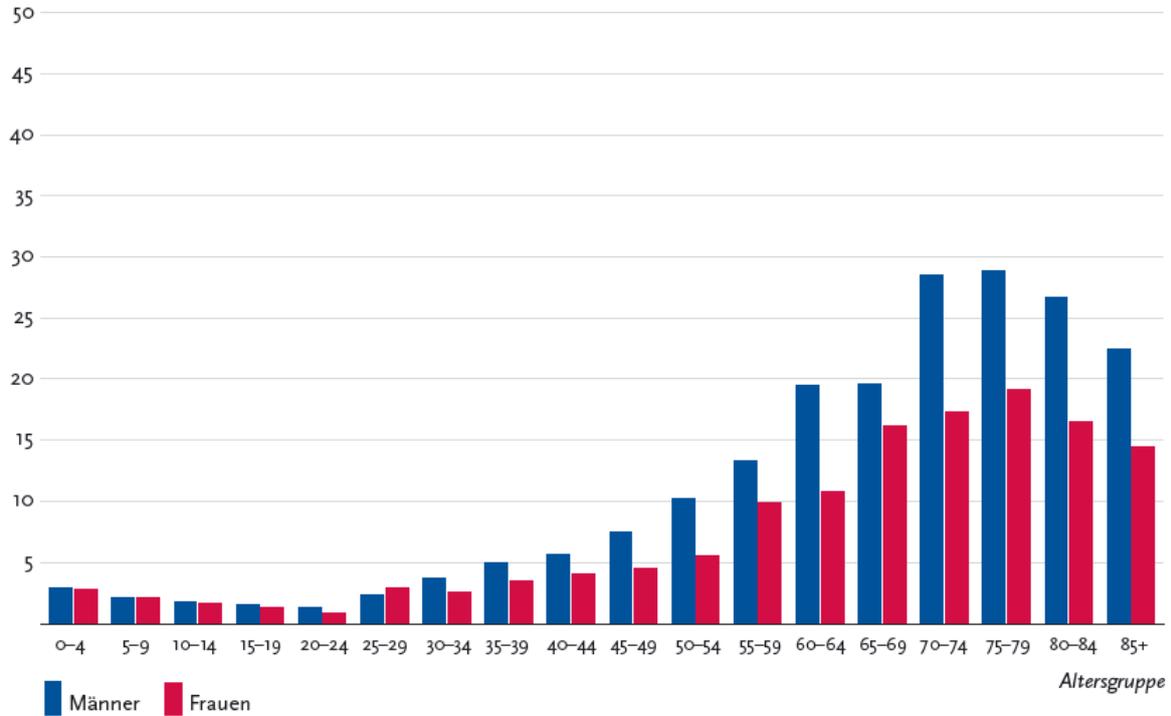
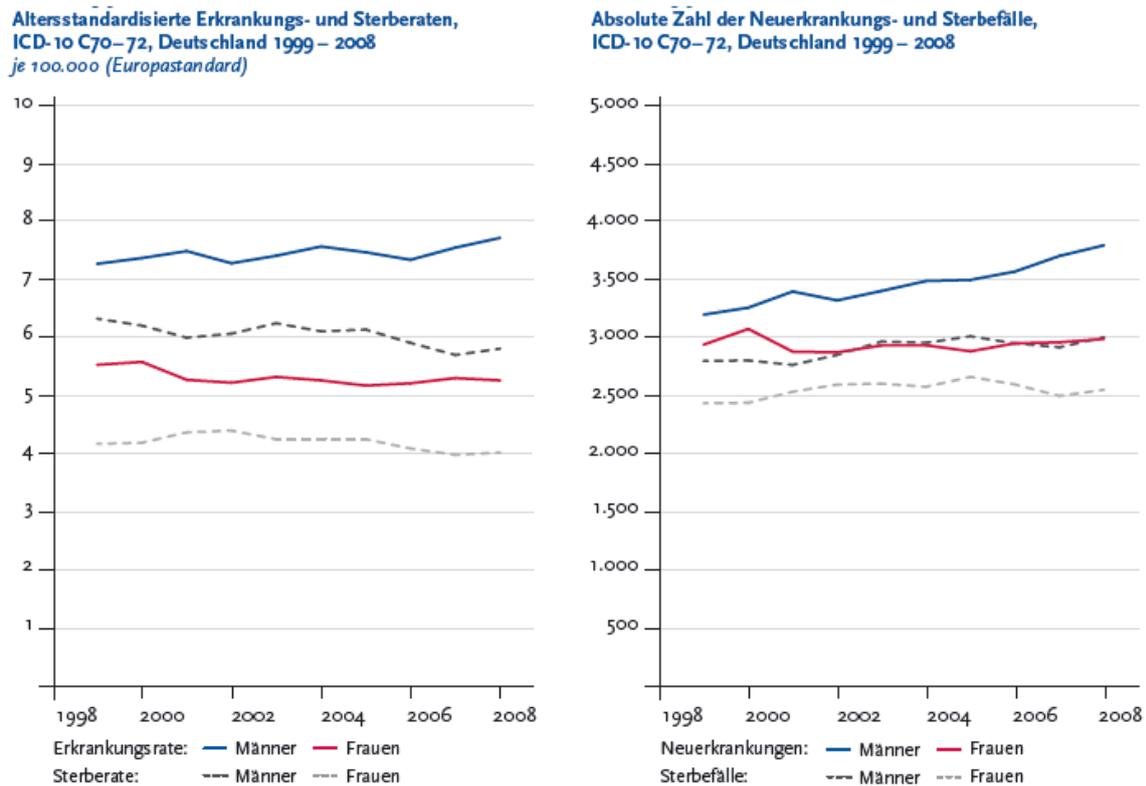


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten und absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle in Deutschland 1999-2008 (ZNS-Tumore) aus Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012¹³



Gliome treten mit einer jährlichen Inzidenz von 5-6 Fällen pro 100.000 Einwohner auf² und machen ca. 30–50% aller Gehirntumoren aus. Gliome sind typische Tumore des mittleren Alters mit einem Gipfel zwischen 40 und 65 Jahren.²⁰

Unter den Gliomen befinden sich

- ca. 50% hoch maligne Glioblastome (Grad IV)
- ca. 25% Astrozytome des Malignitätsgrades I–III
- 5 – 18% Oligodendrogliome
- 2 - 9% Ependymome

B-2.2 Ätiologie, Pathophysiologie, Prognosefaktoren

Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung von Hirntumoren sind trotz intensiver Forschungsanstrengungen nicht geklärt. Weder Umweltfaktoren, Ernährungsgewohnheiten, seelische Belastungen, Hirnverletzungen, Stress, noch elektromagnetische Felder im Frequenzbereich des Mobilfunks führen nach derzeitigem Wissensstand zu einem höheren Hirntumor-Risiko. Unklar ist noch der Einfluss von verschiedenen chemischen Noxen (z. B. Vinylchlorid-Exposition, petrochemische Stoffe).

In sehr seltenen Fällen kommt es zu einer familiären Häufung von Hirntumoren. Bestimmte genetische Veränderungen wie bei der Neurofibromatose (Morbus Recklinghausen), der tuberösen Sklerose, dem Hippel-Lindau-Syndrom und dem Li-Fraumeni-Syndrom können nachgewiesenermaßen zur Krebsentstehung beitragen.

Eine Strahlentherapie des Kopfes, wie sie mitunter im Kindesalter für die Behandlung ernsthafter Erkrankungen notwendig sein kann, steigert das Risiko deutlich, als Erwachsener an einem Hirntumor zu erkranken.¹⁷

Auch ätiologische Faktoren für die Entstehung der Gliome sind weitestgehend unbekannt. Lediglich 1 - 5% der Fälle können als hereditär eingeordnet werden. Der Ursprung der sporadischen Gliome ist dagegen größtenteils ungeklärt.⁹

B-2.3 Klinisches Bild und Diagnostik

Hirntumoren können praktisch jede neurologische Störung verursachen. Die Art der Störung hängt dabei vor allem von der Lokalisation des Tumors ab. Lokale Symptome wie Paresen, Sensibilitätsstörungen, Seh- oder Sprachstörungen können genauso auftreten wie Kopfschmerzen, Erbrechen und Bewusstseinsveränderungen, die eher als allgemeine Hirndruckzeichen zu werten sind. Typisch ist auch das Auftreten von Krampfanfällen.

Die Anamnese mit Vorgeschichte und Krankheitssymptomen und körperlicher, insbesondere neurologischer Untersuchungsbefund werden ergänzt durch die bildgebende Diagnostik. Hier hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Methode der ersten Wahl in der Abklärung neurologischer Störungen entwickelt. Die Computertomographie (CT) wird in vielen Fällen nur noch in einer Notfallsituation oder zur Abklärung spezifischer Fragestellungen, wie z. B. zum Nachweis von Kalk, eingesetzt.¹⁷ Auch Positronenemissionstomographie (PET) kann in bestimmten Fällen zur genaueren diagnostischen Abgrenzung herangezogen werden. Die Bildgebung dient aber nicht nur zur Diagnostik und Differenzialdiagnose einer Raumforderung, sondern auch zur postoperativen Beurteilung eines evtl. verbliebenen Resttumors und zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie.⁵

Eine T-Stadieneinteilung für ZNS-Tumoren ist nicht abschließend definiert. Eine mögliche Stadieneinteilung nach Tumorgroße, -ausdehnung und –metastasierung, die ursprünglich nur für das Medulloblastom erstellt wurde, liefert folgende Tabelle.

Tabelle 3: „Modifizierte Stadieneinteilung für ZNS-Tumoren“ (aus der Publikation von Frühwald et al. 2011)⁴

● Tumorgöße und -ausdehnung	
T1	Durchmesser < 3 cm, begrenzt auf Kleinhirnwurm, Dach des IV. Ventrikels oder Kleinhirnhemisphäre
T2	Durchmesser ≥ 3 cm, dringt in Nachbarstruktur ein oder füllt den IV. Ventrikel teilweise aus
T3 a)	dringt in 2 Nachbarstrukturen ein oder füllt den IV. Ventrikel vollständig aus
T3 b)	zusätzliche Infiltration von Hirnstamm/Boden des IV. Ventrikels
T4	Ausdehnung bis in Mittelhirn/III. Ventrikel oder bis zum oberen Halsmark
● Metastasierung	
M0	kein Anhalt für Metastasen
M1	mikroskopischer Nachweis von Tumorzellen im Liquor
M2	makroskopische Metastasen im zerebellären/ zerebralen Subarachnoidalraum oder in den supratentoriellen Ventrikeln
M3	makroskopische Metastasen im spinalen Subarachnoidalraum
M4	Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems

B-2.4 Therapie

Hirneigene Tumore sind selten, fallen aber unter die zehn häufigsten zum Tode führenden Malignome und stellen aufgrund ihres häufig schlechten Verlaufs eine medizinische Herausforderung dar. Die Auswahl der besten therapeutischen Strategie richtet sich nach Tumortyp und -grad, dem Tumorsitz im Gehirn, der Tumorgöße sowie dem Alter und der gesundheitlichen Verfassung der Patientin bzw. des Patienten. Zunehmend spielt bei der Festlegung der therapeutischen Strategie auch die molekulare Diagnostik und genetische Klassifikation der Hirntumoren eine Rolle.⁵

In Abhängigkeit von der Klassifikation der Gliome ist meist keine Heilung, sondern lediglich eine Symptomkontrolle ggf. mit Verlängerung des Überlebens und Stabilisierung bzw. Reduktion der Tumorgöße möglich. Neben einer antineoplastischen Behandlung besitzt die supportive Therapie zur Minimierung der Symptome (v. a. Kortikosteroide und Antikonvulsiva) einen großen Stellenwert.

Wesentlich für die Aggressivität der Gliome ist die Migrationsfähigkeit der Gliomzellen. Daher ist es einerseits nahezu unmöglich, Gliome durch lokale Maßnahmen komplett zu entfernen. Andererseits behindert dies auch zytotoxische Therapien, da wandernde Zellen sich im Vergleich zu nicht wandernden Zellen seltener in der für zytotoxische Medikamente empfindlichen Teilungsphase befinden.¹⁵

Aktuelle Forschungsaktivitäten in der Neuroonkologie haben gezeigt, dass sich unterschiedlich aggressive Differenzierungen von einer kleinen Population von Hirntumorstammzellen ableiten. Da sich Hirntumorstammzellen durch eine ausgeprägte Therapieresistenz auszeichnen, scheinen sie eine weitere Grundlage für die regelmäßige Rezidiventstehung darzustellen.¹⁴

In der kausalen Behandlung der Hirntumore und Gliome haben sich drei wichtige Säulen etabliert: chirurgische Resektion, Strahlentherapie und Chemotherapie (systemisch und/oder intrathekal). Oftmals werden die Therapien kombiniert, um größtmögliche Erfolge zu erzielen.

Operation

In den meisten Fällen bildet die Operation den ersten therapeutischen Schritt. Sie dient der Entfernung des sichtbaren Tumors oder zur Entlastung des Gehirns, um vorliegende Beschwerden zu verringern. Im sehr seltenen Idealfall kann ein maligner Gehirntumor vollständig operativ entfernt werden. Häufig gelingt es jedoch nur, einen Teil des Tumors zu entfernen oder lediglich eine Biopsie durchzuführen.

Oberste Priorität in der operativen Resektion hirneigener Tumoren ist der Erhalt oder die Verbesserung der neurologischen Funktion bei möglichst umfassender Tumorsektion. Insbesondere niedrig maligne Gliome, die eine Tendenz haben, in der Nähe von funktionell wichtigen Hirnarealen zu wachsen und mit einer Lebenserwartung von mehreren Jahren einhergehen können, stellen eine operative Herausforderung dar. In den letzten Jahren konnten eine Reihe technischer Hilfsmittel in die moderne Neurochirurgie integriert werden, mit denen in der operativen Behandlung von Hirntumoren große Fortschritte erzielt werden konnten. Dabei kommen mikrochirurgische Eingriffe unter Verwendung eines Operationsmikroskops und Schonung des umliegenden Gewebes mit zusätzlichem Einsatz von Navigationssystemen, die intraoperativ eine ständige MR-bildgestützte Orientierung im Situs und Festlegung der Tumorgrenzen ermöglichen, zum Einsatz.¹²

Angesichts der operativ häufig nicht erreichbaren Tumorfreiheit ist die Untersuchung weiterer zusätzlich angewandter lokaler Therapien Gegenstand vieler Studien. Untersucht werden die stereotaktische Implantation von Strahlenquellen für die Brachytherapie, von *Transducern* für die interstitielle Thermotherapie und von Kathetern (anti-sense-Moleküle, Toxine). Bei histologisch nicht erreichter Tumorfreiheit können die Anlage einer Resektionshöhle (für intrakavitäre Chemotherapie) und das direkte Einspritzen von Substanzen in das periläsionale Gewebe den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.¹⁹

In den meisten Fällen ist eine Nachbehandlung mittels Strahlentherapie und / oder Chemotherapie angeraten. Dies gilt sowohl für die nicht vollständig resezierten Tumore als auch - in Abhängigkeit vom WHO-Grad – für komplett entfernte Tumore.

Strahlentherapie

Die Radiotherapie erfährt in den letzten Jahren unterschiedliche Entwicklungsprozesse. Die Einführung moderner, auch funktioneller bildgebender Verfahren und moderner dreidimensionaler konformaler Bestrahlungstechniken ermöglichen eine bessere Zielvolumenerfassung und damit sicherere Tumorkontrolle sowie eine bessere Schonung von Normalgewebe mit konsekutiver Absenkung des Risikos für Nebenwirkungen.¹⁹ Breite Anwendung finden diese Verfahren beispielsweise bei Gliomen der Sehbahn.¹⁰

Die computergestützte Bestrahlungsplanung gehört seit Jahrzehnten zum Standard der Hirntumorthherapie. Mittlerweile bedient sie sich zur Darstellung der Tumorlokalisierung und -ausbreitung moderner bildgebender Verfahren. Die neuen Systeme können zur Therapieplanung fusionieren (z. B. MRT + CT) und erlauben eine exakte Darstellung des Zielgebiets und der benachbarten Risikoorgane. Die computergestützte Bestrahlungsplanung erlaubt unter Implementierung der modernen Bildgebung eine dreidimensionale konformierende Strahlenbehandlung, die die früher übliche 2-D-Planung inzwischen vollständig ersetzt hat.

Magnetresonanztomographie (MRT) und funktionelle bildgebende Verfahren wie FET-PET und Methionin-PET bzw. Spektroskopie etablieren sich zunehmend in der Bestrahlungsplanung. Die Bildfusion zur Therapieplanung gehört heute zum Standard. Fluorethyltyrosin (FET) sowie Methionin als Aminosäuremarker erlauben eine exakte Darstellung stoffwechselaktiver Gebiete und werden im Rahmen von Studien zunehmend bei der Zielvolumenbestimmung in der Primärtherapie sowie zur Identifizierung von Rückfällen und deren klarer Darstellung eingesetzt. Ob durch diesen Einsatz in der Primärtherapie eine bessere Tumorkontrolle erreicht wird, ist jedoch offen. Bei Abklärung vor geplanter Rezidivtherapie wird dieses Verfahren gegenüber der funktionellen und herkömmlichen MRT zur Identifizierung von tumoraktiven Gebieten im Unterschied zu Nekrosen in Studien überprüft.^{1,6}

Bei der darauffolgenden Strahlentherapie werden die Tumorzellen durch hochenergetische Photonen- oder Protonenstrahlung inaktiviert. Die Bestrahlungsquelle kann dabei extern oder intern liegen. Die Anwendung der Bestrahlung orientiert sich an der histologischen Gradierung (WHO-Klassifikation), dem Alter des Patienten, dem Karnofsky-Index und bei niedriggradigen Gliomen am Resektionsausmaß.

Zu den internen Bestrahlungsformen gehört die älteste Form der interstitiellen Tumorthherapie, die Brachytherapie. Dabei werden stereotaktisch Strahlenquellen implantiert.

Neben der 3D-konformalen Strahlentherapie mit Photonen finden gegenwärtig neuere Verfahren der externen Strahlentherapie Anwendung, die das Ziel haben, eine hochkonformale Bestrahlung des Zielvolumens bei gleichzeitigem Schonen des umliegenden gesunden Gewebes zu erreichen. Zu dieser Hochpräzisionsbestrahlung gehören vor allem die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (engl. Intensity-modulated Radiotherapy, IMRT), stereotaktische Strahlentherapieverfahren und die Partikeltherapie (v.a. mit Schwerionen und Protonen; näheres zur Protonentherapie siehe Kap. B-2.5).

Eine Strahlentherapie als Ersttherapie wird insbesondere dann eingesetzt, wenn der Tumor an einer besonders kritischen Stelle im Gehirn liegt und damit keine Operation möglich ist. Die primäre Strahlentherapie erreicht bei inoperablen Tumoren in 80% der Fälle eine Befundbesserung und scheint auch einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit zu erreichen. Beispielfhaft wird auf die Publikation von Lunsford et al. 1995 verwiesen.⁸

Die Standardstrahlentherapiedosierung für erwachsene Patienten im Alter < 70 Jahre beträgt 60 Gy mit 5x2 Gy / Woche für supratentorielle Grad III-IV Gliome und 45 Gy – 54 Gy mit 5x1,8 Gy/Woche für niedrigmaligne Gliome.^a

Dosiseskalation über diesen Bereich hinaus mittels konventioneller Fraktionierung konnte bei niedriggradigen Gliomen die Überlebenszeiten nicht verbessern (Karim 1996, Shaw 2002). Auch brachte eine Dosiseskalation mit einem stereotaktischen Boost oder mit einer Brachytherapie zusätzlich zur konventionell fraktionierten Strahlentherapie bei kleineren malignen Gliomen keinen Überlebensgewinn (Selker 2002, Souhami 2004). Insgesamt nahm die Häufigkeit von Schädigungen der weißen Hirnsubstanz und fokale Kontrastmittelanreicherungen als Zeichen einer Radionekrose oberhalb des Standarddosisebereiches sowohl bei niedrig-malignen als auch bei hoch-malignen Gliomen zu (Shaw 2002, Corn 1994). Im Rahmen der weiteren Therapieoptimierung wurde die Chemotherapiekomponente in Kombination mit einer Strahlentherapie in der Standarddosierung optimiert.^{f g h i j}

^a Leitlinie Gliome 2008, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, www.neuroonkologie.de/fileadmin/neuroonkologie/pdf/leitlinien2008/gliome.pdf

^f Corn BW, Yousem DM, Scott CB, et al. White matter changes re correlated significantly with radiation dose. Observations from a randomized dose-escalation trial for malignant glioma (Radiation Therapy Oncology Group 83-02). *Cancer* 1994; 74:2828-2835.

^g Karim ABMF, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549-556.

^h Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/ Radiation Therapy Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267-2276.

ⁱ Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* 2002; 51: 343-357.

^j Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radio-surgery followed by conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Bil Phys* 2004; 60:853-860

Chemotherapie

Eine alleinige Chemotherapie zeigt bei den meisten Hirntumoren nur einen geringen Effekt. Jedoch kann eine Chemotherapie bei kombiniertem Einsatz mit Operation und Strahlentherapie die therapeutische Wirksamkeit erhöhen.

Die Ergebnisse der EORTC-26981-22981-Studie zeigen eindeutig ein Langzeitüberleben nach kombinierter Behandlung von Patienten mit Glioblastom und definieren den gegenwärtigen Therapiestandard für Patienten < 70 Jahren in gutem Allgemeinzustand (KPS >70). Für ältere Patienten mit Glioblastom ist eine initiale Chemotherapie einer initialen Radiotherapie bezüglich des Überlebens gleichwertig.^k Bei anaplastischen Gliomen hat die Sequenz erst Strahlentherapie, Chemotherapie bei Progression oder andersherum keinen Einfluss auf das Intervall bis zum Progress nach der Zweitlinientherapie.^l Danach kann sowohl die Strahlentherapie als auch die Chemotherapie als Erstlinientherapie beim anaplastischen Gliom gewählt werden. Die MGMT-Promotor-Methylierung kann Patienten mit malignen Gliomen identifizieren, die besonders von einer Temodaltherapie profitieren und stellt sich zunehmend als prädiktiver Faktor für diese Therapie heraus.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben¹⁶

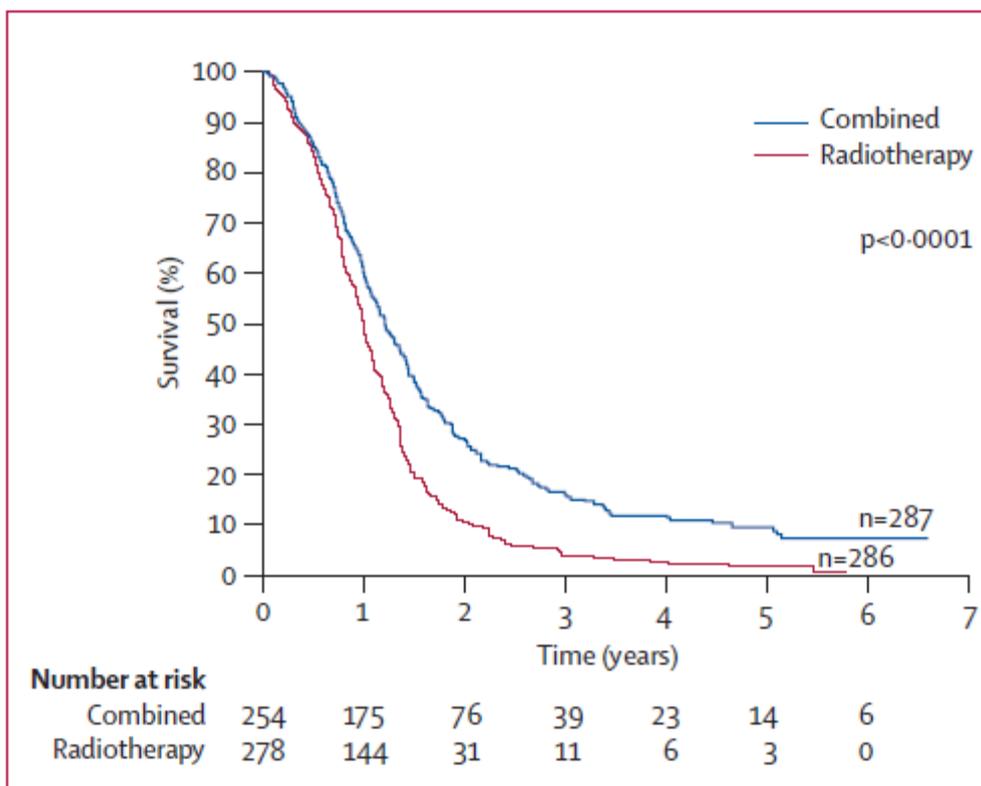


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of overall survival by treatment group

^k Malmström A, et al. Lancet Oncol 2012, 13: 916-926; Wick et al. Lancet Oncol 2012, 13: 707-715

^l Wick et al. J Clin Oncol 2009, 27: 5874-5880

In der Regel wird die Chemotherapie nach Ende der Bestrahlung fortgesetzt, um die bis dahin erreichte Wirkung aufrecht zu erhalten und weiter zu erhöhen. Auch nach einer nicht mehr fortsetzbaren Strahlentherapie kann durch verschiedene Chemotherapeutika oder durch verschiedene Kombinationen, z. B. im Falle eines erneuten Auftretens eines Tumors, eine Symptomkontrolle ggf. mit Ansprechen des Tumors (Größenstabilisierung oder Größenreduktion) erreicht werden.

Da die Blut-Hirn-Schranke nicht bei allen Tumoren gestört ist, werden in der systemischen zytotoxischen Behandlung von Hirntumoren vorzugsweise Substanzen eingesetzt, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Bei entsprechenden Medikamenten besteht außerdem die Möglichkeit, das Zytostatikum per Lumbalpunktion direkt in den Liquorraum (intrathekale Gabe) oder in eine vorher operativ angelegte Resektionshöhle (intrakavitäre Therapie) zu injizieren.

