

Hadronentherapie: Protonen und Kohlenstoff-Ionen

Eine Übersicht:
Refundierungsstatus
Evidenz und
Forschungsstand



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 74

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

Hadronentherapie: Protonen und Kohlenstoff-Ionen

Eine Übersicht:
Refundierungsstatus
Evidenz und
Forschungsstand



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, November 2013

Projektteam

Projektleitung: PD Dr. Claudia Wild
Projektbearbeitung: PD Dr. Claudia Wild
Mag. Katharina Hintringer, BA (Kap.4.2 und 4.3)
Dr. Markus Narath (Kap. 2.5 und 5. Diskussion)

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA
Zuarbeiten: Dr. med. Julian Renoldner, Judit Erdös, MA
Externe Begutachtung: Univ. Prof. Dr. Peter Lukas, Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck
Philipp Storz-Pfennig, GKV-Spitzenverband, Berlin
Interne Begutachtung: Dr. Agnes Kisser

Korrespondenz: Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Wild, C., Hintringer, K., Narath, M., Hadronentherapie: Protonen und Kohlenstoff-Ionen. Eine Übersicht: Refundierungsstatus, Evidenz und Forschungsstand. LBI-HTA-Projektbericht Nr.: 74. 2013.
Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

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

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 74

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	9
Executive Summary	10
1 Einleitung	11
1.1 Hadronentherapie-Zentren: International und in Österreich	12
1.2 Exkurs: MedAustron	15
1.3 Politische Fragestellung und Forschungsfragen	19
2 Hintergrund	21
2.1 Hadronentherapie – Wirkweise	21
2.2 Theoretische Vorteile gegenüber Photonen	22
2.3 Mögliche Nachteile gegenüber Photonen	23
2.4 Messung von Wirksamkeit und Sicherheit onkologischer Therapien	23
2.4.1 RECIST	24
2.4.2 CTCAE	26
2.4.3 RTOG/EORTC	26
2.4.4 LENT-SOMA-Klassifikation	29
2.5 Planungen in der Strahlentherapie	29
2.5.1 Strahlentherapie in Europa	30
2.5.2 Analytische Vorgangweisen bei Planungen (Health Care Needs Assessment)	31
3 Methode	37
3.1 Fragestellung zur Wirksamkeit und Sicherheit	37
3.1.1 Einschlusskriterien	37
3.1.2 Literatursuche	38
3.1.3 Literatúrauswahl	38
3.2 Fragestellung zur Forschungsaktivität	40
3.3 Fragestellung zu Fachgesellschaften und Leitlinien	40
3.4 Fragestellung zur Refundierung in anderen SV-Ländern	41
4 Ergebnisse	43
4.1 Übersicht über Health Technology Assessments zur Hadronentherapie bei Krebserkrankungen	43
4.1.1 Tumore im Kindesalter	45
4.1.2 Abdominale Tumore	47
4.1.3 Thorakale Tumore	62
4.1.4 Kopf-Hals Tumore	70
4.1.5 Augentumore	73
4.1.6 Intrakranielle Tumore	78
4.1.7 Tumore der Extremitäten	84
4.2 Forschungsaktivität: Laufende Studien	84
4.3 Fachgesellschaften und Leitlinien: Einsatzbereiche der Hadronentherapie	95
4.4 Refundierung in SV-Ländern	98
4.4.1 Schweiz	98
4.4.2 Deutschland	100
4.4.3 Niederlande	102
4.4.4 Belgien	104
4.4.5 Weitere (nicht SV-)Länder: Großbritannien	107
5 Zusammenfassung und Diskussion	111
6 Fazit	117
7 Literatur	119
8 Anhang	125

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.2-1: Tiefendosiskurven	22
Abbildung 2.4-1: Analytical Framework Proton Beam Therapy [19]	24
Abbildung 2.5-1: Strahlentherapiegeräte pro 1 Mio EinwohnerInnen in Europa [33], ÖSG [34, 35] mit eigenen Berechnungen, sowie Australien [31] und Canada [32]	30
Abbildung 3.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	38
Abbildung 4.4-1: Behandelte PatientInnen im RPTC innerhalb von 4 Jahren (n=1.500) [121].....	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1: Hadrontherapie-Einrichtungen weltweit in Betrieb [4] mit PatientInnen-Statistik.....	13
Tabelle 1.1-2: Hadrontherapie-Einrichtungen in Planung oder Bau [4] mit voraussichtlichem Therapiebeginn.....	14
Tabelle 1.2-1: Anzahl und Häufigkeit geeigneter (prinzipieller) PatientInnen in Ö [12, 13]	17
Tabelle 1.2-2: Indikationen nach Prioritäten [11]	18
Tabelle 2.4-1: Patientenrelevante und intermediäre Endpunkte zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren (RECIST guideline version 1.1) [21]	25
Tabelle 2.4-2: Nebenwirkungskategorien nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) [1].....	26
Tabelle 2.4-3: RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema [22]	27
Tabelle 2.4-4: Dokumentierte Organe und Organsysteme der LENT-SOMA-Klassifikation[1]	29
Tabelle 2.5-1: Bedarfsorientierte analytische Vorgehensweise	32
Tabelle 3.1-1: Inclusion criteria	37
Tabelle 3.1-2: Quellen und Institutionen(nur eingeschlossene Berichte)	39
Tabelle 4.1-1: Übersichtsarbeiten zu Protonentherapie.....	44
Tabelle 4.1-2: HTAs zur Protonen-(und C-Ionen)therapie bei Tumoren im Kindesalter	46
Tabelle 4.1-3: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei Leberzellkarzinom	49
Tabelle 4.1-4: HTAs zur Protonen bei Lebermetastasen	51
Tabelle 4.1-5: HTAs zur Protonen-, C-Ionen und He-Ionentherapie bei Pankreaskarzinom	52
Tabelle 4.1-6: HTAs zur Protonen- und C-Ionen bei Rektumkarzinom	54
Tabelle 4.1-7: Protonentherapie bei Blasen Tumoren	56
Tabelle 4.1-8: Protonen- und C-Ionen bei Gebärmutterhalskarzinom	57
Tabelle 4.1-9: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei Prostatakarzinom	58
Tabelle 4.1-10: (Protonen- und) C-Ionen bei Knochen und Weichteilsarkomen	61
Tabelle 4.1-11: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei NSCLC.....	62
Tabelle 4.1-12: HTAs zu Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom.....	67
Tabelle 4.1-13: HTAs zur Protonentherapie bei Mammakarzinom.....	69
Tabelle 4.1-14: HTAs zu Protonentherapie und C-Ionen bei Kopf-Hals-Tumoren	71
Tabelle 4.1-15: HTAs zur Protonentherapie und C-Ionen bei Augentumoren (Uveamelanome)	74
Tabelle 4.1-16: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis und bei spinaler/paraspinaler Lokalisation	78
Tabelle 4.1-17: HTAs zur Protonentherapie bei Hirnmetastasen	82
Tabelle 4.1-18: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei Gliomen, Meningiomen, Glioblastome	82

Tabelle 4.2-1: Indikationen, Anzahl Studien, Anzahl Probanden und Vergleichsintervention der laufenden Studien	85
Tabelle 4.2-2: Laufende Studien – Protonen und Kohlenstoffionen Therapie	86
Tabelle 4.4-1: Refundierte Indikationen der Protonentherapie in der Schweiz [119].....	99
Tabelle 4.4-2: Planungszahlen für Standardindikationen in den Niederlanden (Prozentsätze geschätzt) [16].....	104
Tabelle 4.4-3: Planungszahlen für erweiterte „potentielle“ Indikationen in den Niederlanden [16]	104
Tabelle 4.4-4: Planungszahlen für Kinder-Standardindikationen in Belgien aus [4]	106
Tabelle 4.4-5: Planungszahlen für Standard- und Modellindikationen (Erwachsene) in Belgien [4]	107
Tabelle 4.4-6: Planungszahlen für Standardindikationen in Großbritannien [67, 123]	108
Tabelle 4.4-7: Empfehlungen und Refundierung der Protonen- und C-Ionentherapie basierend auf Evidenzanalysen	109
Tabelle 5-1: PICO für Protonentherapie: Populationen, Intervention, Komparatoren, Endpunkt [19]	115
Tabelle 8-1: (Pädiatrische) Tumore.....	125
Tabelle 8-2: Häufigkeiten von DEGRO für für Protonentherapie empfohlenen Tumoren in Österreich ((Durchschnitt 2007-2009): Kinder [8].....	126
Tabelle 8-3: Häufigkeiten von DEGRO für für Protonentherapie empfohlenen Tumoren in Österreich (Durchschnitt 2007-2009): Erwachsene [8].....	127
Tabelle 8-4: Indikationen für C-Ionen Therapie „Pathologische Nischen“ vorgeschlagen von französischen C-Ionen ExpertInnen [6]	129

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D-konformale Strahlentherapie
AAZ.....	Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj
ACRO.....	American College of Radiation Oncology, US
ADL	Activities of Daily Living/Aktivitäten des täglichen Lebens
ADT	Androgen Deprivation Therapy
AE.....	Adverse Events
AETMIS.....	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, CA
AGENAS.....	Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, IT
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality, US
AHTA.....	Adelaide Health Technology Assessment, AU
AMD	Altersbedingte Makula-Degeneration
ANAES.....	s. HAS
ANZHSN	Australia and New Zealand Horizon Scanning Network, AU
APRO	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie
ASTRO.....	American Society for Radiation Oncology, US
AVM.....	Zerebrale Arteriovenöse Malformation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BA-G.....	Bundesamt für Gesundheit, CH
BCBS.....	Blue Cross Blue Shield, US
BET	Brusterhaltende Therapie
BHTC.....	Belgian Hadron Therapy Center, BE

Ca	Cancer
CCT.....	Controlled Clinical Trial
CED	Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, FR
CERN.....	Europäische Organisation für Kernforschung, CH
CHH.....	Choroidale Hämangiome
CHILD Pugh.....	Child Pugh Score
C-Ionen	Kohlenstoffionen
CNAO	Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, IT
CNS.....	Central Nervous System/Zentralnervensystem
CNVM.....	Choroidale neovaskuläre Membran
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CT.....	Computertomographie
CTC.....	s. CTCAE
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events, vormals CTC Common Toxicity Criteria
CVZ.....	College voor Zorgverzekeringen, NL
DEGRO.....	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V., DE
DIRAC	Directory of Radiotherapy Centres der -> IAEA
EBRT	External beam radiation therapy
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG performance score, auch WHO oder ZUBROD Score
EDI.....	Eidgenössisches Department des Inneren, CH
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer, BE
ESTRO.....	European Association for Radiotherapy & Oncology, BE
EU	Europäische Union
EW.....	EinwohnerInnen
FDA.....	Food and Drug Administration, US
FFF	Freedom from Failure
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics; FIGO Klassifikation zur Einteilung gynäkologischer Tumore
FSRT.....	Fractionated Stereotactic Radiotherapy
G-BA.....	Gemeinsamer Bundesausschuss, DE
GBM.....	Glioblastoma
GKK.....	Gebietskrankenkassen
GKV.....	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GR	Gezondheidsraad, NL
GTV.....	Gross Tumor Volume
HAS	Haute Autorité de Santé, FR, vormals ANAES
HCC	Hepatocellular carcinoma/Leberzellkarzinom
HIT.....	Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum, DE
HNO.....	Hals-Nasen-Ohren
HPV.....	Humanes Papillomavirus

HSM.....	Hochspezialisierte Medizin
HTA	Health Technology Assessment
IAEA	Internationale Atomenergie Organisation
ICD	International Classification of Diseases/Internationale Klassifikation der Krankheiten
IGRT	Image guided radiotherapy
IMPT	Intensity Modulated Particle Therapy/Intensitätsmodulierte Partikeltherapie
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy/Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, DE
KCE.....	Federaal Kenniscentrum/Healthcare Knowledge Center, BE
KR	Krebsregister
LENT-SOMA	Late Effects of Normal Tissues – Subjective Objective Management Analysis
LET	Linear Energy Transfer/Linearer Energietransfer
LHRH	lutinisierendes Hormon Releasing-Hormon
LINAC	Linear Accelerator/Linearbeschleuniger
LPFS	Local-progression free survival/Lokalprogressionsfreies Überleben
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen, DE
MeV	Mega Elektronenvolt
MRT.....	Magnetic Resonance Tomography/Magnetresonanztomographie
MTU-SFOPH.....	Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health, CH
NCCN	National Comprehensive Cancer Network, US
NCI.....	National Cancer Institute, US
NHS.....	National Health Service, UK
NICE.....	National Institute of Health and Care Excellence, UK
NNH.....	Nasennebenhöhle
NÖ.....	Niederösterreich
NRAG	National Radiotherapy Advisory Group, UK
NSCLC	Non-small-cell lung carcinoma/Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
NSCT	National Specialised Commissioning Team, UK
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
ÖGRO	Österreichische Gesellschaft für Radioonkologie
OncoRay.....	Center for Radiation Research in Oncology, DE
OP.....	Operation
OPTC	Orsay Proton Therapy Center, FR
OS	Overall survival/Überlebensrate
ÖSG	Österreichischer Strukturplan Gesundheit
PAP	Papanicolaou
PBT	Proton Beam Therapy/Protonentherapie
PCa.....	Prostatakarzinom
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PFS.....	Progression free survival/Progressionsfreies Überleben
PNET	primitive neuroektodermale Tumore
PSA.....	Prostata-spezifisches Antigen
PSI.....	Paul Scherrer Institut, CH

PT	Protonentherapie
PTC	Partikeltherapiezentrum, Marburg, DE
Pts	PatientInnen
QoL	Quality of Life/Lebensqualität
RCT	Randomised controlled trial/Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Recommended dose
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RH	Rechnungshof
RIZIV/INAMI	Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering/ Institut national assurance maladie-invalidité, BE
RMS	Rhabdomyosarkoma
RPTC	Rinecker Proton Center, München, DE
RT	Radiotherapy/Strahlentherapie
RTOG/EORTC	Radiation Therapy Oncology Group der European Organization for Research and Treatment of Cancer, BE
SBPT	Stereotactic Body Proton Therapy
SGB	Sozialgesetzbuch
SIB	Simultaneous Integrated Boost
SLCL	Small cell lung cancer/Kleinzelliges Lungenkarzinom
SOBP	Spread out bragg peak
SR	Systematischer Review
Studien-ID	Studienidentifikationsnummer
Studien-TN	StudienteilnehmerInnen
SV	Sozialversicherung
TACE	Transarterial Chemoembolization/Transarterielle Chemoembolisation
TMZ	Temozolomide
TNM Klassifikation	Tumor Nodes Metastases classification
TRP	Treatment-related pneumonitis
TTT	Transpupilläre Thermoerapie
TUR	Transurethrale Resektion
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union internationale contre le cancer
USA	United States of America
VATAP	Veterans Affairs Technology Assessment Program, US
WHO	World Health Organization
WPE	Westdeutsches Protonenzentrum, Essen, DE

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Derzeit sind etwa 40 Einrichtungen weltweit (14 in Europa), die Hadronentherapie anbieten, in Betrieb. 25 weitere (9 in Europa) sind in Bau und werden in den nächsten Jahren in Betrieb gehen. 2015 wird das österreichische Zentrum MedAustron in Wiener Neustadt eröffnet und danach schrittweise PatientInnen-Behandlungen übernehmen: In den nächsten 3–5 Jahren wird sich die Kapazität in Europa etwa verdoppeln. Da aufgrund der erheblichen Kapazitätsausweitung in Europa von einer angebotsinduzierten Nachfrage auszugehen ist, ist die gesundheitspolitische Fragestellung, für welche Indikationen (Tumorentitäten, Stadien) bereits Evidenz für eine bessere Wirksamkeit resp. geringere Nebenwirkungen durch Hadronentherapie (Protonen- oder C-Ionentherapie) vorliegt, welche klinische Studien derzeit laufen, welche Indikationen auch in Leitlinien Erwähnung finden und welche Indikationen in anderen Sozialversicherungsländern refundiert werden.

Methode: Zur Beantwortung der Forschungsfrage zum Stand der Evidenz wurden ausschließlich Übersichtsarbeiten von HTA-Institutionen oder Entscheidungsträger-nahen Bewertungsinstitutionen herangezogen (identifiziert in der CRD-Datenbank und durch Handsuche). Zum zweiten wurden 4 Studienregister nach laufenden Studien sowie bei unterschiedlichen Fachgesellschaften für Radioonkologie und auf Websites zu klinischen Behandlungsleitlinien nach Empfehlungen zum Einsatz von Hadronentherapie gesucht. Zur Fragestellung der Refundierung in anderen Europäischen Sozialversicherungsländern wurden die entsprechenden Institutionen (G-BA/DE, BAG/CH, CVZ/NL, KCE/BE) kontaktiert.

Ergebnisse: Der Bericht basiert auf 21 Übersichtsarbeiten von 9 Institutionen aus 7 Ländern. Zusätzlich wurden 34 laufende kontrollierte Studien sowie wenige Stellungnahmen von Fachgesellschaften und Erwähnungen in S3- und NCCN-Leitlinien sowie in UpToDate identifiziert. Basierend auf ebendiesen Informationsquellen herrscht in Europa und den USA weitgehende Einigkeit über folgende Punkte:

- ❖ Die kurative (nicht palliative) Intention jeglicher Behandlung steht im Zentrum der Hadronentherapie.
- ❖ Nur wenige (prioritäre) Standardindikationen liegen vor: Pädiatrische Tumore, spinale und paraspinale Sarkome und Karzinome, Augentumore (die nicht für Brachytherapie indiziert sind), AVM/zerebrale Arteriovenöse Malformationen, (einige) Kopf-Hals und intrakranielle Tumore, wenngleich betont wird, dass bei diesen Tumoren nicht die Überzeugung durch wissenschaftliche Nachweise, sondern Plausibilität ausschlaggebend ist.
- ❖ Die Refundierung erfolgt – auch bei Standardindikationen – unter der Bedingung von Datendokumentation, d. h. Studienbedingungen (prospektiv geplant) und Registern für Nebenwirkungen und Spätfolgen.
- ❖ Es wird wiederholt betont, dass großer Forschungsbedarf besteht.

Schlussfolgerung: Die Evidenzbasis für einen Zusatznutzen ist nur sehr moderat, da vornehmlich Surrogatendpunkte gemessen wurden und keine/kaum prospektiv vergleichende Studienergebnisse mit zeitgemäßer Photonentherapie vorliegen. Es besteht kein gesichertes Wissen, ob das Versprechen der theoretischen Vorteile sich in patientenrelevante Vorteile (längeres Überleben, Lebensqualität durch geringere Nebenwirkungen) übersetzen lassen. MedAustron ist von seiner Struktur her in erster Linie als wissenschaftliches Projekt zur Durchführung entsprechender Studien konzipiert. Daher sollte auch die Finanzierung entsprechend erfolgen.

2015: Eröffnung von MedAustron

sowie weitere Hadronenzentren in Europa

Verdoppelung der Kapazitäten

gesundheitspolitische Fragestellung: Evidenz?

Bericht basiert auf Informationen:

Übersichtsarbeiten, Studienregister, Empfehlungen von Fachgesellschaften, Refundierungsinstitutionen

**21 Übersichtsarbeiten von 9 Institutionen aus 7 Ländern
34 laufende kontrollierte Studien
wenige Stellungnahmen und Leitlinien**

Evidenz und breiter Konsens:

nur kurativ, wenige Standardindikationen, unter Studienbedingungen

moderate Evidenz für Zusatznutzen und/oder Überlegenheit

MedAustron ist als Forschungsinstitution zu betrachten & finanzieren

Executive Summary

2015: opening of MedAustron and several other hadrontherapy centers in Europa

doubling of capacities

health policy question: evidence?

report is based on information from systematic reviews, trial registries, recommendations from professional societies and guidelines, reimbursement institutions

21 reviews from 9 institutions from 7 countries, 34 ongoing controlled trials, a few recommendations and guidelines

evidence and broad consensus

only curative, a few standard-indications, only under trial conditions

moderate evidence for added benefit and/or superiority

MedAustron ist to be considered and financed as a research center

Background and research question: Currently, there are about 40 facilities operating worldwide (14 in Europe) that offer hadron therapy. An additional 25 facilities (9 in Europe) are under construction and will go into operation in the coming years. In 2015, the Austrian center, MedAustron, will be opened in Wiener Neustadt and will start with patient treatments. In the next 3–5 years, the capacity in Europe will approximately double. Since a supply-induced demand is to be assumed due to the considerable expansion of capacity in Europe the health policy issues are: for which indications (tumor entities, stages) is evidence for a better efficacy, resp., fewer side effects through hadron therapy (proton or carbon ion therapy) already available, which clinical trials are currently running, which indications are also mentioned in guidelines, and which indications are reimbursed in other social health insurance countries.

Methods: To answer the research question on the status of evidence, only systematic reviews from HTA institutions or regulatory institutions were included (identified in the CRD database and through hand search). Secondly, 4 trial registers were searched for on-going studies, while recommendations for the deployment of hadron therapy were searched for in various radio-oncology professional societies and on websites containing clinical treatment guidelines. Concerning the issue of reimbursement in other European social health insurance countries, the respective institutions (G-BA/DE, BAG/CH, CVZ/NL, KCE/BE) were contacted.

Results: The report is based on 21 reviews/HTAs from 9 institutions in 7 countries. In addition, 34 ongoing controlled trials, a few recommendations from professional societies and mentions in S3 and NCCN guidelines, as well as in UpToDate, could be identified.

Based on this information there is a wide consensus in Europe and the USA, as well as in the German Society for Radiooncology, on the following points:

- ✦ The curative (non-palliative) intention of any kind of treatment is the main focus of the hadron therapy.
- ✦ Only a few (priority) standard indications are valid: pediatric tumors, spinal and paraspinal sarcomas and carcinomas, eye tumors (that are not indexed for brachytherapy), AVM/cerebral arteriovenous malformations, (some) head-neck and intracranial tumors. However, it is stressed that even in these tumors, not proven scientific evidence is decisive, but rather plausibility.
- ✦ Reimbursement takes place – also in the case of standard indications – upon the condition of data documentation, i.e., trial conditions (prospectively planned) and registers for adverse events and long-term side effects.
- ✦ It is repeatedly emphasized that a great need for research exists.

Conclusion: The evidence basis for an added benefit is only very moderate. Since surrogate endpoints were primarily measured and no/hardly any prospectively comparative trial results with up-to-date photon therapy are available, there is no confirmed knowledge of whether the promise of theoretical advantages can be translated into patient-relevant advantages (longer survival, quality of life through fewer side effects). MedAustron is to be considered primarily as a scientific project for the execution of appropriate trials and to be funded accordingly.

1 Einleitung

Strahlentherapie in der Onkologie liefert – alleine oder in Kombination mit anderen Behandlungsformen wie Chirurgie und Chemotherapie – einen wesentlichen Beitrag zur Linderung und Heilung vieler Krebserkrankungen. Radioonkologische Behandlungen kommen bei unterschiedlichen Tumorentitäten, Erkrankungsstadien und in verschiedenen Applikationsformen zum Einsatz [1, 2]. Allen gemein ist, dass hochenergetische, ionisierende Strahlen erzeugt und am kranken Gewebe appliziert werden. Bei der herkömmlichen Strahlentherapie bestehen diese aus Elektronen oder Photonen, während bei der Hadronen- oder auch Partikeltherapie mit Neutronen, Protonen und schweren (Kohlenstoff-)Ionen gearbeitet wird.

Eine Reihe technischer Weiterentwicklungen haben die Strahlentherapie in den letzten 1–2 Jahrzehnten zu einem schonenderen und nebenwirkungsärmeren Verfahren gemacht [3]:

- ✧ Standardverfahren ist heute die *3-dimensionale konformale Strahlentherapie*, bei dem die zu behandelnde Körperregion in den Überschneidungsbereich der Achsen mehrerer Strahlen platziert wird.
- ✧ Bei der *Image-guided Radiotherapie (IGRT)* wird die Position wichtiger Organe selbst auf dem Bestrahlungstisch nochmals überprüft und gegebenenfalls korrigiert.
- ✧ Auch bei der *stereotaktischen Radiotherapie* (mittels Cyberknive, Gammaknive, adaptiertem Linearbeschleuniger) wird mit Hilfe von bildgebenden Verfahren die Lokalisation des Tumors nochmals überprüft und der zu bestrahlende Körperteil darüber hinaus fixiert.
- ✧ Die Stereotaxie (einzeitige Bestrahlung mit hoher Dosis: *Radiochirurgie*) kommt vor allem in der Neurochirurgie zum Einsatz.
- ✧ Ein neueres Verfahren ist die *intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)*, bei der nicht nur die Feldbegrenzung, sondern auch die Strahlendosis innerhalb der Feldfläche moduliert wird.
- ✧ Weiters kommen die *Brachytherapie*, bei der sich die Strahlenquelle im oder direkt am Körper befindet, die (zeitgleiche) *Radiochemotherapie* (Chemotherapie dient als Radiosensitizer) zur Verstärkung der Wirkung, die *Hyperthermie* (die allerdings nur bedingt wissenschaftlich anerkannt und bei begrenztem Indikationsspektrum einsetzbar ist), bei der das Gewebe zusätzlich erhitzt wird, zum Einsatz.
- ✧ Darüber hinaus dient die *Fraktionierung* der Gesamtdosis in kleinere Dosen, bis hin zur Hyperfraktionierung (mehrmals tägliche Bestrahlung) der Schonung des gesunden Gewebes.

Seit den späten 90er Jahren haben einige Zentren weltweit eine Strahlentherapie entwickelt, die mit Protonen und Ionen arbeitet: die *Partikeltherapie (Hadronentherapie)*. Gegenüber den Photonen weisen Hadronen ein anderes Eindringverhalten auf: bei hohen Geschwindigkeiten der Teilchen ist die Wechselwirkung mit dem Gewebe gering und entfaltet seine Wirkung erst am Ende der Reichweite. Das Verfahren kommt daher insbesondere bei PatientInnen zum Einsatz, bei denen die herkömmliche Photonen-Bestrahlung nicht angewendet werden kann, weil der Tumor sehr nahe zu empfindlichen Organen sitzt.

Strahlentherapie hat wesentlichen Beitrag zur Linderung und Heilung vieler Krebserkrankungen:

herkömmlich Photonen nun auch Protonen, C-Ionen

Verfahren entwickeln sich weiter:

**3-dimensionale konformale Strahlentherapie
Image-guided Radiotherapie (IGRT)**

**stereotaktische Radiotherapie (Cyberknive, Gammaknive, LINAC)
Radiochirurgie**

intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Fraktionierung der Gesamtdosis

Partikeltherapie, Hadronentherapie:

PatientInnen-Relevanz: bessere klinische Ergebnisse bei geringerem Nebenwirkungsprofil	Die PatientInnen-relevante Fragestellung zur Überprüfung des Nutzens jedweder Radiotherapie ist es, welche der genannten Strahlentherapien entweder zu besseren klinischen Ergebnissen und/oder zu geringeren Nebenwirkungen führen. Gemessen kann dies in vergleichenden Studien durch verbesserte Tumorkontrolle (validiert durch Reduktion der Krebssterblichkeit) und/oder durch verringerte (Umfeld-)Normalgewebsschädigungen (und entsprechender Lebensqualität) werden.
neue Therapieoptionen für PatientInnen, die bislang ohne Strahlentherapie neue Therapiekombinationen	Neben der genannten (erhofften) Verbesserung der Wirksamkeit im Vergleich zur herkömmlichen Strahlentherapie müssen zwei zusätzliche Aspekte in der Bewertung berücksichtigt werden: Eine neue Form der Strahlentherapie könnte auch neue Anwendungsfelder umfassen, bei denen bisher keine Strahlentherapie durchgeführt wurde/werden konnte. Zum anderen könnte der erhoffte Effekt einer Behandlung mit geringeren Nebenwirkungen/verbesserte klinische Ergebnisse entweder durch Dosisescalationsstrategien (Monotherapie mit Hadronen) oder durch eine kombinierte Strategie (Photonen + Hadronen) erreicht werden.

1.1 Hadronentherapie-Zentren: International und in Österreich

derzeit 14 Zentren in Europa, 9 in Bau	Derzeit sind etwa 40 Einrichtungen weltweit (14 in Europa), die Hadronentherapie anbieten, in Betrieb. 25 weitere (9 in Europa) sind in Bau und werden in den nächsten Jahren in Betrieb gehen [4]. Von den 14 Europäischen Zentren, wird in 5 Zentren (Clatterbridge, Nizza, Berlin, Catania und Krakau) nur ein limitiertes Indikationsspektrum (Augentumore, Oberflächentumore) behandelt. Die restlichen 9 Zentren können auch tief-liegende Tumore behandeln: die 3 russischen Zentren haben sehr alte Geräte (Moskau, St. Petersburg) oder behandeln nur wenige PatientInnen (Dubna) [4].
nur wenige behandeln breites Spektrum an Tumorerkrankungen	
2011: in 5 Zentren in Europa, 2.000 PatientInnen behandelt	Derzeit wird demnach an 5 Zentren in Europa ein erweitertes Indikationsspektrum behandelt. 2011 wurden in den 5 Zentren zusammen ca. 2.000 PatientInnen therapiert [4]:
OPTC, Paris/FR. PSI, Villingen/CH	<ul style="list-style-type: none"> ✦ OPTC (Orsay Proton Therapy Center) Paris – Frankreich (Protonen) – Spezialisierung in pädiatrischen Tumoren ✦ PSI (Paul Scherrer Institut) Villingen – Schweiz (Protonen) Spezialisierung in pädiatrischen Tumoren
RPTC, München/DE	<ul style="list-style-type: none"> ✦ RPTC (Rinecker Protontherapy Center) München – Deutschland (Protonen)
HIT, Heidelberg/DE	<ul style="list-style-type: none"> ✦ HIT (Heidelberger Ionenstrahl Therapiezentrum) Heidelberg – Deutschland (Protonen, C-Ionen)
CNAO, Pavia/IT	<ul style="list-style-type: none"> ✦ CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) Pavia – Italien (Protonen, C-Ionen).
in 3–5 Jahren Verdoppelung der Kapazitäten in Europa	In den nächsten 3–5 Jahren wird sich die Kapazität in Europa etwa verdoppeln, weil neue Zentren in Essen und Marburg (Deutschland), Trient (Italien), Uppsala (Schweden), Prag (Tschechien) und Krakau (Polen) und nicht zuletzt Wiener Neustadt (Österreich) eröffnen. Nur in Marburg und Wiener Neustadt wird auch mit Kohlenstoff-Ionen bestrahlt werden können.

Tabelle 1.1-1: Hadrontherapie-Einrichtungen weltweit in Betrieb [4] mit PatientInnen-Statistik

Who, where	Country	Particle	S/C*, Max. Energy (MeV)	Beam Direction	Start of treatment	Total patients treated	Date of total
ITEP, Moscow	Russia	p	S 250	1 horiz.	1969	4246	Dec-10
St.Petersburg	Russia	p	S 1000	1 horiz.	1975	1372	Dec-11
Uppsala	Sweden	p	C 200	1 horiz.	1989	1185	Dec-11
Clatterbridge	England	p	C 62	1 horiz.	1989	2151	Dec-11
Loma Linda	CA.,USA	p	S 250	3 gantry, 1 horiz.	1990	15000	Jan-11
Nice	France	p	C 65	1 horiz.	1991	4417	Dec-11
Orsay	France	p****	C 230	1 gantry, 2 horiz.	1991	5634	Dec-11
NRF - iThemba Labs	South Africa	p	C 200	1 horiz.	1993	521	Dec-11
UCSF	CA.,USA	p	C 60	1 horiz.	1994	1391	Dec-11
HIMAC, Chiba	Japan	C ion	S 800/u	horiz., vertical	1994	6569	Dec-11
TRIUMF, Vancouver	Canada	p	C 72	1 horiz.	1995	161	Dec-11
PSI, Villigen	Switzerland	p**	C 250	1 gantry, 1 horiz.	1996	1107	Dec-11
HZB (HMI), Berlin	Germany	p	C 72	1 horiz.	1998	1859	Dec-11
NCC, Kashiwa	Japan	p	C 235	2 gantry	1998	772	Dec-10
Dubna	Russia	p	C 200****	horiz.	1999	828	Dec-11
HIBMC,Hyogo	Japan	p	S 230	1 gantry	2001	3198	Dec-11
PMRC(2), Tsukuba	Japan	p	S 250	gantry	2001	2166	Dec-11
NPTC, MGH Boston	MA.,USA	p***	C 235	2 gantry, 1 horiz.	2001	5562	Oct-11
HIBMC,Hyogo	Japan	C ion	S 320/u	horiz.,vertical	2002	788	Dec-11
INFN-LNS, Catania	Italy	p	C 60	1 horiz.	2002	290	Dec-11
Shizuoka Cancer Center	Japan	p	S 235	3 gantry, 1 horiz.	2003	1175	Dec-11
IU Health PTC, Bloomington	IN.,USA	p	C 200	2 gantry, 1 horiz.	2004	1431	Dec-11
WPTC, Zibo	China	p	C 230	2 gantry, 1 horiz.	2004	1078	Dec-11
MD Anderson Cancer Center, Houston	TX.,USA	p***	S 250	3 gantry, 1 horiz.	2006	3400	Feb-12
UFPTI, Jacksonville	FL.,USA	p	C 230	3 gantry, 1 horiz.	2006	3461	Dec-11
IMP-CAS, Lanzhou	China	C ion	S 400/u	1 horiz.	2006	159	Dec-11
NCC, Ilsan	South Korea	p	C 230	2 gantry, 1 horiz.	2007	810	Dec-11
STPTC, Koriyama-City	Japan	p	S 235	2 gantry, 1 horiz.	2008	1378	Dec-11
RPTC, Munich	Germany	p**	C 250	4 gantry, 1 horiz.	2009	895	Dec-11
ProCure PTC, Oklahoma City	OK.,USA	p	C 230	1 gantry, 1 horiz., 2 horiz./60 deg.	2009	623	Dec-11
HIT, Heidelberg	Germany	p**	S 250	2 horiz.	2009	94	Dec-11
HIT, Heidelberg	Germany	C ion**	S 430/u	2 horiz.	2009	568	Dec-11
UPenn, Philadelphia	PA.,USA	p	C 230	4 gantry, 1 horiz.	2010	433	Dec-11
GHMC, Gunma	Japan	C ion	S 400/u	3 horiz., vertical	2010	271	Dec-11
CDH Proton Center, Warrenville	IL.,USA	p	C 230	1 gantry, 1 horiz., 2 horiz./60 deg.	2010	367	Dec-11
HUPTI, Hampton	VA., USA	p	C 230	4 gantry, 1 horiz.	2010	no data	start Aug-10
IFJ PAN, Krakow	Poland	p	C 60	1 horiz.	2011	11	Dec-11
Medipolis Medical Research Institute, Ibusuki	Japan	p	S 250	3 gantry	2011	180	Dec-11
CNAO, Pavia	Italy	C ion, p	S 430/u	3 horiz./1 vertical	2011	5	Dec-11
ProCure Proton Therapy Center, New Jersey	NY., USA	p	C 230	4 gantry	2012	15	Apr-12

Legend: * S/C = Synchrotron (S) or Cyclotron (C). ** with beam scanning at Gantry and passive beam at OPTIS2 (since Oct 2010). *** with passive beam and beam scanning. **** degraded beam. ***** new cyclotron and fixed beam operational since July 2010; the gantry is operational since Oct 2010. From PTCOG website: last update: 26-June-2012.

Konkret für Deutschland

- ✧ in Essen (WPE/Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen) ist seit Frühjahr 2013 ein Behandlungsplatz in Betrieb, weitere drei (insgesamt also vier) sind geplant [5],
- ✧ Dresden (OncoRay/Center for Radiation Research in Oncology) wird Ende 2014 in Betrieb gehen [6],
- ✧ ob Marburg (dzt. Standby) den regulären Betrieb in der Behandlung von PatientInnen aufnehmen wird, ist derzeit unsicher [7],

allein in BRD
2 (3) neue Zentren

1 Projekt eingestellt

- ❁ der Plan, ein weiteres und auch schon im Bau begriffenes Therapiezentrum am Universitätsklinikum Schleswig Holstein in Betrieb zu nehmen, wird nicht weiterverfolgt, die Anlage wurde/wird abgebaut [8].

optimistische Planungen und technischen Umsetzungsprobleme

Die gegenwärtige Situation der deutschen Hadronen-Therapiezentren ist somit durch einige Verwerfungen gekennzeichnet. Diese sind durch „optimistische“ Planungen in Bezug auf PatientInnenzahlen und auch technischen Umsetzungsprobleme zurückzuführen.

*Tabelle 1.1-2: Hadrontherapie-Einrichtungen in Planung oder Bau [4]
mit voraussichtlichem Therapiebeginn*

2015: Eröffnung von
MedAustron

Who, where	Country	Particle	Max. clinical energy (MeV)	Beam direction	No. of treatment rooms	Start of treatment planned
PTC Czech s.r.o., Prague*	Czech Rep.	p	230 cyclotron	3 gantries, 1 horiz. fixed beam	4	2012
McLaren PTC, Flint, Michigan*	USA	p	250/330 synchrotron	3 gantries	3	2012
WPE, Essen*	Germany	p	230 cyclotron	3 gantries, 1 horiz. fixed beam	4	2012
Chang Gung Memorial Hospital, Taipei*	Taiwan	p	235 cyclotron	4 gantries, 1 experimental room	4	2012
Barnes Jewish St. Louis, MO*	USA	p	250 SC synchro-cyclotron	1 gantry	1	2012
PTC, Marburg*	Germany	p, C ion	430/u synchrotron	3 horiz. fixed beams 1 fixed beam 0 + 45 deg.	4	2012?
Northern Illinois PT Res.Institute, W. Chicago, IL*	USA	p	250 SC cyclotron	2 gantries, 2 horiz. fixed beams	4	2012?
PMHPTC, Protvino*	Russia	p	250 synchrotron	1 horiz. fixed beam	1	2012?
CCSR, Bratislava	Slovak Rep.	p	72 cyclotron	1 horiz. fixed beam	1	?
CMHPTC, Ruzomberok*	Slovak Rep.	p	250 synchrotron	1 horiz. fixed beam	1	?
SJFH, Beijing	China	p	230 cyclotron	1 gantry, 1 horiz. fixed beam	2	?
Skandion Clinic, Uppsala*	Sweden	p	230 cyclotron	2 gantries	2	2013
HITFIL, Lanzhou*	China	C ion	400/u synchrotron	4 horiz..., vertical, oblique, fixed beams	4	2013
ATreP, Trento *	Italy	p	230 cyclotron	2 gantries 1 horiz. fixed beam	3	2013
Scripps Proton Therapy Center, San Diego, CA*	USA	p	250 SC cyclotron	3 gantries, 2 horiz. fixed beams	5	2013
SCCA Proton Therapy, a ProCure Center, Seattle, WA*	USA	p	230 cyclotron	4 gantries	4	2013
Robert Wood Johnson, New Brunswick*	USA	p	250 SC synchro-cyclotron	1 gantry	1	2013
Oklahoma University, Oklahoma City, OK*	USA	p	250 SC synchro-cyclotron	1 gantry	1	2013
MD Anderson, Orlando, FL*	USA	p	250 SC synchro-cyclotron	1 gantry	1	2013
First Coast Oncology, Jacksonville, FLI*	USA	p	250 SC synchro-cyclotron	1 gantry	1	2013
Fudan University Shanghai CC*	China	p, C ion	430/u synchrotron	3 fixed beams	3	2014
Samsung Proton Center, Seoul*	South Korea	p	230 cyclotron	2 gantries	2	2014
IFJ PAN, Krakow*	Poland	p	235 cyclotron	1 gantry	1	2014?
Med-AUSTRON, Wiener Neustadt*	Austria	p, C ion	430/u synchrotron	1 gantry (only for protons) 1 fixed beam, 1 fixed 0 + 90 deg.	3	2015
PTC Zürichobersee, Galgenen	Switzerland	p	230 cyclotron	4 gantries, 1 horiz. fixed beam	5	2016

* under construction. Last update: 04-August-2012. From PTCOG website.

2015 wird das österreichische Zentrum MedAustron in Wiener Neustadt eröffnet und danach – entsprechend der Angaben der Betreiber – schrittweise PatientInnen-Behandlungen übernehmen: Die ersten PatientInnen (50–100 Pts) werden Ende 2015 mit Protonentherapie bestrahlt werden können. Folgender Zeitplan wird von den Proponenten (R. Mayer, Gespräch am 26. August) avisiert:

- ✧ 2015 wird vorerst nur eine horizontale Bestrahlung möglich sein: dafür sind Schädel und Schädelbasis geeignet.
- ✧ eine vertikale und horizontale Bestrahlung (anderer Tumorentitäten) wird in der 2. Phase (ab 2017) möglich sein.
- ✧ fixe Organe können früher bestrahlt werden als bewegliche (bei Lungen gibt es noch wenig Erfahrung).
- ✧ Augentumore können/sollen aufgrund der Eindringtiefe von 3,5 cm und der Komplexität des Eingriffs NICHT in MedAustron behandelt werden. Dafür gibt es eigene hoch-spezialisierte Zentren.
- ✧ Ab Anfang 2017 können auch Therapien mit Kohlenstoffionen (C-Ionen) gemacht werden.
- ✧ Ab 2018/19 geht die Protonen-Gantry in Betrieb.
- ✧ Insgesamt können ab dem Zeitpunkt des Vollbetriebs (2020-2022) 1.200 bis 1.400 Patienten jährlich behandelt werden.

**zunächst nur mit
horizontaler Bestrahlung
ab 2017 auch
vertikale/horizontale
Bestrahlung**

ab 2018/19 mit Gantry

ab 2020/22 Vollbetrieb

1.2 Exkurs: MedAustron

Das Groß-Projekt MedAustron schaut nunmehr auf eine 15-jährige Geschichte zurück: Im Dezember 1998 wurde durch ein mehr-köpfiges AutorInnen-Team unterstützt durch die ÖGRO/Österreichische Gesellschaft für Radio-onkologie, Radiobiologie und medizinische Radiophysik – eine Machbarkeitsstudie für „MedAustron – ein österreichisches Krebsforschungs- und Behandlungszentrum zur Hadronentherapie in Europa“ vorgelegt [9-12]: Man ging damals von einigen wenigen Zentren in Zentral-Europa aus. 1996 waren 15 Hadronenzentren weltweit in der PatientInnen-Behandlung in Betrieb. In der damaligen Bedarfsberechnung wurde von einem hohen Anteil an EU-PatientInnen und solchen aus weiteren zentraleuropäischen Nachbarländern ausgegangen.

**Dezember 1998:
Machbarkeitsstudien
veröffentlicht**

**Bedarfsberechnung:
hoher Anteil an
EU-BürgerInnen**

Es wurden 4 Szenarien in der ursprünglichen Machbarkeitsstudie und Folgepublikationen vorgelegt, die sich mit der Anzahl der in MedAustron potentiell behandelbaren und mit dem Anteil der aus Österreich kommenden PatientInnen befassen:

4 Szenarien

In *Szenario 1* [11] kann bei einer maximalen Kapazität im 2-Schicht Betrieb von 2.600 PatientInnen ausgegangen werden, die allein ÖsterreicherInnen zur Verfügung stehen. In *Szenario 2* (bereits damals unrealistisch) wird von MedAustron als einzigem Zentrum in der Europäischen Union ausgegangen. *Szenario 3* stellt das wohl – bereits damals – realistischste Szenario dar: hier wird von 40 % PatientInnen aus Österreich, 30 % aus Nachbarstaaten, 25 % aus der restlichen EU und 5 % von außerhalb Europa ausgegangen.

**max. Kapazität im
2-Schicht Betrieb von
2.600 PatientInnen**

**realistische Kapazität
(2020/22):
1.200 PatientInnen**

Als weiteres, aber in der Machbarkeitsstudie noch nicht angeführtes, *Szenario 4* wird derzeit von Seiten der Betreiber von Folgendem ausgegangen: 1.200 PatientInnen können jährlich behandelt werden; in therapiefreien Zeiträumen wird MedAustron für medizin-physikalische und strahlenbiologische Forschung, sowie Forschung der Experimentalphysik genutzt.

**behördliche
Genehmigung 2010**

**ohne neuerliche
Re-Evaluierung des
Bedarfs**

**Baubeginn auf Basis
von Evidenz aus
Phase I + II Studien**

Nach Prüfung und Erteilung der behördlichen Genehmigung im Jahr 2010 – u. a. nach einer Umweltverträglichkeitsprüfung – für das Vorhaben wurde im März 2011 mit dem Bau des Zentrums begonnen. Der Probetrieb für die Anlage war ab 2013 vorgesehen. Ab Ende 2015 sollen die ersten Behandlungen mit PatientInnen ambulant durchgeführt werden. Eine Anpassung der österreichischen Bedarf- und Machbarkeitsstudie von 1998 fand – nach Kenntnis der AutorInnen – in den letzten 15 Jahren nicht mehr statt. Somit entspricht sie zum Teil nicht mehr dem aktuellen Stand der Wissenschaft: etwa beruht die Machbarkeitsstudie noch vornehmlich auf Daten von Phase I und II Studien, die narrativ vorgelegt wurden [9-12].

Von folgenden Indikationen und Mengengerüsten wurde 2003 ausgegangen (siehe Tabelle 1.2-1):

Tabelle 1.2-1: Anzahl und Häufigkeit geeigneter (prinzipieller) PatientInnen in Ö [12, 13]

Tumor-Entitäten	KR 1999	ÖGRO 2002				Summe	Geeignete Untergruppen
		Neu	%	Rezidive	%		
Hirntumore	590	400	25	48	100	148	Menigeome, Astrozytome II/III
Augentumore	31	30	75	4	0	23	Uveale Melanome
Schädelbasistumore	20*	20	100	0	0	20	Chondrome, Chondrosarkome u. a.
HNO-Tumore	1.121	916	23	80	50	251	Speicheldrüsen-, Nasennebenhöhlen-, Nasopharynx-tumore
Bronchialkarzinome	3.603	852	22	52	100	239	NSCLC inop. primär und Boost
Schilddrüsenkarzinome	407	20	43	0	0	9	Anaplast. Karzinome
Leberzellkarzinome lokoreg. und Gallengangskarzinome	183	20	47 ^z	0		86	Primär (alle)
Speiseröhrenkarzinome	286	142	30	8	0	43	Inoperable und Resttumor
Pankreaskarzinome	250	20	22 ^z	0		55	Inoperable Tumore, Operable: Boost
Magenkarzinome	1.577	92	43	0	0	40	Inoperable Tumore, Boost
Rektumkarzinome	1.742	652	19	120	55	190	Inoperable Tumore
Analkarzinome		120	19	4	70	26	Resttumor, Rezidive
Prostatakarzinome	3.901	1.360	24	288	50	470	Stadien T1c-3, Mo
Blasenkarzinome	1.642	112	15	12	80	27	Inoperable Tumore, Rezidive
Zervix Uteri Karzinome	1.099	308	22	4	100	72	Resttumor und Boost
Sarkome	213	132	38	0	0	50	G1, G2, Resttumor und Rezidive
Mammakarzinome	4.492	3.980	0	80	60	48	Rezidive nach Strahlentherapie
Ossäre Metastasen		1.512	5	0	0	76	Metastasen von Nierenkarzinomen und Melanomen
Neuroblastome, Nephroblastome	52	8	14 ^z	0		7	
Hodgkin-Lymphome	147	132	20	4	0	26	Bulk und Resttumor (Boost)
Non-Hodgkin-Lymphome (+Leuk., + Myelom)	1.953	692	20	42	0	138	Bulk und Resttumor (Boost)
Gesamt	23.309	11.520		746		2.044	

KR 1999 ... Anzahl aller Krebsneuerkrankungen nach österr. Krebsregister 1999 für die entsprechenden Tumorentitäten

ÖGRO 2002 ... Bestrahlte Krebspatienten in Österreich 2002 (ÖGRO-Studie 2002) für die entsprechenden Tumorentitäten

* Anzahl aller Krebsneuerkrankungen nach österr. Krebsregister 1995 (fehlen in 1999)

^z Berechnung auf Basis des Krebsregisters, da derzeit für die herkömmliche Strahlentherapie in der Regel keine Indikation besteht

**Prioritäre
Tumorerkrankungen:
inoperabel ohne
Metastasierung
erste Therapiestudien**

Als Priorität I wurden Tumorarten zusammengefasst, die bereits routinemäßig mit Hadronen bestrahlt wurden, da entsprechende Therapiestudien vorliegen. Nicht geeignet sind primär operable PatientInnen und jene mit fortgeschrittener Fernmetastasierung, bei denen keine lokale Behandlung mehr möglich ist. Es wird von ca 50 % aller PatientInnen in Priorität I ausgegangen.