Die meisten in der Hirntumortherapie eingesetzten Chemotherapeutika schädigen direkt die DNA (z. B. Temozolomid, Procarbazin, Nitrosoharnstoffe wie ACNU, BCNU, CCNU) oder wichtige Stoffwechselfvorgänge (Methotrexat MTX, Cytarabin Ara-C) der Tumorzellen.

Supportive Therapie

Die supportive Therapie richtet sich nicht direkt gegen das Tumorwachstum, sondern behandelt Beschwerden und Symptome, die entweder durch das Tumorleiden oder durch die Behandlung entstehen.

Typische Konstellationen sind tumorspezifische Symptome (Hirndruck, Kopfschmerz, Anfälle) oder andere Komplikationen wie Erbrechen, Schmerzen, psychische Probleme, Thromboseprophylaxe, Behandlung von Auswirkungen der Myelosuppression mit Blutbildveränderungen und Infekte, sowie späte Folgen der Behandlung (z. B. Strahlentherapie und Chemotherapie). In weit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium decken sich definitionsgemäß supportive und palliative Therapiemaßnahmen. Die Erhaltung von Lebensqualität sollte jedoch bei Erkrankungen mit raschem Verlauf immer im Vordergrund der therapeutischen Überlegungen stehen. Wichtige Ziele der supportiven Maßnahmen sind die Schmerzbehandlung, die Therapie des chronischen Hirnödems, Vermeidung von epileptischen Anfällen, Psychosyndromen und Thrombosen bzw. Lungenembolien.

Therapeutischer Ausblick

Der Nachweis von Hirntumorstammzellen in malignen Gliomen hat die Sichtweise der Tumorentstehung und Progression wesentlich verändert. Hirntumorstammzellen können sowohl chemoresistent als auch radioresistent sein. Sie überstehen daher die adjuvante Therapie und sind die Basis für die regelmäßig auftretenden und klinisch kritischen Rezidive bei malignen Gliomen.¹⁴ Einige der zukünftigen Behandlungsstrategien werden daher gezielt versuchen, die Hirntumorstammzellen auszuschalten.

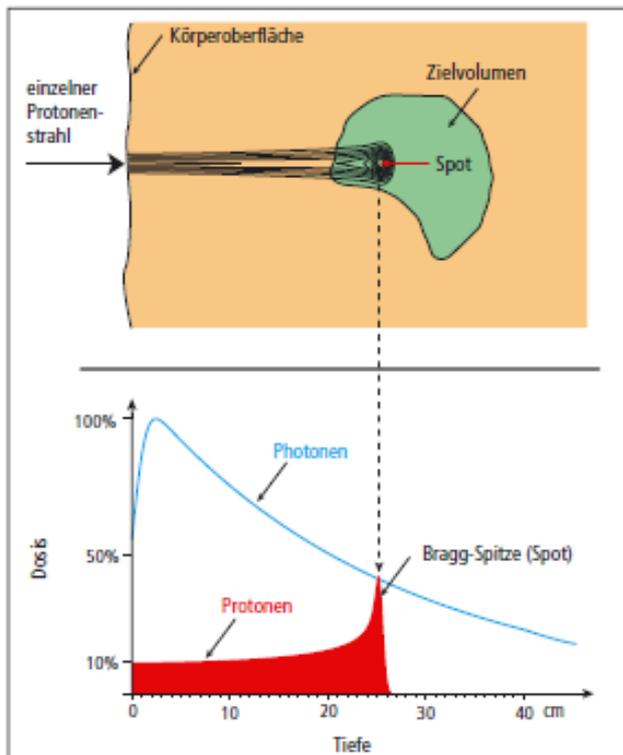
Aufgrund der oft unbefriedigenden Ergebnisse für die jeweilige Tumorentität mit den indizierten Standardtherapien Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie besteht ferner großes Interesse an immuntherapeutischen Verfahren zur Behandlung von Hirntumoren. Zahlreiche aktuelle Forschungsanstrengungen konzentrieren sich auf derartige Therapiestrategien.

B-2.5 Protonentherapie

Die Protonentherapie gehört zu den neuen Verfahren der externen Strahlentherapie. Das Ziel der Protonentherapie ist der Proliferationstod von Tumorzellen durch geladene Teilchen. Im Gegensatz zu Photonen, die bei der klassischen Strahlentherapie Anwendung finden und eine exponentielle Schwächung zur Tiefe des Körpers hin erfahren, ist die Eindringtiefe der Protonen im Körper begrenzt. Diese ist von der Energie der Protonen vor Eintritt in den Körper abhängig. Der maximale Energieübertrag der Protonen auf das Gewebe pro Weglänge findet am Ende ihrer Reichweite im Körper statt. Bei der Strahlentherapie mit Photonen als auch mit Protonen werden heute Mehrfeldertechniken eingesetzt.

Einen Ortsdosisverlauf beim Eindringen von Protonen in den Körper zeigt folgende schematische Darstellung.

Abbildung 4: Bragg Peak „ Strahlendosis eines Protonenstrahls entlang der Eindringtiefe in den Körper“ (aus Referenz 18)¹¹



Für die Behandlung des Tumolvolumens mit dem Protonenstrahl kommen verschiedene Verfahren der Dosisapplikation zum Einsatz. Eine aktive Strahlformung erfolgt durch die Scanning-Methode, die mit Hilfe von Magneten den schmalen Protonenstrahl von Volumenelement zu Volumenelement (Voxel-to-Voxel) lenkt und damit den Tumor dreidimensional abtastet. So wird das Volumen schrittweise nacheinander bestrahlt. Gegenüber dem ursprünglich entwickelten Scattering Verfahren, das den Strahl gleichmäßig über den Tumor streut, ist das Scanning Verfahren eine Weiterentwicklung zur Anpassung der Protonentherapie an unregelmäßig geformte Zielvolumina, die eine noch konformalere Dosisverteilung und auch eine Intensitätsmodulation erlaubt. Daher ist der Einsatz des Voxel-to-Voxel-Verfahrens bei allen modernen Protonenanlagen eingeplant.

B-2.6 Behandlung unter Beratung

Die Behandlung unter Beratung ist die Bestrahlung der fortgeschrittenen gliomatösen Tumore bei Erwachsenen mittels Protonen mit kurativ definitivem, postoperativem oder palliativem Ansatz. Als "fortgeschritten" werden in diesem Kontext diejenigen Hirntumore bezeichnet, die durch eine alleinige Operation nicht oder nicht ausreichend behandelbar sind. Ob der unter Kap. B-2.5 beschriebene theoretische Vorteil der Protonentherapie von klinischer Relevanz ist, ist ein Gegenstand dieser Beratung.

B-2.7 Literatur

1. **Dandois V, Rommel D, Renard L, Jamart J, Cosnard G:** Substitution of 11C-methionine PET by perfusion MRI during the follow-up of treated high-grade gliomas: Preliminary results in clinical practice. *Journal of Neuroradiology* (2010) 37, 89–97
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie:** Leitlinie Gliome, 2008
3. **Deutsche Krebsgesellschaft e.V.:**
http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_hirntumor_definition,108160.html
4. **Frühwald, Michael C.; Rutkowski, Stefan:** ZNS-Tumoren bei Kindern und Jugendlichen, *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(22): 390-7; DOI: 10.3238/arztebl.2011.0390)
5. **Grosu AL., Bamberg M.:** Hirntumoren: Einführung zum Thema: Gliome. *Onkologe*, 2011; 17 (1): 6-9.
6. **Kim YH, Oh SW, Lim YJ, Park C-K, Lee S-H, Kang KW, Jung H-W, Chang KH:** Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: Assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C-methionine PET and perfusion MRI. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 112 (2010) 758–765
7. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al.:** The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007; 114: 97–109
8. **Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D, Flickinger JC:** Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. 1995, *J Neurosurg* 82(4):523–529

9. **Narod SA, Stiller C, Lenoir GM:** An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991; 63(6): 993–9.
10. **NICE 2006:** Improving outcomes for people with brain and other CNS tumours, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_brain_manual.pdf
11. **Paul-Scherer-Insitut:** Die Protonentherapie“, http://www.psi.ch/info/MediaBoard/Protonentherapie_d.pdf (Stand 05.03.2012)
12. **Ringel F, Gempt J, Buchmann N, Krieg S, Pape H, Shibani E, Ryang Y-M, Meyer B:** Stellenwert der Tumoresektion in der interdisziplinären Behandlung hirneigener Tumoren. *Onkologe*, 2011, 17:31–36
13. **Robert-Koch-Institut und Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister e.V.:** Gesundheitsberichterstattung des Bundes Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland (2007/2008); 8. Auflage, Berlin 2012
14. **Schlegel J, Schäfer A. und Zimmer C.:** Hirntumorstammzellen und Therapieresistenz in malignen Gliomen. *Onkologe*, 2011, 17, 9-17
15. **Schneider T, Marwin Ch, Scherlach C, Skalej M und Firsching R:** Die Gliome des Erwachsenen. *Dtsch. Ärzteblatt* 2010, Jg 107, Heft 45, S. 799-807
16. **Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Bent MJvd, Taphoorn MJB, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorla T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff R-O:** Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–66
17. **Taylor AJ, Little MP, Winter DL et al.** Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: The British childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28 (36), 5287-5293.
18. **Warmuth-Metz M:** Neuroradiologie bei Gliomen und Metastasen. *Onkologe*, 2011, 17 (1), 18-30
19. **Westphal M, Stummer W:** Lokale Therapien bei Hirntumoren. *Nervenarzt*, 2010, 81:913–917
20. **Zülch KJ:** Brain Tumors. Their biology and pathology. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1986

B-3 Informationsgewinnung und -auswahl

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

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

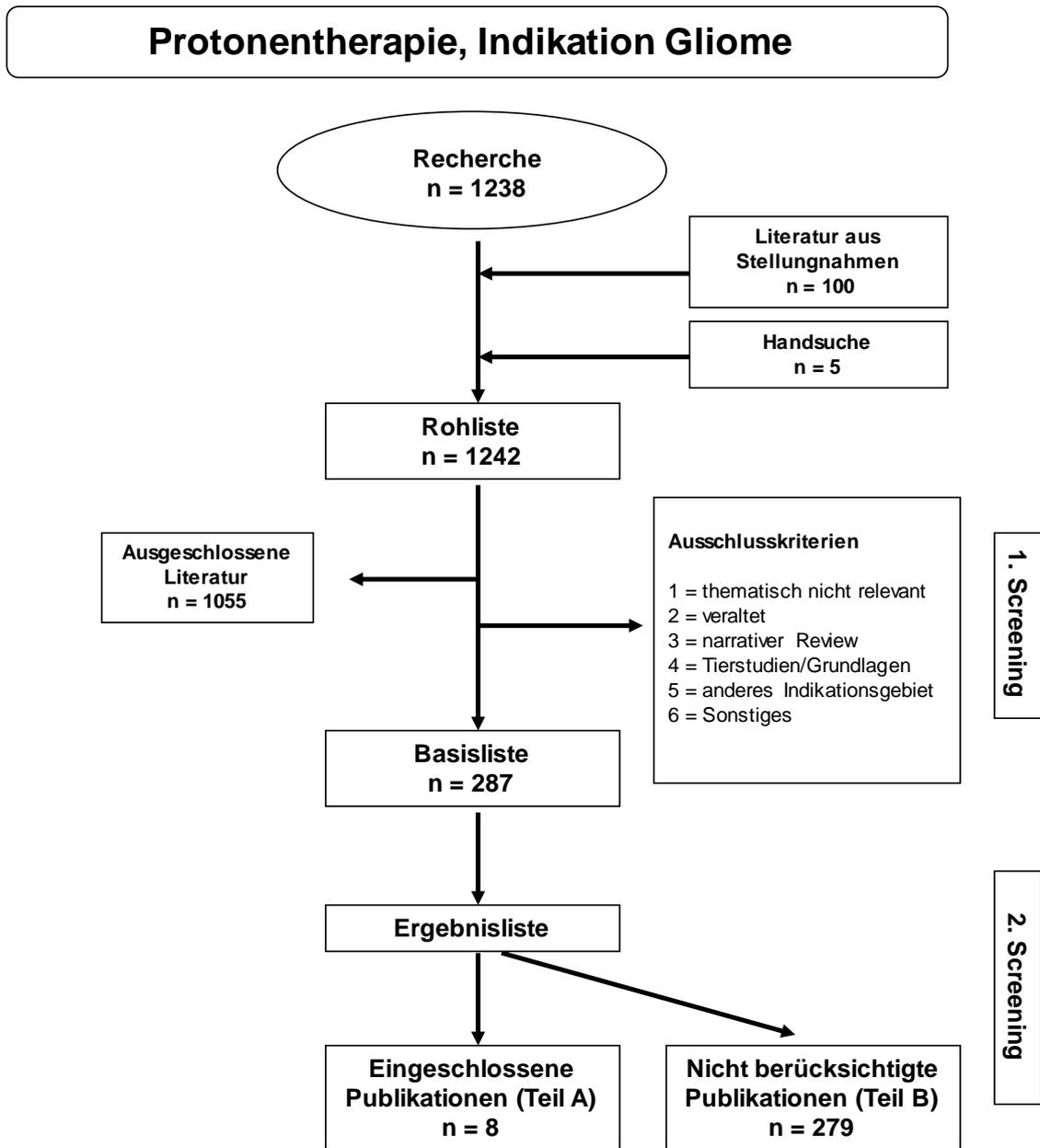
Stellungnahmen erfolgten durch die in Kapitel B-8.1.3 genannten Organisationen. Eine der beigefügten Publikationen bezog sich auf die Indikation Gliome. Die in den Stellungnahmen zitierte Literatur ist im Kapitel B-8.3 enthalten.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Gliome^s, erstellt und im März 2012 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 Kap. B-8.2 beigefügt. Darüber hinaus flossen durch Handsuche identifizierte Publikationen in den Bewertungsprozess ein.

Basierend auf den Verfahrensabläufen des Gemeinsamen Bundesausschusses wurden die im Rahmen der Literaturrecherche bzw. Handsuche identifizierten Publikationen nach zuvor festgelegten Filterkriterien in einem zweistufigen Verfahren hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft. Im ersten Schritt wurde auf Basis von Abstracts, anschließend auf Basis von Volltexten entschieden (erstes Literaturscreening, zweites Literaturscreening). Als relevant eingestufte Literatur wurde im Volltext ausgewertet. Die bewerteten Literaturstellen sind im Kap. B-8.3 beigefügt.

^s „Gliome“ deshalb, da für die Indikation „fortgeschrittene gliomatöse Hirntumore bei Erwachsenen“ keine spezifische Suche durchführbar

Abbildung 5: Gesamtgrafik Recherche



B-4 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

B-4.1 Relevante Studien und Informationssynthesen

Im Ergebnis der Informationsgewinnung über die vorliegenden Erkenntnisse (Kapitel B-3) zum Nutzen der Protonentherapie bei der Behandlung von fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen wurden fünf Publikationen identifiziert, die einen möglichen Beitrag zur Nutzenbewertung leisten können. Es handelt sich dabei um prospektive, nicht-vergleichende Studien. Die Behandlungen wurden in den Abteilungen für radiologische Onkologie an der Harvard Medical School (Boston, USA), an der Universität von Tsukuba (Japan) und am Protonenzentrum in Orsay (Frankreich) durchgeführt.

- Die Publikation von Fitzek et al. (1999) berichtet über eine prospektive Phase 2-Studie mit 26 eingeschlossenen erwachsenen Patienten, die an einem Astrozytom Grad III/IV leiden. Nach weitestgehender operativer Resektion wurde eine dosiseskalierte, kombinierte Protonen-/Photonenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von bis zu 90 CGE verabreicht, wobei mindestens 33% der totalen Dosis aus Protonen bestand. Die Nachbeobachtungszeit betrug 60 Monate.

Eine weitere Publikation von Fitzek et al. (2001) stellt ebenfalls Ergebnisse einer prospektiv geplanten Studie dar. Die Patientengruppe umfasst sieben Patienten mit Astrozytom Grad II und 13 Patienten mit Astrozytom Grad III, bei denen nach weitestgehender operativer Resektion eine dosiseskalierte, kombinierte Protonen-/Photonenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von bis zu 79.7 CGE erfolgt ist. Die Nachbeobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt der Auswertung 87 Monate.

Beide Publikationen liefern Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zu Rezidiven und zur Lebensqualität sowie zu unerwünschten Therapiewirkungen und untersuchen die Wirkung einer dosiseskalierten Photonen-/Protonenbestrahlung. Dabei stellte sich heraus, dass eine Dosiseskulation bei Grad II und Grad III Tumoren (Fitzek et al. 2001) keinen Überlebensvorteil (5-J-Ü: 40% bei Grad II und 23% bei Grad III) und auch keinen Vorteil in der Tumorkontrolle im Vergleich zu den bekannten Daten nach konventioneller Dosierung mit sich bringt. Allerdings zeigte sich ein Trend zum längeren Gesamtüberleben bei Patienten, die jünger als 36 waren ($p=0.08$). Bei den gliomatösen Hirntumoren Grad III/IV dagegen (Fitzek et al. 1999) führte die Dosiseskulation zu einer besseren lokalen, zentralen Tumorkontrolle. Die Überlebensraten betragen nach einem Jahr 78%, nach zwei Jahren 34% und nach drei Jahren 18%. Eine Analyse nach RTOG-Prognose-Clustern führte zu medianen Gesamtüberlebensraten von 23 Monaten bei RTOG III, 17 Monaten bei RTOG IV und 14 Monaten bei RTOG V. Die Lebensqualität wurde nicht-systematisch erfasst; es wird aber von zwei Patienten berichtet, die nach 61 Monaten keiner Intervention bedurften und keine Funktionsbeeinträchtigungen hatten. Berichtet wird aber auch, dass die Behandlung nicht zur besseren Kontrolle des peripheren Tumors führte. Nach 60 Monaten konnte die Rezidivfreiheit nur bei sechs Patienten pathologisch gesichert und bei einem Patienten klinisch festgestellt werden. Außerdem kam es zu einer hohen Rate an Tumornekrosen (17 Patienten). Die Autoren schlussfolgern, dass eine bessere Gesamtkontrolle nur unter Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes möglich wäre, dies aber zu höherer Toxizität führen würde. Sie schätzen die Dosiseskulation als vielversprechend

ein, wenn man innovative Erkenntnisse hätte, mit denen man die Toxizität verringern könnte.

- Die Publikation Habrand et al. (1999) stellt die Ergebnisse einer prospektiven Toxizitäts- und Effektivitätsstudie zur kombinierten, dosisesskalierten Photonen-/ Protonentherapie dar. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Alter von über 16 Jahren mit inoperablen oder unvollständig resezierten intra- und extrakraniellen Tumoren des Nervensystems. Analysiert wurden 48 Patienten. Die Gründe für die Drop-outs wurden nicht angegeben. Bei neun Patienten handelte es sich um gliomatöse Hirntumore Grad II bis III. Die mittlere Tumordosis im Gesamtkollektiv betrug zwischen 63 und 67 Gy, die in Einzeldosen à 1.8 Gy erfolgte. Zwei Drittel der Bestrahlungsdosis wurden in Form von Photonen verabreicht, ein Drittel erfolgte in Form von Protonen.

Auch diese Studie untersucht die Wirkung einer Dosisesskalation. Bezüglich der neun Patienten mit gliomatösen Hirntumoren werden Ergebnisse über das Gesamtüberleben und über die lokale Tumorkontrolle berichtet. Das mediane Follow-Up im Gesamtkollektiv betrug 18 Monate. Die Behandlung führte bei den gliomatösen Tumoren Grad II bis III nicht zum erhofften Erfolg. Bei sieben der neun Patienten trat im Nachbeobachtungszeitraum von 58 Monaten ein Rezidiv auf. Das 3-Monats-Überleben betrug 56%. Im Gesamtkollektiv (48 Patienten) trat lediglich bei 5% eine schwere Radionekrose auf und bei vier Patienten wurde eine Hypophyseninsuffizienz festgestellt. Damit fällt die Gesamt-Komplikationsrate bezüglich schwerer Nebenwirkungen bei der Behandlung von neuronalen Tumoren niedrig aus.

- Zwei Publikationen aus Japan (Mizumoto et al. 2010 und 2011) berichten über die dieselbe Studie, wobei die Publikation aus 2011 mehr Patienten einschließt (24 vs. 21 Patienten) und einen abweichenden Fokus auf die Langzeitüberlebenden richtet. Prospektiv untersucht wurden erwachsene Patienten mit supratentoriellem Glioblastoma multiforme (Grad IV), die postoperativ dosisintensivierte, hyperfraktionierte (28 Fraktionen) simultane Radiochemotherapie aus Photonen (50.4 Gy), Protonen (46.2 Gy) und Chemotherapie (ACNU oder Temzolomid) erhielten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Überlebenden betrug 52 Monate.
- Auch in den japanischen Publikationen wurde der Fokus auf die Dosisesskalierung gelegt. Analysiert wurde das Auftreten von Rezidiven, Radionekrosen, Leukenzephalopathien und das Gesamtüberleben. Die Studie berichtet von Veränderungen in der MRT-Bildgebung und unterscheidet zwischen Veränderungen innerhalb und außerhalb des 96.6-Gy-Volumens. MRT-Veränderungen innerhalb des Strahlungsfelds waren zu 75% auf Radionekrosen zurückzuführen. Außerhalb des Bestrahlungsfelds handelte es sich zu 100% um Rezidive. Zum Analysezeitpunkt waren von den 24 Patienten 16 an einem Rezidiv und zwei an einer Leukenzephalopathie verstorben. Bei den Überlebenden sechs Patienten wurde eine Radionekrose im Bestrahlungsfeld diagnostiziert. Die mediane Nachbeobachtung der Überlebenden betrug 52 Monate. Die Daten zeigen, dass die Glioblastome eine sehr hohe Strahlendosis benötigen und eine Heilung erst bei Dosen erreicht werden kann, bei denen eine Radionekrose sehr wahrscheinlich ist. Eine Bestrahlung mit 96.6 Gy scheint Glioblastome zu eradizieren, sofern das Strahlenfeld den Bereich der Tumorfiltration umfasst.

Studien zur Bestrahlungsplanung

Ergänzend zu den vorhergehend genannten Studien konnten fünf Planvergleichsstudien für die Behandlung von gliomatösen Hirntumoren identifiziert werden, in denen die Bestrahlungspläne moderner Formen der Photonentherapie mit denen der Protonentherapie verglichen wurden. Tatsuzaki et al. (1992) liefern Hinweise darauf, dass das Bestrahlungsvolumen des Nicht-Zielgebiets bei Protonen geringer ausfällt als bei der Bestrahlung mit Photonen. Geismar et al. (2010) berichten von einer 20 – 45 %-igen Reduktion der Bestrahlung umgebenden gesunden Hirngewebes bei gleicher oder besserer Zielvolumenabdeckung im Vergleich mit verschiedenen Photonentechniken. Rickhey et al. (2010) berichten über die experimentelle Anwendung von Strahlentherapie-Planungsalgorithmen mit Hilfe von PET-Aufnahmen. Dabei zeigte sich ein Vorteil für die Protonentherapie im Vergleich mit der Planung für intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT). Rosenschöld et al. (2011) zeigen, dass die experimentelle Anwendung von Strahlentherapiealgorithmen einen Vorteil für die intensitätsmodulierte Protonentherapie in Bezug auf die angestrebte Maximierung der Bestrahlungsbelastung im Zielvolumen und die angestrebte Minimierung im umgebenden Gewebe liefert.

B-4.2 Auswertung der beim G-BA nach der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Stellungnahmen

Aus den eingegangenen Stellungnahmen (Abschnitt B-7.1.3) ergeben sich keine Hinweise zur Bewertung von Nutzen, Potenzial, medizinischer Notwendigkeit, sektorspezifischen Aspekten oder Wirtschaftlichkeit der Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren.

B-4.3 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Es sind Ergebnisse von prospektiven Studien der Phase 1 und 2 verfügbar, in denen über die Behandlungsergebnisse von dosiseskaliertem, kombinierter Photon-/Protonentherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren berichtet wird. Es handelt sich dabei um Studien entsprechend der Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung. Aus diesen Ergebnissen lassen sich keine Hinweise auf die Vorteile einer Strahlentherapie im Rahmen einer Dosisescalation unter Einschluss der Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren ableiten, da Rezidivfreiheit und Langzeitüberleben und eine akzeptable Toxizität auch unter Einschluss von Protonentherapie nicht erreichbar waren. Eine vergleichende Aussage in Bezug auf die Therapie mit Protonen und Photonen ist aufgrund der kombinierten Anwendung beider Modalitäten nicht möglich.

Die bisherigen Ergebnisse der vorliegenden Studien sind insofern konsistent mit der bekannten Datenlage, dass höhergradige gliomatöse Hirntumore eine sehr hohe Strahlendosis benötigen und eine Heilung erst bei Dosen erreicht werden kann, bei denen eine Radionekrose wahrscheinlich ist.

Zur Anwendung von Protonentherapie im Standarddosisbereich ≤ 60 Gy liegen keine Studienergebnisse vor.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass keine Studien höherer Evidenzstufen verfügbar sind, die einen Vergleich der Ergebnisse mit und ohne die Anwendung von Protonenbestrahlung ermöglichen. Die berichteten Ergebnisse sind im Hinblick auf eine Bewertung des Nutzens bzw. Schadens der Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren aufgrund der beschriebenen Limitation der vorliegenden Evidenz sowie des Fehlens vergleichender Studien nur eingeschränkt aussagekräftig.

Die in Kap. B-4.1 genannten Bestrahlungsplanungsstudien geben Hinweise auf Vorteile der Protonentherapie im Hinblick auf die Schonung des an das Zielvolumen angrenzenden Gewebes.