Unter Priorität II wurden solche Tumore zusammengefasst, deren Behandlung mit Hadronen als „sinnvoll“ erscheint, ein Nutzenbeleg für den Vorteil aber ausständig ist. Hier sind häufige Tumorentitäten betroffen: eine Behandlung ist von Lage und Größe des Tumors, Tumorstadium abhängig. Als weitere einschränkende Kriterien werden der Allgemeinzustand des/der Patienten/in, Ko-Morbiditäten, Compliance (Kooperationsfähigkeit, Therapiebereitschaft), eingeschränkte Mobilität, Vor- oder Kombinationsbehandlungen beschrieben. Es wird von ca 5–17 % aller PatientInnen in Priorität II ausgegangen.

Tabelle 1.2-2: Indikationen nach Prioritäten [11]

Tumorentität	Priorität
Tumoren des Nasopharynx	I/II
Akustikusneurinome	I
Chordome	I
Chondrosarkome	I
Hypophysentumoren	I
Glioblastome (incl. Astrocytome)	II
Meningiome, benigne und maligne	I
Uveale Melanome	I
Retinoblastome	II
Gliome	II
Tumoren der Nasennebenhöhlen	I
Alle kindlichen Tumoren <15 LJ	I
Bronchuskarzinome	II
Ösophaguskarzinome	II
Pankreaskarzinome	II
Leberkarzinome	I
Nierenzellkarzinome	I
Rektumkarzinome (Rezidive)	II
Cervix - Corpuskarzinome (Rezidive)	II
Blasenkarzinome	I/II
Prostatakarzinome	II
Gallengangskarzinome	I
Tumoren der Speicheldrüsen	I
Weichteilsarkome	II
Osteosarkome	I

2011 befasste sich der Rechnungshof [14] mit MedAustron: Die gefundenen Mängel werden hier im Kontext von

- ✱ Planung von Strahlentherapieplätzen in Österreich,
- ✱ PatientInneneinschluss in klinische Studien, sowie
- ✱ Refundierung durch österreichische Kostenträger

genannt.

Der Rechnungshofbericht [14] zitiert die im MedAustron-Businessplan 2010 vorgesehenen Errichtungskosten von 186 Mio € (best case) bis 223 Mio € (worst case), sowie weitere 177 Mio € (best case) 274 Mio € (worst case) Finanzierungskosten bis 2046. Der Bericht bemängelt, dass diese Kosten von vorher erfolgten Kostenschätzungen (2004: 117 Mio € Errichtungskosten; 2006: 156–187 Mio € Errichtungskosten; 2007: 160–172 Mio €, 2009: 176 Mio €) stark abwichen.

Der RH kritisiert [14] weiters einen

- ✱ Mangel an finanziellem Risikomanagement: wenngleich NÖ (Alleineigentümer) 2007 Landeshaftungen von 120 Mio € übernahm, sind weitere Haftungserfordernisse von NÖ erforderlich,
- ✱ Mangel an technischem Risikomanagement bei technischen Mängeln und Drittschäden, da CERN zwar bei der Basisplanung half, aber jegliche Haftung ausschloss,
- ✱ Mangel an Einbindung anderer/weiterer ausländischer ExpertInnen mit entsprechenden Planungserfahrungen,
- ✱ Mangel an Einbettung in die Gesundheits- und Krankenanstaltenplanung,
- ✱ Fehlen einer realistischen Berechnung der Abgeltung durch Behandlungserlöse durch die Krankenversicherungen,
- ✱ Mangel an Projektverantwortung für nicht-klinische Forschung,
- ✱ Mangel an Erfahrung bei Ausschreibungen.

**Rechnungshofbericht
2011**

spricht Mängel an

**Berechnung der
Errichtungskosten:
2004: 117 Mio
2010: 186 Mio (best case)
bis 223 Mio worst case
= +60 %-90 %**

**Rechnungshof-Kritik:
finanzielles
Risikomanagement
Alleineigentümer:
Land Niederösterreich
– hohe Haftungen
technisches
Risikomanagement**

**Mangel an Einbettung
in ÖSG/Österr. Struktur-
und Gesundheitsplanung
realistische Berechnung
der öffentlichen
Abgeltungen durch
Krankenkassen**

1.3 Politische Fragestellung und Forschungsfragen

Da aufgrund der erheblichen Kapazitätsausweitung in Europa von einer angebotsinduzierten Nachfrage auszugehen ist und zudem das österreichische Zentrum MedAustron vor Fertigstellung steht, ist die gesundheits- und versicherungspolitische Fragestellung, für welche Indikationen (Tumorentitäten, Stadien) bereits Evidenz für eine bessere Wirksamkeit resp. geringere Nebenwirkungen durch Hadronentherapie (Protonen- oder C-Ionentherapie) vorliegt und daher eine Kostenübernahme durch die Sozialversicherungen ausverhandelt werden sollte. Das gegenständliche Projekt hat die Aufgabe, die Basis für Leistungsvereinbarungen mit MedAustron zu legen, indem es die derzeit verfügbaren Erkenntnisse zusammenträgt.

Während die gegenwärtige und möglicherweise zukünftige Erkenntnislage zur Therapieoption Hadronentherapie in verschiedenen Tumorerkrankungen die zentralen Fragen sind, wird zusätzlich – im Sinne eines verstärkt Europäischen Leistungsgeschehens – der Frage zur Refundierung und Kostenübernahme in anderen Sozialversicherungsländern als Hintergrundinformation nachgegangen.

Projektziel:

**Politische Fragestellung,
Vorbereitung auf
Leistungsverein-
barungen
vor dem Hintergrund
der Fertigstellung von
MedAustron**

4 Forschungsfragen
Wissenschaftlicher Nachweis für bessere klinische Ergebnisse und/oder geringere Nebenwirkungen?
Stand der Forschung?
Erwähnung/Empfehlung als Behandlungsoption in Leitlinien?
Stand der Refundierung?

nicht aber:
GesÖk Fragen und Kapazitätsplanung

Folgende (Forschungs-) Fragen liegen der Arbeit zugrunde:

1. Für welche Tumor-Indikationen liegen bereits wissenschaftliche Nachweise vor, dass Hadronentherapie wirksamer und/oder nebenwirkungsärmer ist als die herkömmliche Radiotherapie mit Photonen?
2. Für welche Tumorindikationen werden derzeit vergleichende klinische Studien durchgeführt, sodass in naher Zukunft wissenschaftliche Nachweise zur Gleichwertigkeit, Über- oder Unterlegenheit der Hadronentherapie vorliegen werden?
3. Für welche Tumorindikationen wird die Hadronentherapie in Evidenzbasierten Leitlinien als Behandlungsoption genannt?
4. Für welche Tumor-Indikationen wird eine Behandlung mit Hadronentherapie im benachbarten Ausland (Sozialversicherungsländer) durch die gesetzlichen Sozialversicherungsträger derzeit auch bezahlt?

Gesundheitsökonomische Analysen und detaillierte Kapazitäts- und Mengenplanung sind nicht Fragestellungen und Aufgaben des vorliegenden Berichts.

2 Hintergrund

Die Strahlentherapie (Radiotherapie) spielt eine bedeutsame Rolle in der Behandlung von PatientInnen mit malignen Tumoren. Die meisten Radiotherapieverfahren beruhen auf Röntgenstrahlen im Megavolt-Bereich (Photonen) oder Elektronen. Um die Antitumor-Effektivität zu erhöhen und die Toxizität zu vermindern wurden in den letzten Jahrzehnten moderne Verfahren wie die 3D-konformale Strahlentherapie (3D-CRT), die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und stereotaktische Strahlenbehandlung eingesetzt. Diese Verfahren ermöglichen die Applikation einer hohen Dosis bei gleichzeitig größerer Präzision [2, 15].

Aufgrund der günstigen physikalischen und strahlenbiologischen Eigenschaften ist in den letzten Jahrzehnten das Interesse an Strahlentherapie mit schweren Teilchen, sog. Hadronen, gestiegen.

Verbesserung der (herkömmlichen) Strahlentherapie durch höhere Präzision bei höherer Dosis

günstige physikalische und strahlenbiologische Eigenschaften der Partikeltherapie seit 25 Jahren in Erprobung

2.1 Hadronentherapie – Wirkweise

Die Hadronentherapie oder Partikeltherapie (engl. particle therapy), ist ein Verfahren der Strahlentherapie, bei dem mit hochenergetischen positiven Ionen (derzeit Protonen, Schwerionen oder Neutronen) bestrahlt wird. Bei der Strahlenbehandlung mit Partikeln entfaltet sich die größte Strahlenwirkung erst am Ende ihrer Reichweite, im sogenannten Bragg-Maximum (engl. Bragg peak, benannt nach William Henry Bragg) um danach scharf abzufallen. Dadurch kann die Strahlendosis im Inneren des Tumors konzentriert werden, während die strahlenschädigende Wirkung im gesunden tumorumgebenden Gewebe reduziert wird.

„Treatment with protons (a kind of charged particles) is a promising development in the field of modern radiation oncology. The physical properties of protons allow a better dose distribution as compared to current photon (X-ray) radiotherapy. This has the potential to minimize the dose to normal tissues and significantly reduce acute and late side effects. The result may be a more effective and less toxic radiation technique.” [16]

Die Eindringtiefe der Strahlen ist vor allem von der Primärenergie abhängig. Für die Bestrahlung von Augentumoren sind z. B. Protonenenergien von 60–90 MeV ausreichend, während für die Bestrahlung tieferliegender Tumoren Energien von 160 MeV oder 250 MeV verwendet werden.

Für die klinische Anwendung wird der Bragg-Peak von Protonenstrahlen in der Regel aufgeweitet (spread out bragg peak = SOBP) damit das Zielvolumen (z. B. Tumor) in der Tiefendimension abgedeckt ist.

Die Energieübertragung der Protonenstrahlen auf die Gewebe erfolgt wie bei Photonen vor allem durch die Erzeugung von sekundären Elektronen. Der Dosisbeitrag von Kernreaktionen ist vernachlässigbar im Vergleich zur Ionisation durch die Sekundärelektronen [2].

hochenergetische Ionen: größte Strahlenwirkung im Tumor

Schonung des gesunden tumorumgebenden Gewebes

2.2 Theoretische Vorteile gegenüber Photonen

das Potenzial zu einer Dosiserhöhung (Dosiseskalation) am Tumor

niedrigere Dosis im umgebenden Normalgewebe

bessere Behandlung maligner Tumoren, in Nähe zu empfindlichen Organen

Protonen und schwere Ionen wie Kohlenstoff (C-Ionen) bieten konzeptionelle Vorteile gegenüber konventioneller Strahlung. Der wesentliche klinische Vorteil der Protonen- und Ionenstrahlung gegenüber den herkömmlichen modernen Methoden der Strahlentherapie ist einerseits das Potenzial zu einer Dosiserhöhung (Dosiseskalation) am Tumor, andererseits die Absenkung der Dosisbelastung außerhalb des Zielvolumens.

- ✦ Aufgrund des invertierten Dosisprofils lassen sich gute Dosisverteilungen erzielen; Die Dosis steigt mit zunehmender Eindringtiefe an und erreicht die maximale Energieübertragung auf das Gewebe im sog. Bragg-Peak;
- ✦ Durch die gezieltere Bestrahlung sind höhere Dosen am Zielgewebe möglich;
- ✦ Durch Variation der Anfangsenergie der geladenen Teilchen und magnetische Lateralablenkung des Protonenstrahls kann der Bragg Peak an fast jede Stelle des Zielvolumens gebracht werden;
- ✦ Bei Hadronenbestrahlung wird eine niedrigere Dosis im Normalgewebe vor dem Tumor und annähernd keine Dosis hinter dem Zielvolumen erreicht;
- ✦ Die seitliche Streuung der Protonenstrahlen ist wesentlich geringer als die von Röntgen- oder Elektronenstrahlung, da die Protonenflugbahn bis zu ihrem Ende annähernd geradlinig verläuft;
- ✦ Möglicherweise bessere Behandlung maligner Tumoren, die aufgrund ihrer Nähe zu empfindlichen Organen weder der Chirurgie noch der herkömmlichen Strahlentherapie zugänglich sind;
- ✦ Eignung für oberflächennahe Tumoren, wie z. B. Aderhautmelanome, Chordome und Chondrosarkome;
- ✦ Die deponierte Gesamtdosis bei der Strahlentherapie mit Ionenstrahlen ist geringer als bei der konventionellen Bestrahlung mit Röntgen-, Gamma- oder Neutronenstrahlung;
- ✦ Die mögliche Reduktion des Risikos auf sekundäre Tumore ist speziell bei Kindern von Bedeutung.

(1) Strahlenfeld mit 15-MeV-Photonen,
 (2) mit energiemodulierten Protonen,
 (3) mit 170-MeV-Protonen,
 (4) mit 155-MeV-Protonen

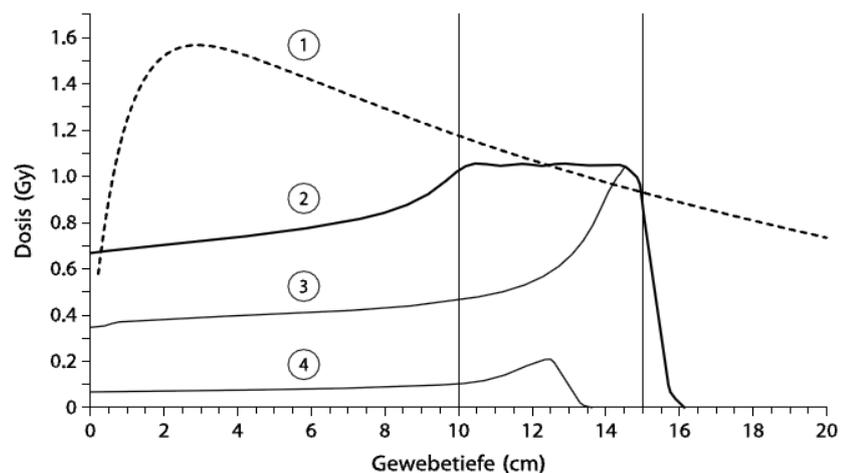


Abbildung 2.2-1: Tiefendosiskurven

2.3 Mögliche Nachteile gegenüber Photonen

- ❖ Dosiserhöhung (Dosisescalation) am Tumor kann theoretisch zu Komplikationen führen die es bei der herkömmlichen Strahlentherapie nicht geben würde [17];
- ❖ Bei Anwendung höherer Strahlendosen ist die exakte PatientInnenlagerung und die Reproduzierbarkeit der Lagerung noch wichtiger. Der Protonenstrahl hat eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Organbewegungen (z. B. durch Atmung) und Verformung des Tumors durch die Therapie;
- ❖ Insb. bei der Streufolientechnik entstehen sekundäre Neutronen. Diese könnten für die Induktion von Sekundärtumoren mitverantwortlich sein. Das Risiko für die Entstehung von Sekundärtumoren ist bei jüngeren PatientInnen am größten. Jedoch ist durch die sogenannte „active scanning technique“ die Entstehung von sekundären Neutronen weitgehend vermeidbar;
- ❖ Derzeit ist meist unklar welche Heilungswahrscheinlichkeit bei einem/r Patienten/in vorliegen muss, damit sich rechnerische Vorteile hinsichtlich einer Sekundärtumorinduktion ergeben;
- ❖ Die Dosisfindung ist für einige Tumore noch nicht geklärt und klinische Hypothesen müssen erst geprüft werden.

Dosisescalation kann Komplikationen induzieren

exakte Patientenlagerung und Reproduzierbarkeit der Lagerung von besonderer Bedeutung

mögliche Induktion von Sekundärtumoren durch sekundäre Neutronen

ungeklärte/offene Dosisfindung

2.4 Messung von Wirksamkeit und Sicherheit onkologischer Therapien

Um die genannten potentiellen/theoretischen Vorteile zu evaluieren, bedarf es vergleichender klinischer Studien. International ist die Messung von Endpunkten in der Onkologie inzwischen stark standardisiert. Neben der patientenrelevanten Endpunkten wie Überlebenszeit, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden häufig auch andere kürzere und schneller zu evaluierende Parameter zur Erfolgskontrolle genutzt: Remissionsgrad, krankheitsfreies oder progressionsfreies Überleben oder Intervall. Über Notwendigkeit der Validierung dieser sog. Surrogatparameter besteht Konsens [18], über die Methoden wird diskutiert.

Endpunktmessung in der Onkologie

In einem analytischen Framework sind folgende Endpunkte zu dokumentieren (siehe Abbildung 2.4-1):

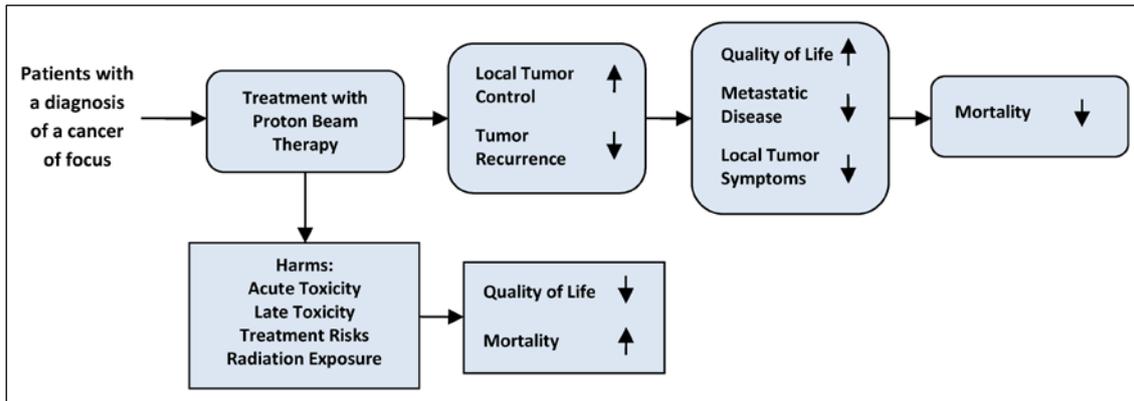


Abbildung 2.4-1: Analytical Framework Proton Beam Therapy [19]

Die Bedeutung von Standardisierung von Endpunktmessung und -berichterstattung zeigt sich daran, dass zwar in den meisten bis dato vorliegenden Studien zur Hadronentherapie „lokale Tumorkontrolle“ berichtet wird, diese aber auf ganz unterschiedlichen Definitionen beruhen [20]. Nur etwa ein Fünftel (20 %) der Studien verwendeten entweder RTOG/EORTC oder LENT-SOMA zur Dokumentation der akuten und späten Nebenwirkungen [20].

2.4.1 RECIST

RECIST/Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Die objektivierbare Beurteilung eines Therapieerfolges oder -misserfolges kann analog zu den Recist-1.1-Kriterien durchgeführt werden. RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) sind Leitlinien zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren (siehe www.eortc.be/recist und Tabelle 2.4-1) [21].

Standardisierung

Ebenso wie die Standardisierung der Definition klinischen Endpunkte zur Dokumentation und Messung von Wirksamkeit onkologischer Therapien, ist die Dokumentation der kurz- wie langfristigen Nebenwirkungen in den letzten Jahren zwecks Vergleichbarkeit stärker standardisiert worden. Da der potentielle Vorteil der Hadronentherapie in der Reduktion der Nebenwirkungen liegt, ist deren Dokumentation hier von besonderer Bedeutung.

Tabelle 2.4-1: Patientenrelevante und intermediäre Endpunkte zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren (RECIST guideline version 1.1) [21]

Endpoints and definitions	Overall survival	OS	Time interval from date of randomisation to death from any cause or last date known alive
	Progression-free survival	PFS	Time from randomisation to first radiological or clinical observation of disease progression or any-cause death
	Time to tumor progression	TTP	Duration from the date of first confirmed partial response or complete response to disease progression or death of any reason
	Objective tumor response rate	ORR	Percentage of patients with measurable disease who achieved a CR or PR confirmed ≥ 28 days after initial documentation of response
	Overall response rate	ORR	Complete response rate (CR) and partial response (PR)
	Complete response	CR	Disappearance of all known diseases
	Partial response	PR	At least a 30 % (sometimes 50 %) decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters.
	Best overall response rate	BORR	Proportion of patients with a partial or complete response Total number of patients whose best overall response is complete response (CR) or partial response (PR), divided by the total number of patients in the group for which the BORR is estimated.
	Disease control rate	DCR	Proportion of patients with a best response of complete or partial response or stable disease; assessment of stable disease had to be made at least 6 weeks after randomisation.
	Stable disease	SD	Neither sufficient decrease to qualify for partial response nor sufficient increase to qualify for progressive disease.
	Progressive disease	PD	An increase of 25 % or more in the sum of the longest diameter of target lesions compared to the smallest recorded sum (nadir) during the study, or appearance of one or more new lesions.
	Duration of response	DOR	Time from first documented evidence of CR or PR until disease progression or death due to any cause.
	Adverse events	AE	AEs leading to study drug discontinuation and selected AEs previously associated with chemotherapy (HSO 27)
Health-related quality-of-life and health utility values	Hr-QoL	Measured with: <ul style="list-style-type: none"> ✦ EORTC general health status and QLQ-C30 ✦ EQ-5D, EQ-5D VAS ✦ FACT (Functional assessment of cancer therapy) 	

2.4.2 CTCAE

CTCAE/Common Terminology Criteria for Adverse Events allgemeine Kriterien von Nebenwirkungen onkologischer Therapien

Die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) dienen der systematische Einteilung von Unerwünschten Ereignissen. Die bis zum Jahr 1998 üblichen CTC-Kriterien (Common Toxicity Criteria) wurden durch die CTCAE-Kriterien ersetzt um die Begrenzung auf Nebenwirkungen der Therapie aufzuheben und um jegliche „Unerwünschte Ereignisse“ (engl. adverse events, AE) zu erfassen. Unter einem „Unerwünschten Ereignis“ (UE) wird eine ungünstige und unbeabsichtigte Veränderung, ein Symptom oder eine neue Erkrankung verstanden, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme aufgetreten ist, unabhängig davon ob ein Kausalzusammenhang angenommen werden kann oder nicht [1].

5 Kategorien/ Graduierungen nach Schweregrad

Die „unerwünschten Ereignisse“ sind nach patho-anatomischen Ursprung bzw. patho-physiologischen Zusammenhang in Gruppen zusammengefasst [1]. Die Einteilung der „Unerwünschten Ereignisse“ erfolgt in 5 verschiedene Schweregraden.

Tabelle 2.4-2: Nebenwirkungskategorien nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) [1]

Grade 1	Mild	asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Grade 2	Moderate	minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL/Activities of Daily Living
Grade 3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening	hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL
Grade 4	Life-threatening consequences	urgent intervention indicated
Grade 5	Death related to AE	

2.4.3 RTOG/EORTC

Nebenwirkungen von Radiotherapien

Die RTOG/EORTC-Klassifikation (Radiation Therapy Oncology Group der European Organization for Research and Treatment of Cancer) dient der Klassifikation *chronischer Nebenwirkungen* [22] (siehe Tabelle 2.4-3).

Tabelle 2.4-3: RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema [22]

ORGAN TISSUE	0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	5
SKIN	None	Slight atrophy; Pigmentation change; Some hair loss	Patch atrophy; Moderate telangiectasia; Total hair loss	Marked atrophy; Gross telangiectasia	Ulceration	Death directly related to radiation late effects
SUBCUTANEOUS TISSUE	None	Slight induration (fibrosis) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic; Slight field contracture; <10 % linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue; Field contracture > 10 % linear measurement	Necrosis	
MUCOUS MEMBRANE	None	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia; Little mucous	Marked atrophy with complete dryness; Severe telangiectasia	Ulceration	
SALIVARY GLANDS	None	Slight dryness of mouth; Good response on stimulation	Moderate dryness of mouth; Poor response on stimulation	Complete dryness of mouth; No response on stimulation	Fibrosis	
SPINAL CORD	None	Mild L'Hermitte's syndrome	Severe L'Hermitte's syndrome	Objective neurological findings at or below cord level treated	Mono, para, quadriplegia	
BRAIN	None	Mild headache; Slight lethargy	Moderate headache; Great lethargy	Severe headaches; Severe CNS dysfunction (partial loss of power or dyskinesia)	Seizures or paralysis; Coma	
EYE	None	Asymptomatic cataract; Minor corneal ulceration or keratitis	Symptomatic cataract; Moderate corneal ulceration; Minor retinopathy or glaucoma	Severe keratitis; Severe retinopathy or detachment Severe glaucoma	Panopthalmitis/ Blindness	
LARYNX	None	Hoarseness; Slight arytenoid edema	Moderate arytenoid edema; Chondritis	Severe edema; Severe chondritis	Necrosis	
LUNG	None	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough); Slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough); Low grade fever; Patchy radiographic appearances	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis; Dense radiographic changes	Severe respiratory insufficiency/continuous O ₂ /Assisted ventilation	
HEART	None	Asymptomatic or mild symptoms; Transient T wave inversion & ST Changes; Sinus tachycardia >110 (at rest)	Moderate angina on effort; Mild pericarditis; Normal heart size; Persistent abnormal T wave and ST changes; Low ORS	Severe angina; Pericardial effusion; Constrictive pericarditis; Moderate heart failure; Cardiac enlargement; EKG abnormalities	Tamponade/ Severe heart failure/ Severe constrictive pericarditis	
ESOPHAGUS	None	Mild fibrosis; Slight difficulty in swallowing solids; No pain on swallowing	Unable to take solid food normally; Swallowing semi-solid food; Dilation may be indicated	Severe fibrosis; Able to swallow only liquids; May have pain on swallowing, dilation required	Necrosis/ Perforation Fistula	
SMALL/LARGE INTESTINE	None	Mild diarrhea; Mild cramping; Bowel movement 5 times daily Slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic; Bowel movement >5 times daily; Excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding, requiring surgery	Necrosis/ Perforation Fistula	
LIVER	None	Mild lassitude; Nausea, dyspepsia; Slightly abnormal liver function	Moderate symptoms; Some abnormal liver; function tests; Serum albumin normal	Disabling hepatic insufficiency; Liver function tests grossly abnormal; Low albumin; Edema or ascites	Necrosis/Hepatic coma or encephalopathy	

ORGAN TISSUE	o	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	5
KIDNEY	None	Transient albuminuria; No hypertension; Mild impairment of renal function; Urea 25-35 mg %; Creatinine 1.5-2.0 mg %; Creatinine clearance > 75 %	Persistent moderate albuminuria (2+); Mild hypertension; No related anemia; Moderate impairment of renal function; Urea > 36-60mg % Creatinine clearance (50-74 %)	Severe albuminuria; Severe hypertension; Persistent anemia (< 10 %); Severe renal failure; Urea >60 mg % Creatinine >4.0 mg % Creatinine clearance < 50 %	Malignant hypotension; Uremic coma/ Urea > 100 %	
BLADDER	None	Slight epithelial atrophy; Minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency; Generalized telangiectasia; Intermittent macroscopic hematuria	Severe frequency & dysuria Severe generalized Telangiectasia (often with petechiae); Frequent hematuria; Reduction in bladder capacity (< 150 cc)	Necrosis/ Contracted bladder (capacity < 100 cc); Severe hemorrhagic cystitis	
BONE	None	Asymptomatic; No growth retardation; Reduced bone Density	Moderate pain or tenderness; Growth retardation; Irregular bone sclerosis	Severe pain or tenderness; Complete arrest of bone growth; Dense bone sclerosis	Necrosis/ Spontaneous fracture	
JOINT	None	Mild joint stiffness; Slight limitation of movement	Moderate stiffness; Intermittent or moderate joint pain; Moderate limitation of movement	Severe joint stiffness; Pain with severe limitation of movement	Necrosis/ Complete fixation	

2.4.4 LENT-SOMA-Klassifikation

Die LENT-SOMA-Klassifikation (Late Effects of Normal Tissues – Subjective Objective Management Analysis) dient der organspezifischen Klassifikation von *Spätfolgen* von onkologischen Therapiemaßnahmen.

Durch den Umfang und die Detailgenauigkeit der Klassifikation eignet sie sich besonders für klinische Studien. Sekundäre Malignome werden mit LENT-SOMA aber *nicht* erfasst.

Zusätzlich zu den Schweregraden gibt es 4 SOMA-Kriterien [1]:

- ❖ Subjektiv: Beschreibung von Symptomen durch subjektive Angaben des Patienten (z. B. Intensität, Frequenz)
- ❖ Objektiv: objektive Befund basierend auf körperlicher Untersuchung, Bildgebung, Labor: z. B. Gewichtsverlust, Ödeme, Organschäden, durch Biopsie beurteilbare Störungen der Organmorphologie
- ❖ Management: Therapie organspezifischer Nebenwirkungen durch gezielte Therapiemaßnahmen, z. B. Schmerzmittel.
- ❖ Analyse/Diagnostik: Quantifizierung und Validierung eingetretener Spätfolgen mithilfe von geeigneten Analyseverfahren (CT, MRT, EEG, EKG, Lungenfunktion etc.).

**LENT-SOMA/
Late Effects of Normal
Tissues – Subjective
Objective Management
Analysis**

**Spätfolgen
onkologischer Therapien**

**erfasst sekundäre
Malignome NICHT**

Tabelle 2.4-4: Dokumentierte Organe und Organsysteme der LENT-SOMA-Klassifikation [1]

Zentralnervensystem Gehirn, Rückenmark, hormonelle Achsen: Hypothalamus/Hypophyse, männliche Gonaden, weibliche Gonaden, Nebennieren, Schilddrüse	Gastrointestinaltrakt Ösophagus, Magen, Dünndarm, Colon, Rektum, Leber
Kopf-Hals-Bereich Augen, Ohren, Schleimhaut, Oropharynx, Speicheldrüse, Unterkiefer, Zähne, Larynx, Schilddrüse	Urogenitaltrakt Niere, Ureter, Harnblase/Urethra, Hoden, sexuelle Funktion beim Mann
Knochen, Muskeln, Haut, Weichteile Muskulatur/Bindegewebe, periphere Nerven, wachsender und reifer Knochen, Knochenmark, Haut/subkutanes Fettgewebe	Gynäkologische Beckenorgane Vulva, Vagina, Uterus/Cervix, Ovarien/Reproduktionsorgane, sexuelle Funktion bei der Frau
Herz	Gefäße
Lunge	Brust

Zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen, die nach einer tumor-bedingte Strahlentherapie nachbeobachtet werden, wurde ein Register (RISK) entwickelt [23, 24].

2.5 Planungen in der Strahlentherapie

Planungen für Investitionen in die Strahlentherapie erfolgen unter Aspekten der Unsicherheit. Die Evidenzlage ist in einigen Bereichen eher beschränkt. Das betrifft die konventionelle Bestrahlung mit Photonen und ihre verschiedenen Techniken, noch mehr aber die neuen Technologien wie Protonenbestrahlung oder Bestrahlung mit Kohlenstoffionen/C-Ionen [25-29]. Einig sind sich alle Planungen, dass der Bedarf an Strahlentherapie steigen wird: eine alternde Bevölkerung bringt mehr Krebsfälle mit sich [30-32].

**Planen unter
Unsicherheit**

2.5.1 Strahlentherapie in Europa

Strahlentherapie in Europa

geringere Kapazitäten in Österreich verglichen mit Westeuropa

Im Februar 2013 veröffentlichten MitarbeiterInnen der Internationalen Atomenergie-Organisation (IAEA) einen Überblick über den Stand an Strahlentherapiegeräten in 33 europäischen Ländern [33]. Er beruhte auf der bei der IAEA geführten Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) Database. Jeweils berechnet pro Million Einwohner zeigte sich eine ziemliche Bandbreite an Ausstattung (Abbildung 2.5-1). Österreich wird hier mit 5,1 Geräten pro Million EinwohnerInnen ausgewiesen und hat damit geringere Kapazitäten als die anderen westeuropäischen Staaten mit Ausnahme von Griechenland und Portugal. Spitzenreiter ist danach Dänemark mit 9,7 Geräten pro Million Einwohner vor der Schweiz mit 8,7.

Was die Ursachen dieser Unterschiede sind, was die Auswirkungen, und ob sich Gesundheitssysteme und der medizinische Praxisstil an die verfügbaren Ressourcen anpassen, ist zu hinterfragen.

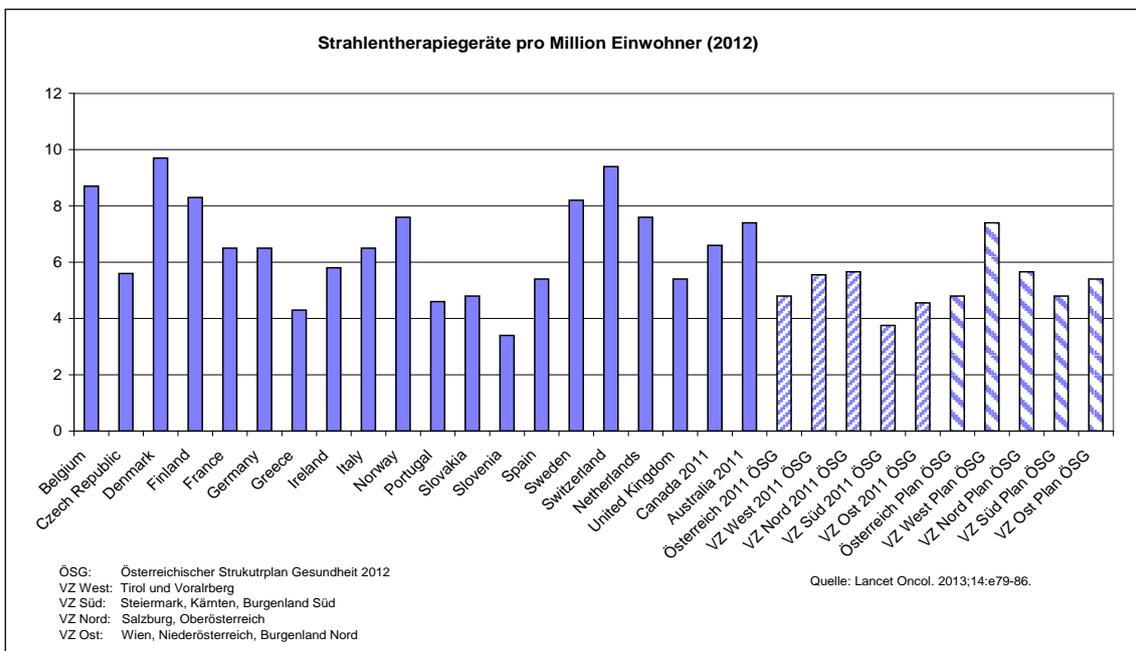


Abbildung 2.5-1: Strahlentherapiegeräte pro 1 Mio EinwohnerInnen in Europa [33], ÖSG [34, 35] mit eigenen Berechnungen, sowie Australien [31] und Canada [32]

Planungsgrundlagen

In jedem Gesundheitssystem werden große Investitionen geplant: durch Investoren, staatliche Stellen oder Gremien. Die in die Planung eingehenden Entscheidungskriterien unterscheiden sich je nach System, aber die Eckpunkte sind ähnlich:

- ✦ Prognosen zum Bedarf und zur technologischen Entwicklung (vulgo Marktentwicklung),
- ✦ die Analyse bestehender Angebote (also Konkurrenzanalyse),
- ✦ die betriebswirtschaftliche Ausformung (Betriebsgröße, Ausstattung, Personal, Betriebszeiten) und schließlich
- ✦ Kostengesichtspunkte (Investition, Finanzierung, Folgekosten) und Erlöserwartungen.

Manches spricht für regulatorische Ansätze, um Überkapazitäten und „medizinischen Rüstungswettlauf“ in einem Land zu vermeiden. Auch in den USA haben 23 der 50 Bundesstaaten im Bereich der Strahlentherapie entsprechende Bedarfsprüfungen („Certificate of Need“) reglementiert.

**Bedarfsprüfungen
auch in den USA**

Praktisch verwenden Planungen eine Mischung von methodischen Zugängen. Idealtypisch können eher vergleichende Ansätze („Benchmarking“), eher analytische (Health Care Needs Assessment) und eher evolutionäre oder reaktive Ansätze (Reagieren auf Bedarf bzw. Nachfragedruck z. B. Wartelisten) unterschieden werden. Die wissenschaftliche Literatur schweigt zur Frage, welche Methoden und welche Detaillierungsgrade in der Analyse und Planung am erfolgversprechendsten dafür sind, im Ergebnis ein adäquates Angebot zu erzielen. Nicht zu vergessen ist auch, dass die Planungen und die darauf fußenden Entscheidungen auch Ergebnisse von Verhandlungsprozessen sind.

**Mischung an
Planungsansätzen**

**keine Belege für die
Überlegenheit einer
Planungsmethode**

Die österreichische Planung im Österreichischen Strukturplan Gesundheit (ÖSG), in dessen Rahmen sich die regionalen Planungen zu befinden haben, verwendet bei den strahlentherapeutischen Geräten Bandbreiten: Pro 100.000 bis 140.000 EinwohnerInnen soll ein Gerät zur Verfügung stehen [35] (Planungshorizont 2020). Um den Zugang der Bevölkerung zur Therapie zu gewährleisten wird eine Fahrzeit von maximal 90 Minuten für 90 % der Bevölkerung vorgegeben. Gegenüber dem ÖSG 2008 [34] (Planungshorizont 2010) wurde die Höchstzahl der EinwohnerInnen pro Gerät von 180.000 auf 140.000 EinwohnerInnen pro Gerät gesenkt um dem zunehmenden Bedarf zu entsprechen. Gegenüber dem Ist-Stand von 2011 sind für 2020 damit mindestens 20 zusätzliche Geräte erforderlich. Die tatsächliche Ausstattung ist in den Bundesländern unterschiedlich und von Verhandlungen geprägt, wobei überregionale Versorgungsaufträge zu berücksichtigen sind. Der ÖSG beinhaltet auch Vorgaben zu Infrastruktur, Geräteausstattung, erforderlichem Umfeld und zur personellen Besetzung von strahlentherapeutischen Einrichtungen.

**ÖSG verwendet
Bandbreiten:
EinwohnerInnen
pro Gerät**

**zusätzliche Geräte im
ÖSG bis 2020 geplant**

2.5.2 Analytische Vorgangweisen bei Planungen (Health Care Needs Assessment)

Planung konventionelle Strahlentherapie

Aus einer Reihe von Ländern liegen Planungen vor, die ausgehend vom Bedarf die erforderliche Zahl an Strahlentherapiegeräten und deren Konfiguration errechnen. Verschiedene Berechnungen und Annahmen sind dafür erforderlich. Ausgehend von Daten der Krebsregister werden jene Anteile der PatientInnen ermittelt, die der Strahlentherapie bedürfen – zum Teil mit hohem Detaillierungsgrad je Tumor und hier je Tumorstadium. Dann ist zuzuordnen, mit welcher Bestrahlungstechnik die jeweilige PatientInnengruppe zu bestrahlen sein wird und die Zahl der erforderlichen Bestrahlungssitzungen zu kalkulieren. In Summe ergibt sich die Anzahl der PatientInnen, die Zahl an notwendigen Bestrahlungssitzungen und an Einzelbestrahlungen (Fraktionen) sowie die dafür erforderliche Zeit. Dem wird die geplante Auslastung der Geräte gegenübergestellt und das Ergebnis der Division ergibt die erforderliche Anzahl an Strahlentherapiegeräten.

**vom Bedarf zur
Ausstattung**

Tabelle 2.5-1: Bedarfsorientierte analytische Vorgehensweise

Bedarf
Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen, ev. nach Tumorart und Stadien)
Anteil der PatientInnen mit Bedarf an Strahlentherapie (ev. nach Tumorart und Stadien)
Bestrahlungstechnik (ev. nach Tumorart und Stadien)
Anzahl der Bestrahlungen (Therapiesitzungen) pro PatientIn
Kapazität
Tägliche Betriebszeit
Betriebstage pro Jahr (korrigiert um Ausfall- und Wartungszeiten)
Dauer pro Therapiesitzung (je nach Technik)
erwartete Anteile an unterschiedlichen Techniken
Kapazität pro Gerät
Erforderliche Geräte
Bedarf durch Kapazität

Anteil der KrebspatientInnen, die bestrahlt werden soll

unterschiedliche Schätzungen in verschiedenen Staaten

„evidenzbasierter“ Bedarf

Malthus: Excel-Lösung zur Planungshilfe

dynamische technologische Entwicklung auch in der konventionellen Strahlentherapie

Die Anzahl der Neuerkrankungen wird in den Planungen dem jeweiligen Krebsregister entnommen. Für die Prognosen werden meist demographische Modelle verwendet, die von konstanter altersspezifischer Inzidenz ausgehen. Wie hoch der Anteil an Krebspatienten sein soll, die der Strahlentherapie bedürfen, darüber besteht kein Konsens. Der ÖSG beschreibt „bis zu 60 Prozent der an Krebs neu erkrankten Patienten“ die eingangs zitierte Arbeit von Rosenblatt et al. geht von „62,5 %“ aus [33]. Planungen in verschiedenen Ländern verwenden unterschiedliche Zahlen (50 % (England) [36]; 48 % Ontario [37], Andalusien 55 % [38] etc.). Die Werte wurden unterschiedlich errechnet und durch Expertenkonsens bestätigt. Tatsächlich sind die derzeit erreichten Werte in vielen Ländern zum Teil deutlich darunter [32, 39].

Die Australischen Bedarfszahlen fußen auf einer umfangreichen Literaturanalyse und dem Versuch, einen evidenzbasierten Bedarf zu berechnen [40, 41]. Je nach Tumorentität und Stadium errechneten Delaney et al. Anteile an KrebspatientInnen, die bestrahlt werden sollten, im Ergebnis 52 %. Zusätzlich sei ein Prozentsatz an erforderlichen Bestrahlungen für PatientInnen zu berechnen, welche erst später einer Strahlentherapie bedürfen oder einer erneuten Bestrahlungsserie. Weiterentwickelt wurde das Verfahren vom National Cancer Action Team in England im „Malthus“ Projekt [42] (<http://www.camradiotherapy.org.uk/malthus>). Darauf fußen nun die britischen Planungen. Das Ergebnis ist ein ausgeklügelter Algorithmus, der ebenfalls von Tumorentitäten und Stadien ausgeht und die PatientInnenpopulation für die Strahlentherapie berechnet.

Der Algorithmus bildet die Basis einer Excel Anwendung, welche auf der Homepage der Forschungsgruppe verfügbar ist. Regionen können in ihren Planungen von den regionalen Daten des Krebsregisters ausgehen und erhalten im Ergebnis Prognosen für den Bedarf an Strahlentherapie.

Problematisch bei der Bedarfsschätzung ist, die rasche technologische Entwicklung auf dem Gebiet der Strahlentherapie, die von der wissenschaftlichen Evaluation der neuen Methoden durch entsprechende Studien nur unzureichend abgedeckt wird. So muss der Anteil der PatientInnen, die eine neue Technik der Strahlentherapie in Anspruch nehmen wird, oft geschätzt werden. Auch die optimale Zahl an Bestrahlungen und Dauer für welche Tumor-

art in welcher Dosis – zum Teil in Verbindung mit Chemotherapien – ist Gegenstand laufender Forschung und die Evidenzbasis noch verbesserungsfähig [43], was sich auch an unterschiedlichen Praxisstilen in den Ländern zeigt. Gelingt es z. B. nachzuweisen, dass kürzere Serien mit jeweils höheren Dosen (Hypofraktionierung) gleiche Ergebnisse (incl. Nebenwirkungen) erbringen, dann kann das deutliche Auswirkungen auf den Kapazitätsbedarf an Strahlentherapiegeräten haben. Neuere Bestrahlungstechniken erfordern in der Regel mehr Zeit pro Sitzung und pro Einzelbestrahlung (Fraktion). In den verschiedenen Planungen sind die Annahmen für den Zeitbedarf nicht einheitlich.

Für den Betrieb ist planerisch festzulegen, an wieviel Tagen im Jahr ein Gerät eingesetzt werden soll, Wartungszeiten und Ausfallzeiten sind zu berücksichtigen. Die tägliche Betriebszeit ist festzulegen. Naturgemäß ist der Gerätebedarf unterschiedlich, je nachdem, ob die Betriebszeiten mit 8, 10 oder 11 Stunden täglich geplant werden.

Im letzten Schritt werden Bedarf und mögliche Kapazität pro Strahlentherapiegerät in Beziehung gesetzt. Diese Division ergibt die Zahl der erforderlichen Geräte.

Aspekte der Lokalisation betreffen Fragen der Zugänglichkeit für die Bevölkerung, Fragen der Betriebsgrößen und Fragen des Mengen-Qualitätszusammenhangs. Generell geht die Tendenz dahin größere Einrichtungen mit mehr Geräten zu planen um einerseits ökonomische Größenvorteile zu nutzen, andererseits neuere Techniken konzentriert anzubieten. In einigen Ländern werden „Satelliteneinrichtungen“ angebunden an bestehende Zentren (unter bestimmten Voraussetzungen und speziellen Begründungen) geplant, um die Erreichbarkeit der EinwohnerInnen ländlicher Regionen zu gewährleisten [44, 45].

Planung Hadrontherapie

Die Aspekte der Unsicherheit bei Entscheidungen, Einrichtungen für Hadrontherapie zu installieren, sind noch gewichtiger als jene bei der Planung konventioneller Strahlentherapie: Die Evidenz- und Datenlage ist schlechter als in der konventionellen Strahlentherapie, ein „Benchmark“ mit anderen Ländern kaum möglich.

Die Zahl der Hadrontherapiezentren wächst weltweit. Wenn nun jüngst festgestellt wurde „die Einführung der Protonentherapie könnte ernsthaft dadurch erschwert werden, dass es an validen Daten sowohl der Wirkungen als auch der Kosten ermangelt“ [46], dann ist zu fragen, wie es trotz dieser schlechten Datenlage zu einer derart hohen Zahl an Einrichtungen kommt. Auf welchen Entscheidungsgrundlagen beruhen die großen Investitionen in fast allen Ländern, zumindest einen Standort zu entwickeln?

Auch die neuen Techniken der konventionellen Strahlentherapie mit Photonen sind nicht in Studiendesigns so evaluiert worden, wie es für Entscheidungsträger wünschenswert wäre. Die Hadrontherapie hat aber angesichts der hohen Investitionskosten und Betriebskosten – die Kosten pro PatientInnen sind ein Mehrfaches als bei der konventionellen Bestrahlung – eine neue Dimension in die Diskussion gebracht [47, 48].