B-4.4 Laufende und geplante Studien

Eine Ende Januar 2013 durchgeführte und Ende September 2013 aktualisierte systematische Suche in Studienregistern hat Informationen zu vier Studien geliefert, die gegenwärtig laufen und Informationen zum Stellenwert der Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren liefern können:

- Eine Studie (NCT 00681473) aus dem Massachusetts General Hospital untersucht den Stellenwert der Protontherapie bei niedriggradigen Gliomen in einem einarmigen Design. Geplant ist die Rekrutierung von 20 Patienten; Studienstart ist mit Juli 2007 und Studienende mit Juli 2013 angegeben. Bestrahlt wird in 30 Einzeldosen, wobei die Gesamtdosis im Studienprotokoll nicht angegeben ist. Es soll 60 Monate nachbeobachtet werden und als primärer Endpunkt die späten Bestrahlungseffekte untersucht werden. Als sekundärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben angegeben.
- Eine weitere Studie (NCT 01358058), ebenfalls aus dem Massachusetts General Hospital, untersucht als Effektivitätsstudie die Protonentherapie bei niedriggradigen Gliomen in einem einarmigen Studiendesign. Rekrutiert werden sollen 40 Patienten. Gestartet wurde die Studie im Mai 2011 und soll im Mai 2018 enden. Bestrahlt wird in einer Gesamtdosis von 54 Gy à 1.8 Gy-Einzeldosen. Die Nachbeobachtungszeit beträgt bis zu 84 Monate.
- Bei einer dritten Studie (NCT 01024907) handelt es sich um eine Phase I/II-Machbarkeits-Studie bei niedriggradigen Gliomen aus dem Abramson Cancer Center der Universität Pennsylvania. Rekrutiert werden sollen 50 Patienten, Studienende ist mit Juli 2014 angegeben. Primär betrachtet werden sollen akute Toxizitäten. Die Angabe der Gesamtbestrahlungsdosis fehlt im Studienprotokoll; es soll aber sechs Wochen lang bestrahlt werden. Als sekundäre Endpunkte sind u. a. Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben angegeben.
- In einer vierten laufenden Studie (NCT01854554) werden 80 Patienten mit Grad IV-Gliomen randomisiert entweder mit intensitätsmodulierter Photonentherapie (IMRT) oder mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) behandelt. Als primäre Zielgröße wird die Kognition (bzw. der Zeitverlauf des Verlustes kognitiver Fähigkeiten, time to cognitive failure) angegeben, die Studie sollte im Mai 2013 beginnen und im Mai 2017 abgeschlossen werden. Es ist unklar, ob es sich um Patienten handelt, die zuvor operiert worden sind bzw. (noch) operabel waren.

Weitere im Rahmen der Recherchen vom Januar und September 2013 berichtete laufende Studien werden entweder an pädiatrischen Patientengruppen durchgeführt oder sie vergleichen die Protonentherapie mit der Schwerionentherapie.

Basierend auf Mitteilungen von Mitgliedern der die Protonentherapie beratenden Arbeitsgruppe konnten Hinweise auf geplante Studien in Deutschland zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen gewonnen werden. So sind am Westdeutschen Protonenzentrum in Essen zwei Studien geplant, deren vorläufige Studienprotokolle dem G-BA vorliegen.

Es handelt sich um einarmige Phase II-Studien, die den Stellenwert der Protonentherapie bei gliomatösen Hirntumoren untersucht, die operativ und strahlentherapeutisch vorbehandelt sind (WPE 09-11/3 V 1.0 und WPE 09-11/2 V1.0).

Eine Studie schließt fortgeschrittene Grad III-Gliome ein, die andere Studie schließt ausschließlich Glioblastome ein. Es ist die Rekrutierung von jeweils 65 Patienten geplant. Nach Start der Studie soll die Rekrutierung jeweils 24 Monate dauern und 36 bzw. 60 Monate nachbeobachtet werden. Bestrahlt werden soll in beiden Studien je nach geplantem Zielvolumen 12 x 3.0 – 3.7 Gy. Als primäre Endpunkte sind angegeben das Progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten. Sekundär betrachtet werden sollen Toxizitäten, Lebensqualität, neurokognitive Funktionen, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben.

Eine dritte geplante Studie am Westdeutschen Zentrum in Essen, deren vorläufiges Studienprotokoll dem G-BA ebenfalls vorliegt (WPE 09-11/1 V1.1), soll den Stellenwert der Protonentherapie in der 1.- bzw. 2.-Linie nach Pharmakotherapie bei Grad II/III Gliomen untersuchen. Als primärer Endpunkt dieser Phase II-Studie ist die Lebensqualität angegeben. Es ist die Rekrutierung von 130 Patienten geplant. Bestrahlt werden soll je nach Grad des Tumors mit einer Gesamtdosis von 50.4 Gy (Grad II) bzw. 57 Gy (Grad III); fraktioniert in 28 bzw. 30 Einzeldosen. Es soll bis zu drei Jahre nachbeobachtet werden.

B-5 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-5.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Fortgeschrittene gliomatöse Hirntumore bei Erwachsenen sind relativ seltene, jedoch sehr schwere Erkrankungen, die häufig mit gravierender Morbidität, erheblichen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und mit einer sehr stark verkürzten Lebenserwartung verbunden sind (s. a. Abschnitte B-2.3 und B-2.4). Die medizinische Relevanz und Behandlungsnotwendigkeit ist ohne Zweifel gegeben.

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

Der Krankheitsverlauf fortgeschrittener gliomatöser Hirntumore bei Erwachsenen ist, insbesondere bei hochgradigen (Grad III, IV) Gliomen, durch eine sehr schlechte Prognose von wenigen Monaten bis Jahren gekennzeichnet. Bei niedriggradigen Gliomen werden erheblich bessere Überlebenszeiten beobachtet. Zwar gibt es für hochmaligne Gliome Therapien, die eine Verlängerung des Überlebens (z. B. durch eine kombinierte Radiochemotherapie, vgl. Abschnitt B-2.4) ermöglichen. In vielen Fällen und insbesondere bei sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsverläufen ist jedoch die Symptomlinderung und palliative Behandlung wesentliches Therapieziel.

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

Zur Therapie fortgeschrittener gliomatöser Hirntumore bei Erwachsenen stehen operative sowie strahlen- und chemotherapeutische Verfahren zur Verfügung (s. Abschnitt B-2.4). Auswahl, Kombination und Abfolge sind abhängig von Erkrankungs- und Patientinnen- bzw. Patientencharakteristika. Eine Notwendigkeit der Protonentherapie, ohne dass deren Nutzen bislang nachgewiesen wurde, kann aufgrund der Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen derzeit nicht abgeleitet werden. Es bleibt allerdings zu prüfen, ob durch den Einsatz der Protonentherapie die Akut- und Spätmorbidität signifikant reduziert werden kann.

B-5.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

Es ist davon auszugehen, dass sich relevante Aspekte der Lebensqualität zwischen einzelnen Patienten und Patientengruppen erheblich unterscheiden können. Die Lebensqualität stellt zweifellos eine wichtige Größe für die Betroffenen (sowie ggf. auch für deren Angehörige) dar und ihr wird im Feld der Neuroonkologie auch eine erhebliche Bedeutung beigemessen.[†] Einerseits kann für spezifische Patientengruppen die Lebensqualität bei einer begrenzten weiteren Lebenserwartung auch im Hinblick auf relevante Endpunkte bzw. Zielgrößen in klinischen Studien in den Mittelpunkt rücken. Infolge erreichbarer Verbesserungen des Überlebens, so wird andererseits ebenfalls argumentiert, sei deren Berücksichtigung bei der Therapie von großer (bzw. zunehmender) Bedeutung.

[†] Yung et al. 2009. Neuro-Oncology 11, 241, 2009 (Posted to Neuro-Oncology [serial online], April 29, 2009. URL <http://neuro-oncology.dukejournals.org>; DOI: 10.1215/15228517-2009-031)

B-6 Erwartung relevanter Erkenntnisse zur Nutzenbewertung und Bewertung des Potenzials der Methode

Für Methoden, deren Nutzen nicht hinreichend belegt ist, ist nach §14 Absatz 1, 2. Kapitel Verfo zu prüfen, ob die Erwartung besteht, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können. Darüber hinaus und insbesondere wenn eine solche Erwartung nicht besteht, ist zu prüfen, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative entsprechend 2. Kapitel § 14 Abs. 3 Verfo bzw. das Potenzial zur Erprobung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Verfo i. V. m. §137c SGB V aufweist.

Gestützt auf Erwartungen aus Planungsstudien zur Strahlentherapie, dass eine Protonentherapie trotz beobachteter Probleme mit Dosisescalationsstrategien günstigere Ergebnisse als andere Bestrahlungsverfahren erreichen könnte, wird gegenwärtig erkundet, ob die Protonentherapie zur Behandlung gliomatöser Hirntumore bei Erwachsenen geeignet sein könnte. Neben einigen laufenden Studien zu niedriggradigen Gliomen liegen dem Gemeinsamen Bundesausschuss hierzu eine Reihe von Studienprotokollentwürfen des Westdeutschen Protonentherapiezentrum in Essen vor, die auch erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren betreffen (WPE 09-11/3 V 1.0, WPE 09-11/2 V1.0, WPE 09-11/1 V1.1). Dabei handelt es sich um geplante, nicht-kontrollierte prospektive, einarmige Studien, die der Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung zuzuordnen sind. Eine bereits laufende, randomisierte Studie untersucht die Protonentherapie gegen eine Vergleichstherapie (Schwerionenbestrahlung), die nicht dem Therapiestandard entspricht (CLEOPATRA NCT01165671).

Darüber hinaus werden in einer laufenden Studie (NCT01854554) des M. D. Anderson Cancer Center in den USA 80 Patienten mit Grad IV-Gliomen randomisiert (Studie der Evidenzstufe Ib nach §11 Absatz 3, 2. Kapitel Verfo) entweder mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMRT) oder mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) behandelt. Als primäre Zielgröße wird die Kognition (bzw. der Zeitverlauf des Verlustes kognitiver Fähigkeiten, time to cognitive failure) angegeben. Die Studie soll im Mai 2017 abgeschlossen werden. Aus der Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit sowie der sektorspezifischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit ergeben sich keine relevanten, zusätzlichen Erkenntnisse.

Basierend auf dieser Grundlage ist in der Gesamtbewertung davon auszugehen, dass die Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative entsprechend § 137c Absatz 1 SGB V birgt. Bisherige Studien zeigen teilweise ungünstige Ergebnisse von Dosisescalationen. Demzufolge werden auf Fallserienniveau (Evidenzstufe IV) maximale Gesamtdosen von 60 Gy diskutiert, so dass die weiteren Ergebnisse der laufenden Studien – auch hinsichtlich niedrigerer Dosen oder höherem Evidenzniveau – abzuwarten sind. Diese laufenden Studien – insbesondere auch das RCT (NCT01854554) - sind in der Gesamtabwägung geeignet, eine Aussetzung des Beratungsverfahrens gemäß 2. Kapitel §14 Absatz 1 Verfo zu begründen. Eine darüber hinaus gehende Erprobung gem. § 137e SGB V ist daher nicht erforderlich.

B-7 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Ein hinreichender Nachweis des Nutzens bzw. ein hinreichender Nachweis des Überwiegens des Nutzens über den Schaden der Protonentherapie im Vergleich zu anderen Verfahren bei fortgeschrittenen, gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen liegt nicht vor. Bisherige Studien (Evidenzstufe IV nach 2. Kapitel § 13 Abs. 3. VerfO) zeigen teilweise ungünstige Ergebnisse von Dosisescalationen, da die erhöhte Strahlendosis entweder keine deutlich besseren Ergebnisse in Bezug auf die Tumorbekämpfung zeigt und/oder mit einem nicht akzeptablen Ausmaß unerwünschter Wirkungen verbunden ist. Demzufolge werden auf Fallserienniveau (Evidenzstufe IV) maximale Gesamtdosen von 60 Gy diskutiert, so dass die weiteren Ergebnisse laufender Studien – auch hinsichtlich niedrigerer Dosen oder höherem Evidenzniveau – abzuwarten sind.

In gegenwärtig durchgeführten, aber noch nicht abgeschlossenen (laufenden) Studien wird daher auf eine Therapieintensivierung durch Dosisescalation verzichtet. Hier wird vermutet, dass die Protonentherapie aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften insbesondere eine Schonung von Gewebe außerhalb des Zielvolumens ermöglichen könnte (Evidenzstufe IV). Ein Ziel von Studien mit Protonen kann sein, zu untersuchen, ob Spättoxizitäten bei Patienten mit guter Prognose durch diese Strahlenart im Vergleich zu Photonen vermindert werden. Eine bereits laufende, randomisierte Studie untersucht die Protonentherapie gegen eine Vergleichstherapie (Schwerionenbestrahlung), die nicht dem Therapiestandard entspricht (CLEOPATRA NCT01165671).

Darüber hinaus werden in einer laufenden Studie (NCT01854554) des M. D. Anderson Cancer Center in den USA 80 Patienten mit Grad IV-Gliomen randomisiert (Studie der Evidenzstufe I nach §11 Absatz 3, 2. Kapitel VerfO) entweder mit intensitätsmodulierter Photonentherapie (IMRT) oder mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) behandelt. Als primäre Zielgröße wird die Kognition (bzw. der Zeitverlauf des Verlustes kognitiver Fähigkeiten, time to cognitive failure) angegeben. Die Studie soll im Mai 2017 abgeschlossen werden. Diese laufenden Studien – insbesondere auch die randomisierte kontrollierte Studie NCT01854554 – sind in der Gesamtabwägung geeignet, eine Aussetzung des Beratungsverfahrens gemäß 2. Kapitel §14 Absatz 1 VerfO zu begründen. Eine darüber hinaus gehende Erprobung gem. § 137e SGB V ist daher nicht erforderlich. Die Aussetzung ist zunächst bis zum voraussichtlichen Vorliegen der RCT-Ergebnisse, d.h. bis zum 31.12.2018 befristet.

Aus der Bewertung der medizinischen Notwendigkeit, insbesondere hinsichtlich des zweifellos gegebenen Behandlungsbedarfs im Hinblick auf den Spontanverlauf der Erkrankung, der Behandelbarkeit, der Existenz bestimmter Patientengruppen und relevanter Aspekte der Lebensqualität ergeben sich, insbesondere auch bezogen auf die Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen in Gestalt moderner Formen der Photonentherapie, keine zusätzlichen Aspekte.

B-8 Anhang

B-8.1 Ankündigung der Bewertung

B-8.1.1 Ankündigung der Bewertung im Bundesanzeiger

Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz

www.bundesanzeiger.de

Bundesanzeiger

SN 0344-7634 G 7777
hrsgang 54 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-8.1.2 Fragenkatalog zur Abgabe einer 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-8.1.3 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen nach der Ankündigung der Bewertung

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-8.2 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: keine Restriktion

Recherchedatum: 01.03.2012

Suchschritt	Suchfrage	Anzahl gefundener Dokumente
#1	MeSH descriptor Radiotherapy, Computer-Assisted explode all trees	335
#2	MeSH descriptor Hemibody Irradiation explode all trees	7
#3	MeSH descriptor Lymphatic Irradiation explode all trees	37
#4	MeSH descriptor Radioimmunotherapy explode all trees	45
#5	MeSH descriptor Radiotherapy Dosage explode all trees	1852
#6	MeSH descriptor Radiotherapy, Adjuvant explode all trees	777
#7	MeSH descriptor Whole-Body Irradiation explode all trees	165
#8	MeSH descriptor Cranial Irradiation explode all trees	193
#9	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees	4419
#10	particle AND (beam or therap*)	1228
#11	(proton OR "heavy ion") AND (therap* OR treat* OR radi-	1817

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Suchschritt	Suchfrage	Anzahl gefundener Dokumente
	at* OR beam)	
#12	(#11 AND NOT "proton pump")	385
#14	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #12)	5903
#11	MeSH descriptor Glioma explode all trees	548
#15	(gliom*):ti or (glia cell tumor*):ti or (astrocytom*):ti or (glioblastom*):ti or (oligodendrogliom*):ti	618
#16	(ogliodendroblastom*):ti or (ependymom*):ti or (gangliogliom*):ti or (gliosarcom*):ti or (medulloblastom*):ti	66
#17	(ependymoblastom*):ti or (ependymoma):ti or (subependymom*):ti or (oglioastrocytom*):ti or "mixed glioma":ti	5
#18	"brain tumor":ti or "brain tumour":ti	79
#19	(gliom*):ab or (glia cell tumor*):ab or (astrocytom*):ab or (glioblastom*):ab or (oligodendrogliom*):ab	487
#20	(oligodendroblastom*):ab or (ependymom*):ab or (gangliogliom*):ab OR (gliosarcom*):ab or (medulloblastom*):ab	69
#21	(ependymoblastom*):ab or (ependymoma):ab or (subependymom*):ab or (oglioastrocytom*):ab or "mixed glioma":ab	17
#22	"brain tumor":ab or "brain tumour":ab	154
#23	(#11 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22)	954
#24	(#14 AND #23)	187

Datenbanken: Embase, Medline, Biosis (DIMDI)

Recherchezeitraum: keine Restriktion

Recherchedatum: 06.03.2012

Suchschritt	Suchfrage	Anzahl gefundener Dokumente
1	ME60 EM74 BA70 EA08	62270534
2	(((((CT="RADIOTHERAPY" OR (CT D ("LYMPHATIC IRRADIATIONS"; "LYMPHATIC IRRADIATION") OR UT=("LYMPHATIC IRRADIATIONS"; "LYMPHATIC IRRADIATION") OR IT=("LYMPHATIC IRRADIATIONS"; "LYMPHATIC IRRADIATION") OR SH=("LYMPHATIC IRRADIATIONS"; "LYMPHATIC IRRADIATION")))) OR (CT D "RADIOIMMUNOTHERAPY" OR UT="RADIOIMMUNOTHERAPY" OR IT="RADIOIMMUNOTHERAPY" OR SH="RADIOIMMUNOTHERAPY")) OR (CT D ("HEMIBODY IRRADIATIONS"; "HEMIBODY IRRADIATION") OR UT=("HEMIBODY IRRADIATIONS"; "HEMIBODY IRRADIATION") OR IT=("HEMIBODY IRRADIATIONS"; "HEMIBODY IRRADIATION") OR SH=("HEMIBODY IRRADIATIONS"; "HEMIBODY IRRADIATION")))) OR (CT D "CRANIAL IRRADIATION" OR UT="CRANIAL IRRADIATION" OR IT="CRANIAL IRRADIATION" OR SH="CRANIAL IRRADIATION")) OR (CT D "WHOLE-BODY IRRADIATION"	367430

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Suchschritt	Suchfrage	Anzahl gefundener Dokumente
	OR UT="WHOLE-BODY IRRADIATION" OR IT="WHOLE-BODY IRRADIATION" OR SH="WHOLE-BODY IRRADIATION")) OR (CT D "WHOLE BODY RADIATION" OR UT="WHOLE BODY RADIATION" OR IT="WHOLE BODY RADIATION" OR SH="WHOLE BODY RADIATION")	
3	(CT=("RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER ASSISTED"; "RADIOTHERAPY, ADJUVANT") OR (CT D "RADIOTHERAPY DOSAGE" OR UT="RADIOTHERAPY DOSAGE" OR IT="RADIOTHERAPY DOSAGE" OR SH="RADIOTHERAPY DOSAGE")) OR (CT D "COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY" OR UT="COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY" OR IT="COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY" OR SH="COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY")	165761
4	2 OR 3	441613
5	s=4 AND proton*	7106
6	particle AND (beam OR therap*)	44135
7	(proton OR (heavy ion)) AND (therap* OR treat* OR radiat* OR beam)	94780
8	s=7 NOT (proton pump)	61231
9	5 OR 6 OR 8	104716
10	(CT D "glioma" OR UT="glioma" OR IT="glioma" OR SH="glioma") OR (CT D "astrocytoma" OR UT="astrocytoma" OR IT="astrocytoma" OR SH="astrocytoma")	134057
11	gliom*/(ti;ab) OR (glia cell tumor*/(ti;ab)) OR astrocytom*/(ti;ab) OR glioblastom*/(ti;ab) OR oligodendrogliom*/(ti;ab) OR oligodendroblastom*/(ti;ab) OR ependymom*/(ti;ab) OR gangliogliom*/(ti;ab) OR gliosarc-com*/(ti;ab) OR medulloblastom*/(ti;ab)	157204
12	ependymblastom*/(ti;ab) OR ependymoma/(ti;ab) OR subependymom*/(ti;ab)	7512
13	(brain tumor)/(ti;ab) OR (brain tumour)/(ti;ab)	30086
14	(mixed glioma)/(ti;ab) OR (oglioastrocytom*/(ti;ab)	386
15	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	204502
16	9 AND 15	1908
17	16 AND pps=Tiere	429
18	16 AND pps=Mensch	1629
19	17 NOT 18	236
20	16 NOT 19	1672
21	s=20 NOT SU=MEDLINE	1585
22	21 AND PY=1960 to 1990	117
23	21 AND PY=1991 to 1998	287
24	21 AND PY=1999 to 2006	531
25	21 AND PY=2007 to 2012	650
26	check duplicates: unique in s=22	88
27	check duplicates: unique in s=23	179
28	check duplicates: unique in s=24	362

Suchschritt	Suchfrage	Anzahl gefundener Dokumente
29	check duplicates: unique in s=25	487
30	26 OR 27 OR 28 OR 29	1116

Indikationsspezifische Recherche (Meeting-Abstracts)

Datenbank : Web of Science (Web of Knowledge, Thomas Reuters)

Recherchezeitraum:01. 2007 – 12.2011

Recherchedatum: 20.03.2012

Recherchierte Zeitschriften:

- European Journal of Cancer (EJC)
- International Journal of Radiation Oncology Biology
- Physics (IJROBP)
- Journal of Clinical Oncology (JCO)
- Radiotherapy and Oncology (RO)

Suchschritt	Suchfrage	Anzahl gefundener Dokumente
#1	IS=0360-3016 OR IS=0167-8140 OR IS=0936-6555 OR IS=1859-6349 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years Lemmatization=On	45 430
#2	IS=0360-3016 OR IS=0167-8140 OR IS=0936-6555 OR IS=1859-6349 Refined by: Publication Years=(2007 OR 2011 OR 2010 OR 2009 OR 2008) AND Document Type=(MEETING ABSTRACT OR PROCEEDINGS PAPER)	10 712
#3	IS=0360-3016 OR IS=0167-8140 OR IS=0936-6555 OR IS=1859-6349 Refined by: Publication Years=(2007 OR 2011 OR 2010 OR 2009 OR 2008) AND Document Type=(MEETING ABSTRACT OR PROCEEDINGS PAPER) AND Topic=(gliom*)	126
#4	IS=0360-3016 OR IS=0167-8140 OR IS=0936-6555 OR IS=1859-6349 Refined by: Publication Years=(2007 OR 2011 OR 2010 OR 2009 OR 2008) AND Document Type=(MEETING ABSTRACT OR PROCEEDINGS PAPER) AND Topic=(astrocytom* OR glioblastom* OR oligodendrogliom* OR "brain tumor")	202
#5	#3 OR #4	305
#6	IS=0360-3016 OR IS=0167-8140 OR IS=0936-6555 OR IS=1859-6349 Refined by: Publication Years=(2007 OR 2011 OR 2010 OR 2009 OR 2008) AND Document Type=(MEETING ABSTRACT OR PROCEEDINGS PAPER) AND Topic=(proton* OR irradiation* OR "heavy ion" OR "particle beam" OR "particle therapy" OR radiotherap*)	3 790
#7	#5 AND #6	115

B-8.3 Literaturliste

B-8.3.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussière M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999; 91 (2): 251-60.

Kommentar: Glioma eingeschlossen

Fitzek MM, Thornton AF, Harsh G, Rabinov JD, Munzenrider JE, Lev M, Ancukiewicz M, Bussiere M, Hedley-Whyte ET, Hochberg FH, Pardo FS. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Daumas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (1): 131-7.

Kommentar: Glioma eingeschlossen

Habrand JL, Haie-Meder C, Rey A, Mammar H, Pontvert D, Gaboriaud G, Couanet D, Lenir C, Valinta D, Ferrand R, Boisserie G, Beaudré A, Kerody K, Mazal A, Dupouy N, Bonomi M, Mazon JJ. Radiothérapie des tumeurs intracrâniennes localement agressives par une combinaison de photons et de protons. Résultats préliminaires du protocole CPO 94-C1.[^] [Radiotherapy using a combination of photons and protons for locally aggressive intracranial tumors. Preliminary results of protocol CPO 94-C1]. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 1999; 3 (6): 480-8.

Kommentar: Glioma eingeschlossen

Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, Nakai K, Zaboronok A, Takano S, Matsumura A. Prognostic factors in glioblastoma multiforme patients receiving high-dose particle radiotherapy or conventional radiotherapy. *The British journal of radiology* 2011; 84: S54-S60.

Kommentar: Glioma eingeschlossen

Matsumura A, Yamamoto T, Tsurubuchi T, Matsuda M, Shirakawa M, Nakai K, Endo K, Tokue K, Tsuboi K. Current practices and future directions of therapeutic strategy in glioblastoma: survival benefit and indication of BNCT. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine* 2009; 67 (7-8 Suppl): S12-S14.

Kommentar: Glioma eingeschlossen

Mizumoto M, Tsuboi K, Okumura T, Hashimoto T, Oshiro Y, Fukumitsu N, Hayashi Y, Ohkawa A, Sakae T, Sakurai H. Hyperfractionated Concomitant Boost Proton Radiotherapy for Supratentorial Glioblastoma Multiforme: Analysis of Long Survival Patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2, Suppl. S): S278.

Kommentar: Glioma eingeschlossen

Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, Hayashi Y, Hashii H, Kanemoto A, Nakayama H, Sugahara S, Sakurai H, Matsumura A, Tokuyue K. Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77 (1): 98-105.

Kommentar: Glioma eingeschlossen

Tsuji H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Hayakawa 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.

Kommentar: Glioma eingeschlossen

B-8.3.2 Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

Abacioglu M, Akgun Z, Kefeli AU, Atasoy BM, Caglar HB. Effect of Time Interval between Surgical Resection and Radiotherapy on Survival of Patients with Glioblastoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2009; 75 (3): S229.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

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

Abratt RP. Rationing and decision making. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23 (10): 2437-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Letter to the Editor

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

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

Anonymous. Preface. Appl Radiat Isot 2011; 69 (12): 1631.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Vorwort eines Editors

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Präsentation zur Funktionsweise der Strahlentherapie

Archambeau JO, Bennett GW, Levine GS, Cowen R, Akanuma A. Proton radiation therapy. Radiology 1974; 110 (2): 445-57.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Physikalische Grundlagen der Protonentherapie

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 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 Prof. Wenz

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Retrospektive Fallsammlung von 1678 Patienten, die bis 1987 behandelt worden sind; davon 9 mit Gliom.

Sieben dieser Patienten sind im Zeitraum 2 bis 62 Monate nach Therapie verstorben. Ein Patient, der nach Protonentherapie eine Resektion des residualen Tumors erhielt, ist 103 Monate nach Protonentherapie noch am Leben. Der andere Pat. ist 16 Monate nach Protonentherapie noch am Leben

Austin-Seymour M, Munzenrider JE, Goitein M, Gentry R, Gragoudas E, Koehler AM, McNulty P, Osborne E, Ryugo DK, Seddon J. Progress in low-LET heavy particle therapy: intracranial and paracranial tumors and uveal melanomas. *Radiat Res Suppl* 1985; 8: S219-S226.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Retrospektive Fallsammlung von 965 Patienten, die bis 1984 behandelt worden sind; davon 7 mit Gliom.

Sechs dieser Patienten sind im Zeitraum 2 bis 62 Monate nach Therapie verstorben. Ein Patient, der sieben Monate nach Protonentherapie eine Resektion des residualen Tumors erhielt, ist 68 Monate nach Protonentherapie noch am Leben.

Offensichtlich Schnittmenge der Publikation von Austin-Seymour et al. 1990

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 Privatkrankeanstalten e.V.

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

Azizi SA, Miyamoto C. Principles of treatment of malignant gliomas in adults: An overview. *J Neurovirol* 1998; 4 (2): 204-16.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review ohne Darstellung von Ergebnissen für Protonentherapie

Ballangrud AM, Lyinberis S, Thakur SB, Karimi S, Huang W, Abrey LE, Gutin PH, Chang J. Feasibility of incorporating magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) in radiotherapy treatment planning of recurrent gliomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3): S67.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Barani IJ, Lin P-S, Benedict SH. In Reply to Dr. Nieder. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (2): 641.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Letter to the Editor

Barbet J, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF. What can be expected from nuclear medicine tomorrow? *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* 2008; 23 (4): 483-504.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review ohne Darstellung von Ergebnissen für Protonentherapie

Barker CA, Chang M, Beal K, Chan TA. Lack of Survival Benefit in Patients with Anaplastic Astrocytoma Treated with Temozolomide during Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S269.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 1 (nicht Protonentherapie)

Barker CA, Camphausen KA, Tofilon PJ, Chan TA. Outcome of patients undergoing radiotherapy for high grade glioma while taking the histone deacetylase inhibitor, valproic acid. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1): S214.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Baumert BG, de Xivry JO, Roelofs E, Veninga T, Goebel R, Di Salle F, Lambin P, Piccoli T. Imaging the Short-term Memory by fMRI and Fiber Tracking for the Study of Effects of Irradiation in Brain Tumor Patients: A Feasibility Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 75 (3): S240.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

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: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome bei Kindern

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 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: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

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: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondroarkome

Blomquist E, Carlsson J. Strategy for planned radiotherapy of malignant gliomas: postoperative treatment with combinations of high dose proton irradiation and tumor seeking radionuclides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (2): 259-63.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review ohne Darstellung von Ergebnissen für Protonentherapie

Blomquist E, Bjelkengren G, Glimelius B. The potential of proton beam radiation therapy in intracranial and ocular tumours. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2005; 44 (8): 862-70.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review ohne Darstellung von Ergebnissen für Protonentherapie

Brada M. Current approaches to radiation therapy for malignant gliomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1999; 33: 139-49.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review ohne Darstellung von Ergebnissen für Protonentherapie

Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer Journal* 2009; 15 (4): 319-24.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Systematischer Review ohne Darstellung von eigenen Ergebnissen für Protonentherapie

Brada M. Radiotherapy in malignant glioma. *Ann Oncol* 2006; 17 (SUPPL. 10): x183-x185.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kongreßartikel zur Dosisfindung in der Radiotherapie; Protonen nur kurz erwähnt

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

Chen CC, Loeffler JS, Chapman PH. Proton beam radiosurgery and radiotherapy. *Techniques in Neurosurgery* 2003; 9 (3): 218-25.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review mit Darstellung der physikalischen Grundlagen und ohne Präsentation eigener klinischer Daten

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: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Clasie B, Wroe A, Kooy H, Depauw N, Flanz J, Paganetti H, Rosenfeld A. Assessment of out-of-field absorbed dose and equivalent dose in proton fields. Med Phys 2010; 37 (1): 311-21.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Dosisfindungsstudie, nicht Gliome

Cochran DM, Yock TI, Adams JA, Tarbell NJ. Radiation dose to the lens during craniospinal irradiation-an improvement in proton radiotherapy technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70 (5): 1336-42.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Dosisfindungsstudie mit Ziel der Linsenschonung, keine Gliome

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: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Combs SE, Ellerbrock M, Haberer T, Habermehl D, Hoess A, Jäkel O, Jensen A, Klemm S, Münter M, Naumann J, Nikoghosyan A, Oertel S, Parodi K, Rieken S, Debus J. Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): Initial clinical experience in the first 80 patients. Acta oncologica (Stockholm, Sweden) 2010; 49 (7): 1132-40.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Praktikabilitätsstudie; 80 Patienten, die Partikeltherapie am Heidelberg-Ionen-Center erhalten haben; davon 10 gliomatöse Hirntumoren, von denen wiederum nur 4 mit Protonen bestrahlt wurden (low-grade gliomas). Ohne patientenrelevante Endpunkte

Combs SE. Irradiation and re-irradiation for CNS-tumors. Strahlenther Onkol 2011; 187 (9): 594.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kongreßbeitrag mit Adressierung der Cleopatrastudie ohne Darstellung von Ergebnissen

Combs SE, Jäkel O, Haberer T, Debus J. Particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT) - Integrated research-driven university-hospital-based radiation oncology service in Heidelberg, Germany. Radiother Oncol 2010; 95 (1): 41-4.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review mit Vorstellung des Heidelberger-Ionen-Centers

Combs SE. Radiation therapy. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progrès dans les recherches sur le cancer 2009; 171: 125-40.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Übersichtsartikel; ohne Daten zur Protonentherapie

Combs SE, Debus J, Schulz-Ertner D. Radiotherapeutic alternatives for previously irradiated recurrent gliomas. BMC cancer 2007; 7: 167.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review ohne Darstellung von Ergebnissen für Protonentherapie

Combs SE, Kieser M, Rieken S, Habermehl D, Jäkel O, Haberer T, Nikoghosyan A, Haselmann R, Unterberg A, Wick W, Debus J. Randomized phase II study evaluating a carbon ion boost applied after combined radiochemotherapy with temozolomide versus a proton boost after radiochemotherapy with temozolomide in patients with primary glioblastoma: The CLEOPATRA Trial. BMC cancer 2010; 10 (478).

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Veröffentlichung des Studienprotokolls (CLEOPATRA-STUDIE)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumore

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

De Salles AA, Gorgulho AA, Selch M, De Marco J, Agazaryan N. Radiosurgery from the brain to the spine: 20 years experience. *Acta neurochirurgica Supplement* 2008; 101: 163-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Retrospektive Fallsammlung; keine getrennte Darstellung der Protonenbestrahlung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, Wannemacher M. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (3): 591-6.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

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

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Review mit Vorstellung des Bostoner Protonentherapie-Center

DeLaney TF. Proton therapy in the clinic. *Front Radiat Ther Oncol* 2011; 43: 465-85.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Guidelines for Clinical Practice der Protonentherapie mit Vorstellung der eigenen laufenden Studien

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Dennis ER, Bussiere M, Niemierko A, Lu M, Loeffler JS, Shih HA. A Comparison of Critical Structure Dose and Toxicity Risks in Patients with Low Grade Gliomas Treated with IMRT versus Proton Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 75 (3, Suppl).

S): S232-S233.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, choroïdale Melanome

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Allgemeines zur Strahlentherapie. Berlin: DEGRO, 1999.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Das Melanom - Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Heidelberg: DKFZ, 1999.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Dropcho EJ. Neurotoxicity of Radiation Therapy. *Neurol Clin* 2010; 28 (1): 217-34.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review zu Neurotoxizität von Strahlentherapie; ohne Darstellung von Ergebnissen für Protonentherapie

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: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Duplan D, Carrier JF, Fortin B, Bahary JP, Lambert C, Belanger K, Liu A, Desroches V, Fortin MA. Pseudo-progression following concurrent temozolomide and radiotherapy in patients with glioblastoma: A retrospective study. *Radiother Oncol* 2007; 84: S18.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Durante M, Loeffler JS. Charged particles in radiation oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2010; 7 (1): 37-43.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review ohne Darstellung von Ergebnissen für Protonentherapie

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

Dvorak T, Wazer DE. Evaluation of potential proton therapy utilization in a market-based environment. *Journal of the American College of Radiology : JACR* 2010; 7 (7): 522-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Ökonomische cost-effectiveness Evaluation aus dem amerikanischen Versorgungskontext ohne Darstellung von klinischen Ergebnissen für Protonentherapie

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

Enferadi M, Sadeghi M, Shirazi A. Radiation therapy in the early 21st century: Technological advances. *Current Cancer Therapy Reviews* 2011; 7 (4): 303-18.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Übersichtsartikel zu Strahlentherapie; ohne Daten zur Protonentherapie

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Flynn K. Proton beam therapy for cancer. Stand: April 2010. Boston: VA Technology Assessment Program (VATAP) 2010.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: HTA über die Anwendung der Partikel- / Protonentherapie bei vorwiegend anderen Indikationen

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant;

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Optikusgliome

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

Geismar D, Lemke M, Vermeren X, Kaiser A, Poettgen C, Farr J, Stuschke M. Intensity-modulated proton therapy for patients with localized anaplastic supratentorial gliomas - a plan comparison study. Strahlenther Onkol 2010; 186 (Suppl. 1): 54.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Planvergleichsstudie der Dosis-Volumen-Histogramme für Zielvolumina und Risikoorgane zwischen intensitätsmod. Protonentherapie (IMPT) und verschiedener Photonentechniken [3D-konformale konv. Radiotherapie (3D-RT). Intensitätsmod. Strahlentherapie (IMRT) und rotationsoptimierter IMRT] bei 6 Pat. mit supratentoriell gelegenen anaplastischem Gliom.

Fazit: 20-45% Reduktion der Bestrahlung umgebenden gesunden Hirngewebes bei gleicher oder besserer Zielvolumenabdeckung

Graffman S, Haymaker W, Hugosson R, Jung B. High-energy protons in the postoperative treatment of malignant glioma. Acta Radiol Ther Phys Biol 1975; 14 (5): 443-61.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Historische Fallserie aus den 70er Jahren, Patienten mit Astrozytom Grad III und IV erhielten postoperative Protonentherapie mit einer Dosis von 3900-5100 rad bzw 1650-2100 reu appliziert in 8-11 Fraktionen innerhalb eines Zeitraums von 25-60 Tagen. Detaillierte Fallberichte der einzelnen Casus. Einschätzung der Autoren: „Die therapeutischen Ergebnisse waren denjenigen, die mit anderen modernen Therapien erhalten werden, vergleichbar. Es wird vermutet, dass eine höhere Strahlendosis, die durch ein homogenes, gutdefiniertes Protonenfeld gegeben wird, möglicherweise zu einem besseren therapeutischen Ergebnis ohne Risiko einer Schädigung normalen Gehirngewebes führen mag.“

Graffman S, Brahme A, Larsson B. Proton radiotherapy with the Uppsala cyclotron. Experience and plans. Strahlentherapie 1985; 161 (12): 764-70.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review, vorwiegend technischer Abriss über das Uppsala Zyklotron; keine Präsentation entitätengetrennter eigener klinischer Daten

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, choroidale Melanome

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

Gridley DS, Li J, Kajioka EH, Andres ML, Moyers MF, Slater JM. Combination of pGL1-TNF- alpha gene and radiation (proton and gamma -ray) therapy against brain tumor. *Anticancer Res* 2000; 20 (6 B): 4195-204.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Grundlagenforschung, Tierversuch

Gridley DS, Grover RS, Lored LN, Wroe AJ, Slater JD. Proton-beam therapy for tumors of the CNS. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2010; 10 (2): 319-30.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review ohne Präsentation eigener Daten und ohne differenzierte Daten zu Gliomen

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Hadziahmetovic M, Shirai K, Chakravarti A. Recent advancements in multimodality treatment of gliomas. *Future oncology (London, England)* 2011; 7 (10): 1169-83.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narrativer Review ohne Präsentation eigener klinischer Daten

Halperin EC. Particle therapy and treatment of cancer. *Lancet Oncology* 2006; 7 (8): 676-85.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Historischer Review

Hargreaves SJ, Williams M, Liu Z, Michalarea V, Woolf D, Wilson E. Survival in Patients Receiving Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide (RCAT) for Glioblastoma (GBM). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 78 (3): S281-S282.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Harris TJ, Kleinberg LR, Lim M, Holdhoff M, Terezakis SA, Redmond KJ. Repeat Irradiation for Recurrent Gliomas: The Johns Hopkins Experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S183.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Harwood AR, Krajbich JI, Fornasier VL. Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. 3494. *Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan* 1980; 45 (11): 2769-77.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chondrosarkome

Health Council of the Netherlands, Gezondheidsraad. Proton radiotherapy. The Hague: Health Council of the Netherlands Gezondheidsraad (GR), 2009.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Bericht für das Niederländische Gesundheitsministerium über den technischen state-of-the-art der Protonentherapie, mögliche klinische Vorteile, Studienlandschaft, praktizierende Einrichtungen europa- und weltweit und ökonomische Aspekte der Protonentherapie. Keine Präsentation klinischer Daten

Huang P, Chen Y, Wong T, Chang K, Hsu T, Chang F, Liang M, Lee Y, Chen H, Yen S. Concurrent Radiotherapy and Temozolomide for Pediatric Brain Stem Gliomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 75 (3): S515-S516.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Konferenzbericht über diverse Tumore bei Kindern

Izumiya H. Advancement of diagnosis and treatment in malignant brain tumors. *Journal of the Showa Medical Association* 2004; 64 (5): 415-27.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Offensichtlich narrativer Review ohne weitere Daten (japanische Sprache)

Jain KK. Future prospects for the cure of brain cancer. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2006; 5 (3): 183-4.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Auflistung möglicher Therapieformen; keine klinischen Daten

Jefferies S, Burton K, Jones P, Burnet N. Interpretation of early imaging after concurrent radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Clin Oncol* 2007; 19 (3): S33.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Kageji T, Nagahiro S. Present status of radiotherapy for malignant glioma. *Japanese Journal of Neurosurgery* 2005; 14 (3): 121-31.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Review auf japanisch, Sekundärdaten, Partikeltherapie bezieht sich auf Schwerionen

Kahn J, Loeffler JS, Niemierko A, Chiocca EA, Batchelor T, Chakravarti A. Long-term outcomes of patients with spinal cord gliomas treated by modern conformal radiation techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (1): 232-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Nicht Beratungsthema; betrifft Gliome des Rückenmarks, nicht hirneigen

Kettern K, Coenen HH, Qaim SM. Quantification of radiation dose from short-lived positron emitters formed in human tissue under proton therapy conditions. *Radiation Physics and Chemistry* 2009; 78 (6): 380-5.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Technischer Report über strahlenphysikalische und strahlenbiologische Eigenschaften ohne klinische Daten die Anwendung der Protonentherapie betreffend

Khuntia D, Tomé WA, Mehta MP. Radiation Techniques in Neuro-Oncology. *Neurotherapeutics* 2009; 6 (3): 487-99.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Historischer Abriss zur Entwicklung der Radiotherapie im weitesten Sinne

Kim K, Chie E, Kim H, Kim I. Efficacy of Primary Radiotherapy without Chemotherapy for Gliomatosis Cerebri. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 75 (3): S255.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Kim Y, Kim S, Kim J, Cho J, Chang J, Kim D, Lee K, Suh C. MGMT Gene Promoter Methylation Status as a Potent Prognostic Factor in Glioblastoma Treated with Temozolomide Chemo-irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S275.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

Kirkby NF, Jones O, Jena R, Jefferies SJ, Stenning SP, Burnet NG. Mathematical modelling of survival of patients with glioblastoma following radical and palliative radiotherapy. *Clin Oncol* 2007; 19 (3): S35-S36.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Kirkpatrick JP, Desjardins A, Reardon DA, Friedman AH, Friedman HS, Vredenburgh JJ. Radiotherapy, Temozolomide and Bevacizumab followed by Irinotecan, Temozolomide and Bevacizumab Appears Well-tolerated and Efficacious in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: Results from a Phase II Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 75 (3): S102-S103.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Kirkpatrick JP, Desjardins A, Reardon DA, Vredenburgh JJ. Radiotherapy, temozolomide, and bevacizumab followed by irinotecan, temozolomide and bevacizumab in newly diagnosed glioblastoma multiforme: Preliminary results from an ongoing phase II trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1): S209.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Kjellberg RN, Nguyen NC, Kliman B. Le Bragg Peak protonique en neuro-chirurgie stéréotaxique. [^] [The Bragg Peak proton beam in stereotaxic neurosurgery]. *Neurochirurgie* 1972; 18 (3): 235-65.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Retrospektive Fallsammlung von Protonentherapien im Zeitraum 1962-1972; davon 14 Patienten mit Glioblastom;

Überleben: 6 Pat: 3-8 Monate; 1 Pat: 28 Monate; 3 Patienten kurz vor Publikation behandelt, die noch leben. Die Autoren schlussfolgern, dass die Protonentherapie der Gliome ein vielversprechender Ansatz ist, der weiter evaluiert werden sollte.

Kong H, Eom K, Kim I, Park C. The efficiency of radiotherapy in the treatment of newly diagnosed intracranial oligodendroglioma: Prognostic factors for tumor recurrence and survival. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3): S256.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Grundlagenforschung

Krainer M, Brodowicz T, Auerbach L, Zielinski C. Strahlentherapie - Wirkungsweise, Bestrahlungsarten und Nebenwirkungen. Wien: Krebszentrum Universitätskliniken, 2003.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: narrativer Review ohne eigene Daten

Krejcarek SC, Grant PE, Henson JW, Tarbell NJ, Yock TI. Physiologic and Radiographic Evidence of the Distal Edge of the Proton Beam in Craniospinal Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 68 (3): 646-9.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Technischer Report: Beschreibung des „distal edge Effektes“ der Protonentherapie in der radiologischen Bildgebung.

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: narrativer Review ohne eigene Daten

Lally BE, Thomas CR, Freedman LM. Has the Survival for Patients with Glioblastoma Multiforme Treated with Radiotherapy Improved Over Time? International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2011; 81 (2): S274.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Lance JM. La protonthérapie. [Proton therapy]. Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS) 2010;

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Report über technische, ökonomische, länderspezifische Regelungen und Implikationen sowie entitätenspezifische Forschungsaktivitäten ohne Präsentation eigener klinischer Daten

Laperriere NJ. Critical appraisal of experimental radiation modalities for malignant astrocytomas. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques 1990; 17 (2): 199-208.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Technischer Review über verschiedene Therapieformen für Astrozytome ohne Präsentation eigener Daten; Protonentherapie nur erwähnt

Laperriere NJ, Bernstein M. Radiotherapy for brain tumors. CA Cancer J Clin 1994; 44 (2): 96-108.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über verschiedene Modalitäten der Strahlentherapie

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: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Latz D, Gademann G, Hawighorst H, Engenhardt R, van Kaick G, Wannemacher M. Erste Ergebnisse bei der fraktionierten dreidimensionalen stereotaktischen Bestrahlung von Klivuschordomen.

[The initial results in the fractionated 3-dimensional stereotactic irradiation of clivus chordomas]. Strahlenther Onkol 1995; 171 (6): 348-55.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Lautenschlaeger T, Patel D, El-Jawahri A, Palanichamy K, Chakravarti A. The Role of Galectins in Mediating Resistance to Radiotherapy in Glioma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2009; 75 (3): S562-S563.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS. Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy. Semin Oncol 1994; 21 (2): 198-219.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über verschiedene Modalitäten der Strahlentherapie bei Gliomen, einschließlich Hintergrundinformationen über die Erkrankung, Prognose etc. Unsystematische Übersicht über einige Therapieergebnisse

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Retinoblastome

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: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Loeffler JS, Shrieve DC, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Addesa AE, Black PM, Alexander E, III. Radiosurgery for Intracranial Malignancies. *Semin Radiat Oncol* 1995; 5 (3): 225-34.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Review zur Partikeltherapie bei verschiedenen Entitäten. Keine Daten zur Protonentherapie bei Gliomen

Loeffler JS, Smith AR, Suit HD. The potential role of proton beams in radiation oncology. *Semin Oncol* 1997; 24 (6): 686-95.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zur möglichen Rolle der Protonentherapie in der Radioonkologie

Lomax AJ, Böhringer T, Bolsi A, Coray D, Emert F, Goitein G, Jermann M, Lin S, Pedroni E, Rutz H, Stadelmann O, Timmermann B, Verwey J, Weber DC. Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: initial experiences. *Med Phys* 2004; 31 (11): 3150-7.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Bericht über die Protonentherapie-Behandlung in Bezug auf eine Reihe onkologischer Indikationen (11 Patienten mit Gliomen eingeschlossen) am Paul Scherrer-Institut. Bericht über die Strahlentherapieplanung und -durchführung aus medizin-physikalischer Sicht, ohne Analyse patientenrelevanter Outcomes und ohne differenzierte Angaben für die Gliompatienten.

London S. Protons aren't as toxic as photons for medulloblastoma. *Oncology Report* 2010; (SEP-TEMBER-OCTOBER): 41.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Narratives Review ohne eigene Daten zu der Indikation Medulloblastom bei Kindern

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary Pancreatic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan 2005; 103 (4): 793-801.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kosten-Effektivitäts bzw. Kosten-Nutzwert-Analyse basierend auf einem (Markov-)Simulationsmodell bezogen auf Kinder

Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 2005; 44 (8): 850-61.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Zweitpublikation der Ergebnisse von Lundkvist et al. 2005 u. Ergebnisse zu anderen Krebserkrankungen

Lunsford LD, Flickinger JC, Larson D. Regarding: Rosenthal DI, Glatstein E. "We've Got a Treatment, but What's the Disease?" *The Oncologist* 1996;1. *Oncologist* 1997; 2 (1): 59-61.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Leserbrief und Autorenantwort zu Fragen der "Radiochirurgie".