Kapazitätsrechnung für Geräte

Betriebszeiten

Lokalisationsentscheidung: Zugänglichkeit Skalenökonomie Mengen-Qualitätszusammenhang

Evidenzlage schlechter, Benchmarks kaum möglich

Zahl der Hadrontherapiezentren wächst weltweit: trotz schlechter Datenlage

hohe Kosten der Hadrontherapie verändern die Diskussion in der Strahlentherapie

Gründe für schlechte Studienlage

Dass bei einer Therapie, die seit über zwanzig Jahren in Verwendung steht, erst jetzt die ersten adäquaten Studien eingeleitet werden, dafür werden mehrere Gründe angeführt [16]:

- ✿ angesichts des theoretisch hohen Nutzens der Protonentherapie wären vergleichende Studien unethisch,
- ✿ man hätte sie aus Infrastrukturgründen bisher gar nicht durchführen können,
- ✿ solche Studien wären zu aufwändig und Fallzahlen pro Zentrum zu gering,
- ✿ wer 100 Millionen Dollar oder Euro und mehr investiert, habe kein Interesse an vergleichenden Studien mit eventuell unsicherem Ausgang [49].

Prostatakarzinom: unerfreuliche Studienergebnisse**Choosing Wisely empfiehlt GEGEN PT bei Prostata**

Tatsächlich bringen die eher negativen Ergebnisse der rezenteren vorwiegend retrospektiven Studien zur Protonentherapie bei Prostatakrebs [50-53] in den USA, wo diese Leistung ein festes Standbein der Zentren ist, einige Bewegung in den Markt [54]. Die American Society for Radiation Oncology (ASTRO) hat jüngst im Zuge der „Choosing wisely“ Initiative empfohlen, Prostatakarzinompatienten nicht außerhalb von klinischen Studien oder Registern zur Protonentherapie zuzuweisen, weil die Evidenz eines Vorteils nicht gegeben sei [55]. Große Versicherungen streichen die Leistung aus ihren Leistungskatalogen [35]. Die staatliche Medicare wartet noch zu, wobei zu bedenken ist, dass der „Affordable Care Act“ (die rezente Gesundheitsreform) die Berücksichtigung von Aspekten der Kosten-Effektivität bei der Gestaltung des Leistungskataloges explizit ausschließt [56].

ältere Bedarfsabschätzungen für Hadrontherapie

Um den Bedarf für Hadrontherapie zu berechnen, wurden in verschiedenen Ländern vor rund zehn Jahren der Anteil der StrahlentherapiepatientInnen, die einen Zusatznutzen hätten, bewertet [57-61], auch in Österreich [13]. Die Ergebnisse sind nicht unähnlich, wenn auch bei einzelnen Tumorentitäten nicht ident. Auf entsprechend hohe Bedarfszahlen kommen die Berechnungen dadurch, dass sie Tumorarten mit hoher Inzidenz (Prostata, Lunge, Kolorektal) zu einem Teil der Hadrontherapie zurechnen. Auch etwa zehn Jahre später finden sich in den verschiedenen Leitlinien zur Betreuung onkologischer PatientInnen jedoch keine/kaum Hinweise darauf, dass Protonentherapie vermehrt angewandt werden sollte.

neuere Bedarfsabschätzungen:**sichere Indikationen Indikationen für RCT Indikationen die zu modellieren sind**

Rezenterer Planungen unterscheiden zwischen eher gesicherten und noch ungesicherten Indikationen für Hadrontherapie. Der holländische „Gezondheidsraad“ hat 2009 einen Horizon Scanning Bericht zur Protonentherapie vorgelegt [16] und unterscheidet darin zwischen Indikationen, wo der Nutzen substantiell wäre (Uvealmelanome, bestimmte Hirn- und an der Wirbelsäule liegende Tumore sowie bestimmte pädiatrische Tumore) mit einem Bedarf für rund 250 PatientInnen pro Jahr. Die zweite Gruppe umfasst Prostatakrebs und Lungenkrebs: hier sollten randomisierte Studien durchgeführt werden, um den Nutzen zu belegen. Eine weitere Gruppe betreffe eine größere Zahl von Tumoren, bei denen das vorrangige Ziel wäre, den PatientInnen Nebenwirkungen zu ersparen. Diese sollten in einer Modell-basierten Vorgangsweise beforscht werden. Im Jahr 2015 könnten theoretisch 7.100 PatientInnen in den Niederlanden in diese drei Gruppen fallen. 2010 und 2011 publizierte das CVZ (College voor Zorgverzekeringen) zwei Berichte, in denen detailliert einzelne Indikationen beschrieben werden und Fallzahlschätzungen verfügbar sind [62, 63]. 2013 hat die Arbeitsgruppe ihre Vorgangsweise der modellierenden Planung und Evaluation publiziert [64, 65]. Ob es mög-

lich ist, die Protonentherapie mit historischen Kontrollen von PatientInnen mit Photonen-Strahlentherapie sinnvoll zu vergleichen, wird sich zeigen.

Der belgische Report des KCE schätzte 2007 den Bedarf in Belgien für die oben beschriebene erste Gruppe der eher sicheren Indikationen auf 50–100 PatientInnen pro Jahr, 2013 nun auf 186 PatientInnen pro Jahr und empfahl/empfiehlt, weiterhin die PatientInnen in ausländische Zentren zu entsenden [28], in einem Bericht zum belgischen Krebsplan [4] wird mit etwa 250 PatientInnen für sog. Standardindikationen gerechnet und auch eine Modell-basierte Vorgangsweise für andere Indikationen vorgeschlagen.

Die britische Planung beschränkt sich in ihren Berichten auf die erste Gruppe der „sicheren“ Indikationen und plant für diese zwei Zentren in England [66, 67]. Eine ökonomische Bewertung stellt den Investitions- und Betriebskosten jenen Aufwand entgegen, der dadurch entsteht, dass die PatientInnen in Ausland überwiesen werden mit entsprechenden Therapie-, Reise- und Aufenthaltskosten [68]. 2012 wurde die Planung des dänischen Protonenzentrums in Aarhus publiziert [69, 70]. Auch hier werden bei der Bedarfsabschätzung Klassen von Indikationen unterschieden. Jährlich rund 200 PatientInnen aus Dänemark würden in die Klasse der „gesicherten“ Indikationen fallen. Etwa 1.300 PatientInnen würden Kandidaten für Studien sein, entweder in randomisierten Studien oder in Registerstudien. Die Zahl würde sinken, wenn randomisierte Studien Protonentherapie mit Photonentherapie vergleichen, weil es sich um dieselbe Studienpopulation handelt.

Auch die Technik der Hadrontherapie ist in Entwicklung, das betrifft einerseits die Verfahren selbst, andererseits erwarten viele Beobachter, dass die technische Entwicklung zu deutlich kostengünstigeren Anlagen führen wird. In den USA wurde die erste „Mini-Anlage“ von der FDA akzeptiert, die über nur einen Bestrahlungsplatz verfügt und „nur“ etwa 30 Millionen Dollar kosten wird. Auch andere Ansätze werden geprüft, die technischen Investitionen deutlich günstiger zu machen.

Derzeit unterscheidet sich die Anzahl der Bestrahlungen pro PatientIn nicht wesentlich von denen der konventionellen Photonentherapie. Theoretisch würde sich Protonentherapie ebenfalls für eine Hypofraktionierung eignen (also weniger Bestrahlungssitzungen für die PatientInnen).

In den USA wird die Kapazität eines Bestrahlungsraumes mit rund 300 PatientInnen pro Jahr angegeben. Die täglichen Betriebszeiten in den USA liegen allerdings zwischen 17 Stunden (Loma Linda) und 10 Stunden (Massachusetts General Hospital), sodass die Annahme einen Mittelwert bei 13 stündiger Betriebszeit darstellt. Einen guten Überblick über die amerikanische Situation bietet der Bedarfsprüfungsantrag des Sibley Memorial Hospital und der Johns Hopkins Universität in Washington [71].

Therapiesitzungen in der Protonentherapie dauern länger (etwa um den Faktor drei bis vier) weil die Positionierung der PatientInnen mehr Zeit einnimmt.

Unter der Annahme, die Bedarfszahlen an PatientInnen werden als korrekt anerkannt, erscheint die Formel PatientInnenzahlen durch Patientenkapazität von 300 pro Bestrahlungsplatz bei gegebener Betriebszeit von 13 Stunden akzeptabel.

Bedarfsabschätzungen für Hadrontherapie

Belgien

Großbritannien

Dänemark

technologische Entwicklungen, welche die Kosten der Investitionen verringern werden

Kapazität: rund 300 Patienten pro Bestrahlungsplatz (Gantry)

höherer Zeitbedarf pro PatientIn

Gerätebedarf

**Planen unter
Unsicherheit und
schlechter Evidenzlage
durch entsprechenden
Druck wurden Studien
begonnen**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Planung von großen Investitionen stets mit Unsicherheiten behaftet ist. Der Bedarf an Strahlentherapie wird in den kommenden Jahren steigen. Eine exakte Planung vom Bedarf bis zum Angebot ist nur annähernd möglich: Die technische Entwicklung kann nur bedingt vorhergesagt werden, der Stellenwert verschiedener Bestrahlungstechniken ist nicht eindeutig geklärt, die Dauer und Intensität der Bestrahlungen sind noch weiter Gegenstand der Forschung. Die Entwicklung anderer Diagnostik (z. B. genetische Analysen) die Entwicklung bei anderen Therapieformen (chirurgisch, medikamentös) und die Entwicklung bei kombinierten Therapien können Bedarfsprognosen verändern. Österreich hat im internationalen Vergleich eine geringe Kapazität an Strahlentherapiegeräten und vermutlich Nachholbedarf.

3 Methode

Zur Beantwortung der 4 Forschungsfragen ...

1. Für welche Tumor-Indikationen liegen bereits wissenschaftliche Nachweise vor, dass Hadronentherapie wirksamer und/oder nebenwirkungsärmer ist als die herkömmliche Radiotherapie mit Photonen?
2. Für welche Tumorindikationen werden derzeit vergleichende klinische Studien durchgeführt, sodass in naher Zukunft wissenschaftliche Nachweise zur Gleichwertigkeit, Über- oder Unterlegenheit der Hadronentherapie vorliegen werden?
3. Für welche Tumorindikationen wird die Hadronentherapie in Evidenzbasierten Leitlinien als Behandlungsoption genannt?
4. Für welche Tumor-Indikationen wird eine Behandlung mit Hadronentherapie im benachbarten Ausland (Sozialversicherungsländer) durch die gesetzlichen Sozialversicherungsträger derzeit auch bezahlt?

... wurden folgende Methoden verwendet.

4 Forschungsfragen

Evidenz

Forschungsstand

Leitlinien

Refundierung anderswo

3.1 Fragestellung zur Wirksamkeit und Sicherheit

Ist bei PatientInnen mit Tumoren jeglicher Lokalisation die Hadronentherapie (mit Protonen oder C-Ionen) im Vergleich zur herkömmlichen Strahlentherapie (mit Photonen) wirksamer und/oder sicherer im Hinblick auf Tumorkontrolle, Langzeitüberleben und Nebenwirkungen?

PIKO-Frage

3.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 3.1-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 3.1-1: Inclusion criteria

Population	Patients with tumours, any localisation
Intervention	Hadron therapy (proton- and ion therapy)
Control	Photon therapy, Brachytherapy, etc.
Outcomes	
Efficacy	Tumor control Overall survival
Safety	Short term adverse events long term adverse events
Study design	only HTAs, SR from regulatory institutions

Als Ausschlusskriterien wurde definiert: Sprache (kroatisch), nur als Abstract oder vor 2007 publiziert, nur narrative Darstellung der klinischen Studien.

Ausschlusskriterien

3.1.2 Literatursuche

nur HTAs,
Übersichtsarbeiten

2 expertenbasierte
Planungsdokumente

Da ein Überblick über den Stand der Evidenz über zahlreiche Indikationen die Aufgabe war und viele westliche Länder in den letzten Jahren eine ebensolche Frage stellten und in Übersichtsarbeiten beantwortet bekamen, erfolgte eine Suche ausschließlich in der CRD-Datenbank, die durch eine Handsuche auf den Websites von HTA-, resp. Institutionen der Refundierungsberatung und (Expertenbasierter) Planung (BHTC/BE und GR/NL) ergänzt wurde.

3.1.3 Literaturauswahl

Literaturauswahl

Insgesamt standen auf Basis der Suche in der HTA-Datenbank 7 Quellen für die Literaturauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von einer Person (CW) begutachtet. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 3.1-1 dargestellt:

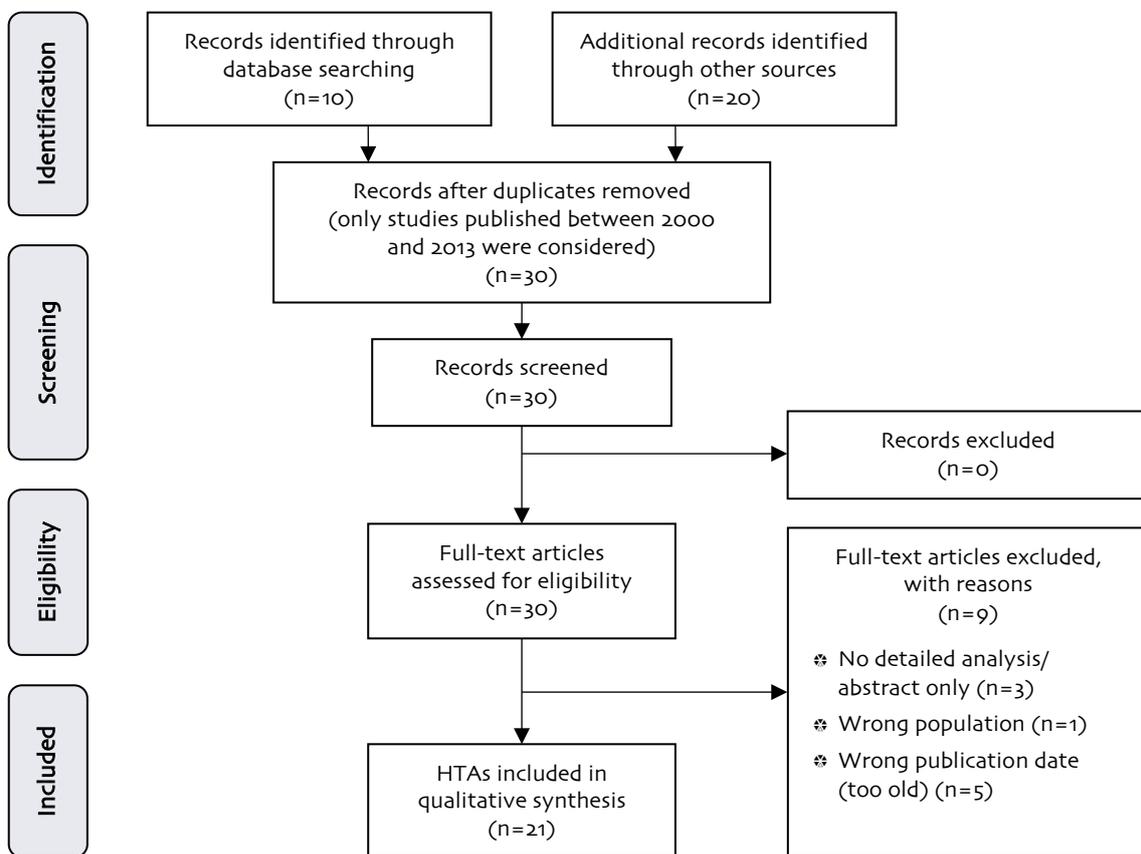


Abbildung 3.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

Handsuche brachte
mehr Treffer (n=20)
als Suche in
CRD-Datenbank (n=10)

Die systematische Suche wurde im Mai 2013 durchgeführt und auf HTAs im Zeitraum 2007 bis 2013 beschränkt (da die Übersichtsarbeiten alle auf dieselben Originalarbeiten zurückgreifen). Ausnahmen wurde nur für G-BA Dokumente, die Einzelindikationen bewerten, gemacht, die auch älteren Datums sind.

Folgende Zitate wurden in CRD gefunden und ein- resp. ausgeschlossen:

- ✳ ANAES/FR 1996, französisch. Ausgeschlossen: zu alt.
- ✳ CEDIT/CA 2002, französisch. Ausgeschlossen: zu alt.
- ✳ MTU-SFOPH/CH 2003, deutsch. Ausgeschlossen: zu alt, nur Abstract.
- ✳ AHTA/AU 2006, englisch. Ausgeschlossen: zu alt.
- ✳ AETMIS/CA 2010, französisch.
Ausgeschlossen: nur narrative Darstellung, ohne Methodenteil.
- ✳ BCBS/USA 2010a, englisch. Ausgeschlossen: nur Abstract.
- ✳ BCBS/USA 2010b, englisch. Ausgeschlossen: nur Abstract.
- ✳ AAZ/CR 2013, kroatisch. Ausgeschlossen: Sprache.

Tabelle 3.1-2: Quellen und Institutionen(nur eingeschlossene Berichte)

CRD-Database	http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/
AGENAS/IT	http://www.agenas.it/
AHRQ/USA	http://www.ahrq.gov/
ANZHSN/AU	http://www.horizonscanning.gov.au/
BHTC/BE	http://bhtc.sckcen.be/
CVZ/NL	http://www.cvz.nl/
G-BA/DE	http://www.g-ba.de/
GR/NL	http://www.gr.nl/
KCE/BE	http://kce.fgov.be/
VATAP/USA	http://www.va.gov/vatap/

- ✳ ANZHSN/AU 2007a +b, 2 Berichte, englisch. Eingeschlossen.
- ✳ VATAP/USA 2010, englisch. Eingeschlossen.

Durch Handsuche wurden zusätzliche 20 Arbeiten (G-BA, KCE, CVZ etc.) identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 30 erhöhte. Folgende Zitate wurden in der Handsuche und durch Kontaktaufnahmen gefunden:

- ✳ KCE/BE 2007, englisch. Eingeschlossen.
- ✳ BHTC/BE 2013, englisch. Eingeschlossen.
- ✳ G-BA 2003-2012: 13 Berichte, deutsch. 12 eingeschlossen, 1 ausgeschlossen: falsche Indikation.
- ✳ CVZ/NL 2010 und 2011, 2 Berichte, englisch und holländisch. Eingeschlossen.
- ✳ GR/NL 2009, englisch. Eingeschlossen.
- ✳ AGENAS/IT 2012, englisch. Eingeschlossen.
- ✳ AHRQ/USA 2009, englisch. Eingeschlossen.

Unter Einschluss der per Hand gesuchten/gefundenen Zitate standen 21 zur Verfügung.

**Kontaktaufnahmen
erfolgreich**

**21 Zitate
eingeschlossen**

3.2 Fragestellung zur Forschungsaktivität

Suche in Studienregistern

Am 17. Juli 2013 wurde in den Studienregistern www.clinicaltrialsregister.eu, www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, und International Clinical Trial Registry Platform (WHO; <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>) nach laufenden Studien zur Protonentherapie mit den Suchbegriffen ‚carbon ion therapy‘, ‚heavy ion therapy‘, ‚proton beam‘, ‚particle radio therapy‘, ‚particle therapy‘ und ‚proton therapy‘ gesucht. Bei der Suche wurde auf Interventionsstudien der Phase II, III und IV eingeschränkt. Aufgrund der hohen Trefferzahl nicht onkologischer Indikationen bei den Suchbegriffen ‚particle therapy‘ und ‚proton therapy‘ wurde hier zusätzlich auf ‚cancer OR carcinoma‘ bei der Erkrankungsgruppe eingeschränkt.

von 291 Studien 34 laufende eingeschlossen

Insgesamt resultierten die Suchen in 704 Treffern (552 ([clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), 48 ([clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), 1 ([controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)) und 73 (WHO)), nach der Entfernung der Duplikate verblieben 291 unterschiedliche Studien. Von diesen 291 Studien waren 34 derzeit laufende, kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Protonentherapie in unterschiedlichen Indikationen und im Vergleich zu unterschiedlichen Interventionen verglichen.

3.3 Fragestellung zu Fachgesellschaften und Leitlinien

Um einen Überblick über derzeitige Einsatzbereiche und Anwendungen der Partikeltherapie zu bekommen, wurde

Suche bei Fachgesellschaften für Radioonkologie

- ✦ bei unterschiedlichen Fachgesellschaften für Radioonkologie (DEGRO – Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.; ÖGRO – Österreichische Gesellschaft für Radioonkologie; ESTRO – European Society for Radiotherapy & Oncology; ACRO – American College of Radiation Oncology; ASTRO – American Society for Radiation Oncology) sowie

Behandlungsleitlinien Medizinischer Fachgesellschaften

- ✦ auf Websites mit klinischen Behandlungsleitlinien (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – www.awmf.org; National Comprehensive Cancer Network – www.nccn.org; UpToDate – www.uptodate.com; Clinical Care Options – www.clinicalcareoptions.com; Guidelines International Network – www.g-i-n.net; National Institute of Health and Care Excellence – NICE – www.nice.org.uk)

nach Empfehlungen zum Einsatz von Partikeltherapie mit den Suchwörtern proton therapy, carbon ion therapy, hadron therapy, particle therapy und heavy ion therapy bzw. auf deutschsprachigen Seiten mit Protonentherapie, Kohlenstoffionentherapie, Partikeltherapie und Protonen gesucht.

3.4 Fragestellung zur Refundierung in anderen SV-Ländern

Zur Fragestellung, welche Tumor-Indikationen im benachbarten Ausland (Sozialversicherungsländer) durch die gesetzlichen Sozialversicherungsträger refundiert werden, wurden folgende Institutionen im Zeitraum Mai/Juni und Oktober 2013 kontaktiert:

- ✿ G-BA/Gemeinsamer Bundesausschuss: Deutschland, www.g-ba.de/
- ✿ BAG/Bundesamt für Gesundheit: Schweiz, www.bag.admin.ch/
- ✿ CVZ/College voor Zorgverzekeringen: Niederlande, www.cvz.nl/
- ✿ KCE/Health Care Knowledge Center und RIZIV/INAMI/Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering/ Institut national assurance maladie-invalidité: Belgien, <https://kce.fgov.be/>.

Alle Kontaktpersonen haben geantwortet, ihr Interesse an weiterer Kooperation bekundet und Materialien geschickt.

**Kontaktaufnahmen
stießen auf hohes
Interesse**

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht über Health Technology Assessments zur Hadronentherapie bei Krebserkrankungen

Dieser Bericht basiert auf 21 Übersichtsarbeiten/HTAs von 9 Institutionen (vgl. Tabelle 4.1-1): 2 Berichte sind Übersichten von Übersichtsarbeiten (VAT-AP/2010 [72], AGENAS/2012 [27]), die restlichen bewerten die Evidenz aus Primärstudien. Die umfassendste – über alle Indikationsgebiete – ist die Arbeit des AHRQ/2009 [20], die die klinischen Ergebnisse nicht nur für einzelne Indikationen, sondern auch auf der Metaebene nach gemessenen Endpunkten, Dauer des Follow-up etc. auswertet.