Macbeth FR, Williams MV. Proton therapy should be tested in randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15): 2590-1.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Leserbrief zur Frage der Durchführbarkeit und Notwendigkeit von randomisierten Studien u. a. zur Protonentherapie

MacDonald SM, Yock TI. Proton beam therapy following resection for childhood ependymoma. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery 2010; 26 (3): 285-91.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über die Behandlung von pädiatrischen ZNS-Tumoren mit Protonentherapie

MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, Wolfgang J, Fullerton B, Yeap BY, Bortfeld T, Tarbell NJ, Yock T. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71 (4): 979-86.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine retrospektive Fallserie zur Behandlung von 17 Kindern mit Ependymom u. a. durch Protonentherapie

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chondrosarkome

Matsko MV, Luchin EI, Iyevleva AG, Bakholdin DV, Abysheva SN, Zavgorodnyaya EV, Potapova ON, Imyanitov EN, Ulitin AY, Matsko DE. Significant regression of glioblastoma with low level of mgmt gene expression following radiotherapy. Vopr Onkol 2011; 57 (2): 245-9.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: kein unmittelbarer Bezug zur therapeutischen Anwendung der Protonentherapie

Matsumura A, Yamamoto T. [Charged particle therapy for brain tumors]. No Shinkei Geka 2005; 33 (10): 953-62.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Übersichtsartikel über verschiedene Formen der Teilchenstrahlentherapie bei Gehirntumoren

Mazeron JJ, Boisserie G. Radiothérapie des tumeurs cérébrales. [Radiotherapy of brain tumors]. La Revue du praticien 1996; 46 (4): 443-9.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: narrativer Review über technische Möglichkeiten der konventionellen und „modernen“ (Stand 1996) Strahlentherapie; keine eigenen Daten

McAllister B, Archambeau JO, Nguyen MC, Slater JD, Loreda L, Schulte R, Alvarez O, Bedros AA, Kaleita T, Moyers M, Miller D, Slater JM. Proton therapy for pediatric cranial tumors: preliminary report on treatment and disease-related morbidities. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39 (2): 455-60.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine retrospektive Fallserie der Behandlung von 28 Kindern mit Hirntumoren mit Hilfe von Protonentherapie am Behandlungszentrum Loma Linda (USA) zwischen 1991 und 1994

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Meisel K, Shih H, Cielo D, Jeyapalan S. Temozolamide/Bevacizumab for the Treatment of a Patient with Progressive Myxopapillary Ependymoma. *Neurology* 2011; 76 (9, Suppl. 4): A99.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Abstract Publikation. Bericht über einen Einzelfall der Behandlung einer Patienten mit einem Hintumor u.a. mit Hilfe der Protonentherapie

Merchant TE, Fouladi M. Ependymoma: New therapeutic approaches including radiation and chemotherapy. *J Neurooncol* 2005; 75 (3): 287-99.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Behandlungsmodalitäten eines seltenen pädiatrischen Hirntumors

Merchant TE. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Cancer Journal* 2009; 15 (4): 298-305.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zur Protonentherapie bei pädiatrischen Tumoren

Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatric blood & cancer* 2008; 51 (1): 110-7.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine Strahlentherapieplanungsstudie zur Behandlung pädiatrischer Tumoren

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: narrativer Review ohne eigene Daten

Miralbell R, Bleher A, Huguenin P, Ries G, Kann R, Mirimanoff RO, Notter M, Nouet P, Bieri S, Thum P, Toussi H. Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (3): 523-9.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kein Bezug zur Protonentherapie erkennbar

Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (3): 824-9.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine modellhafte Strahlentherapieplanungsstudie in der Therapiepläne mit konventioneller Strahlentherapie, intensitätsmodulierter Strahlentherapie und Protonentherapie in der Behandlungen von pädiatrischen Tumoren verglichen wurden

Miralbell R, Lomax A, Russo M. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuro-ectodermal tumors: spinal theca irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (4): 805-11.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine Strahlentherapieplanungsstudie in der Therapiepläne mit konventioneller Strahlentherapie in der Behandlungen von Kindern u.a. mit Medulloblastom mit Therapieplänen bezogen auf Protontherapie verglichen wurden

Miralbell R, Lomax A, Bortfeld T, Rouzaud M, Carrie C. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: reduction of the supratentorial target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (3): 477-84.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine Strahlentherapieplanungsstudie in der The-

rapiepläne mit konventioneller Strahlentherapie in der Behandlungen von Kindern u.a. mit Mellublastom mit Therapieplänen bezogen auf Protontherapie verglichen wurden

Mirimanoff R, Mason W, den Bent M, Kortmann R, Taphoorn M, Brandes A, Villa S, Cairncross G, Gorlia T, Stupp R. Is long-term survival in Glioblastoma possible? Updated results of the EORTC/NCIC phase III randomized trial on radiotherapy (RT) and concomitant and adjuvant Temozolomide (TMZ) versus RT alone. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3): S2.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Miyatake S-I. Frontier of radiotherapy for malignant brain tumors. *Japanese Journal of Neurosurgery* 2006; 15 (1): 10-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: kein unmittelbarer Bezug auf Protonentherapie

Mizumoto M, Nakayama H, Tokita M, Sugahara S, Hashii H, Sakae T, Tsuboi K, Sakurai H, To-kuuye K. Technical considerations for noncoplanar proton-beam therapy of patients with tumors proximal to the optic nerve. *Strahlentherapie und Onkologie* 2010; 186 (1): 36-9.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über technische Überlegungen zu Modalitäten der Protonentherapie speziell betreffend Tumoren nahe des optischen Nervs

Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, Grosshans DR, McAleer MF, Woo SY, Gidley PW, Vats TS, Mahajan A. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiation Oncology* 2011; 6 (1):

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Vollpublikation zu Moeller et al. 2010 (Ref.-Nr. 7609). Bericht über die Ergebnisse von 23 Patienten

Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, Woo SY, Wolff JE, Mahajan A. Proton Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma: Improved Early Ototoxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 78 (3, Suppl. S): S18.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Abstract-Publikation. Bericht über 18 pädiatrische Mellublastom-Patienten, die mit Protonentherapie behandelt worden waren (2006-2009)

Mostoufi-Moab S, Grimberg A. Pediatric brain tumor treatment: Growth consequences and their management. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2010; 8 (1): 6-17.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Behandlung pädiatrischer Hirntumore

Mu X, Björk-Eriksson T, Nill S, Oelfke U, Johansson KA, Gagliardi G, Johansson L, Karlsson M, Zackrisson DB. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2005; 44 (6): 554-62.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine Strahlentherapieplanungsstudie, die verschiedene Photonentherapie-modalitäten und Protonentherapiepläne im Rahmen der Behandlung pädiatrischer Mellublastome vergleicht

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom, Chordom, Chondrosarkom, Prostatakarzinom, Kopf-Hals-Tumore, kolorektales Karzinom, retroperitoneale Tumore

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Murphy ES, Merchant TE. The Effect of Pre-irradiation Chemotherapy on Event-free and Overall Survival in Pediatric Low-grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S117.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: keine eigenen Daten

Newhauser WD, Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2011; 11 (6): 438-48.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Risiken des Entstehens von Zweitumoren nach Radiotherapie bezogen auf unterschiedliche Strahlenmodalitäten (Photonen, Protonen, Schwerionen) und insbesondere nach pädiatrischer Krebserkrankung

Nielsen SL, Kjellberg RN, Asbury AK, Koehler AM. Neuropathologic effects of proton-beam irradiation in man. I. Dose-response relationships after treatment of intracranial neoplasms. *Acta Neuropathol (Berl)* 1972; 20 (4): 348-56.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Früher (1972) Bericht über die Behandlung von Patienten mit intrakraniellen Tumoren mit Protonentherapie ohne klinische Ergebnisse

Noda S, Lautenschlaeger T, Siedow MR, Patel DR, El-Jawahri A, Suzuki Y, Loeffler JS, Bussiere MR, Chakravarti A. Technological Advances in Radiation Oncology for Central Nervous System Tumors. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19 (3): 179-86.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Entwicklung neuerer Strahlentherapieoptionen zur Behandlung von Tumoren des zentralen Nervensystems

Noda S, Palanichamy K, Shirai K, Chakravarti A. Unfolded Protein Response Regulator GRP78 as a Novel Target for Radiotherapy in Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 75 (3): S68-S69.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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, Mazeron 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 Privatkrankenanstalten e.V.

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

Noel G, Maire JP, Huchet A, Le Rhun E, Feuvret L, Aumont M, Sunyach MP, Henzen C, de Crevoisier R, Taillandier L. Delay in Initiation of Radiotherapy May Not Affect Outcome of Patients with

Glioblastoma: A French Retrospective Analysis of Patients Treated with Concomitant Temozolomide and Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S280-S281.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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/Radiotherapy* 2003; 7 (5): 321-39.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: nicht systematischer Review zu verschiedenen Entitäten; ohne Präsentation eigener Daten

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 Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan 1994; 74 (8): 2261-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Oh DS, Kirkpatrick JP. Targeted Radiotherapy for Malignant Gliomas. *Current drug discovery technologies* 2012; 9 (4): 268-79.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Artikel nicht beschaffbar, nach Abstract narrativer Review ohne eigene klinischen Daten

Ohara K, Akisada M, Ishikawa N, Maruhashi A, Kitagawa T, Inada T, Hayakawa Y, Fukuda H, Maki Y, Iwasaki Y. [A treatment-planning procedure for proton beam therapy]. *Nihon Gan Chiryo Gakkai shi* 1985; 20 (7): 1342-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: nur Therapieplanung u. veraltet

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

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Systematische Übersichtsarbeit zu Ergebnissen der Protonentherapie bei einer Reihe von Krebserkrankungen. Ergebnisse zu Hirntumoren bzw. Gliomen oder gliomatösen Tumoren bei Erwachsenen werden nicht berichtet

Olson JJ, Fadul CE, Brat DJ, Mukundan S, Ryken TC. Management of newly diagnosed glioblastoma: Guidelines development, value and application. *J Neurooncol* 2009; 93 (1): 1-23.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Abhandlung zu unterschiedlichen Empfehlungsleveln zum Management des Krankheitsbildes; keine Präsentation eigener Daten oder Empfehlungen zur Protonentherapie

Ooba H, Abe T, Kamida T, Anan M, Momii Y, Tokuyue K, Fujiki M. Malignant fibrous histiocytosis after high-dose proton radiation therapy for anaplastic astrocytoma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2009; 16 (12): 1641-3.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Einzelfallbeschreibung einer bisher nicht beobachteten unerwünschten Wirkung nach einer Protonentherapie eines Astrozytoms

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: Glioma ausgeschlossen: 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: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Paganetti H, Kooy H. Proton radiation in the management of localized cancer. *Expert Review of Medical Devices* 2010; 7 (2): 275-85.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Protonentherapie bezogen auf deren Rationale und Behandlungsmodalitäten

Paravati AJ, Heron DE, Landsittel D, Flickinger JC, Mintz A, Huq MS. Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma and Anaplastic Astrocytoma: Validation of Radiation Therapy Oncology Group-Recursive Partitioning Analysis (RTOG-RPA) in the IMRT and Temozolomide Era. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 78 (3): S270.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Paulino AC, Mai WY, Chintagumpala M, Taher A, Teh BS. Radiation-induced malignant gliomas: Is there a role for reirradiation? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 71 (5): 1381-7.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Paulsson AK, Chan MD, Peiffer AM, Hinson WH, Kearns WT, Lesser GJ, Ellis TL, Tatter SB, Shaw EG, McMullen KP. Decreased CTV Margin Size Does Not Affect Patterns of Failure for Glioblastoma Treated with Concurrent Radiotherapy and Temozolomide. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S183.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Pepin SM, Lessell S. Anterior visual pathway gliomas: The last 30 years. *Semin Ophthalmol* 2006; 21 (3): 117-24.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Detaillierte Beschreibung der Bildgebungs- und Therapiemodalitäten einer speziellen Teilgruppe der Gliome

Perilongo G. Considerations on the role of chemotherapy and modern radiotherapy in the treatment of childhood low grade glioma. *J Neurooncol* 2005; 75 (3): 301-7.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Behandlung von Gliomen bei pädiatrischen Patienten und Erwähnung aktueller Formen der Radiotherapie

Poppe MM, Tward JD, Shrieve DC. Trend of Declining Radiotherapy Use in Pediatric Low Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S657.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Quon H, Alexander A, Murtha A, Abdulkarim B, Mehta V, Wheatley M, Fulton D, Murray B, Ghosh S, Urtasun R, Fallone G, Vidakovic S, Mcewan AJB, Roa W. Predictive significance of the temporal evolution of serial magnetic resonance spectroscopies during radiotherapy for patients with malignant gliomas. *Radiother Oncol* 2007; 84 S18-S19.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Raben D, Rusthoven K. Combined Modality Therapy in Cancer Management. IN: **Hildago M. (Ed):** Principles of Anticancer Drug Development (Cancer Drug Discovery and Development). Springer: New York [u.a.], 2010. 483-517.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über Kombinationstherapien in der Onkologie. Keine relevanten Informationen zur Behandlung von Hirntumoren unter Einschluss der Protonentherapie

Rampling R. Modern aspects of radiation therapy for glial tumours of the brain. *Forum (Genoa, Italy)* 1998; 8 (3): 289-301.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Radiotherapie bei Gliomen

Rand RW. On 'recurrent malignant gliomas treated with radiosurgery'. *Journal of Radiosurgery* 1999; 2 (3): 127-128.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Leserbrief zu Fragen der Strahlentherapie bei Gliom-Rezidiven ohne Bezug zur Protonentherapie

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkanneanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Rickhey M, Morávek Z, Eilles C, Koelbl O, Bogner L. 18F-FET-PET-based dose painting by numbers with protons. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]* 2010; 186 (6): 320-6.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Bericht über die experimentelle Anwendung von Strahlentherapie-Planungsalgorithmen bei 3 Gliom-Patienten mit Hilfe von F-FET-PET Aufnahmen. Es wurde jeweils eine Planung für intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT), und Varianten der Protonentherapie (Dosisescalation) berechnet und die Differenz der erwarteten Dosisverteilung zur nach den Ergebnissen der durch die F-FET-PET ermittelten Zieldosisverteilung ermittelt. Diese Differenzen fallen für die Protonentherapie kleiner als für die IMRT aus, was auch die Möglichkeit zu einer Dosisescalation zu beinhalten scheint

Rieken S, Habermehl D, Nikoghosyan A, Jensen A, Haberer T, Jäkel O, Münter MW, Welzel T, Debus J, Combs SE. Assessment of early toxicity and response in patients treated with proton and carbon ion therapy at the heidelberg ion therapy center using the raster scanning technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (5): e793-e801.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Bericht über die Ergebnisse einer Fallserie von 118 Patienten mit onkologischen Indikationen, die überwiegend mit Karbon-Ionentherapie behandelt wurden. Bei 11 Patienten waren Gliome oder Glioblastome die Behandlungsindikation (1 Patient mit Astrozytom). Insgesamt nur 4 Patienten wurden mit Protonentherapie behandelt, davon 3 mit niedrig-gradigen Gliomen. Aufgrund der kleinen Zahl relevanter Patienten betreffend der Tumorentitäten und mit Protonentherapie behandelten Patienten ist die Publikation für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Rieken S, Habermehl D, Haberer T, Jaekel O, Debus J, Combs SE. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors delivered with active raster scanning at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): early treatment results and study concepts. *Radiat Oncol* 2012; 7 (41): 1-7.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Bericht über die Ergebnisse einer Fallserie von 33 Patienten mit Hirntumoren; davon 26 mit Gliomen und 7 mit Meningeomen. In 3 Fällen handelte es sich um Kinder
Insgesamt wurden nur 7 Patienten mit Protonen behandelt: 3 Kinder, 3 Meningeome.
Lediglich eine erwachsene Patientin mit Glioblastom wurde mit Protonen (im Rahmen des Cloepatra-Protokolls = laufende Studie aus Heidelberg) behandelt (10 GyE Protonen + 50 Gy Photonen). Bezogen auf die Indikation und Behandlungsform handelt es sich demnach um einen Case Report und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Riley B. Peaking Into the Future With Proton Therapy. *Journal of Radiology Nursing* 2007; 26 (4): 115-20.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zur Protonentherapie

Rosenschöld PM, Engelholm S, Ohlhues L, Law I, Vogelius I, Engelholm SA. Photon and proton therapy planning comparison for malignant glioma based on CT, FDG-PET, DTI-MRI and fiber tracking. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2011; 50 (6): 777-83.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Bericht über die experimentelle Anwendung von Strahlentherapie-Planungsalgorithmen bei 15 Gliom-Patienten mit Hilfe von CT, PET und MRT-Aufnahmen. Es wurden Bestrahlungspläne für intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT), intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) und für zwei Varianten (ko-planar, nicht ko-planar) der "Rapid Arc"-Technologie (RA) berechnet. Die Dosisverteilung im Bezug auf die angestrebte Maximierung im Zielvolumen und die angestrebte Minimierung in anderen Geweben bzw. Hirnregionen zeigt insgesamt einen Vorteil für die IMPT. Bei bestimmten Lokalisationen des Tumors bzw. bezogen auf bestimmte Regionen außerhalb des Tumors ergeben sich teilweise abweichende Resultate (s. Abbildung 3 der Publikation).

Rowe J. Late Neoplastic Complications After Radiation Treatments for Benign Intracranial Tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2006; 17 (2): 181-5.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zur Behandlung benigner Hirntumore ohne Ergebnisse zur Protonentherapie

Sanai N, Chang S, Berger MS. Low-grade gliomas in adults: A review. *J Neurosurg* 2011; 115 (5): 948-65.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zur Behandlung niedriggradiger Gliome ohne Erwähnung der Protonentherapie

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Schmandt SM, Packer RJ. Treatment of low-grade pediatric gliomas. *Curr Opin Oncol* 2000; 12 (3): 194-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zur Behandlung niedriggradiger pädiatrischer Gliome

Schnabel K, Berberich W, Scharding B, Niewald M, Tkocz HJ, Dietz R. Irradiation of astrocytomas degree III and IV with new types of radiation. *Strahlenther Onkol* 1986; 162 (5): 285-90.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über mögliche Behandlung von Astrozytomen (Grad III und IV) mit Hilfe von Partikeltherapien von 1986

Schneider U, Lomax A, Pемler P, Besserer J, Ross D, Lombriser N, Kaser-Hotz B. Entstehung von Zweitumoren nach Radiotherapie: der Einfluss von IMRT und Protonentherapie. *Strahlenther Onkol* 2006; 182 (11): 647.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine Strahlentherapieplanungsstudie bezogen auf Modalitäten der Photonentherapie sowie der Protonentherapie im Hinblick auf das abgeschätzte Risiko sekundärer Krebserkrankungen bei Patienten mit Prostata-Karzinom

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

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zur Partikeltherapie verschiedener Krebserkrankungen. Es wird auf zwei Studien zur Partikeltherapie bei Gliomen bzw. Astrozytomen verwiesen

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uvea-Melanome

Shabason J, Zudaire E, Zhao S, Shankavaram UT, Tandle AT, Tofilon PJ, Camphausen K. The Profile of Glioma Microvesicles After Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 78 (3): S130.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Shirazi HA, Marymont MH. Population-based Analysis of Outcomes for Patients with Glioblastoma Multiforme Treated with Surgery and Radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2010; 78 (3): S286.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Grundlagenforschung

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

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über die Behandlung mit Protonentherapie am Strahlentherapiezentrum Loma Linda (USA)

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shelle S, Kooy HM, Loeffler JS, Tarbell NJ.

Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58 (3): 727-34.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine Strahlentherapieplanungsstudie in der Pläne für die konventionelle und intensitätsmodulierte Photonentherapie und Protonentherapie für pädiatrische Mellublastome verglichen wurden

St Clair WH, Adams JA, Bues M, Loeffler JS, Tarbell NJ. Advantage of protons compared to IMRT in the treatment of medulloblastoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2000; 48 (3 Supplement): 181.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Abstract Publikation. Bericht über eine Strahlentherapieplanungsstudie in der Pläne für die konventionelle und intensitätsmodulierte Photonentherapie und Protonentherapie für pädiatrische Mellublastome verglichen wurden

Steinberg ML, Konski A. Proton beam therapy and the convoluted pathway to incorporating emerging technology into routine medical care in the United States. Cancer Journal 2009; 15 (4): 333-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über die Entwicklung der Einführung der Protonentherapie in den USA ohne spezifische klinische Ergebnisse für fortgeschrittene Hirntumore

Stieber VW. Radiation therapy for visual pathway tumors. J Neuroophthalmol 2008; 28 (3): 222-30.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Strahlentherapiebehandlung von Tumoren der Sehbahn

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 Privatkrankeanstalten e.V.

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

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

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Behandlung verschiedene Krebserkrankung mit Protonentherapie

Suit HD, Goitein M. Dose-limiting tissues in relation to types and location of tumours: implications for efforts to improve radiation dose distributions. *Eur J Cancer* 1974; 10 (4): 217-24.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht von 1974 u.a. über den erwarteten Vorteil der Protonentherapie auch bei Hirntumoren ohne spezifische Ergebnisse

Suit HD. Local control and patient survival. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1992; 23 (3): 653-60.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zu Fragen des Einflusses erzielter Lokalkontrolle u.a. durch Strahlentherapie auf das Überleben

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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: 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 Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Taddei PJ, Mahajan A, Mirkovic D, Zhang R, Giebeler A, Kornguth D, Harvey M, Woo S, Newhauser WD. Predicted risks of second malignant neoplasm incidence and mortality due to secondary neutrons in a girl and boy receiving proton craniospinal irradiation. *Phys Med Biol* 2010; 55 (23): 7067-80.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über die Abschätzung des Sekundärmalignomrisikos durch im Rahmen einer Protonentherapiebehandlung entstehenden Neutronenstrahlung anhand zweier pädiatrischer Fallbeispiele

Tatsuzaki H, Urie MM, Linggood R. Comparative treatment planning: proton vs. x-ray beams against glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (2): 265-73.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung

Therapieplanungsstudie (an einem Patienten), die Photonen- vs. Protonenbestrahlung bei der Bestrahlung von Glioblastomen vergleicht. Ergebnis: Bestrahlungsvolumen des Nicht-Zielgebietes bei Protonen ist geringer als bei Photonen

Taylor RE. Current developments in radiotherapy for paediatric brain tumours. *European Journal of Paediatric Neurology* 2006; 10 (4): 167-75.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen:

Taylor RE. Particle matters? [1]. *Br J Radiol* 2006; 79 (946): 850-1.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Leserbrief zu Frage des Einführungsstandes der Protonentherapie in Großbritannien

Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos TA. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med* 2009; 151 (8): 556-65.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Systematischer Review zur Partikeltherapie bei verschiedenen Entitäten. Keine Daten zur Protonentherapie bei Gliomen

Tezcanli EK, Ucuncu A, Sarihan S, Aksu A, Eroglu C, Alco G, Kamer S, Ekenel M, Arslan SA, Abacioglu U. Does the Timing of Radiotherapy Impact Survival of Glioblastoma Multiforme Patients? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S276-S277.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Thiel H-J. Tumoren des Kopf- u. Halsbereiches - 2.8 Das Astrozytom -. Radiologie-Assistent 2003; 16 (1): 1.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Fortbildungsartikel ohne klinische Daten; Generelle Beschreibung von Tumorentitäten

Thornton AF, Fitzek M, Klein S, Dickey E, Sullivan M, O'Ryan-Blair A, Schreuder N, Allgower C, Mascia A, Farr J, Cameron J. Proton beam radiotherapy: A specialized treatment alternative. Community Oncology 2007; 4 (10): 599-609.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zum Thema Protonentherapie

Timmermann B, Lomax AJ, Nobile L, Grotzer MA, Weiss M, Kortmann RD, Bolsi A, Goitein G. Novel technique of craniospinal axis proton therapy with the spot-scanning system: avoidance of patching multiple fields and optimized ventral dose distribution. Strahlentherapie und Onkologie 2007; 183 (12): 685-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über die Behandlung eines pädiatrischen Hirntumor-Patienten mit Protonentherapie

Timmermann B. Proton beam therapy for childhood malignancies: Status report. Klin Padiatr 2010; 222 (3): 127-33.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Generelle Übersichtsarbeit über die Protonentherapie bei pädiatrischen Patienten

Tokuuye K, Akine Y, Shioyama Y, Kagei K, Sugahara S, Igaki H, Hata M, Ohara K, Hashimoto T. Results of a safety test for proton beam therapy equipment at the Proton Medical Research Center (PMRC), University of Tsukuba. Journal of JASTRO 2003; 15 (4): 277-83.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kein unmittelbarer Bezug zur therapeutischen Anwendung bei Gliomen erkennbar

Trikalinos TA, Terasawa T, Ip S, Raman G, Lau J. Particle Beam Radiation Therapies for Cancer. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 2009.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Review zur Partikeltherapie bei verschiedenen Entitäten. Keine Publikation zur Protonentherapie bei Gliomen zitiert

Tsao M, Sanghera P, Sahgal A, Morrison M, Symons S, Aviv R, Perry J. Pseudo-progression following concurrent radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2008; 72 (1): S198-S199.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Tsuboi K, Mizumoto M, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Okumura T, Sakurai H. A Phase I/II Clinical Trial of Hyperfractionated Concomitant Boost Proton Radiotherapy for Supratentorial Glioblastoma Multiforme. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2009; 75 (3, Suppl. S): S231.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Doppelpublikation zu Mizumoto M, Tsuboi K et al. 2010

Tsuji H, Mizoe JE, Kamada T, Baba M, Kato S, Kato H, Tsuji H, Yamada S, Yasuda S, Ohno T, Yanagi T, Hasegawa A, Sugawara T, Ezawa H, Kandatsu S, Yoshikawa K, Kishimoto R, Miyamoto T. Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. Radiotherapy and oncology 2004; 73 (Suppl 2): S41-S49.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über die Behandlung von Patienten mit Kohlenstoff-Ionen-Therapie. Keine Ergebnisse für die Protonentherapie

Tsuji H, Morita S, Miyamoto T, Mizoe J-E, Mukai M, Nakano T, Kato H, Kamada T, Ishikawa A, Matsuoka Y. Preliminary results of phase I/II carbon-ion therapy at the National Institute of Radiological Sciences. Journal of Brachytherapy International 1997; 13 (1): 1-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über die Behandlung von Patienten mit Kohlenstoff-Ionen-Therapie. Keine Ergebnisse für die Protonentherapie

Tsunemoto H, Morita S, Ishikawa T, Furukawa S, Kawachi K, Kanai T, Ohara H, Kitagawa T, Inada T. Proton therapy in Japan. Radiat Res Suppl 1985; 8: S235-S243.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zur Protonentherapie in Japan. Keine klinischen Ergebnisse zu Hirntumoren

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Grundlagenforschung

Venteicher AS, Patil CG. Early versus delayed radiotherapy for the treatment of low-grade gliomas. (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (7): CD009229.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Plan für ein Cochrane Review, welches möglicherweise auch die Protonentherapie von Gliomen thematisieren könnte

Verhey LJ, Smith V, Serago CF. Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (2): 497-505.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung:

Bericht über die experimentelle Anwendung von Strahlentherapie-Planungsalgorithmen bei 5 - Patienten mit Hirntumoren (davon 1 pädiatrischer Patient). Es wurden Bestrahlungspläne für zwei Varianten stereotaktischer Photonentherapie und für Protonentherapie berechnet. Die Dosisverteilung im Bezug auf die angestrebte Maximierung im Zielvolumen und die angestrebte Minimierung in anderen Geweben bzw. Hirnregionen zeigt insgesamt einen Vorteil für die Protonentherapie. Bei bestimmten Größen, Formen und Lokalisationen des Zielvolumens ergeben sich zum Teil differenzierte Ergebnisse. Der prognostizierte Vorteil der Protonentherapie erscheint sich tendenziell eher bei irregulären und größeren Formen und ungewöhnlichen Lokalisationen zu zeigen, während bei kleineren, regulär geformten Zielvolumen kein Vorteil tendenziell kein Vorteil prognostiziert wird

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: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel zu verschiedenen Strahlentherapiemodalitäten und onkologischen Indikationen

Viswanathan V, Pradhan KR, Eugster EA. Pituitary hormone dysfunction after proton beam radiation therapy in children with brain tumors. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2011; 17 (6): 891-6.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine retrospektive Studie zu klinischen Ergebnissen der Behandlung von pädiatrischen Hirntumoren mit 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 Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Watson CN, Calley C, Chang A. Excellent Local Control of Pediatric Ependymoma with Proton Beam Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2, Suppl. S): S658-S659.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Abstract Publikation. Bericht über klinische Ergebnisse der Behandlung pädiatrischer Hirntumore mit Protonentherapie