Folgende Studien wurden in die vorliegende Evidenzübersicht inkludiert:

G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss)/DE (2003-2012):

Protonentherapie – 11 Abschlussberichte des Gemeinsamen Bundesausschusses:

- ✦ Protonentherapie beim Uveamelanom (2003) [73]
- ✦ Protonentherapie bei Oropharynx Tumoren (2003) [74]
- ✦ Protonentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen (2004) [75]
- ✦ Protonentherapie bei Hirnmetastasen (2004) [76]
- ✦ Protonentherapie beim Rektumkarzinom (2006) [77]
- ✦ Protonentherapie beim Mammakarzinom (2008) [78]
- ✦ Protonentherapie beim Prostatakarzinom (2008) [79]
- ✦ Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom (2009) [80]
- ✦ Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) (2010) [81]
- ✦ Protonentherapie bei Lebermetastasen (2011) [82]
- ✦ Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom (2012) [83]

GR (Gezondheidsraad/The Health Council of the Netherlands)/NL (2009):
Proton radiotherapy. Horizon Scanning Report. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no. 17E [16]

CVZ (College voor zorgverzekeringen/Health Care Insurance Board)/NL (2 x: 2010 + 2011):

- ✦ Protonentherapie behoort bij de indicatiegebieden intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatische tumoren onder voorwaarden tot de te verzekeren prestaties Zvw (2010) [63]
- ✦ Protonentherapie bij model-based indicaties (hoofdhalstumoren, mammacarcinoom, longcarcinoom en prostaatcarcinoom) en bij overige indicaties (2011) [62]

KCE (Federaal Kenniscentrum/Healthcare Knowledge Center)/BE (2007):
Hadrontherapie KCE reports vol. 67A, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg Centre fédéral d'expertise des soins de santé [28]

BHTC (Belgian Hadron Therapy Center)/BE (2013):
Feasibility study (by experts) of a Hadron Therapy Centre in Belgium, Cancer Plan Action [4]

21 Übersichtsarbeiten von 9 Institutionen in 7 Ländern

2 Reviews von Reviews 19 Bewertungen von Primärstudien

11 Berichte aus BRD

3 Berichte aus NL

2 Berichte aus BE

1 Bericht aus IT	AGENAS (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali)/IT (2012): Hadrontherapy for cancer treatment: overview of the evidence on safety and effectiveness [27]
2 Berichte aus AU+NZ	ANZHSN (Australia and New Zealand Horizon Scanning Network)/AU (2 x 2007): Horizon Scanning Reports <ul style="list-style-type: none"> ✱ Proton beam therapy for the treatment of neoplasms involving (or adjacent to) cranial structures [84] ✱ Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma. Royal Australasian College of Surgeons [85]
2 Berichte aus USA	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)/USA (2009): Particle Beam Radiation Therapies for Cancer [20] VATAP (Veterans Affairs Technology Assessment Program)/USA (2010): Brief overview: Proton Therapy for Cancer (VATAP) [72]
auch 2 NICHT-Krebsindikationen berücksichtigt	Berichte zur Protonentherapie bei NICHT-Tumorerkrankungen wurden zwar ausgeschlossen, 2 Indikationen (Makuladegeneration [86] und Zerebrale arteriovenöse Malformation/AVM [87]: da erstere häufig und zweitere als Indikation anerkannt) finden dennoch – in Form eines Exkurses – Erwähnung.
Indikationsbereiche entsprechend der DEGRO Stellungnahme	Im Folgenden werden die Indikationsbereiche entsprechend der DEGRO/Deutsche Gesellschaft für Radio-Onkologie-Stellungnahme [17] einzeln besprochen.

Tabelle 4.1-1: Übersichtsarbeiten zu Protonentherapie

Autor/Institution/ Land (Jahr)	untersuchte Indikationen
G-BA/DE (2003-2012)	Abdomen: Leberzellkarzinom + Metastasen (2009), Rektumkarzinom (2007), Prostatakarzinom (2008); Thorax: Lungen-Ca/NSCLC (2010), Ösophagus-Ca (2011), Mamma-Ca (2004); Augen: Uveamelanom (2003), (<i>Makuladegeneration</i>) Kopf-Hals: Oropharynx-tumore (2003), Ästhesioneuroblastom (2004), Intrakranielle Tumore: Zerebrale Arteriovenöse Malformation-AVM (2004), Hirnmetastasen (2003);
GR/NL (2009)	Tumore im Kindesalter Augen: Intraokuläres Melanom; Schädelbasis-Chordom; Abdomen: Paraspinale Chordome u. (Chondro)sarkome
CVZ/NL (2010 + 2011)	Tumore im Kindesalter Augen: intraokuläre Tumore; Intrakranielle Tumore: Chordome, Chondrosarkome; Abdomen: Prostatakarzinom, Thorax: Lungenkarzinom, Mammakarzinom; Kopf-Hals-Tumore u. a.
KCE/BE (2007)	Abdomen: Karzinome von Leber, Pankreas, Cervix, Blase, Prostata. Thorax: Lungenkarzinom, Ösophagus; Augen: (<i>Makuladegeneration</i>) Kopf-Hals: Speicheldrüsenkarzinom Intrakranielle Tumore: kraniale Tumore im Kindesalter, Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis und der Wirbelsäule;
BHTC/BE (2013)	Tumore im Kindesalter Abdomen: Pankreas-, Rektum-, Leberzellkarzinom; Thorax: NSCLC Kopf-Hals: Speicheldrüsenkrebs;

Autor/Institution/ Land (Jahr)	untersuchte Indikationen
AGENAS/IT (2012)	Abdomen: Leberzellkarzinom, Pankreaskarzinom, Cervixkarzinom, Blasenkarzinom, Prostatakarzinom, Gallengangskarzinom (Cholangiokarzinom); Thorax: NSCLC, Ösophagus-Ca; Augen Kopf-Hals Intrakranielle Tumore Skelett- und Weichteiltumore
ANZHSN/AU (2007)	Augen: Uveamealnom Kopf-Hals ZNS-Tumore bei Kindern und Erwachsenen
AHRQ/USA (2009)	Abdominelle Tumore: Leber, Pankreas, Gallengang; Prostata, Blase; Uterus, Cervix; Thorax: Lungenkarzinom, Ösophagus, Mammakarzinom; Augen: v. a. Uveamelanom, (Retinametastasen, Melanom der Konjunktiven) Kopf-Hals/Intrakranielle Tumore: Hirntumore (Glioblastom), Tumore der Schädelbasis, sinonasale Tumore; Chordome und Chondrosarkome der zervikalen und sakralen Wirbelsäule, Skelett- und Weichteiltumore Hautkrebs;
VATAP/USA (2010)	Tumore im Kindesalter, Abdomen: Prostatakarzinom, Thorax: Lungenkarzinom, Augen Intrakranielle Tumore: Chordom und Chondrosarkom der Schädelbasis

4.1.1 Tumore im Kindesalter

Tumore im Kindesalter sind selten. In Österreich erkranken jährlich etwa 125 Kinder unter 15 Jahren an einem Tumor (vgl. Tabelle 8-2 im Anhang).

Die bösartigen Tumoren des Kindesalters ermöglichen – im Vergleich zu Erwachsenen-Tumoren grundsätzlich effektivere Heilungschancen. Tumore im Kindes- und Jugendalter sind charakterisiert durch bestimmte Altersgipfel, Geschlechtsgebundenheit sowie fallweise eine genetische Prädisposition. So haben z. B. das Retinoblastom und Neuroblastom einen Häufigkeitsspitzenpunkt bereits in den ersten Lebensmonaten, Leukämien, Wilms-tumore und Neuroblastome zwischen 2–5 Jahren, Ewing- und Osteosarkome zwischen 10–18 Jahren. Die meisten kindlichen Tumore treten bevorzugt beim männlichen Geschlecht auf; für manche, wie das Ewing-Sarkom und das Rhabdomyosarkom wird dies erst im höheren Schulalter deutlich [88].

Die Therapiekonzepte sind multimodal und vom Tumor abhängig. Häufig kommt eine Chemotherapie in Kombination mit der Radiotherapie zur Anwendung. Mehr noch als bei Erwachsenen-Tumoren spielt die intensive Zusammenarbeit der behandelnden ÄrztInnen unter Einbindung der Eltern/Verwandten sowie die gesamte Betreuungssituation eine bedeutsame Rolle. Bei der Bewertung der Einzeltherapien muss dementsprechend die gesamte Therapieplanung und –strategie einbezogen werden.

Zusätzlich sind die Spätfolgen von Strahlentherapie, also Entwicklungsverzögerungen wie verzögertes Knochenwachstum, verzögerte Pubertät aufgrund von Mangel an Schilddrüsenhormonen, Beeinträchtigungen bei Lungen- Hirnfunktionen, neuropsychologische Störungen und Defizite eine bedeutsame Problematik bei der Entscheidung zugunsten/gegen einer Strahlentherapie.

**selten: ca 125
Erkrankungen pro Jahr
in Österreich**

**gute Heilungschancen
(im Vergleich zu
Erwachsenen)**

Buben deutlich häufiger

**multimodale,
interdisziplinäre
Therapiekonzepte unter
Einbindung der Eltern**

**Spätfolgen:
Entwicklungs-
verzögerungen,
neuropsychologische
Störungen und Defizite
problematisch**

Tabelle 4.1-2: HTAs zur Protonen-(und C-Ionen)therapie bei Tumoren im Kindesalter

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung, Ergebnisse, Schlussfolgerung
GR/NL (2009)	3 <i>Übersichtsarbeiten</i> Habrand 2009 Merchant 2009 Semenova 2009 7 <i>dosimetrische Studien</i> 7 <i>Fallserien</i> zu unterschiedlichen Indikationen Fitzek 2005 Luu 2006 Hoch 2006 Timmermann 2007 Rutz 2007 Levy-Gabriel 2009 Boskos 2009	This overview shows that proton treatment is a valuable complement to existing treatment modalities targeting these diverse groups of tumours. For some of these, proton radiation even presents itself as the treatment of choice, in particular due to its potential for sparing normal tissues and critical organs. As a result, one may expect less late complications and a reduction of the risk of secondary tumours . On the other hand proton radiotherapy carries a small risk of neutron contamination during the generation of protons (when using the currently prevailing passive scattering technique); this could cause e.g. the brain to be exposed to neutron radiation and potentially lead to radiation-induced secondary tumours and other late side effects. The development and application of the so-called spotscanning technique in proton radiation however, appears to provide a conclusive solution to this problem.
CVZ/NL (2010)	1 <i>Übersichtsarbeit</i> Olsen 2007 + GR 2009	..., for selected paediatric tumours, proton therapy is a form of care that complies with established medical science and medical practice. This is based on the following arguments: ❖ there are indications that proton therapy is at least equivalent to an optimal conventional radiotherapy with respect to local tumour control, whilst resulting in fewer adverse effects in the long term; ❖ In particular, the risk of secondary malignancies is reduced as a result of opting for proton therapy. This means that, in principle, even when efficacy is equivalent with respect to local tumour control, treatment with proton therapy is the preferred choice ;
KCE/BE (2007)	7 <i>Fallserien</i> Benk 1995 McAllister 1997 Habrand 1999 a+b Hug 2002 a+b Noell 2003	Proton radiation therapy seems to be safe and well tolerated by children suffering from CNS tumours (no RCTs available, sparse retrospective evidence). There is currently no evidence to support the use of proton therapy as first line treatment in CNS tumours by children .
BHTC/BE (2013)	keine Literatur angegeben	15 standard indications for hadron therapy in paediatric patients have been endorsed by panels of experts and approved by the Belgian Society of Pediatric Hematology & Oncology in 2012
VATAP USA (2010)	2 <i>Übersichtsarbeiten</i> AHTA 2006 Brada 2007	..., proton beam may be ideal for use in pediatric patients ... there are no indications for which proton therapy has been shown unequivocally to be effective or more effective than its alternatives .

5 Übersichtsarbeiten Protonen und C-Ionen

GR (2009)
3 Übersichtsarbeiten
7 Fallserien

wegen Potential,
Sekundärtumore sowie
Spätfolgen wie z. B.
kognitive, neuropsychologische
und physische
Beeinträchtigungen zu
reduzieren

Standardtherapie

5 Übersichtsarbeiten befassen sich mit Protonentherapie bei Tumoren im Kindesalter, wobei 3 sich auf Primärstudien (Fallserien) beziehen, 1 die Zusammenfassung von Sekundäranalysen ist und 1 sich auf Empfehlungen einer Fachgesellschaft bezieht.

Der GR (2009 [16]) schloss 17 Studien in seinen Review ein: 3 Übersichtsarbeiten, 7 Fallserien (mit 15 bis 73 PatientInnen unterschiedlicher Tumordindikationen im ZNS/Zentralnervensystem) zur Effektivität verschiedener Protonen- und Kombinationstherapien aus Photonen und Protonen. Der GR kommt zu dem Schluss, dass die Protonentherapie eine wertvolle Ergänzung zu den herkömmlichen Therapieoptionen darstellt, vornehmlich wegen der Annahme, dass gesundes Gewebe und die benachbarten Organe von der Strahlentherapie unbeeinflusst bleiben und dadurch späte Komplikationen sowie sekundäre Tumore reduziert werden können. Pädiatrische Tumore werden als Standardindikation für Protonentherapie bezeichnet. Dies wird damit begründet, dass die kurzfristigen Nebenwirkungen der Protonentherapie bei Kindern zwar jenen bei Erwachsenen gleich sind, der Risikoreduktion der Spätfolgen bei Kindern jedoch besonderen Stellenwert zuzumessen ist.

Der CVZ-Bericht (2010 [63]) schließt – zusätzlich zu dem GR-Review noch eine Übersichtsarbeit mit 6 Fallserien ein. PT wurde jedoch nicht mit konventioneller Radiotherapie verglichen. CVZ schlussfolgert (aus indirekter Evidenz), dass Protonentherapie zumindest gleichwertig mit herkömmlicher Strahlentherapie ist, das Risiko auf Spätfolgen aber geringer ist und spricht sich für die PT als Therapie 1. Wahl aus.

CVZ (2010)
geringeres Risiko
für Spätfolgen:
Therapie 1. Wahl

Der KCE-Bericht (2007 [28]) basiert auf 7 Fallserien (mit 9–29 Kindern mit ZNS-Tumoren). Auch dieser Bericht fokussiert insb. auf die Nebenwirkungen und Spätfolgen (neuropsychologische Morbidität) bei den Langzeit-Überlebenden. Aufgrund von kleinen retrospektiven Fallserien kann von einer Reduktion der Spätfolgen ausgegangen werden. Die Umfeld- und Vorbereitungsbedingungen sind jedoch insb. für kleine Kinder komplex. Da die erwarteten Vorteile der Protonentherapie nicht in rigorosen Follow-up Studien nachgewiesen sind, empfehlen die Autoren, die PT *nicht* als 1st Linientherapie einzusetzen.

KCE (2007)
zwar plausibel, dass
weniger Spätfolgen,
aber keine Evidenz dazu:
Therapie 2. Wahl
komplexe
Umfeldbedingungen
für Kinder

Das BHTC (2013 [4]) bezieht sich – ohne Nennung von zugrundeliegender Evidenz – auf die Empfehlungen der „Belgian Society of Pediatric Hematology & Oncology“. Eine ExpertInnengruppe definierte 15 „Standard-Indikationen“ für Hadronen-Therapie bei Kindern [4]. Dazu zählen Schädelbasis- und spinale Chordome, Chondrosarkome der Schädelbasis, Spinale und paraspinale Weichteilsarkome, Beckensarkome, Rhabdomyosarkom, Edwing’s Sarkom, Retinoblastom, Sehnerv- und andere geringgradige Gliome, Ependymom, Craniopharyngeom, pineale parenchymale Tumore, Ästhesioneuroblastom (Olfactorius-Neuroblastom), Medulloblastom/PNET, ZNS-Stammzelltumore für Protonentherapie und inoperable Osteosarkome für Protonentherapie- sowie C-Ionentherapie.

BHTC (2013)

keine Publikationen
zur Evidenz angeführt,
ExpertInnenmeinungen

15 Standardindikationen

Der VATAP (2010 [72]) Bericht basiert auf 2 Übersichtsarbeiten. Er kommt zu dem Schluss, dass die Protonentherapie zwar für die Behandlung von Kindern ideal erscheint, aber dafür keine Evidenz vorliegt.

VATAP (2010)
plausibel, aber ohne
Evidenz

Zusammenfassend, sprechen sich trotz schlechter Studienlage 2 der 3 Assessments, die auf Primärliteratur zurückgreifen, aufgrund des Potentials zur Verringerung von Spätfolgen (Sekundärtumore und kognitive wie physische Beeinträchtigungen) zugunsten der Protonentherapie als Standard – resp. Erstlinientherapie aus, ein weiterer Bericht empfiehlt – aufgrund des Fehlens von Evidenz – diese erst als Zweitlinientherapie einzusetzen. Vorbehalte gegenüber der Protonentherapie ergeben sich aus technischen Aspekten (gegen passive Streutechniken, für die „spotscanning“-Technik) und den komplexen Vorbereitungen/Umfeldbedingungen für die Therapieplanung und Behandlung der Kinder.

Zusammenfassung:
alle Berichte betonen
Potential geringerer
Spätfolgen
(Sekundärtumore und
kognitive wie physische
Beeinträchtigungen),
aber auch Vorbehalte

4.1.2 Abdominale Tumore

Leberzellkarzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein solitär, multizentrisch oder diffus infiltrativ wachsender Tumor mit frühzeitiger intrahepatischer und extrahepatischer Metastasierung. In Österreich liegt die Inzidenz bei 5,4:100.000 [89]. Jährlich erkranken in Österreich 458 Personen an Leberzellkarzinom (vgl. Tabelle 8-3 im Anhang).

hepatozelluläres
Karzinom (HCC)
5,4:100.000

**60-80 % Leberzirrhose
bzw. Hepatitis B und C
prädisponierend**

In 60–80 % sind Leberzirrhose oder eine Hepatitis B oder C Infektion prädisponierend [90].

**Therapie abhängig
vom Stadium**

Für die Therapie des HCC kommen abhängig vom Tumorstadium verschiedene Behandlungsmethoden in Frage [80]:

**Resektion
Therapie 1. Wahl**

- ✦ Die operative Therapie: Resektion und Lebertransplantation als potentiell kurative Therapieoptionen
- ✦ Etwa 80 % der HCC sind inoperabel. Wenn keine Resektion möglich ist oder Kontraindikationen für eine operative Therapie bestehen, sind die Therapieoptionen

**inoperable Pts.:
PEI, RFA, TACE etc.**

- ✦ Perkutane Ethanolinjektion (PEI)
- ✦ Radiofrequenzablation (RFA)
- ✦ transarterielle Chemoembolisation (TACE);
- ✦ Laser induzierte Thermotherapie, Krytherapie, u. a. destruierende Verfahren;

u. a. Strahlentherapie

- ✦ Systemische Therapie: Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie
- ✦ Radiotherapie.

Problematisch bei der Behandlung des HCC ist die häufig eingeschränkte Leberfunktion durch die vorliegende Leberzirrhose. Das Ausmass der Leberfunktionseinschränkung wird dabei anhand des CHILP Pugh Scores ermittelt und in eines von drei Stadien (A, B, C) eingeteilt.

S3 Leitlinien

**geringe
Strahlentoleranz der
Leber limitierend**

Laut den S3 Leitlinien kann die konventionelle perkutane Strahlentherapie bei PatientInnen mit einem HCC außerhalb von Studien nicht empfohlen werden [91]. Aufgrund der bei vielen HCC-PatientInnen vorhandenen Leberzirrhose ist eine ausreichende Schonung des verbliebenen gesunden Lebergewebes mit einer konventionellen perkutanen Bestrahlung häufig nicht möglich, ohne die Leberfunktion lebensgefährlich einzuschränken. Da die Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom Tumorvolumen und Metastasierungen entschieden werden, sind laut S3 Leitlinien die Therapieergebnisse mit Protonen und Kohlenstoffionen zu beobachten: sie sind zwar vielversprechend, aber größere Phase-III-Studien fehlen noch. Nichtsdestotrotz weisen mehrere Phase-II-Studien und größere retrospektive Analysen mit langen Beobachtungszeiträumen auf die Sicherheit und Effektivität der Modalitäten hin. Vorsicht ist allerdings insbesondere bei PatientInnen mit Leberzirrhose im Stadium CHILP-Pugh B und C mit eingeschränkter Leberfunktion geboten. Zum jetzigen Zeitpunkt sollte die Partikeltherapie bestenfalls im Rahmen von Therapiestudien und nach sorgfältiger interdisziplinärer Fallbesprechung individuell erfolgen [91].

**Protonen/C-Ionen
vielversprechend**

**Vorsicht bei
PatientInnen mit
CHILP-Pugh B + C**

nur in Studien

Tabelle 4.1-3: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei Leberzellkarzinom

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2009)	1 <i>prospektive vergl. Kohortenstudie</i> Matsuzaki 1997 9 <i>Fallserien</i> Bush 2004 Chiba 2005 Hashimoto 2006 Hata 2006 Hata 2005 Kawashima 2005 Hata 2006 Hata 2007 Mizumoto 2008	<i>Operables HCC</i> : vorhandene Datenlage lässt eine Beurteilung des Nutzens der PT nicht zu. Operation sei derzeit das Behandlungsverfahren der Wahl, eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie sei nicht erkennbar. <i>inoperables HCC</i> : patientenrelevanter Vorteil einer Lokalthherapie aufgrund historischer Daten anzunehmen, bei spezifischen Konstellationen möglicherweise sogar als einzige effektive Therapieoption ; für Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation für die kein Organ in medizinisch vertretbarer Zeit gefunden werden kann.
KCE/BE (2007)	4 <i>Fallserien</i> Bush 2004 Chiba 2005 Kawashima 2005 Hata 2006	The results reported with proton or C-ions therapy for liver carcinoma are similar to those achieved by conventional RT.
BHTC/BE (2013)	1 <i>vergleichende Fallserie</i> Komatsu 2011 4 <i>Fallserien</i> Chiba 2005 Fukumitsu 2009 Imada 2011 Mizumoto 2011	Hadron therapy for unresectable HCC minimizes acute and late severe toxicity to <3 %. Overall survival and local control are similar for proton and carbon ion therapy.
AGENAS/IT (2012)	5 <i>HTA Berichte</i> : VATAP/Flynn 2010 HAS/Blanchard 2010 AHRQ/Trikalinos 2009 KCE/Huybrechts 2007 Lodge 2007	Five documents discussing the use HT for gastrointestinal cancers (including liver, oesophageal, pancreatic, and bile duct tumours) were found through a secondary literature search. In all considered studies (HTA reports and systematic reviews) the results obtained did not allow any conclusion on the use of these treatments.
AHRQ/USA (2009)	13 <i>Fallserien aus 4 Zentren</i> Matsuzaki 1994 Tsuji 1995 Ahmadi 1999 Bush 2004 Kato 2004 Niizawa 2005 Chiba 2005 Kawashima 2005 Hashimoto 2006 Hata 2005, 2006a, 2006b, 2007	Most hepatocellular cancer cases enrolled in the literature had already received prior therapeutic interventions such as transcatheter arterial chemoembolization (TACE), percutaneous ethanol injection (PEI), radiofrequency ablation (RFA), surgery, or photon irradiation. Studies did not provide detailed information on the cancer staging or explicit descriptions of the clinical context. Most studies reported patient relevant-clinical outcomes: overall survival; cancer specific survival; other surrogate outcomes of overall survival. (Some studies reported clinical outcomes that are relevant to the quality of life). It is essential that the theorized advantages of particle beam therapy vs. contemporary alternative interventions are proven in controlled clinical trials , along with concomitant economic evaluations.
VATAP/USA (2010)	1 <i>Fallserie</i> Fukumitsu 2009 (Protonen)	Hypofractionated proton beam therapy is safe and well-tolerated by patients with HCC located greater than 2 cm away from the porta hepatis or G tract and may be an effective alternative to other modalities.