Wegner RE, Mintz AH, Heron DE, Bejjani GK, Burton SA. Re-irradiation with Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Single Institution's Retrospective Review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 75 (3): S694-S695.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Weiss SE, Drappatz J, Muzikansky A, Norden A, Ruland S, Ciampa A, Doherty L, LaFrankie D, Alexander BM, Wen PY. Interim Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Armodafinil for Fatigue in Patients with Malignant Gliomas Undergoing Radiotherapy with or without Standard Chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2):

S285.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Wilson VC, McDonough J, Tochner Z. Proton beam irradiation in pediatric oncology: An overview. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27 (8): 444-8.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Behandlung pädiatrischer Hirntumore mit Protonentherapie

Wroe A, Clasio B, Kooy H, Flanz J, Schulte R, Rosenfeld A. Out-of-field dose equivalents delivered by passively scattered therapeutic proton beams for clinically relevant field configurations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (1): 306-13.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung

Bericht über eine experimentelle Studie zur mikrodosimetrischen Messung der Strahlenbelastung außerhalb des Behandlungsfeldes. Dazu wurden Parameter für Patientenbehandlungstypologien herangezogen und die Messung an einem Phantom vorgenommen. Die Studie diente sowohl zur Validierung bzw. Anwendungsdemonstration der Messmethode und dem Vergleich verschiedener technischer Modalitäten der Protonentherapie

Yamamoto T, Tsuboi K. [Particle radiotherapy for malignant gliomas]. *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo* 2009; 61 (7): 855-66.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Kommentar/Kurzauswertung

Genereller Übersichtsartikel über verschiedene Formen der Partikeltherapie bei malignen Gliomen. Eine Überprüfung der referenzierten Studien zu Protonentherapie ergibt, dass alle beschaffbaren Studien bereits berücksichtigt wurden

Yeung T, Wong E, Lee T, Yartsev S, Bauman G. Initial Findings of Perfusion and Metabolic Imaging of Malignant Glioma during Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 78 (3): S279.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Yew L, Levy S, Baranowski J, Martin A, Bramayanto Y, Wilson E. Management of Acute Side-effects in Patients Treated with Radical Radiotherapy for High Grade Gliomas. *Clin Oncol* 2009; 21 (3): 280.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Yock TI, Oberg J, Yeap B, Tarbell NJ. Preliminary report of proton radiotherapy for pediatric low-grade gliomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005; 63 (2, Suppl. 1): S442-S443.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Abstract Publikation. Bericht über klinische Ergebnisse der Behandlung pädiatrischer Hirntumore mit Protonentherapie

Yock TI, MacDonald SM, Safai S, Wolfgang JA, Fullerton B, Trofimov A, Bortfeld TR, Tarbell NJ. Proton radiotherapy for ependymoma: Initial clinical outcomes and dose comparisons for intensity modulated radiation with photons, proton radiation, and intensity modulated proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3, Suppl. S): S575-S576.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Abstract Publikation. Bericht über klinische Ergebnisse der Behandlung pädiatrischer Hirntumore mit Protonentherapie

Yock TI, Yeap BY, Pulsifer MB, Ebb D, MacDonald SM, Marcus KC, Tarbell NJ. Results from a Prospective Trial of Proton Radiotherapy for Medulloblastoma: Clinical Outcomes including Hearing and Neurocognitive. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2, Suppl. S): S113.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Abstract Publikation. Bericht über eine Studie zur Strahlentherapiebehandlung mit Protonen an Medulloblastom-Patienten

Yock TI, Tarbell NJ. Technology insight: Proton beam radiotherapy for treatment in pediatric brain tumors. *Nature clinical practice Oncology* 2004; 1 (2): 97-103.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Genereller Übersichtsartikel über die Behandlung pädiatrischer Hirntumore mit Protonentherapie

Yoon M, Shin DH, Kim J, Kim JW, Kim DW, Park SY, Lee SB, Kim JY, Park H-J, Park B, Shin SH. Craniospinal irradiation techniques: A dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (3): 637-46.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über eine Strahlentherapieplanungsstudie bezogen auf Modalitäten der Photonentherapie, Tomotherapie sowie Protonentherapie bei pädiatrischen Patienten

You S, Cha J, Cho J, Lee K, Kim D, Chang J, Suh C. Is the Early Postoperative Radiotherapy Beneficial in Patients with Primary Supratentorial Low-grade Astrocytoma? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 78 (3): S286-S287.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Yu HM, Tsai Y. Radiotherapy improved cancer-specific survival in elderly patients with glioblastoma multiforme: Analysis using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry data. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1): S12-S13.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

Yuh GE, Loredano LN, Yonemoto LT, Bush DA, Shahnazi K, Preston W, Slater JM, Slater JD. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *Cancer journal (Sudbury, Mass)* 2004; 10 (6): 386-90.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: Bericht über klinische Ergebnisse der Behandlung pädiatrischer Hirntumore mit Protonentherapie

Zilli T, Veas H, Buchegger F, Casanova N, Rouzaud M, Nouet P, Ratib O, Zaidi H, Miralbell R, Weber DC. F-18 fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72 (1): S209.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: thematisch nicht relevant (nicht Protonentherapie)

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 Privatkrankenhäuser e.V.

Kommentar: Glioma ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

B-8.4 Studienbewertungen

B-8.4.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

1	Quelle	Fitzek MM, Thornton AF, Harsh G 4th, Rabinov JD, Munzenrider JE, Lev M, Ancukiewicz M, Bussiere M, Hedley-Whyte ET, Hochberg FH, Pardo FS. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Daumas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Sep 1;51(1):131-7. Peer review Ja
1a	Hersteller	Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA
2	Studientyp	Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston; teilweise finanziert durch das National Institute of Health
5	Indikation	Astrozytome Grad 2/4 und Grad 3/4
6	Fragestellung Zielsetzung	Tumorkontrolle, Toxizität und Gesamtüberleben nach kombinierter, dosisesskalierter Protonen-/Photonen-Bestrahlung
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 18-70 Jahre • pathologisch gesichertes Gliom Grad 2/4 oder 3/4, supratentoriell gelegen • Karnofsky > 70 • Z. n. weitgehender operativer Resektion <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich in der Anamnese (Ausn: Haut) • Genetische Syndrome mit ZNS-Beteiligung • Strahlenüberempfindlichkeit • Diabetes, Kollagenosen
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	20 (7 Pat. Grad 2/4 und 13 Pat. mit Grad 3/4, 6 Frauen, 14 Männer), keine Drop-outs
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt

Intervention		
11	Prüfintervention	Nach weitgehender operativer Resektion erfolgt eine fraktionierte, kombinierte Protonen-/Photonenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 68.2 CGE ⁺ (Grad2-Tumore) bzw. 79.7 CGE ⁺ (Grad3-Tumore) +entspräche 62 Gy, wenn nur mit Photonen bestrahlt worden wäre * entspräche 72 Gy, wenn nur mit Photonen bestrahlt worden wäre
12	Vergleichsintervention	Kein Vergleichsarm in der Studie, aber Vergleich der hier erzielten Daten mit Ergebnissen von Kim et al, 1991 („Correlates of survival and the Daumas-Duport gradings system for astrocytomas“, J Neurosurg 74:27-37)
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	Prospektive Phase I/II –Studie (einarmig)
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	entfällt
19	Beobachtungsdauer	aktuell 87 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben, Tumorkontrolle, Toxizität
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	(Lebensqualität)
22	Ergebnisse	<p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-J: 40 % Grad 2, 23% Grad 3 - Median: 29 Monate bei Grad 3 - Median bei Grad 2 ist noch nicht ermittelt; vier Patienten leben noch zum Zeitpunkt der Publikation <p><u>Tumorkontrolle:</u></p> <p>16 Patienten zeigten in der Bildgebung suspektere Areale (medianer Zeitpunkt 10 Monate); bei 14 dieser Patienten konnte Material für die Histologie gewonnen werden; insgesamt kam es bei 7 Patienten zum Tumorrezidiv; bei den restlichen 7 handelte es sich um Tumornekrosen.</p> <p><u>Prognosefaktor:</u></p> <p>Einen Trend zum längeren Gesamtüberleben zeigen Pat., die jünger sind als 36 J (p=0.08).</p> <p><u>Lebensqualität (Erfassung nicht systematisch):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Patienten, die nach 61 Monaten noch am Leben sind, bedürfen keiner Intervention und haben keine Funktionsbeeinträchtigungen.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Auftreten von Komplikationen, Thrombosen und Notwendigkeit von Steroidgaben werden angegeben.
24	Fazit der Autoren	Dosiseskalation bei Grad 2 und Grad 3 Astrozytomen bringt keinen Überlebens- und Tumorkontroll-Vorteil im Vgl. mit Daten von Kim et al, 1991, bei denen konventionell mit 45 bzw. 60 Gy bestrahlt wurde.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

25	Abschließende Bewertung	<p>Prospektive Phase I/II-Studie mit 20 Patienten zur Untersuchung einer kombinierten Protonen-/Photonenbestrahlung bei niedriggradigen (Grad 2 und 3) gliomatösen Hirntumoren.</p> <p>Das Patientenkollektiv entspricht dem Beratungsthema. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>Aufgrund ihres nicht-vergleichenden Charakters ist die Aussagekraft der Studie limitiert.</p>
-----------	--------------------------------	--

1	Quelle	Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussi�re M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR 4th. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. J Neurosurg. 1999 Aug;91(2):251-60 Peer review Ja
1a	Hersteller	Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA
2	Studientyp	Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston; teilweise finanziert durch das National Institute of Health
5	Indikation	Astrozytome Grad III/IV
6	Fragestellung Zielsetzung	Tumorkontrolle und Gesamtüberleben nach kombinierter, dosiseskaliertter Protonen-/Photonen-Bestrahlung
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 18-70 Jahre • III/IV Astrozytome, supratentoriell gelegen • Karnofsky > 70 • Z. n. operativer Resektion, Tumolvolumen < 60 ml <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich in der Anamnese (Ausn: Haut) • Genetische Syndrome mit ZNS-Beteiligung • Strahlenuberempfindlichkeit • Diabetes, Kollagenosen
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	23 (7 Frauen, 16 Männer), keine Drop-outs
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt
Intervention		
11	Prüfintervention	Nach weitgehender operativer Resektion erfolgt eine kombinierte Protonen-/Photonenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von bis zu 90 CGE (mindestens 33 % der totalen Dosis in Form von Protonen; Rest in Form von Photonen in akzelerierter Fraktionierung)
12	Vergleichsintervention	Kein Vergleichsarm in der Studie, aber Vergleich der hier erzielten Daten mit Ergebnissen von drei RTOG-Studien, in denen konventionell mit 55-65 Gy bestrahlt wurde

13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	Prospektive Phase II –Studie (einarmig)
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	entfällt
19	Beobachtungsdauer	60 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben, Tumorkontrolle
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	(Lebensqualität)
22	Ergebnisse	<p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1-J: 78 % - 2-J: 34 % - 3-J: 18 % - Median: 20 Monate (gerechnet ab initialer OP) <p><u>Medianes Gesamtüberleben nach RTOG-Prognose-Clustern:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - III: 23 Monate - IV: 17 Monate - V: 14 Monate <p><u>Rezidivfreiheit (60 Monate):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 Fälle (pathologisch gesichert) - 1 Fall mit ausschließlich Strahlennekrose (klinisch gesichert) - 16 Fälle mit Mix aus Strahlennekrose und Rezidiv <p><u>Lebensqualität (Erfassung nicht systematisch):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Patienten, die nach 60 Monaten noch am Leben sind, gehen einer Vollzeit-Tätigkeit nach.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Seheintrübung, Alopezie, Auftreten von Thrombosen und Notwendigkeit von Steroidgaben
24	Fazit der Autoren	Dosiseskalation auf 90 CGE in Form einer kombinierten Protonen/Photonenbestrahlung führt zur besseren lokalen, zentralen Tumorkontrolle; nicht aber zur besseren Kontrolle des peripheren Tumors. Sie führt außerdem zu einer hohen Rate an Tumornekrosen. Eine bessere Gesamtkontrolle wäre nur unter Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes möglich, was aber zu Lasten der Tumorkontrolle gehen und die Toxizität noch erhöhen würde. Ohne innovative Erkenntnisse, mit der man die Toxizität verringern kann, sollte ein Dosisescalationsprotokoll nicht angewandt werden.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

25	Abschließende Bewertung	<p>Prospektive Phase II- Studie mit 23 Patienten zur Untersuchung einer kombinierten, dosiseskalierten Protonen-/Photonenbestrahlung bei hochgradigen gliomatösen Hirntumoren. Das Patientenkollektiv entspricht dem Beratungsthema. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>Aufgrund ihres nicht-vergleichenden Charakters ist die Aussagekraft der Studie limitiert.</p>
-----------	--------------------------------	--

1	Quelle	Habrand JL, Haie-Meder C, Rey A, Mammari H, Pontvert D, Gaboriaud G, Couanet D, Lenir C, Valinta D, Ferrand R, Boisserie G, Beaudré A, Kerody K, Mazal A, Dupouy N, Bonomi M, Mazon JJ. Radiothérapie des tumeurs intracrâniennes localement agressives par une combinaison de photons et de protons. Résultats préliminaires du protocole CPO 94-C1.^ [Radiotherapy using a combination of photons and protons for locally aggressive intracranial tumors. Preliminary results of protocol CPO 94-C1]. Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique 1999; 3 (6): 480-8. Peer review Ja
1a	Hersteller	Centre de Protonthérapie d'Orsay
2	Studientyp	Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Bericht eines Therapiezentrum, keine weiteren Angaben
5	Indikation	Primäre Hirntumore, davon 9 Gliome
6	Fragestellung Zielsetzung	Toxizitäts- und Effektivitätsstudie einer kombinierten, dosiseskalierten Protonen/Photonentherapie
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien Alter >16 Jahre inoperable oder unvollständig resezierte, aggressive intra- und extrakranielle Tumoren des Nervensystems unterschiedlicher Entität Ausschlusskriterien Gliome Grad I und IV
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	53 behandelte Patienten im Zeitraum zwischen 1993 und 1998, 5 Drop-outs (Gründe angegeben) 48 Patienten analysiert davon 9 Patienten (19%) mit Gliomen: <ul style="list-style-type: none"> • Oligodendrogliome (n=2) • Oligoastrozytom (n=1) • Astrozytom Grad II und III (n=6)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt

Intervention		
11	Prüfintervention	Kombinierte, dosiseskalierte Protonen/Photonentherapie mit 60 Gy (Histologie: niedriggradig) bzw. 65 Gy (hochgradig) CGE geplant 40-45 Gy Photonen (ca. 2/3) / Rest Protonen (ca. 1/3)
12	Vergleichsintervention	entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	prospektive einarmige Studie
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	entfällt
19	Beobachtungsdauer	medianes Follow-up 18 Monate (Range: 4-58 Monate)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben, lokale Tumorkontrolle, Toxizität
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-
22	Ergebnisse	Mittlere Tumordosis im Gesamtkollektiv betrug zwischen 63 und 67 Gy pro Woche in 5 Einzeldosen a 1,8 Gy bei den meisten Patienten (keine separaten Angaben für gliomatöse Hirntumore). Hier dargestellt gliomatöse Hirntumore (n=9): Gesamtüberleben 3 Monats-Überleben Gliome Grad II-III 5 von 9 Patienten (56%) lokale Tumorkontrolle 7 Rezidive (78%) <ul style="list-style-type: none"> • 3 Oligodendrogliome • 4 Astrozytome
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	zwei der 48 Patienten (5%) entwickelten eine schwere Radionekrose (davon 1 Pat. mit einem Oligodendrogliom), weitere vier Patienten eine Hypophyseninsuffizienz (zwei partiell, zwei komplett)
24	Fazit der Autoren	„ <i>Malgré les hautes doses délivrées, le taux de complications a moyen terme apparait comme remarquablement faible (5 %) a la condition d'une irradiation de haute precision épargnant la grande partie de volume des structures saines. Cette experience tres encourageante constitue un préalable indispensable a la mise en route de protocoles cliniques plus ciblés déplorations da la relation dose-effect.</i> “ Trotz der erhöhten Dosis ist - unter den Bedingungen einer hochpräzisen Bestrahlung mit weitgehender Schonung der umgebenden Strukturen - die Komplikationsrate bemerkenswert gering (5%). Unsere Ergebnisse liefern wichtige Hinweise für zukünftige Studien, die Dosis und Wirkung gezielter untersuchen wollen. „ <i>In our experience, high-dose radiation combining photons and protons is a safe and highly efficient procedure in selected malignancies of the skull base and envelopes.</i> “ Wir konnten zeigen, dass die kombinierte Protonen-Photonen-Hochdosis-Bestrahlung sicher und effizient in der Behandlung von ausgewählten intrakraniellen Tumoren wie Tumoren der Schädelbasis, Chordome und Chondrosarkome eingesetzt werden kann.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine prospektive, einarmige, nicht vergleichende Studie mit 48 Patienten zur Untersuchung einer um 10-15% dosisesskalierten, kombinierten Photonen/Protonenbestrahlung bei intrakraniellen Tumoren. Nur neun Patienten wiesen einen gliomatösen Hirntumor auf. Bei sieben der 9 Patienten trat im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv auf. Das 3-Monats-Überleben betrug 56%.</p> <p>Aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe und der begrenzten Fallzahl ist die Aussagekraft der Studie limitiert.</p>
-----------	--------------------------------	--

1	Quelle	Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, Hayashi Y, Hashii H, Kanemoto A, Nakayama H, Sugahara S, Sakurai H, Matsumura A, Tokuyue K. Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77 (1): 98-105. Peer review Ja
1a	Hersteller	Protonentherapiezentrum Tsukuba
2	Studientyp	Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Autoren sind Mitarbeiter des Behandlungszentrums.
5	Indikation	Supratentorielles Glioblastoma Multiforme
6	Fragestellung Zielsetzung	Untersuchung von Machbarkeit und Sicherheit einer dosiseskalierten, kombinierten simultanen postoperativen hyperfraktionierten Radiochemotherapie (Photonen + Protonen) bei Glioblastoma Multiforme (GBM)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Neu diagnostiziertes Glioblastoma multiforme mit bildgebend nachweisbarem Resttumor nach Operation, 1) Karnofsky Performance Status \geq 60, Alter 20 – 80 Jahre 2) Durchmesser der Anreicherungszone (im MRT) vor Bestrahlung \leq 40 mm 3) Anreicherung erstreckt sich nicht in Hirnstamm, Thalamus oder Hypothalamus.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	21 Patienten eingeschlossen (9/2001 – 4/2008), davon ein Patient wegen Tumor größer 40 mm aus Auswertung ausgeschlossen. 11 Männer, 9 Frauen, Medianes Alter 57 Jahre (31 – 76)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe

Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Untersuchung von Machbarkeit und Sicherheit einer kombinierten postoperativen hyperfraktionierten Radiochemotherapie bestehend aus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Photonenbestrahlung 50.4 Gy/28 Fraktionen am Morgen, Zielvolumen T2-high im MRT (CTV3) + • Protonenbestrahlung 46,2 GyE/28 Fraktionen abends (> 6 Stunden nach Photonenbestrahlung) auf Gadolinium-kontrastiertes Volumen + 10 mm (erste 14 Fraktionen, CTV2) bzw. ohne Sicherheitssaum (CTV1, zweite 14 Fraktionen) • Angestrebte Dosis waren 96,6 GyE in CTV1 • Chemotherapie (ACNU = Nimustin 80 mg/m²) in der 1. und 4. Woche <p>Anmerkung: Die Autoren weisen darauf hin, dass in Japan das ACNU zum Zeitpunkt der Behandlung der hier beschriebenen Patienten Standard war. Zum Zeitpunkt der Publikation hat sich allerdings Temzolomid etabliert, so dass Patienten das o.g. Protokoll in Zukunft mit Temzolomid erhalten werden. So finden sich in der Folgepublikation (Mizumoto 2011, siehe Bewertungsbogen) Patienten, die ACNU oder Temzolomid erhalten haben.</p>
12	Vergleichsintervention	Keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	Einarmlige monozentrische prospektive Phase I/II-Studie
15	Zahl der Zentren	Monozentrisch
16	Randomisierung	Keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Follow-up 48 Monate Medianes Follow-up der Überlebenden 24,6 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben MRT-Veränderungs-freies Überleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Differenzierung der Zielkriterien, entfällt

22	Ergebnisse	<p>Zum Analysezeitpunkt waren 12 Patienten verstorben, davon 10 an Rezidiv und 2 aus anderer Ursache (Sepsis, resp. Versagen), mittleres Überleben 15,1 Monate. 8 Patienten noch am Leben.</p> <p>6 Patienten der letzten Gruppe mit Radionekrose des Gehirns noch am Leben, bei 5 davon chirurgisch und bei einem Patienten durch MRT-Verlauf verifiziert. Ein Patient mit symptomatischer Leukoencephalopathie bettlägerig an Lungenembolie verstorben.</p> <p>MRT-Veränderungs-freies Überleben:</p> <p>1 Jahr 45%, 2 Jahre 15,5 %. Mediane Zeit bis MRT-Veränderung 11,2 Monate (Range 3,4–24,6 Monate; 95% Konfidenzintervall [CI], 5,3–17,2 Monate). 6 Fälle blieben ohne MRT-Veränderung. Es traten 4 Fälle von MRT-Veränderungen im 96,6 GyE-Volumen, 5 Fälle im Randbereich (50 – 73 GyE) und 5 Fälle in mit unter 50 GyE bestrahltem Gewebe auf.</p> <p>Gesamtüberleben:</p> <p>1 Jahr 71,1%, 2 Jahre 45,3%. Medianes Überleben: 26,1 Monate (Range 3,9–47,9 Monate; 95% Konfidenzintervall [CI], 15,5–27,2 Monate).</p>																																																											
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p style="text-align: center;">Table 2. Therapy-related acute and late toxicity</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: left;">Toxicity</th> <th colspan="5" style="text-align: center;">Grade</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">0</th> <th style="text-align: center;">1</th> <th style="text-align: center;">2</th> <th style="text-align: center;">3</th> <th style="text-align: center;">4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alopecia</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td>Radiation dermatitis</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0*</td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1*</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Headache (including radiation sickness)</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3*</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Leucopenia</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td>Leukoencephalopathy associated radiological findings[†]</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">2[‡]</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Treated with steroids. [†] Since pathological findings of 6 cases with reoperation demonstrated various degrees of mixture or necrosis and degenerated or viable tumor cells, these cases are not included here. [‡] A case of leukoencephalopathy (patient 11) and a case of radiation necrosis (patient 5).</p> <p>4 Patienten benötigten Steroide wg. Akuttoxizität. Anmerkung: Die Autoren sehen einige der hier aufgeführten Toxizitäten, insbesondere die hämatologischen, im Zusammenhang mit der Chemotherapie.</p>	Toxicity	Grade					0	1	2	3	4	Alopecia	0	0	20	—	—	Radiation dermatitis	0	2	18	0	0*	Rash	19	0	1*	0	0	Headache (including radiation sickness)	15	2	3*	0	0	Leucopenia	3	3	4	6	4	Anemia	3	10	3	4	0	Thrombocytopenia	4	6	5	3	2	Leukoencephalopathy associated radiological findings [†]	0	0	0	2 [‡]	0
Toxicity	Grade																																																												
	0	1	2	3	4																																																								
Alopecia	0	0	20	—	—																																																								
Radiation dermatitis	0	2	18	0	0*																																																								
Rash	19	0	1*	0	0																																																								
Headache (including radiation sickness)	15	2	3*	0	0																																																								
Leucopenia	3	3	4	6	4																																																								
Anemia	3	10	3	4	0																																																								
Thrombocytopenia	4	6	5	3	2																																																								
Leukoencephalopathy associated radiological findings [†]	0	0	0	2 [‡]	0																																																								

24	Fazit der Autoren	<p>Hyperfraktionierte simultane Boost-Protonen-Radiotherapie in einer Dosis von 96,6 GyE in 56 Fraktionen bei supraentoriellem GMB wird gut vertragen, wenn die Größe des Ziels beachtet wird. Das mediane Überleben wurde auf 21,6 Monate verlängert, was eines der besten bisher berichteten Ergebnisse darstellt. Es sind weitere Studien erforderlich, um die Effektivität einer Dosisescalation durch Protonenbestrahlung aufzuzeigen und die Möglichkeit einer simultanen Therapie mit anderen Modalitäten mit dem Ziel einer besseren Kontrolle des Tumorrandbereiches zu klären.</p> <p>“In conclusion, hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy of 96.6 GyE in 56 fractions for supratentorial GBM is tolerable if the target size is well considered. The median survival time was extended to 21.6 months, which is one of the most favorable results reported to date. Further studies are warranted to reveal the effectiveness of dose escalation by proton beams and to pursue the possibility of concurrent therapy with other modalities to control the tumor border region”</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Stärken der Studie sind die klar definierte Therapiestrategie und das klare Ergebnis, das eine Dosis für weitere Erprobung definiert.</p> <p>Die Daten sind konsistent mit der sonstigen Erkenntnislage, dass Glioblastome eine sehr hohe Strahlendosis benötigen und eine Heilung erst bei Dosen erreicht werden kann, bei denen eine Radionekrose sehr wahrscheinlich ist. Gleichzeitig legen die Daten nahe, dass hier eine unter Sicherheitsaspekten suffiziente Strategie des Umgangs mit Radionekrosen gewählt werden konnte.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>

1	Quelle	Mizumoto M, Tsuboi K, Okumura T, Hashimoto T, Oshiro Y, Fukumitsu N, Hayashi Y, Ohkawa A, Sakae T, Sakurai H. Hyperfractionated Concomitant Boost Proton Radiotherapy for Supratentorial Glioblastoma Multiforme: Analysis of Long Survival Patients. Int J Radiation Oncology Biology Physics Volume 81, Number 2, Supplement, 2011 Abstr. Nr. 2137 Peer review Ja
1a	Hersteller	Protonenbestrahlungszentrum Tsukuba
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Autoren sind Mitarbeiter des Behandlungszentrums.
5	Indikation	Supratentorielles Glioblastoma Multiforme
6	Fragestellung Zielsetzung	Keine explizite Fragestellung benannt. Geschildert werden die Ergebnisse aller Patienten (unter besonderer Berücksichtigung der Charakteristika von 6 Langzeitüberlebenden) nach postoperativer dosisintensivierter, hyperfraktionierter simultaner Radiochemotherapie mit (ACNU oder Temozolomid + kombinierte simultane Protonen- und Photonenbestrahlung bei supratentoriellem Glioblastom
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	24 im Zentrum zwischen 9/2001 und 4/2009 wie unter 6. geschildert behandelte Patienten
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Es werden die im Zeitraum behandelten Patienten berichtet, deren Therapie der Definition unter 6. / 11. entspricht N = 24
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppen
Intervention		
11	Prüfintervention	Postoperative adjuvante simultane Radiochemotherapie, bestehend aus <ul style="list-style-type: none"> • Photonenbestrahlung 50.4 Gy/28 Fraktionen am Morgen, Zielvolumen T2-high im MRT + • Protonenbestrahlung 46,2 GyE/28 Fraktionen abends (> 6 Stunden nach Photonenbestrahlung) auf Gadolinium-kontrastiertes Volumen • Chemotherapie (ACNU oder Temozolomid)
12	Vergleichsintervention	Entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Fallserie
15	Zahl der Zentren	Monozentrisch

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

16	Randomisierung	keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	6 Überlebende: median 52 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben MRT-Veränderungs-freies Überleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Differenzierung der Zielkriterien, entfällt
22	Ergebnisse	<p>Zum Analysezeitpunkt waren</p> <p>16 Patienten mit Rezidiv verstorben, mittleres Überleben 15,1 Monate.</p> <p>8 Patienten mit Radionekrose (6) oder Leukenzephalopathie (2), mittleres Überleben 41,8 Monate.</p> <p>Alle 6 Patienten der letzten Gruppe mit Radionekrose des Gehirns noch am Leben, bei 5 davon chirurgisch verifiziert.</p> <p>Gruppe mit Radionekrose/Leukenzephalopathie (n=8) median 14,1 Monate, Gruppe mit Tumorrezidiv (n = 16) 7,1 Monate.</p> <p>8 MRT-Veränderungen innerhalb des 96,6-Gy-Volumens, davon 6 Radionekrosen und 2 Rezidive</p> <p>13 MRT-Veränderungen außerhalb des 96,6-Gy-Volumens, sämtlich Rezidive</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	6 Radionekrosen, wobei diese zwar unerwünschte Ereignisse, gleichzeitig aber prognostisch günstig waren. Es werden keine Todesfälle durch Radionekrose berichtet; die neurologischen Folgen werden nicht dargestellt.
24	Fazit der Autoren	<p>Bestrahlung mit 96,6 GyE scheint Glioblastom zu eradizieren, sofern das Strahlenfeld den Bereich der Tumorinfiltration umfasst. Patienten mit Radionekrose haben ein signifikant verbessertes Überleben. Es sollte eine Strategie erwogen werden, Radionekrosen zu vermeiden oder zu minimieren, um Überleben und Lebensqualität bei Glioblastom-Patienten zu verbessern.</p> <p>It was indicated that 96.6 GyE of PBT is most likely to eradicate GBM if the field can encompass the invasion area. Also, patients with RN have significantly improved survival compared with patients with tumor recurrence. A strategy to prevent or minimize RN should be considered for better outcome both in survival and QOL of patients with GBM.</p>

25	Abschließende Bewertung	<p>Stärken der Studie sind die klar definierte Therapiestrategie und das klare Ergebnis, das eine Dosis für weitere Erprobung definiert.</p> <p>Die Daten sind konsistent mit der sonstigen Erkenntnislage, dass Glioblastome eine sehr hohe Strahlendosis benötigen und eine Heilung erst bei Dosen erreicht werden kann, bei denen eine Radionekrose sehr wahrscheinlich ist. Gleichzeitig legen die Daten nahe, dass hier eine suffiziente Strategie des Umgangs mit Radionekrosen gewählt werden konnte.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p>Es handelt sich um dieselbe Studie wie Mizumoto et al. 2010 (kleine Änderung: Temzolomid hat sich zwischenzeitlich in der Behandlung als Standard durchgesetzt, so dass das Protokoll dahingehend verändert wurde), jedoch werden jetzt 24 Patienten berichtet und ein abweichender Fokus auf Langzeitüberlebende gerichtet und wesentlich höhere Zahlen an Radionekrosen und Leukenzephalopathien berichtet.</p>
----	--------------------------------	---

B-8.4.2 Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

Autor	Kommentar/Kurzauswertung
<p>Austin-Seymour M, Munzenrider JE, Goitein M, Gentry R, Gragoudas E, Koehler AM, McNulty P, Osborne E, Ryugo DK, Seddon J. Progress in low-LET heavy particle therapy: intracranial and paracranial tumors and uveal melanomas. Radiat Res Suppl 1985; 8: S219-S226.</p>	<p>Retrospektive Fallsammlung von 965 Patienten, die bis 1984 behandelt worden sind; davon 7 mit Gliom.</p> <p>Sechs dieser Patienten sind im Zeitraum 2 bis 62 Monate nach Therapie verstorben. Ein Patient, der sieben Monate nach Protonentherapie eine Resektion des residualen Tumors erhielt, ist 68 Monate nach Protonentherapie noch am Leben.</p> <p>Offensichtlich Schnittmenge der Publikation von Austin-Seymour et al. 1990</p>
<p>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.</p>	<p>Retrospektive Fallsammlung von 1678 Patienten, die bis 1987 behandelt worden sind; davon 9 mit Gliom.</p> <p>Sieben dieser Patienten sind im Zeitraum 2 bis 62 Monate nach Therapie verstorben. Ein Patient, der nach Protonentherapie eine Resektion des residualen Tumors erhielt, ist 103 Monate nach Protonentherapie noch am Leben. Der andere Pat. ist 16 Monate nach Protonentherapie noch am Leben.</p>
<p>Combs SE, Ellerbrock M, Haberer T, Habermehl D, Hoess A, Jäkel O, Jensen A, Klemm S, Mürter M, Naumann J, Nikoghosyan A, Oertel S, Parodi K, Rieken S, Debus J. Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): Initial clinical experience in the first 80 patients. Acta oncologica (Stockholm, Sweden) 2010; 49 (7): 1132-40.</p>	<p>Praktikabilitätsstudie; 80 Patienten, die Partikeltherapie am Heidelberg-Ionen-Center erhalten haben; davon 10 gliomatöse Hirntumoren, von denen wiederum nur 4 mit Protonen bestrahlt wurden (low-grade gliomas). Ohne patientenrelevante Endpunkte.</p>
<p>Dennis ER, Bussiere M, Niemierko A, Lu M, Loeffler JS, Shih HA. A Comparison of Critical Structure Dose and Toxicity Risks in Patients with Low Grade Gliomas Treated with IMRT versus Proton Radiation Therapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2009; 75 (3, Suppl. S): S232-S233.</p>	<p>Kongreßabstract; vergleicht Protonentherapie vs. IMRT in Bezug auf Dosisfindung bei low-Grade-Gliomen bei 11 Pat. Keine Voll-Publikation verfügbar</p> <p><u>Ergebnisse</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • geringere Strahlenbelastung bei Protonentherapie im Vgl. zu IMRT. • Reduktion der maximalen Dosis durch Protonentherapie: 9 Gy geringer im gesamten Hirn, 9 Gy geringer im Hirnstamm, 10 Gy geringer im Chiasma opticum, 18 Gy geringer im linken Sehnerv, 15 Gy geringer im rechten Sehnerv. • Protonentherapie reduziert das Risiko für Zweimalig-nome im Hirn • Risiko von Protonenbestrahlung-induzierten-Zweimalignomen im Hirn 46 pro 10,000 Fälle (range 11-83), Risiko bei IMRT 105 (range 70-134). Ratio

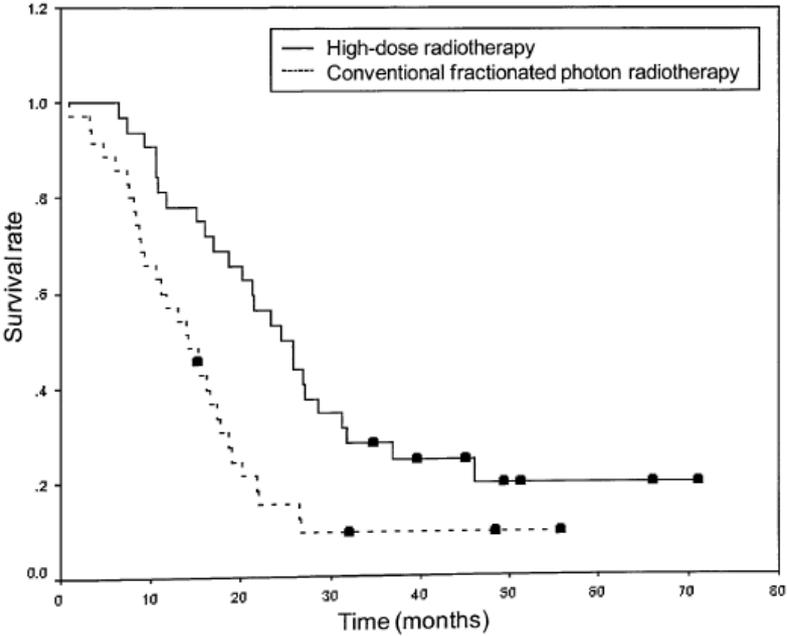
Autor	Kommentar/Kurzauswertung
	IMRT/protons 2.8 (range 1.5-6.5)
<p>Geismar D, Lemke M, Vermeren X, Kaiser A, Poettgen C, Farr J, Stuschke M. Intensity-modulated proton therapy for patients with localized anaplastic supratentorial gliomas - a plan comparison study. <i>Strahlenther Onkol</i> 2010; 186 (Suppl. 1): 54.</p>	<p>Planvergleichsstudie der Dosis-Volumen-Histogramme für Zielvolumina und Risikoorgane zwischen intensitätsmod. Protonentherapie (IMPT) und verschiedener Photonentechniken [3D-konformale konv. Radiotherapie (3D-RT). Intensitätsmod. Strahlentherapie (IMRT) und rotationsoptimierter IMRT] bei 6 Pat. mit supratentoriell gelegenen anaplastischem Gliom.</p> <p>Fazit: 20-45% Reduktion der Bestrahlung umgebenden gesunden Hirngewebes bei gleicher oder besserer Zielvolumenabdeckung</p>
<p>Graffman S, Haymaker W, Hugosson R, Jung B. High-energy protons in the postoperative treatment of malignant glioma. <i>Acta Radiol Ther Phys Biol</i> 1975; 14 (5): 443-61.</p>	<p>Historische Fallserie aus den 70er Jahren, Patienten mit Astrozytom Grad III und IV erhielten postoperative Protonentherapie mit einer Dosis von 3900-5100 rad bzw 1650-2100 reu appliziert in 8-11 Fraktionen innerhalb eines Zeitraums von 25-60 Tagen. Detaillierte Fallberichte der einzelnen Casus.</p> <p>Einschätzung der Autoren: „Die therapeutischen Ergebnisse waren denjenigen, die mit anderen modernen Therapien erhalten werden, vergleichbar. Es wird vermutet, dass eine höhere Strahlendosis, die durch ein homogenes, gutdefiniertes Protonenfeld gegeben wird, möglicherweise zu einem besseren therapeutischen Ergebnis ohne Risiko einer Schädigung normalen Gehirngewebes führen mag.“</p>
<p>Health Council of the Netherlands, Gezondheidsraad. Proton radiotherapy. The Hague: Health Council of the Netherlands Gezondheidsraad (GR), 2009.</p>	<p>Bericht für das Niederländische Gesundheitsministerium über den technischen state-of-the-art der Protonentherapie, mögliche klinische Vorteile, Studienlandschaft, praktizierende Einrichtungen europa- und weltweit und ökonomische Aspekte der Protonentherapie. Keine Präsentation klinischer Daten.</p>
<p>Kjellberg RN, Nguyen NC, Kliman B. Le Bragg Peak protonique en neuro-chirurgie stéréotaxique. [The Bragg Peak proton beam in stereotaxic neurosurgery]. <i>Neurochirurgie</i> 1972; 18 (3): 235-65.</p>	<p>Retrospektive Fallsammlung von Protonentherapien im Zeitraum 1962-1972; davon 14 Patienten mit Glioblastom;</p> <p>Überleben: 6 Pat: 3-8 Monate; 1 Pat: 28 Monate; 3 Patienten kurz vor Publikation behandelt, die noch leben. Die Autoren schlussfolgern, dass die Protonentherapie der Gliome ein vielversprechender Ansatz ist, der weiter evaluiert werden sollte.</p>
<p>Lomax AJ, Böhringer T, Bolsi A, Coray D, Emert F, Goitein G, Jermann M, Lin S, Pedroni E, Rutz H, Stadelmann O, Timmermann B, Verwey J, Weber DC. Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: initial experiences. <i>Med Phys</i> 2004; 31 (11): 3150-7.</p>	<p>Bericht über die Protonentherapie-Behandlung in Bezug auf eine Reihe onkologischer Indikationen (11 Patienten mit Gliomen eingeschlossen) am Paul Scherrer-Institut. Bericht über die Strahlentherapieplanung und -durchführung aus medizin-physikalischer Sicht, ohne Analyse patientenrelevanter Outcomes und ohne differenzierte Angaben für die Gliompatienten.</p>

Autor	Kommentar/Kurzauswertung
<p>Rickhey M, Morávek Z, Eilles C, Koelbl O, Bogner L. 18F-FET-PET-based dose painting by numbers with protons. Strahlentherapie und Onkologie 2010; 186 (6): 320-6.</p>	<p>Bericht über die experimentelle Anwendung von Strahlentherapie-Planungsalgorithmen bei 3 Gliom-Patienten mit Hilfe von F-FET-PET Aufnahmen. Es wurde jeweils eine Planung für intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT), und Varianten der Protonentherapie (Dosiseskulation) berechnet und die Differenz der erwarteten Dosisverteilung zur nach den Ergebnissen der durch die F-FET-PET ermittelten Zieldosisverteilung ermittelt. Diese Differenzen fallen für die Protonentherapie kleiner als für die IMRT aus, was auch die Möglichkeit zu einer Dosiseskulation zu beinhalten scheint.</p>
<p>Rieken S, Habermehl D, Nikoghosyan A, Jensen A, Haberer T, Jäkel O, Mütter MW, Welzel T, Debus J, Combs SE. Assessment of early toxicity and response in patients treated with proton and carbon ion therapy at the heidelberg ion therapy center using the raster scanning technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81 (5): e793-e801.</p>	<p>Bericht über die Ergebnisse einer Fallserie von 118 Patienten mit onkologischen Indikationen, die überwiegend mit Karbon-Ionentherapie behandelt wurden. Bei 11 Patienten waren Gliome oder Glioblastome die Behandlungsindikation (1 Patient mit Astrozytom). Insgesamt nur 4 Patienten wurden mit Protonentherapie behandelt, davon 3 mit niedrig-gradigen Gliomen. Aufgrund der kleinen Zahl relevanter Patienten betreffend der Tumorarten und mit Protonentherapie behandelten Patienten ist die Publikation für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p>
<p>Rieken S, Habermehl D., Haberer T., Jaekel O., Debus J., Combs SE. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors delivered with active raster scanning at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): early treatment results and study concepts. Radiation Oncology 2012; 7(41): 1-7</p>	<p>Bericht über die Ergebnisse einer Fallserie von 33 Patienten mit Hirntumoren; davon 26 mit Gliomen und 7 mit Meningeomen. In 3 Fällen handelte es sich um Kinder</p> <p>Insgesamt wurden nur 7 Patienten mit Protonen behandelt: 3 Kinder, 3 Meningeome.</p> <p>Lediglich eine erwachsene Patientin mit Glioblastom wurde mit Protonen (im Rahmen des Cloepatra-Protokolls = laufende Studie aus Heidelberg) behandelt (10 GyE Protonen + 50 Gy Photonen). Bezogen auf die Indikation und Behandlungsform handelt es sich demnach um einen Case Report und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p>
<p>Rosenschöld PM, Engelholm S, Ohlhues L, Law I, Vogelius I, Engelholm SA. Photon and proton therapy planning comparison for malignant glioma based on CT, FDG-PET, DTI-MRI and fiber tracking. Acta oncologica (Stockholm, Sweden) 2011; 50 (6): 777-83.</p>	<p>Bericht über die experimentelle Anwendung von Strahlentherapie-Planungsalgorithmen bei 15 Gliom-Patienten mit Hilfe von CT, PET und MRT-Aufnahmen. Es wurden Bestrahlungspläne für intensitätsmodulierte Photonentherapie (IMRT), intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) und für zwei Varianten (ko-planar, nicht ko-planar) der "Rapid Arc"-Technologie (RA) berechnet. Die Dosisverteilung im Bezug auf die angestrebte Maximierung im Zielvolumen und die angestrebte Minimierung in anderen Geweben bzw. Hirnregionen zeigt insgesamt einen Vorteil für die IMPT. Bei bestimmten Lokalisationen des Tumors bzw. bezogen auf bestimmte Regionen außerhalb des Tumors ergeben sich teilweise abweichende Resultate (s. Abbildung 3 der Publikation).</p>

Autor	Kommentar/Kurzauswertung
<p>Tatsuzaki H, Urie MM, Linggood R. Comparative treatment planning: proton vs. x-ray beams against glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22 (2): 265-73.</p>	<p>Therapieplanungsstudie (an einem Patienten), die Photonen- vs. Protonenbestrahlung bei der Bestrahlung von Glioblastomen vergleicht. Ergebnis: Bestrahlungsvolumen des Nicht-Zielgebietes bei Protonen ist geringer als bei Photonen.</p>
<p>Verhey LJ, Smith V, Serago CF. Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40 (2): 497-505.</p>	<p>Bericht über die experimentelle Anwendung von Strahlentherapie-Planungsalgorithmen bei 5 -Patienten mit Hirntumoren (davon 1 pädiatrischer Patient). Es wurden Bestrahlungspläne für zwei Varianten stereotaktischer Photonentherapie und für Protonentherapie berechnet. Die Dosisverteilung im Bezug auf die angestrebte Maximierung im Zielvolumen und die angestrebte Minimierung in anderen Geweben bzw. Hirnregionen zeigt insgesamt einen Vorteil für die Protonentherapie. Bei bestimmten Größen, Formen und Lokalisationen des Zielvolumens ergeben sich zum Teil differenzierte Ergebnisse. Der prognostizierte Vorteil der Protonentherapie erscheint sich tendenziell eher bei irregulären und größeren Formen und ungewöhnlichen Lokalisationen zu zeigen, während bei kleineren, regulär geformten Zielvolumen kein Vorteil tendenziell kein Vorteil prognostiziert wird.</p>
<p>Wroe A, Clasio B, Kooy H, Flanz J, Schulte R, Rosenfeld A. Out-of-field dose equivalents delivered by passively scattered therapeutic proton beams for clinically relevant field configurations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73 (1): 306-13.</p>	<p>Bericht über eine experimentelle Studie zur mikrodosimetrischen Messung der Strahlenbelastung außerhalb des Behandlungsfeldes. Dazu wurden Parameter für Patientenbehandlungstypologien herangezogen und die Messung an einem Phantom vorgenommen. Die Studie diente sowohl zu Validierung bzw. Anwendungsdeemonstration der Messmethode und dem Vergleich verschiedener technischer Modalitäten der Protonentherapie.</p>
<p>Yamamoto T, Tsuboi K. [Particle radiotherapy for malignant gliomas]. Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo 2009; 61 (7): 855-66.</p>	<p>Genereller Übersichtsartikel über verschiedene Formen der Partikeltherapie bei malignen Gliomen. Eine Überprüfung der referenzierten Studien zu Protonentherapie ergibt, dass alle beschaffbaren Studien bereits berücksichtigt wurden.</p>

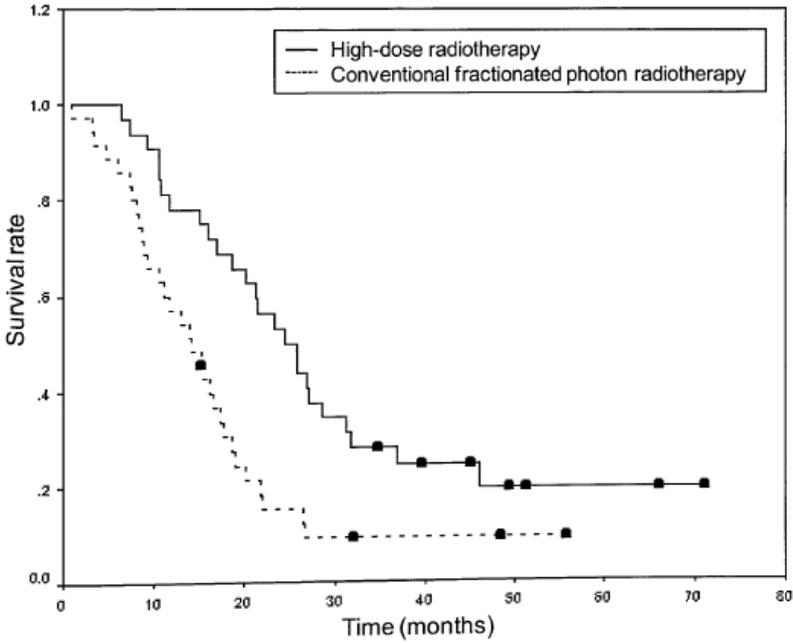
1	Quelle	Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, Nakai K, Zaboronok A, Takano S, Matsumura A. Prognostic factors in glioblastoma multi-forme patients receiving high-dose particle radiotherapy or conventional radiotherapy. Br J Radiol. 2011 Dec;84 Spec No 1:S54-60. Epub 2011 Mar 22. Peer review Ja
1a	Hersteller	Department of Neurosurgery, University Hospital of Tsukuba, Ten-nodai 1-1-1, Tsukuba, Ibaraki, Japan.
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	University Hospital of Tsukuba, Ibaraki, Japan. Teilfinanzierung durch das japanische Ministerium für Bildung, Sport, Wissenschaft und Technik
5	Indikation	Glioblastom Grad IV
6	Fragestellung Zielsetzung	Ermittlung von Prognosefaktoren anhand des Endpunkts Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Wahl der Bestrahlungsmodalität (Partikeltherapie vs. konventionelle Photonenbestrahlung)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Allgemeine Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pathologisch gesichertes Glioblastom Grad 4, supratentoriell gelegen • Z. n. weitgehender operativer Resektion <u>Einschlusskriterien der Gruppe, die mit Protonen bestrahlt wurde</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Beteiligung von Hirnstamm und Thalamus • Max. postoperativer Tumordurchmesser von 4 cm • Karnofsky ab 60 <u>Einschlusskriterien der Gruppe, die mit kombinierten Boron-Neutron-Capture/Photonen bestrahlt wurde</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor nicht tiefer als 7 cm, gemessen von der Hirnoberfläche • Karnofsky ab 50 <u>Ausschlusskriterien:</u> werden nicht definiert
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	67 (17 Pat. mit Protonen, 15 Pat. mit kombinierter Boron-Neutron-Capture/Photonen-Bestrahlung, 35 Pat. mit konventioneller Photonenbestrahlung) Alter: 31-84; Männer : Frauen 1:1
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt (siehe Einschlusskriterien für die verschiedenen Gruppen)

Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Nach weitgehender operativer Resektion erfolgt die Einteilung in die verschiedenen Behandlungsgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Protonen, gesamt 96.6 CGE⁺ 2) Kombinierte Boron-Neutron-Capture / Photonen, gesamt 73.5 CGE 3) Konventionelle Photonen, 60-61.2 Gy <p>+entspräche 87.8 Gy, wenn nur mit Photonen bestrahlt worden wäre *entspräche insgesamt 66.8 Gy, wenn nur mit Photonen bestrahlt worden wäre</p>
12	Vergleichsintervention	Siehe Prüfintervention
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	Retrospektive Analyse von konsekutiv in Behandlungsgruppen eingeteilte Patientenkollektiven
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	entfällt
19	Beobachtungsdauer	Median 21.4 Monate (1-71 Monate)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	<p><u>Anmerkung zur Auswertung der Publikation:</u> Im Folgenden werden die Gruppen 1 und 2 als „High-Dose-Radiotherapie“ (HDT) zusammengefasst ausgewertet. Hier sind also sowohl die Patienten, die mit ausschließlich Protonen behandelt worden sind, als auch die Patienten, die die kombinierte Boron-Neutron-Capture/Photonen-Bestrahlung erhalten haben. Der Vergleich erfolgt mit den Patienten, die konventionell bestrahlt worden sind (CRT)</p> <p><u>Gesamtüberleben (bezogen auf alle Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1-J: 67.2 % - 2-J: 33.7 % - Median: 17.7 Monate angegeben [zum Zeitpunkt der Analyse leben noch 9 Patienten] <p><u>Gesamtüberleben (Vgl. HDT vs. CRT)</u> Median: 24.4 Monate vs. 14.2 Monate</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (bezogen auf alle Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1-J: 32.6 % - 2-J: 18.4 % - Median: 7.8 Monate