<p>6 Übersichtsarbeiten: Protonen und C-Ionen</p>	<p>6 Übersichtsarbeiten befassen sich mit Protonentherapie bei Hepatozellulärem Karzinom, wobei 4 Arbeiten sich auf Primärstudien beziehen (G-BA, KCE, BHTC, AHRQ) und 2 Reviews von Reviews (AGENAS, VATAP) sind.</p>
<p>G-BA (2009) 1 prospektive, nicht- randomisierten Vergleichsstudie 9 Fallserien</p> <p>nur inoperable HCC bei Teilindikationen (Child Pugh A) ev. einzigste Therapieoption</p> <p>aber Nachweis ausständig</p>	<p>Der G-BA (2009 [80]) Bericht basiert auf einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie zum Vergleich einer alleinigen Protonentherapie versus Protonentherapie mit unvollständiger Chemo-Embolisation versus alleiniger Chemo-Embolisation (104 PatientInnen mit nicht resezierbaren solitären oder multinodalen Herden eines HCC) und weiteren 9 Fallserien (mit 12 bis 162 PatientInnen). Nachdem alle Publikationen aus 2 Studienzentren in Japan stammen, ist Doppelberichterstattung von PatientInnen wahrscheinlich. In der Vergleichsstudie fand sich bei den mit Protonen behandelten 62 PatientInnen (mit oder ohne Chemo-Embolisation) eine höhere lokale Tumorkontrollrate und ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu den 42 PatientInnen, die mit einer alleinigen Chemo-Embolisation behandelt wurden. In einer prospektiv nicht geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich, dass dieser Überlebensvorteil nur bei PatientInnen mit Child Pugh A, nicht jedoch bei PatientInnen mit Child Pugh B und C vorhanden war. Fehlende Randomisierung, nicht standardisierte Dosisprotokolle der Protonentherapie, fehlende Berichterstattung der PatientInnencharakteristika, sowie Einschluss von auch operablen PatientInnen lassen aber keine Vergleichbarkeit der Gruppen zu. Der G-BA hat die Methodenbewertung der Protonentherapie bei der Indikation inoperables hepatozelluläres Karzinom (HCC) bis Ende 2016 ausgesetzt, um weitere Erkenntnisse zur Methode der Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom abzuwarten.</p>
<p>KCE (2007): 4 Fallserien, Gleichwertigkeit mit Photonen</p>	<p>Das KCE (2007 [28]) inkludierte 4 derselben Fallserien und schlussfolgert, dass aus der derzeitigen Studienlage eine Gleichwertigkeit der C-Ionen resp. Protonen und der herkömmlichen RT abgeleitet werden kann.</p>
<p>BHTC (2013) 1 Vergleichsstudie (C-Ionen, Protonen), 4 Fallserien</p> <p>nur inoperable HCC bei Teilindikationen (Child Pugh A, B) ev. einzige Therapieoption</p>	<p>Der Bericht zum belgischen Krebsplan BHTC/BE (2013 [4]) berichtet von einer vergleichenden Fallserie (Protonen vs. C-Ionen mit 343 PatientInnen) und 4 weiteren Fallserien (mit 51 bis 266 PatientInnen): In der Vergleichsstudie erhielten 101 PatientInnen C-Ionen, 242 Protonen-Therapie. Es konnte kein Unterschied bei lokaler Tumorkontrolle, bei 5-Jahres Überleben, aber auch bei späten Toxizitäten festgestellt werden. Mangels Einsetzbarkeit bestehender Therapieoptionen, wird die Hadronentherapie als Option für PatientInnen mit inoperablem primärem oder rezidierendem HCC bei Child Pugh A oder B und in Abhängigkeit zu Tumorgröße und benachbarten Organen genannt. Diese Teilindikation wird als Modell-Indikation vorgeschlagen.</p>
<p>AHRQ (2009) AGENAS (2012) keine abschließende Beurteilung</p>	<p>Das AHRQ (2009 [20]) Assessment basiert auf 13 Fallserien zu Protonen oder C-Ionen Therapien und bemängelt, dass die meisten Studien keine detaillierten Informationen zu Tumor-Staging und klinische Charakteristika der PatientInnen enthalten. Fast alle PatientInnen waren intensiv vorbehandelt. AHRQ folgert, dass keine abschließende Beurteilung möglich ist.</p>
<p>VATAP (2010) ev. Therapieoption</p>	<p>Der Bericht von AGENAS (2012 [27]) basiert auf 5 Übersichtsarbeiten aus denen jedoch keine abschließende Beurteilung abgeleitet wurde.</p> <p>VATAP (2010 [72]) schlussfolgert, basierend auf einer Fallserie, dass sofern die Lokalisation des Tumors es erlaubt – die Protonentherapie bei HCC eine gut tolerierbare Therapieoption darstellt.</p>

Zusammenfassung: Es liegen ausschließlich Fallserien oder Vergleiche zwischen Protonen und C-Ionen vor. Der G-BA Bericht unterscheidet zwischen operablen (kein Vorteil) und inoperablen Tumoren und setzt die Entscheidung für inoperable Tumore bis 2016 aus, um weitere klinische Studien abzuwarten; der BHTC spricht sich für eine Teilindikation als Modellindikation aus. Der Performance-Status und der Child-Pugh Score sind möglicherweise signifikante Prognosefaktoren zur Identifikation von Teilindikationen. VATAP sieht die Protonentherapie als mögliche Option bei HCC. KCE schlussfolgert, dass die Wirksamkeit sowohl mit C-Ionen wie mit Protonen gleichwertig mit konventioneller RT ist; AGENAS und AHRQ schreiben, dass die Studienlage keine abschließende Beurteilung erlaubt.

Zusammenfassung:
6 Berichte
3 ev. Therapieoption bei kleiner Teilindikation
Studien abwarten/mit Datendokumentation
1 gleichwertig
2 keine Aussagen möglich

Lebermetastasen

Lebermetastasen entstehen durch hämatogene Metastasierung maligner Tumore (z. B. Pankreas-, Magen-, Colon-, Rektumkarzinome über das Pfortadersystem; Lungen-, Mamma-, Ösophagus- und Schilddrüsenkarzinom über die Arteria hepatica). Die Therapieoptionen bei Lebermetastasen entsprechen im Wesentlichen denen bei Leberzellkarzinom [90].

Metastasierung maligner Tumore

In der Behandlung von Lebermetastasen kommen folgende Verfahren zum Einsatz [90]:

- ✧ die operative Entfernung von Lebermetastasen (sofern möglich das Verfahren der Wahl),
- ✧ lokal ablativen Verfahren (Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, Laser-induzierte Thermotherapie, Kryotherapie und perkutane Alkoholinjektion),
- ✧ Systemische Chemotherapie bzw. Chemo-Embolisation,
- ✧ Perkutane Strahlentherapie (3D konformal/stereotaktisch).

Resektion

ablative Verfahren

Chemotherapie
Strahlentherapie

Tabelle 4.1-4: HTAs zur Protonen bei Lebermetastasen

Autor/Institution/Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2011)	1 Fallserie Chiba 1996 1 Fallbericht Gohongi 2005	Die Ergebnisse dokumentieren, dass die Protonentherapie von Lebermetastasen machbar und sicher zu sein scheint . Aufgrund der geringen Fallzahl (n=5) können diese Ergebnisse jedoch nicht generalisiert werden .
KCE/BE (2007)		The database ClinicalTrials.gov reported non controlled trials in progress in patients with hepatic metastasis (phase I trial)
BHTC/BE (2013)		Minutes of expert meeting: Oligometastatic disease will become an application domain for hadron therapy.

Nur 1 Bericht befasst sich mit Lebermetastasen, 2 Berichte erwähnen diese Indikation: Der G-BA Bericht (2011 [82]) basiert lediglich auf einer Fallserie mit 4 PatientInnen und einem Fallbericht (Evidenzstufe IV bzw. V). Die PT scheint machbar und sicher. Der medizinische Nutzen der Anwendung der PT bei Lebermetastasen ist aber aufgrund des geringen Kollektivs nicht bewertbar.

G-BA (2011)
Fallserie/-studie mit insg. 5 Pts.

Die beiden belgischen Institutionen KCE (2007 [28]) und BHTC (2013 [4]) berichten von laufenden Studien und ExpertInnen-Meinungen zu dieser Indikation.

Zusammenfassung: Derzeit liegt keine Evidenz vor.

keine Evidenz

Pankreaskarzinom

**dritthäufigster Tumor
des Verdauungstrakts**
17,5:100.000

Das Pankreaskarzinom ist der dritthäufigste Tumor des Verdauungstrakts und tritt meist im höheren Lebensalter (Männer: 68 Lebensjahr, Frauen 75 Lj). In Österreich liegt die Inzidenz bei 17,5:100.000 [89]. Jährlich erkranken in Österreich etwa 1.473 Personen (vgl. auch Tabelle 8-3 im Anhang).

**bei Diagnosestellung
häufig bereits
metastasiert**

Das Pankreaskarzinom ist bei Diagnosestellung häufig bereits metastasiert.

**Resektion: 1. Wahl
häufig: nur palliative
Maßnahmen**

Abhängig von Lokalisation und Tumorstadium ist bei etwa 20 % der Fälle eine Resektion oder partielle Duodenopankreatektomie möglich. In der Mehrheit der Fälle stehen jedoch nur noch palliative Maßnahmen zur Verfügung [90].

**Strahlentherapie oder
Strahlenchemotherapie
nicht indiziert**

In den S3 Leitlinien wird explizit gesagt, dass eine neoadjuvante Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie derzeit beim Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht indiziert ist. Dies gilt sowohl für PatientInnen mit lokal-fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren, als auch für PatientInnen mit T4-Tumoren [92].

Tabelle 4.1-5: HTAs zur Protonen-, C-Ionen und He-Ionentherapie bei Pankreaskarzinom

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
KCE/BE (2007)	1 RCT (Helium RT vs. photon RT) Linstadt 1998 1 Übersichtsarbeit Lodge 2007	For unresectable adenocarcinoma of the pancreas , one phase III trial using carbon ion therapy was identified by M. Lodge. In this old study, local control rates were slightly higher (10 % vs 5 %) with carbon ion than with photons, but the small numbers of patients preclude firm conclusions .
BHTC/BE (2013)	1 Fallserie Tsuji 2012	The median survival of patients with locally advanced pancreatic cancer is typically less than one year after photon therapy combined with gemcitabine. After carbon ion radiotherapy combined with gemcitabine the median survival is 19.3 months for the whole group of patients ... and 24 months for the high-dose treated group.
AGENAS/IT (2012)	5 Übersichtsarbeiten VATAP/Flynn 2010 HAS/Blanchard 2010 AHRQ/Trikalinos 2009 KCE/Huybrechts 2007 Lodge 2007	keine Details zu PT bei Pankreaskarzinom. In all considered studies (HTA reports and systematic reviews) the results obtained did not allow any conclusion on the use of these treatments .
AHRQ/USA (2009)	1 RCT (Helium RT vs. photon RT) Linstadt 1988	There was no significant difference in overall survival between patients in the two treatment arms. Patients treated with helium ions had a slightly longer median survival (7.8 months) than the photon-treated patients (6.5 months). Local control rates were slightly higher in the helium-treated patients (10 % vs 5 %). Four of the five helium-treated patients who survived longer than 18 months died of local failure without distant metastases. These results suggest that more aggressive local therapy could result in improved survival in helium-treated patients .

In 4 HTA-Berichten wird das Pankreaskarzinom als potentielle Indikation für Protonen- und C-Ionentherapie erwähnt.

Sowohl der KCE (2007 [28]) als auch der AHRQ (2009 [20]) Bericht beziehen sich auf dieselbe Vergleichsstudie (Helium-Ionen vs. Photonen) von 1998 mit 49 PatientInnen, in der sich ein kleiner Vorteil zugunsten der Ionentherapie bei Tumorkontrolle zeigte. Der BHTC-Bericht (2012 [4]) erwähnt lokal-fortgeschrittenes Pankreaskarzinom als Modellindikation, basierend auf einer Fallserie mit unterschiedlichen Dosierungen von C-Ionen behandelter PatientInnen. AGENAS (2012 [27]) schreibt keine Details zu Pankreas-Karzinomen.

Zusammenfassung: 4 Übersichtsarbeiten erwähnen Protonentherapie als Therapieoption beim Pankreaskarzinom. Aufgrund des sehr kleinen Patientenkollektivs in einer Fallserie ist keine Aussagen zur Wertigkeit möglich. BHTC schlägt PT/C-Ionen als Modellindikation vor.

Rektumkarzinom

Das kolorektale Karzinom (Enddarm- und Dickdarmkrebs) ist das zweithäufigste Karzinom in sozio-ökonomisch weit entwickelten Ländern. Es kommt gehäuft zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr vor. In Österreich liegt die Inzidenz bei 57,3:100.000 [89]. Von jährlich ca 4.825 an Darmkrebs Erkrankten, sind 1.470 von einem Rektumkarzinom betroffen; 17,4:100.000 (vgl. auch Tabelle 8-3 im Anhang).

Bis vor einigen Jahren wurde beim Rektumkarzinom (Enddarmkrebs) in der Regel ein künstlicher Darmausgang angelegt. Heute kann dies durch moderne Operationsverfahren des Rektumkarzinoms im Anfangsstadium (Transanale Endoskopische Mikrochirurgie oder die Totale Mesorektale Exzision) oft verhindert werden. Die konventionelle Strahlentherapie hat in Kombination mit anderen Therapieformen (Chemotherapie, Krebsimmuntherapie) einen festen Platz in der palliativen, adjuvanten und neoadjuvanten Behandlung des Rektumkarzinoms. Sie dient zur Tumorverkleinerung vor Operation sowie bei fortgeschrittenen Tumoren nach der Operation zur Vermeidung eines Rezidivs. Strahlentherapie wird – mit Einschränkungen – eingesetzt [93]:

- ❖ als Perioperative Therapie: Im UICC-Stadium II und III ist die neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert.
- ❖ als Neoadjuvante Therapie: In Situationen, in denen ein Downsizing angestrebt wird (etwa T4-Tumore) soll der präoperativen Radiochemotherapie der Vorzug vor einer Kurzzeit-Radiotherapie gegeben werden.
- ❖ als Adjuvante Therapie: Bei PatientInnen im UICC-Stadium II und III, die keine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erhalten haben, soll eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen.
- ❖ Der Stellenwert der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms im oberen Drittel wird kontrovers diskutiert. Es kann eine adjuvante Therapie wie beim Kolonkarzinom oder eine perioperative Radio(chemo-)therapie wie beim Rektumkarzinom durchgeführt werden.

4 Übersichtsarbeiten Protonen-, C-Ionen, He-Ionentherapie

unrealistische alte
Vergleiche, kleine
Fallserie

Modellindikation

Zusammenfassung:
kleine Fallserie mit
C-Ionen, keine Evidenz

Kolon: zweithäufigstes
Karzinom in sozio-
ökonomisch weit
entwickelten Ländern
Rektum 17,4:100.000

Einteilung des
Rektums in Dritteln
zahlreiche
Therapieoptionen

endoskopische
Resektionen
Chemotherapie

Strahlentherapie zur
Tumorverkleinerung
perioperativ

neoadjuvant

adjuvant

bei obersten Drittel:
kontroversiell

Tabelle 4.1-6: HTAs zur Protonen- und C-Ionen bei Rektumkarzinom

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2006)	3 Planungsstudien Tatsuzaki 1992 Isacson 1996 Santoni 2004 2 Fallserien Suit 1982 Munzenrider 1985	Therapie tiefsitzender, fortgeschrittener Rektumkarzinome mit kombinierter Protonen-Photonen-Bestrahlung mit einem perinealem Protonenboost: Daten über 20 Jahre alt . Aufgrund der Weiterentwicklung der Therapiekonzepte konnte der medizinische Nutzen nicht beurteilt werden .
BHTC/BE (2013)	1 Fallstudie Jamada 2011 (abstract only)	23 prognostically worse patients who had been irradiated previously were re-irradiated with high-dose carbon ion therapy .

<p>2 Berichte Protonen, C-Ionen</p> <p>G-BA (2007) zu alte Studien</p> <p>ev. bei inoperablen (nicht kurativen) Einzelindikationen</p>	<p>Die Behandlung des Rektumkarzinoms mit Protonentherapie wird in 2 Arbeiten behandelt: G-BA (2006 [77]) und BHTC (2013 [4]). Der G-BA Bericht basiert auf 2 Fallserien (mit 14, resp. 17 PatientInnen vornehmlich mit tiefsitzenden fortgeschrittenen Rektumskarzinomen) aus den 80er Jahren. Die Behandlung erfolgte mit einer Kombination aus Photonen und Protonen. Aufgrund der Weiterentwicklung der Therapiekonzepte sowie der Applikationstechniken, kann zum medizinischen Nutzen von diesen Studien ausgehend keine Aussage getroffen werden [50]. Die Ergebnisse der Planungsstudien sind uneinheitlich, es könne aber daraus geschlossen werden, dass bei inoperablen (nicht kurativen) Einzelindikationen möglicherweise ein Vorteil bestehe.</p>
<p>BHTC (2013) Fallserie mit 23 Pts</p> <p>Modellindikation</p>	<p>Der Bericht zum belgischen Krebsplan/BHTC [4] basiert auf 1 Fallserie mit 23 PatientInnen, die mit C-Ionen behandelt wurden. Basierend auf dieser Fallserie, die allerdings nicht die heutige Standardtherapie als historische Vergleich heranzog, schlägt der BHTC-Bericht das lokal-fortgeschrittenes Rektumkarzinom als Modellindikation vor.</p>
<p>Zusammenfassung: 2 Berichte keine Evidenz, aber als Modellindikation oder als Ausnahme</p>	<p>Zusammenfassung: Es liegt nur sehr alte Evidenz resp. 1 rezentere Fallserie vor. Während der G-BA diese Indikation in Ermangelung von Evidenz ausschließt, wird eine Ausnahme (Lokalrezidiv ohne hämatogene Metastasen oder fortgeschrittene Erkrankung mit unbeherrschbarer Symptomatik aufgrund eines Lokalrezidivs) zugunsten der Protonentherapie/C-Ionen eingeräumt. Auch der belgische BHTC-Bericht empfiehlt das lokal-fortgeschrittene Rektumkarzinom als Modellindikation.</p>

Magenkarzinom

<p>fünfhäufigste Krebserkrankung</p> <p>16,3:100.000</p>	<p>Das Magenkarzinom ist die fünfhäufigste Krebserkrankung bei Männern und die sechsthäufigste bei Frauen (Daten aus Deutschland). In 95 % handelt es sich um eine Adenokarzinom. Die Altersverteilung zeigt eine stetig steigende Inzidenz ab einem Alter von 40 Jahren mit einem Gipfel zwischen 70 und 75 Jahren. Im Gegensatz zu den meisten anderen Krebsarten hat die Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr in den westlichen Ländern seit Jahren kontinuierlich abgenommen: 16,3:100.000, in Österreich erkranken 1.373 pro Jahr (vgl. auch Tabelle 8-3 im Anhang)[89].</p>
<p>Frühdiagnose entscheidend</p>	<p>Die Ätiologie ist nicht vollständig geklärt. Zu den präkanzerösen Faktoren zählen u. a. Helicobacter pylori induzierte Gastritis, die chronische atrophe Gastritis, Magenpolypen. Weiters sind genetische Faktoren, Umweltbedingungen und Ernährung in der Ätiologie bedeutend. Die Frühdiagnose ist entscheidend, da die Prognose des fortgeschrittenen Magenkarzinoms schlecht ist.</p>

Die Therapie der Wahl mit kurativer Intention ist – abhängig vom Tumorstadium – die Resektion. Bei nichtoperablen Tumoren kann versucht werden durch präoperative Radio-/Chemotherapie eine Down-Staging zu erreichen, um danach mit kurativer Intention zu operieren [2, 15]. Laut S3 Leitlinien liegt für die neoadjuvante Radiochemotherapie nur ungenügende Evidenz vor, bzw. keine konkrete Indikationsstellung [94].

Zusammenfassung Keine der identifizierten HTAs/Übersichtsarbeiten befassen sich mit der Hadronenbestrahlung als Therapieoption beim Magenkarzinom.

Resektion ist Therapie der Wahl für neoadjuvante Radiochemotherapie nur ungenügende Evidenz

Zusammenfassung: kein HTA zum Thema

Blasentumor

Das Risiko zur Erkrankung an Tumoren der Harnblase ist zwischen Männer und Frauen ungleich verteilt: das Blasenkarzinom ist der vierthäufigste Tumor des Mannes, bei Frauen nur an zehnter Stelle. Insgesamt erkranken in Österreich ca 1.654 Menschen pro Jahr; 19,6:100.000 (vgl. auch Tabelle 8-3 im Anhang) [89]; Männer sind mit 17,5:100.000 deutlich häufiger betroffen als Frauen mit 4,9:100.000. Das Durchschnittsalter des Auftretens ist 65 bis 70 Jahren. Erkrankungen bei PatientInnen jünger als 50 Jahre sind eine Seltenheit. In Industrieländern ist Harnblasenkrebs rund sechsmal häufiger als in Entwicklungsländern.

bei Männer deutlich häufiger

insg. 19,6:100.000

Risikofaktoren sind aktives und passives Rauchen, Exposition chemischer Substanzen, Strahlentherapie im kleinen Becken, chronische Entzündungen. Therapie 1. Wahl ist die Resektion: in Abhängigkeit von Größe und Stadium als minimal-invasive endoskopische Entfernung (TUR/Transurethrale Resektion) oder als radikale Blasenentfernung, gefolgt von einmaliger postoperativer Instillationschemotherapie und ev. zusätzlicher adjuvanter Instillations-therapie [95].

Resektion: minimal-invasiv oder Radikal-OP Strahlentherapie als Alternative statt Radikal-OP

Als Alternative zur Radikalresektion kommt eine kombinierte Radiochemotherapie in Betracht. Wesentlich für die Beurteilung der Hadronentherapie ist, dass bei heutigen Therapieoptionen häufig der Verlust der Blasenfunktion einhergeht und die Verhinderung dieser Folgewirkung ein bedeutsamer Aspekt der Lebensqualität ist.

In 4 Übersichtsarbeiten findet die Protonentherapie bei Blasentumoren Beachtung:

4 Erwähnungen in Berichten

KCE-Bericht (2007) 2 Fallserien keine abschließende Beurteilung möglich

Der GR Bericht (2009 [16]) erwähnt die Protonentherapie als potentielle Indikation bei Blasentumoren. Der KCE-Bericht (2007 [28]) basiert auf 2 Fallserien (mit 25 und 35 PatientInnen) mit Blasenkarzinom, die mit Protonen behandelt wurden. Die Studien zeigten bessere Ergebnisse bez. Erhaltung der Blasenfunktion. Aufgrund der kleinen PatientInnenzahl sei aber eine abschließende Beurteilung nicht möglich. Der AGENAS Bericht (2012 [27]) schliesst aus den 4 zugrundeliegenden Übersichtsarbeiten, dass keine aussagekräftige Daten vorliegen. AHRQ (2009 [20]) schlussfolgert aus den 3 Fallserien (mit 15 bis 35 PatientInnen), dass möglicherweise eine Erhaltung der Blasenfunktion erzielt werden kann, dass aber vergleichende Studien für eine Beurteilung notwendig sind

AGENAS (2012) AHRQ (2009) keine Evidenz

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Einigkeit über einen Mangel an Evidenz zugunsten von Protonentherapie bei Blasentumoren herrscht, wenngleich das Potential des Blasenverlusts ein wesentlicher QoL beeinflussender Endpunkt ist.

Zusammenfassung: keine Evidenz

Tabelle 4.1-7: Protonentherapie bei Blasentumoren

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
GR/NL (2009)	Keine Literatur erwähnt	als „potentielle“ Indikation erwähnt
KCE/BE (2007)	1 <i>Übersichtsarbeit</i> Lodge 2007 2 <i>Fallserien</i> Tsuji 1994 Hata 2006	the value of proton therapy in bladder cancer remains unclear.
AGENAS/IT (2012)	4 <i>Übersichtsarbeiten</i> Lodge 2007 KCE/Huybrechts 2007 HAS/Blanchard 2010 AHRQ/Trikalinos 2009	the results of the examined studies were that in the absence of additional data, particularly comparative data, the value of the technology is not defined.
AHRQ/USA (2009)	3 <i>Fallserien</i> Miyayama 1990 Tsuiji 1994 Hata 2006	Some studies reported clinical outcomes that are relevant to the quality of life , such ... bladder conservation rates in bladder cancer. Comparative studies (preferably randomized) are likely necessary to provide meaningful answers on the relative safety and effectiveness of particle beam therapy vs. other treatment options in the context of current clinical practice. This is especially true for the treatment of common cancers. Especially for many common cancers ..., it is essential that the theorized advantages of particle beam therapy vs. contemporary alternative interventions are proven in controlled clinical trials , along with concomitant economic evaluations.