		<p><u>Prognosefaktoren, die betrachtet wurden, aber einer univariaten bzw. multivariaten Analyse nicht standhielten</u> Alter, Geschlecht, WHO-Performance-Status, erweitertes Neuroimaging, Ausmaß der operativen Resektabilität, Art der Chemotherapie</p> <p><u>Prognosefaktoren, die in einer multivariaten Analyse bestätigt wurden:</u> EORTC-RPA-Klasse (III-IV vs. V) * Form der Radiotherapie (HDT vs. CRT)</p> <p><i>*Bei der Zuteilung in die verschiedenen Klassen spielen mehrere Faktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht, Tumortyp, körperlicher Zustand des Patienten eine Rolle. Ref: „Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial“, René-Olivier Mirimanoff, Thierry Gorlia, Warren Mason, Martin J. Van den Bent, Rolf-Dieter Kortmann, Barbara Fisher, Michele Reni, Alba A. Brandes, Jürgen Curschmann, Salvador Villa, Gregory Cairncross, Anouk Allgeier, Denis Lacombe, and Roger Stupp, 2006 by American Society of Clinical Oncology, 24 (16)_ June 1</i></p>  <p>Figure 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival according to radiation modality. The hazard ratio for death among patients treated with high-dose radiotherapy, as compared with that among patients treated with conventional fractionated photon radiotherapy, was 0.44 (95% confidence interval, 0.26-0.76; $p < 0.01$).</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine Angaben
24	Fazit der Autoren	<p>In dieser Studie zeigten die Patienten, die für die Partikeltherapie ausgewählt worden sind, längere Überlebenszeiten im Vgl. zu den konventionell bestrahlten Patienten. Der einzige zusätzliche prognostische Faktor, der einer multivariaten Analyse standhielt, war die Zuordnung zu einer bestimmten EORTC-RPA Klasse, in die mehrere Faktoren wie körperlicher Zustand, Alter und Tumortyp eingehen. Daher sollten Größe/Lokalisation des Tumors und der körperliche Zustand des Patienten vor Entscheidung zur Partikeltherapie berücksichtigt werden. Andere prognostische Faktoren konnten in dieser Studie nicht identifiziert werden.</p>

25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive Studie zum Stellenwert einer High-Dose-Partikeltherapie, verglichen mit konventioneller Photonentherapie bei Patienten mit Glioblastomen. Die Zuteilung in die Gruppen erfolgte anhand von Einschlusskriterien, die Tumorgröße, -lokalisierung und körperlichen Zustand des Patienten berücksichtigen.</p> <p>Das Patientenkollektiv entspricht dem Beratungsthema. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>Aufgrund ihres retrospektiven Designs und der Tatsache, dass die Patientengruppe, die mit Boron-Neutron-Capture/Photonen bestrahlt worden ist, mit der Gruppe, die ausschließlich mit Protonen bestrahlt wurde, zusammen ausgewertet wurde, sowie der Tatsache dass eine Vorselektion der Patienten zu den jeweiligen Therapiegruppen erfolgte, für die dem zufolge nicht adjustiert werden kann, ist die Aussagekraft der Studie zur Protonentherapie limitiert.</p>
----	--------------------------------	--

1	Quelle	Matsumura A, Yamamoto T, Tsurubuchi T, Matsuda M, Shirakawa M, Nakai K, Endo K, Tokue K, Tsuboi K. Current practices and future directions of therapeutic strategy in glioblastoma: survival benefit and indication of BNCT. Appl Radiat Isot. 2009 Jul;67(7-8 Suppl):S12-4. Epub 2009 Mar 24. Peer review Ja
1a	Hersteller	Department of Neurosurgery, University Hospital of Tsukuba, Tennodai 1-1-1, Tsukuba, Ibaraki, Japan.
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	University Hospital of Tsukuba, Ibaraki, Japan. Teilfinanzierung durch das japanische Ministerium für Bildung, Sport, Wissenschaft und Technik
5	Indikation	Glioblastom Grad IV
6	Fragestellung Zielsetzung	Gesamtüberleben
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht definiert !
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	68 (17 Pat. mit kombinierter Protonen-/Photonen-Bestrahlung, 15 Pat. mit Boron-Neutron-Capture-Bestrahlung, 36 Pat. mit konventioneller Photonbestrahlung)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt
Intervention		
11	Prüfintervention	Nach weitgehender operativer Resektion erfolgt die Einteilung in die verschiedenen Behandlungsgruppen: 1) Kombiniert Protonen/Photonen, gesamt 96.6 Gy 2) Boron-Neutron-Capture, Einzeldosis 3) Konventionelle Photonen, 60-61.2 Gy
12	Vergleichsintervention	Siehe Prüfintervention
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	Retrospektive Analyse
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt

18	Verblindung der Behandlung	entfällt
19	Beobachtungsdauer	Keine Angaben
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	<p><u>Anmerkung zur Auswertung der Publikation:</u> <i>Im Folgenden werden die Gruppen 1 und 2 als „High-Dose-Radiotherapie“ (HDT) zusammengefasst ausgewertet. Hier sind also sowohl die Patienten, die kombiniert mit Protonen/Photonen behandelt worden sind, als auch die Patienten, die nur Boron-Neutron-Capture-Bestrahlung erhalten haben. Der Vergleich erfolgt mit den Patienten, die konventionell bestrahlt worden sind (CRT)</i></p> <p><u>Gesamtüberleben (Vgl. HDT vs. CRT)</u> 2-J-OS: 57.1 % vs 17.9 % Median: 25.7 Monate vs. 14.2 Monate</p>  <p><small>Figure 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival according to radiation modality. The hazard ratio for death among patients treated with high-dose radiotherapy, as compared with that among patients treated with conventional fractionated photon radiotherapy, was 0.44 (95% confidence interval, 0.26-0.76; $p < 0.01$).</small></p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine Angaben
24	Fazit der Autoren	Die Boron-Neutron-Capture-Therapie erzielt höhere Gesamtüberlebensraten.

25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive Studie zum Stellenwert einer High-Dose-Partikeltherapie, verglichen mit konventioneller Photonentherapie bei Patienten mit Glioblastomen.</p> <p>Die Schlussfolgerungen der Autoren sind <u>nicht</u> plausibel. Es fehlen viele Angaben zur Studie, als Ergebnis wird lediglich auf das 2-Jahres-Gesamtüberleben (HDT vs CRT) eingegangen. Die Patientengruppe, die mit Boron-Neutron-Capture bestrahlt worden ist, wurde zusammen mit der Gruppe, die mit Protonen/Photonen bestrahlt wurde, ausgewertet. Dennoch ziehen die Autoren das Fazit, dass die Boron-Neutron-Capture-Therapie im Gesamtüberleben der konventionellen Bestrahlung überlegen ist.</p>
----	--------------------------------	--

1	Quelle	Tsuji H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Hayakawa Y, Takada Y, Tada J, Fukumoto S, Tatuzaki H, Ohara K. Clinical results of fractionated proton therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25 (1): 49–60, 1993 Peer review Ja
1a	Hersteller	Protonenzentrum Tsukuba, Japan
2	Studientyp	Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Bericht eines Therapiezentrum, der Autor ist Mitarbeiter
5	Indikation	verschiedene Tumorerkrankungen, darunter anaplastisches Astrozytom und Glioblastom,
6	Fragestellung Zielsetzung	Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit („efficacy“) von hochenergetischen Protonen
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protonenbestrahlung in kurativer Intention • follow up bis zum Tod oder mind. 10 Monate • keine chirurgische Therapie aufgrund Ablehnung von Chirurgie, fortgeschrittenen Alters, medizinischer Inoperabilität, technisch nicht resektablen Tumors <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fernmetastasen • Simultane maligne Zweiterkrankung • Vorbestrahlung • Tumor in CT nicht darstellbar • Unfähig, sich selbst zu versorgen • Unfähig zur Einwilligung nach Aufklärung
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	147 Patienten, davon 13 gliomatöse Hirntumore (Alter: 21 – 71 Jahre)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Behandlungsgruppen, einarmig.

Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Strahlentherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protonentherapie allein (n = 5) • Kombiniertes Protonen- und Photonentherapie (n = 8) <p>Die Patienten mit Protonentherapie erhielten 50 – 76 Gy in Fraktion von 2,5 – 3,5 Gy. Die Patienten mit kombinierter Protonen- u. Photonentherapie erhielten 71 – 103 Gy. Diese Informationen sind nicht differenzierbar zwischen Patienten mit anapl. Astrozytom und Glioblastom.</p>
12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	einarmig
15	Zahl der Zentren	Als „multi-site“ beschrieben, höchstwahrscheinlich aber monozentrisch hinsichtlich der Strahlapplikation.
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	97 Monate nach Behandlung (Gesamtkollektiv)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>(krankheitsspezifisches) Überleben, Zeit bis zum lokalen Therapieversagen</p> <p>Beide auf Basis bildgebender Diagnostik, T = 0 ist Tag der ersten Bestrahlung. Für Endpunkt Überleben gelten nur Tod durch Erkrankung oder Behandlungskomplikationen als event, so dass es sich faktisch um krankheitsspezifisches Überleben handelt. Lokalkontrolle definiert als „no evidence of local disease progression“</p> <p>Toxizität nach RTOG-Kriterien klassifiziert, Grad ≥ 3 wird als „major“ bewertet</p>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Siehe 20, (keine explizite Einordnung von Zielkriterien als primär oder sekundär)

22	Ergebnisse	<p>Anaplastisches Astrozytom</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 8 • Alter 21 – 64 Jahre, Mittelwert 42,6 • Lokalkontrolle 4/8 • Medianes Überleben 25 Monate • 3/8 mit „major“-Komplikationen \geq RTOG-Grad 3 (siehe 23) <p>Glioblastom</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 5 • Alter 53 – 71 Jahre, Mittelwert 60,4 • Lokalkontrolle 0/5 • Medianes Überleben 13 Monate • 0/5 mit „major“-Komplikationen \geq RTOG-Grad 3 <p>Bestrahlungsparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protonen allein n = 5 <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis 50 – 76 Gy (Mittelwert 66,8 Gy) in 23 – 25 Fraktionen, Tagesdosis 2,5 bis 3,5 Gy (Mittel 2,8 Gy) • Komb. Protonen-/Photonenbestrahlung n = 8 <ul style="list-style-type: none"> ○ Photonen-Dosis 30 – 50 Gy Tagesdosis 1,8 Gy, gefolgt von ○ Protonen-Boost 43 – 55 Gy, Fraktionierung nicht spezifiziert ○ Summendosen kombiniert 71 – 103 Gy (Mittelwert 86,8 Gy)
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>3 der 4 Patienten, bei denen eine Tumorkontrolle erreicht werden konnte, hatten schwere („major“, RTOG-Grad \geq 3) therapiebedingte Komplikationen, sämtlich Strahlennekrosen des Gehirns, davon 2 mit tödlichem Ausgang.</p> <p>Die drei Patienten mit schweren Toxizitäten hatten folgende Bestrahlungspläne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 71 Gy Protonen in 23 Fraktionen à 3 Gy • 30,6 Gy Photonen in 17 Fraktionen à 1,8 Gy + 55 Gy Protonen in 19 Fraktionen (im Mittel 2,9 Gy pro Fraktion) • 30,6 Gy Photonen in 17 Fraktionen à 1,8 Gy + 50 Gy Protonen in 20 Fraktionen (2,0 Gy pro Fraktion)
24	Fazit der Autoren	<p>[...] die Ergebnisse der definitiven Protonenbestrahlung haben einen möglichen Stellenwert bei high-grade-Gliomen belegt. [...] Es scheint, dass Hirntumore eine Tumorlokalisierung darstellen, die besser mit low-LET Protonenbestrahlung behandelt werden kann. [...] vorläufige Hinweise auf verbesserte Lokalkontrolle wurden für high-Grade-Gliome beobachtet. [...] Diese Ergebnisse haben uns dazu bewogen, eine dedizierte Protonenbestrahlungseinrichtung zu planen.</p> <p><i>„[...] the outcome of the definitive proton therapy has proven [...] of possible value in high-grade gliomas[...]. [...] Thus, it appears that brain tumor comprises the tumor site which will be better treated with low-LET proton irradiation. [...] preliminary indications of improved local control were obtained for high-grade malignant gliomas [...]. These accomplishments have stimulated us to design a dedicated proton therapy facility.“</i></p>

25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine einarmige, nicht vergleichende Studie mit nicht eindeutig definiertem und äußerst heterogenem Bestrahlungsregime. Die Definition als prospektive Phase I/II-Studie ergibt sich aus den Aussagen der Autoren, kann aber aus der Behandlungsrealität nicht nachvollzogen werden, insbesondere fehlt eine allgemein Standardisierung der Bestrahlung, die darüber hinaus insbesondere auch nicht indikationsspezifisch nachvollzogen werden kann .</p> <p>Es konnte lediglich bei 4 von 13 Patienten eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden, von diesen 4 Patienten hatten 3 schwere, davon 2 tödliche, strahlentherapiebedingte Toxizitäten. Dies stellt eine nicht akzeptable Risikosituation dar, die vor allem den aus heutiger Sicht nicht akzeptablen Dosisplänen zuzuschreiben ist.</p> <p>Die Studie fällt (Beginn 1983) in die frühe CT-Ära und wurde vor allgemeiner Verfügbarkeit des MRT durchgeführt, auch die Möglichkeiten der Planungssysteme waren aufgrund des damaligen Standes der Computertechnik nicht mit heutigen Systemen vergleichbar.</p> <p>Weder die Ergebnisse zum Nutzen noch die Ergebnisse zur Toxizität sind für heutige Verfahren und Geräte repräsentativ, dies gilt sowohl international als auch für den deutschen Raum.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p>
----	--------------------------------	---

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 lit. b) VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen, mit der sich der Teil C dieses Berichtes befasst (zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 lit. a) VerfO wird auf Teil B: Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit verwiesen).

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. 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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gliomatösen Hirntumoren 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 vor Beschlussfassung

D-1 Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

Das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V wurde in Verbindung mit dem 1. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das eingeleitete Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen Stellungnahmen:

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der schriftlichen SN
§ 91 Abs. 5 SGB V	Bundesärztekammer	27.03.2014	24.04.2014	24.04.2014
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V	einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften			
	Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)	27.03.2014	24.04.2014	Keine Rückmeldung
	AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizin. Fachgesellschaften			
	Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e.V. (DGBP)			
	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie			
	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.			
	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)			
	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)			
	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED)			
	Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung e.V. (DGKN)			
	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)			
	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC)			
	Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)			
	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)			
	Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR)			
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)				

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der schriftlichen SN
	Deutsche Gesellschaft für Neuro- radiologie (DGNR) Deutsche Gesellschaft für Neu- rowissenschaftliche Begutachtung e.V. Deutsche Gesellschaft für Nukle- armedizin e.V. (DGN) Deutsche Gesellschaft für Ra- dionkologie e.V. (DEGRO) Deutsche Gesellschaft für Schä- delbasischirurgie e.V. (DGSB) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) Gesellschaft für Pädiatrische On- kologie und Hämatologie (GPOH)			
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halb- satz 2 SGB V	Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller			
	Bundesinnungsverband für Or- thopädie-Technik (BIV-OT)	27.03.2014	24.04.2014	Keine Rückmel- dung
	Bundesverband der Arzneimittel- Hersteller e.V. (BAH)			Verzicht auf SN am 17.04.2014
	Bundesverband der Pharmazeuti- schen Industrie e.V. (BPI)			Keine Rückmel- dung
	Bundesverband Gesundheits-IT e.V.			
	Bundesverband Medizintechnolo- gie e.V. (BVMed)			
	Europäische Herstellervereini- gung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)			
	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und me- chatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)			
	Verband der Deutschen Dental- Industrie e.V. (VDDI)			Verzicht auf SN am 31.03.2014
	Verband der Diagnostica- Industrie e.V. (VDGH)			Keine Rückmel- dung
	Verband Deutscher Zahntechni- ker-Innungen (VDZI)			
	Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)			
	Zentralvereinigung medicin- technischer Fachhändler, Herstel- ler, Dienstleister und Berater e.V.			Verzicht auf SN am 08.04.2014

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der schriftlichen SN
	(ZMT)			
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	betroffene Medizinproduktehersteller			
	VARIAN Medical Systems	28.03.2014	24.04.2014	17.04.2014
§ 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V	Strahlenschutzkommission	27.03.2014	24.04.2014	Verzicht auf SN am 22.04.2014

Die Stellungnahmeberechtigten erhielten den im Anhang zum Kapitel D abgebildeten Beschlusssentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung mit den zugehörigen Tragenden Gründen und die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 27.03.2014).

Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V: Da die Organisationen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, auf ihr Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet haben, konnte von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens gemäß § 91 Abs. 9 SGB V ausnahmsweise abgesehen werden.

D-2 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Von folgenden Organisationen bzw. Firmen ist eine fristgerechte Stellungnahme eingegangen:

- Bundesärztekammer
- Varian Medical Systems Particle Therapy GmbH

D-2.1 Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen

Die folgende Übersicht umfasst die Argumente der Stellungnehmenden und deren Würdigung.

Stellungnahmeberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der schriftlichen Stellungnahme
Fa. Varian Medical Systems Particle Therapy GmbH	Beschlussentwurf	<i>„In vorbezeichneter Angelegenheit dürfen wir Ihnen mitteilen, dass die Firma Varian Medical Systems Particle Therapy GmbH keine Bedenken gegen den übermittelten Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) hat.“</i>	Aus der Stellungnahme der Fa. Varian Medical Systems Particle Therapy GmbH resultiert kein Anpassungsbedarf.
Bundesärztekammer (BÄK)	Beschlussentwurf	<i>„Die Bundesärztekammer begrüßt die geplante Aussetzung der abschließenden Beratungen zugunsten einer Verbesserung von Erkenntnissen aus Studien. Ebenfalls begrüßenswert ist der Verzicht auf gesonderte Definitionen zu Anforderung an Qualitätssicherungsmaßnahmen angesichts bereits vorliegender Rahmenbedingungen bei den indikationsübergreifend arbeitenden Einrichtungen, die Protonentherapie anbieten können.“</i>	Aus der Stellungnahme der BÄK resultiert kein Anpassungsbedarf.

D-3 Abschließende Würdigung der Stellungnahmen

Die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen (siehe Kap. D-2.1) führte nicht zur Änderung des Beschlussentwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung bzgl. der Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen.

D-4 Anhang: Dokumente des Stellungnahmeverfahrens

D-4.1 Beschlusssentwurf, Stand 27.03.2014

**Beschlusssentwurf
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen**

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAntz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAntz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer *manuell hinzufügen*]), wie folgt zu ändern:

- | In Anlage II („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird nach Nummer 2.4 folgende Nummer 2.5 angefügt:
„2.5 Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen
Beschluss gültig bis 31. Dezember 2018“
- | Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

D-4.2 Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 24.04.2014

Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren

bei Erwachsenen

Berlin, 24.04.2014

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 27.03.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen - aufgefordert.

Im Rahmen des gesetzlichen Auftrags gemäß § 137c Abs. 1 SGB V, Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin zu prüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind, hat sich der G-BA mit der Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation „fortgeschrittene gliomatöse Hirntumore bei Erwachsenen“ befasst. Ein entsprechender Antrag war am 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen gestellt worden.

Zur Bearbeitung des Antrags war der G-BA den vorgegebenen gesetzlichen und untergesetzlichen Grundlagen gefolgt: Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, insofern nach der Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO) keine Aussetzung aufgrund laufender Studien in Frage kommt. Danach kann der G-BA 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 G-BA 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.

Nach Bewertung der Studienlage zur Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen kommt der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung in einem konsentierten Beschlusssentwurf zu der Auffassung, dass diese Therapie das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative entsprechend § 137c Absatz 1 SGB V berge. Es gäbe laufende Studien, die in der Gesamtabwägung geeignet seien, eine Aussetzung des Beratungsverfahrens ausreichend zu begründen. Eine solche Aussetzung sei zunächst bis zum voraussichtlichen Vorliegen wesentlicher Studienergebnisse zu befristen, die für einen Beschluss bis zum 31.12.2018 erwartet werden könnten.

Eine flankierende Beschlussfassung zu Anforderungen an Struktur-, Prozess- und/oder Ergebnisqualität sei nicht erforderlich, da geltende Qualitätssicherungsrichtlinien in anderen Anwendungsfeldern der Protonentherapie bereits eine hinreichende Gewähr für die Erbringung der Leistungen in der gebotenen Qualität böten. Dabei handele es sich

um indikationsübergreifende Qualitätsvorgaben. Zudem sei die Zahl von Protonentherapiezentren in Deutschland ohnehin beschränkt.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer begrüßt die geplante Aussetzung der abschließenden Beratungen zugunsten einer Verbesserung von Erkenntnissen aus Studien.

Ebenfalls begrüßenswert ist der Verzicht auf gesonderte Definitionen zu Anforderung an Qualitätssicherungsmaßnahmen angesichts bereits vorliegender Rahmenbedingungen bei den indikationsübergreifend arbeitenden Einrichtungen, die Protonentherapie anbieten können.

Berlin, 24.04.2014

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH

Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,

Qualitätssicherung und Patientensicherheit

D-4.3 Stellungnahme der VARIAN Medical Systems GmbH vom 17.04.2014



**Varian Medical Systems
Particle Therapy GmbH**
Friedrich-Ebert-Str.1
D-51429 Bergisch Gladbach
Germany
tel. +49 (0) 2204 84 3900
fax. +49 (0) 2204 84 3901
www.varian.com

NUR PER EMAIL AN: martina.sommer@g-ba.de

Gemeinsamer Bundesausschuss
z.H. Frau Martina Sommer
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

**Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):
Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen.
Hier: Ihr Schreiben vom 28.03.2014**

Sehr geehrte Frau Sommer,

in vorbezeichneter Angelegenheit dürfen wir Ihnen mitteilen, dass die Firma Varian Medical Systems Particle Therapy GmbH keine Bedenken gegen den übermittelten Beschluszentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) hat.

Im Hinblick darauf, werden wir auch von unserem Recht auf eine mündliche Anhörung Abstand nehmen. Neue Erkenntnisse zu diesem Thema sind in dem angegebenen Zeitraum eher unwahrscheinlich.

Mit freundlichen Grüßen

E Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Zur Nutzenbewertung der Protonentherapie sind gegenwärtig Ergebnisse aus Fallserien bzw. nicht kontrollierten, prospektiven Studien verfügbar, entsprechend der Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (2. Kapitel §11 Absatz 3 VerfO).

In diesen Studien wurde der Versuch unternommen, durch eine Dosisescalation über die Standarddosis hinaus eine wirksamere Behandlung zu ermöglichen. Es zeigte sich jedoch, dass Rezidivfreiheit und Langzeitüberleben und eine akzeptable Toxizität auch unter Einschluss von Protonentherapie so nicht erreichbar waren. Gestützt auf Erwartungen aus Planungstudien zur Strahlentherapie, dass eine Protonentherapie günstigere Ergebnisse als andere Bestrahlungsverfahren erreichen könnte, wird gegenwärtig erkundet, ob die Protonentherapie zur Behandlung gliomatöser Hirntumore bei Erwachsenen geeignet sein könnte. Neben einigen laufenden Studien zu niedriggradigen Gliomen liegen dem Gemeinsamen Bundesausschuss hierzu eine Reihe von Studienprotokollentwürfen des Westdeutschen Protonentherapiezentrum in Essen vor, die auch erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren betreffen (WPE 09-11/3 V 1.0, WPE 09-11/2 V1.0, WPE 09-11/1 V1.1). Dabei handelt es sich um geplante, nicht-kontrollierte, prospektive, einarmige Studien, die der Evidenzstufe IV der Verfahrensordnung zuzuordnen sind. Eine bereits laufende, randomisierte Studie ist zur Nutzenbewertung ungeeignet, da die Protonentherapie hier mit einer inadäquaten Vergleichstherapie (Schwerionen-Bestrahlung) verglichen wird, die nicht dem Therapiestandard entspricht.

Darüber hinaus werden in einer laufenden Studie (NCT01854554) des M. D. Anderson Cancer Center in den USA 80 Patienten mit Grad IV-Gliomen randomisiert (Studie der Evidenzstufe I nach 2. Kapitel § 11 Absatz 3 VerfO) entweder mit intensitätsmodulierter Photonentherapie (IMRT) oder mit intensitätsmodulierter Protonentherapie (IMPT) behandelt. Als primäre Zielgröße wird die Kognition (bzw. der Zeitverlauf des Verlustes kognitiver Fähigkeiten, time to cognitive failure) angegeben. Die Studie soll im Mai 2017 abgeschlossen werden. Aus der Bewertung der sektorenübergreifenden Notwendigkeit sowie der sektorspezifischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit ergeben sich keine relevanten, zusätzlichen Erkenntnisse.

Basierend auf dieser Grundlage ist in der Gesamtbewertung davon auszugehen, dass die Protonentherapie bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative entsprechend § 137c Absatz 1 SGB V birgt. Bisherige Studien zeigen teilweise ungünstige Ergebnisse von Dosisescalationen. Demzufolge werden auf Fallserienniveau (Evidenzstufe IV) maximale Gesamtdosen von 60 Gy diskutiert, so dass die weiteren Ergebnisse der laufenden Studien – auch hinsichtlich niedrigerer Dosen oder höherem Evidenzniveau – abzuwarten sind. Diese laufenden Studien – insbesondere auch das RCT (NCT01854554) - sind in der Gesamtabwägung geeignet, eine Aussetzung des Beratungsverfahrens gemäß 2. Kapitel §14 Absatz 1 VerfO zu begründen. Eine darüber hinaus gehende Erprobung gem. § 137e SGB V ist daher nicht erforderlich. Die Aussetzung ist zunächst bis zum voraussichtlichen Vorliegen der RCT-Ergebnisse, d.h. bis zum 31.12.2018 befristet.

F Bürokratiekostenermittlung

Die Verfahrensordnung des G-BA wurde mit Wirkung vom 17. August 2012 im Kapitel 1 um den § 5a „Verfahren der Bürokratiekostenermittlung“ ergänzt.

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.