Gebärmutter(hals)karzinom

Zervixkarzinom
weltweit zweithäufigster
Tumor
in Ö nur 4,7:100.000

Das Zervixkarzinom, auch Gebärmutterhalskrebs genannt, ist der weltweit zweithäufigste bösartige Tumor bei Frauen. Die Inzidenz variiert allerdings weltweit stark von 3,6:100.000 (Finnland) bis zu 45:100.000 (Kolumbien). In Österreich liegt die Inzidenz des Gebärmutterhalskrebs bei 4,7:100.000 EW [89]. Es erkranken 392 Frauen an Gebärmutterhals(Zervix)karzinom pro Jahr (vgl. auch Tabelle 8-3 im Anhang). Die Inzidenz des Zervixkarzinoms ging allerdings aufgrund des Screenings mittels PAP-Abstrich stark zurück. Weitere 945 Frauen erkranken an Uterus (Gebärmutterkörperkrebs (11, 2: 100.000 EW).

Histologisch handelt es sich in der Mehrheit der Fälle um ein Plattenepithelkarzinom. Die häufigste Ursache für ein Zervixkarzinom ist eine persistierende Infektion mit einem der onkogenen (Hochrisiko-)Typen des humanen Papillomavirus (HPV).

Resektion:
Konisation in frühen
Stadien
Hysterektomie
in späten Stadien
zusätzlich postoperative
Radio- oder Radio/
Chemotherapie

Die Behandlung ist abhängig vom Stadium des Tumors [96]:

- ✦ Frühe Stadien im Inneren des Gebärmutterhalses (intrazervikaler Sitz, nicht gut beobachtbar) sollten bald mit einer Konisation entfernt werden.
- ✦ In höheren Stadien (FIGO IA2, IB, IIA, IIB) wird auch eine radikale Hysterektomie empfohlen.
- ✦ Eine Postoperative kombinierte Radio-/Chemotherapie kann zusätzlich indiziert sein.

Tabelle 4.1-8: Protonen- und C-Ionen bei Gebärmutterhalskarzinom

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
GR/NL (2009)	keine Literatur erwähnt	als „potentielle“ Indikation erwähnt
KCE/BE (2007)	1 <i>Übersichtsarbeit</i> Lodge 2007 2 <i>Fallserien</i> Kagei 2003 Kato 2006	The value of proton and C-ions therapy in cervix cancer remains unclear.
AHRQ/USA (2009)	1 <i>Fall-Kontrollstudie</i> Arimoto 1991 4 <i>Fallserien</i> Nakano 1999, 2006 Kagei 2003 Kato 2006	Comparative studies (preferably randomized) are likely necessary to provide meaningful answers on the relative safety and effectiveness of particle beam therapy vs. other treatment options in the context of current clinical practice . This is especially true for the treatment of common cancers. Especially for many common cancers ..., it is essential that the theorized advantages of particle beam therapy vs. contemporary alternative interventions are proven in controlled clinical trials , along with concomitant economic evaluations.

3 Berichte erwähnen/befassen sich mit Hadronentherapie bei Gebärmutterhalskrebs. Der GR-Bericht (2009 [16]) erwähnt diese als „potentielle“ Indikation. Der KCE-Bericht (2007 [28]) basiert auf 2 Fallserien (mit 15 resp 49 Patientinnen) mit Zervixkarzinom, die mit Protonen, resp. C-Ionen behandelt wurden. Die Studien zeigten Gleichwertigkeit mit herkömmlicher Bestrahlung. Der AHRQ Bericht (2009 [20]) basiert auf einer Fall-Kontrollstudie (im Vergleich C-Ionen, Photonen und Brachytherapie mit 49 Patientinnen) sowie 4 Fallserien (mit 15 bis 44 Patientinnen) aus 2 Zentren. AHRQ kommt zu dem Schluss, dass Vergleichstudien notwendig sind und die vorliegende Evidenz für eine abschließende Beurteilung nicht ausreichend ist.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass derzeit keine Evidenz zugunsten der Protonentherapie bei Gebärmutterhalskarzinom vorliegt.

**3 Erwähnungen
in Berichten**

**KCE (2007)
2 Fallserien
Gleichwertigkeit**

**AHRQ (2009)
keine ausreichende**

**Zusammenfassug:
keine Evidenz**

Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor beim Mann mit einer Erkrankungsrate von 61,2 in 100.000 EW (120:100.000 Männer) in Österreich[89]: jährlich erkranken 5.150 Männer an Prostatakarzinom (vgl. auch Tabelle 8-3 im Anhang). Es kommt v. a. zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr vor. Die Häufigkeit steigt mit dem Lebensalter (34:100.000 bei unter 60-jährigen, 810:100.000 bei über 75-jährigen [79]) und bei positiver Familienanamnese. Meist handelt es sich um ein Adenokarzinom (95 %), das in 75 % der Fälle von den hinteren oder seitlichen Anteilen der Prostata ausgeht [90]. Die Einteilung des PCa erfolgt primär nach der TNM-Klassifikation und dem Gleason-Score, einer Klassifikation des Wachstumsmusters des PCa zur Bestimmung der Malignität.

Die Therapieoptionen sind vielfältig und abhängig von Tumorstadium, histologischer Differenzierung und klinischer Signifikanz:

- ✱ aktive Überwachung
- ✱ radikale Prostatektomie (mit oder ohne Lymphadenektomie)
- ✱ perkutane Strahlentherapie (3D-konformal, IMRT),
- ✱ Brachytherapie,
- ✱ Hormontherapie mit pharmakologischem Entzug der Sexualhormone (hormonablative Therapie), sowie
- ✱ Kombinationen aus radikaler Prostatektomie und adjuvanter Radiotherapie (ggf. in Kombination mit hormonablativer Therapie).

**häufigster bösartige
Tumor beim Mann**

61,2:100.000

**zahlreiche
Therapieoptionen:**

**Prostatektomie
Perkutane Bestrahlung
Brachytherapie
Hormontherapie**

**allein oder in
Kombinationen**

**Strahlen-Dosiserhöhung
bei Patienten mit
mittlerem und hohem
Risikoprofil**

Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom [97] empfiehlt die perkutane Strahlentherapie auf Basis der 3D-konformalen Bestrahlungsplanung als eine primäre Therapieoption beim *lokal begrenzten Prostatakarzinom* sowie für Patienten mit *lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom*. Aufgrund der Dosis-Wirkungsbeziehung ist eine Dosiserhöhung (Dosisescalation) mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle und Rezidivfreiheit möglich.

**ev. Vorteil bei
Rezidivfreiheit
aber erhöhte Toxizität**

Die Dosiserhöhung wird nicht bei Patienten mit günstigen Prognosefaktoren wohl aber solchen mit mittlerem und hohem Risikoprofil, die normalerweise nicht für eine Operation geeignet sind, empfohlen. Diese ist allerdings mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden [97] [79].

**S3-Leitlinie 2011:
keine Evidenz für
Protonen**

Im Up-date der S3 Leitlinie Prostatakarzinom von 2011 [97] wird die Protonentherapie (erstmalig?) erwähnt. Für die Autoren der Leitlinie ist der Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutane und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal begrenztem und mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom jedoch noch nicht belegt.

Tabelle 4.1-9: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei Prostatakarzinom

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2008) 3. update	2 RCT (Dosisvergleiche) Protonen+Photonen Shiple 1995 Zietman 2005 1 Längsschnittstudie Galbraith 2001, 2005 9 Fallserien Yonemoto 1997 Rossi 1999, 2000, 2004 Slater 1998, 1999, 2004 Schulte 2000 Zietman 2004 Nihei 2005 Shah 2006 Abe 2007 Mayahara 2007	Die Entscheidung für die optimale Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom ist insgesamt schwierig und Bedarf jeweils einer individuellen Abwägung. Die bisherige Datenlage lässt eine eindeutige Präferenz für eine Therapieform alleine anhand von Heilungsraten nicht zu ... Für Patienten mit einem Niedrig-Risiko -Karzinom sind die Ergebnisse von EBRT, Brachytherapie und Chirurgie vergleichbar . Patienten mit einem Prostatakarzinom mit mittlerem und hohem Risikoprofil , die normalerweise nicht für eine Operation geeignet sind, können hinsichtlich der Rezidivfreiheit von einer Dosiserhöhung profitieren, die durch Photonen, Brachytherapie oder Protonen erfolgen kann . Trotz einer erhöhten Rate von strahlenbedingten urogenitalen und rektalen Nebenwirkungen kann die Dosisescalation in der Regel mit allen drei Techniken sicher durchgeführt werden. Allerdings konnte bisher nicht gezeigt werden, dass eine Dosiserhöhung zu einer Verlängerung des Überlebens führt .
GR/NL (2009)	1 Übersichtsarbeit Lodge 2007	The chance of prostate tumour control increases with higher radiation doses . This is accompanied however by an increased rate of mainly gastrointestinal and genito-urinary side effects . The use of modern photon radiation techniques can reduce this risk. PT radiotherapy is theoretically able to deliver similar dose distributions around the prostate with lower dose to the non-target normal tissues. Although the results of in-silico clinical trials do indeed indicate lower dose to the non-target normal tissues, the role of protons in prostate cancer remains at least controversial, as the clinical relevance of these dose reductions is currently unclear and begs to be clarified, preferably in a RCT . In more advanced stages of prostate cancer the pelvic lymph nodes are often irradiated. This leads to a substantial increase of the dose to the bowels. As the occurrence of side effects is directly related to the irradiated volume, it is likely that proton radiotherapy may further reduce the morbidity in these cases.

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
CVZ/NL (2011)	<i>8 Planungsstudien</i> zur Dosis-Wirkung Schneider 2006 Vargas 2008 Luo 2008 Dowdell 2008 Chera 2009 Weber 2009 Soukup 2009 Yon 2010	Bei der Beurteilung der Therapie des Prostatakarzinoms geht es v. a. um die Endpunkte Proktitis, Stuhlinkontinenz und Erhöhung der Stuhlfrequenz . Schlussfolgerung: Aufgrund der Erfahrung mit moderner konventioneller Bestrahlung IMRT ist es wahrscheinlich, dass Protonentherapie zu einer Reduktion bzw. Prävention von (späten) Nebenwirkungen bei selektierten Patienten führt .
KCE/BE (2007)	<i>2 RCT</i> (Dosisvergleiche) Shipley 1995 Zietman 2005 <i>2 Fallserien</i> Slater 2004 Tsuji 2005	The value of proton and C-ions therapy in prostate cancer remains unclear . High dose RT combining photons and protons has shown a significant reduction in the risk of biochemical failure (PSA level) but no significant difference in overall survival rates . It's necessary to compare high dose RT combining photons and protons with conventional and emerging treatments.
BHTC/BE (2013)	Keine Literaturangaben, Expertenmeinungen	Patients with unfavourable prostate cancer could be considered model indications which would be suitable for start-up: low technical challenge and high patient numbers.
AGENAS/IT (2012)	<i>8 Übersichtsarbeiten</i> KCE/Huybrechts 2007 Lodge 2007 Ollendorf 2008 AHRQ/Trikalinos 2009 Wilt 2009 HAS/Blanchard 2010 BCBS/Samson 2011 VATAP/Flynn 2010	All the retrieved documents agree that the available evidence is insufficient to demonstrate improved outcomes for HT when compared to alternative treatments .
AHRQ/USA (2009)	<i>3 RCTs</i> (Dosisescalation) Shipley 1979, Shipley 1995 Zietman 2005 <i>2 non-randomized trials</i> Galbraith 2001, 2005 <i>14 Fallserien</i> Duttenhaver 1983 Benk 1993 Slater 1998, 1999, 2004 Gardner 2002 Akakura 2004 Hara 2004 Rossi 2004 Nihei 2005 Tsuji 2005 Ishikawa 2006a, 2006b Mayahara 2007	Comparative studies (preferably randomized) are likely necessary to provide meaningful answers on the relative safety and effectiveness of particle beam therapy vs. other treatment options in the context of current clinical practice . This is especially true for the treatment of common cancers. Especially for many common cancers ..., it is essential that the theorized advantages of particle beam therapy vs. contemporary alternative interventions are proven in controlled clinical trials , along with concomitant economic evaluations.
VATAP: Flynn/USA (2010)	<i>1 Übersichtsarbeit</i> Brada 2009 <i>1 Fallserie</i> Jabbari 2010	The literature reflects the early clinical investigation status for effectiveness of proton therapy , where observational studies are framed in terms of potential benefits, reasoning from pathophysiology, dose-finding, refinement of treatment protocols, and baseline safety of the entire approach. There are no indications for which proton therapy has been shown unequivocally to be effective, or more effective than its alternatives.

Es konnten 8 Übersichtsarbeiten zur Protonentherapie bei Prostatakarzinom identifiziert werden.

Der Bericht des G-BA (2008 [79]) ist bereits das 3.Update seit 2006. Das Gutachten basiert auf insgesamt 12 Studien mit 2 RCTs (202, resp. 393 Patienten; beides Dosisescalationsstudien zum Vergleich von Photonen-Protonen Kombinationen), 9 Fallserien (mit 106 bis 1.257 Patienten) und 1 Längs-

8 HTAs

G-BA (2008)
2 RCTs (Dosisescalation)
9 Fallserien,
1 Längsschnittstudie

<p>keine Belege für längeres Überleben durch Dosiserhöhung</p> <p>Studiendesigns erlauben keine Aussagen zu Überlegenheit bei Nebenwirkungen</p> <p>Endpunkt PSA-Anstieg zu ungewiss</p> <p>QoL ist wesentlich</p> <p>S3 Leitlinien-Recherche bestätigt G-BA Ergebnis</p> <p>GR (2009) theoretischer Vorteil, aber Überlegenheitsbeleg ausständig</p> <p>CVZ (2011) Reduktion der Nebenwirkungen ist wahrscheinlich</p> <p>Modell-Indikation</p> <p>KCE (2007) kein Überlegenheitsbeleg</p> <p>BHTC (2013) bereits herkömmliche Therapien bringen bei der Mehrheit akzeptable Ergebnisse</p> <p>ev. Modell-Indikation, in späterer Phase</p> <p>VATAP (2010) AGENAS (2012) unzureichende Evidenz keine Aussagen möglich</p>	<p>schnittstudie (mit 185 resp. 192 Patienten) mit zum Teil großen Patientenzahlen. Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass – allein aufgrund der Studiendesigns – kein ausreichender Nutzenbeleg für die Protonentherapie beim Prostatakarzinom vorliegt: mit Dosisescalationsstudien, selbst wenn randomisiert, kann der Nutzen der Protonen im Vergleich zu einer Strahlentherapie mit Photonen, ohne adäquatem Kontrollarm, nicht beurteilt werden. Der G-BA räumt ein, dass die Beurteilung der Überlebenszeiten zumindest beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit Nachbeobachtungszeiten von 10–15 Jahren verbunden sind, eine Ergebnismessung, die allein auf dem Surrogat-Endpunkt PSA-Rezidiv beruht zu kurz greift und daher Faktoren wie Lebensqualität, Therapie Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen im Zentrum stehen müssen. Da eine Überlegenheit der Protonentherapie bei Nebenwirkungen nicht belegt ist, aber laufende Studien zu Teilindikationen abgewartet werden sollen, setzte der G-BA seine finale Entscheidung bis 2018 aus.</p> <p>Die S3 Leitlinien-Recherche [97] bestätigt G-BA Ergebnis: Eine systematische Recherche 2011 ergab keine Studien, die eine Änderung dieser Feststellung rechtfertigen.</p> <p>Auch der GR-Bericht (2009 [16]), der auf einer Übersichtsarbeit beruht, kommt zu dem Schluss, dass die Chancen auf Tumorkontrolle mit höheren Strahlendosierungen steigen bei gleichzeitig deutlichen Erhöhung der gastro-intestinalen und uro-genitalen Nebenwirkungen. Dass mit Protonentherapie eine Dosisescalation möglich ist und mit geringeren Nebenwirkungen als mit Photonen verbunden ist, müsse aber erst belegt werden, bevorzugt in einem RCT. Das CVZ (2011 [62]) Dokument basiert zum einen auf dem GR-Bericht, zum anderen auf 8 Planungsstudien zu Dosis-Wirkungseffekte (mit 1–30 Patienten und kommt zu dem Schluss, dass die wesentlichen Endpunkte Proktitis (schmerzhafte Entzündung der Rektumschleimhaut), Stuhlinkontinenz und Erhöhung der Stuhlfrequenz sind. Da die Wirkung von Protonentherapie bei kurzfristiger wie längerfristiger Reduktion der Nebenwirkungen wahrscheinlich ist, wird die Protonentherapie bei selektierten Prostatakarzinom-Patienten als Modellindikation vorgeschlagen.</p> <p>Der KCE-Bericht (2007 [28]) basiert auf den 2 bereits genannten RCT-Dosisescalationsstudien, sowie 2 Fallserien (retrospektiv: 1.255, prospektiv: 201 Patienten) und kommt zu dem gleichen Schluss: kein Überlebensvorteil, bessere intermediäre Ergebnisse beim biochemischen Endpunkt PSA-Wert beim lokal begrenzten Prostatakarzinomen bei geringfügig erhöhter Zunahme gastro-intestinaler Nebenwirkungen. Das KCE schlussfolgert, dass nur (gegen herkömmliche Strahlentherapieoptionen) kontrollierte Studien Aussagen zu einer Überlegenheit bringen werden. Der Bericht zum belgischen Krebsplan (BHTC 2013 [4]) wird die Behandlung von Prostatakarzinompatienten kaum erwähnt, mit der Begründung, dass hier bei der Mehrheit der Patienten bereits akzeptable Ergebnisse mit herkömmlichen Therapieoptionen erzielt werden. Nur Patienten mit schlechter Prognose und lokal fortgeschrittenem Karzinom könnten nicht in der ersten Phase, aber später als Modell-Indikationen überlegt werden.</p> <p>Die Berichte von AGENAS (2012 [27]) und VATAP (2010 [72]) Berichte basieren auf Übersichtsarbeiten/HTAs anderer. AGENAS schlussfolgert auf der Basis von 8 Übersichtsarbeiten, dass die derzeit vorliegende Evidenz ungenügend ist, um eine Überlegenheit der Protonentherapie gegenüber herkömmlichen Therapien nachzuweisen. VATAP (2010) schlussfolgert auf der Basis 1 Übersichtsarbeit und 1 zusätzlichen Fallserie (249 Patienten), dass auf Basis der vorliegenden Studien keine Aussagen zu einer Überlegenheit möglich sind.</p>
---	---

Der AHRQ (2009 [20]) Bericht basiert auf 3 RCTs (Dosiseskulationstudien), 2 nicht-randomisierte Vergleichsstudien und 14 Fallserien. AHRQ schlussfolgert, dass insb. bei häufigen Karzinomen, für die etablierte Therapieoptionen vorliegen, eine Überlegenheit der Protonentherapie in kontrollierte Studien nachgewiesen werden müssen.

AHRQ (2009)
Insb. bei häufigen Indikationen mit guten Therapieoptionen sind RCTs unabdingbar

In den Studien kamen sowohl Protonen wie C-Ionen zur Anwendung.

Zusammenfassung. Insgesamt wurden 8 HTAs identifiziert, die sich mit Protonen- und C-Ionentherapie bei Prostatakarzinom befassten. Es liegen neben Fallserien mit großen Patientenzahlen auch RCTs vor, die allerdings zum Nutzen einer Hadronentherapie im Vergleich zu herkömmlichen Therapieoptionen keine Aussagen machen können, da es sich um Dosiseskulationsstudien mit Vergleichen Protonen+Photonen vs. Photonen allein beschäftigten. Alle HTAs sagen aus, dass kein Beleg für Überlegenheit (bei Nebenwirkungen) oder Überleben vorliegt. Eingeräumt wird aber, dass ein Vorteil bei Nebenwirkungen möglich ist und deshalb für Patienten Daten erhoben (Modell-Indikation) werden müssen. Deutschland hat seine Entscheidung auf 2018 bei besserer Datenlage verschoben.

Zusammenfassung
8 HTAs
alle sagen aus: dass keine Beleg für Überlegenheit (bei Nebenwirkungen, Überleben) vorliegt
2 empfehlen zusätzliche Daten aus Studien oder als Modell-Indikationen

Knochen- und Weichteilsarkome

Knochen(Osteo)- und Weichteilsarkome sind seltene Neoplasien, die nach Ursprungsgewebe und Lokalisation differenziert werden: Die Inzidenzrate liegt bei etwa 2–3/100.000 pro Jahr, das entspricht 88 Neuerkrankungen im Jahr Typische Lokalisation eines Weichteilsarkoms sind die unteren Extremitäten. Etwa 60 % aller Tumore finden sich in Armen oder Beinen. Ein Drittel der Sarkome entstehen im Rumpf, mit Gewichtung im Retroperitoneum. (vgl. Tabelle 8-3 im Anhang). Es werden etwa 20 verschiedene Gruppen von Sarkomen unterschieden.

selten
1:100.000
20 verschiedene Gruppen von Sarkomen

Die Therapie ist Stadium-abhängig: PatientInnen mit Stadium I können in der Regel mit alleiniger Operation behandelt werden. Stadium-II-PatientInnen werden zusätzlich einer begleitenden Strahlentherapie zugeführt. Ab Stadium III wird die Therapie um eine Chemotherapie ergänzt.

Resektion,
Radiotherapie,
Chemotherapie

Tabelle 4.1-10: (Protonen- und) C-Ionen bei Knochen und Weichteilsarkomen

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
AHRQ/USA (2009)	6 Fallserien Reimers 1986 Kamada 2002 Zhang 2004 Delaney 2005 Timmermann 2007 Weber 2007	Comparative studies (preferably randomized) are likely necessary to provide meaningful answers on the relative safety and effectiveness of particle beam therapy vs. other treatment options in the context of current clinical practice. keine detaillierten Ergebnisse präsentiert
BHTC/BE (2013)	keine Literatur angegeben	standard indication

Nur 1 Übersichtsarbeit befasst sich mit Knochen- und Weichteilsarkomen. AHRQ (2009 [20]) analysierte 6 Fallserien (mit 12 bis 2.173 PatientInnen) mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. Das AHRQ kommt zu keinen detaillierten Ergebnissen.

1 Übersichtsarbeit
AHRQ (2009)
macht keine Aussage

Weder zu retroperitoneale Sarkomen, noch zu retroperitonealen solitären Metastasen liegen Informationen in den Übersichtsarbeiten vor, wenngleich diese vom BHTC (2013 [4]) als Standardindikation definiert wird.

BHTC (2013)
Standardindikation

Zusammenfassung Knochen- und Weichteilsarkome werden in nur 2 Übersichtsarbeiten als mögliche Indikation erwähnt, bei aber geringer Evidenz (wenige Fallserien).

geringe Evidenz

4.1.3 Thorakale Tumore

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

**häufige bösartige
Erkrankung**

45 in 100.000

NSCLC, SCLC

**Prognosefaktoren:
Tumortyp, -stadium,
körperlicher Zustand**

**Erstlinientherapie:
Resektion**

**häufig inoperabel
Radiotherapie oder
Radio-Chemotherapie**

Unter Bronchialkarzinom oder Lungenkrebs versteht man eine bösartige Neubildung entarteter Zellen der Bronchien und der Bronchiolen. Lungenkrebs (inkl. Luftröhre und Bronchien) gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen [89] in Österreich (vgl. Tabelle 8-3 im Anhang). Histologisch wird das Karzinom in kleinzelliges (small cell lung carcinoma/SCLC) und nicht-kleinzelliges Karzinom (non small cell lung carcinoma/NSCLC) unterschieden: das NSCLC ist das weitaus häufigere mit 3.803 Inzidenzen (45,1:100.000) pro Jahr.

Entscheidend für die Prognose ist der histologische Tumortyp, das Tumorstadium sowie der körperliche Zustand des/der Patienten/in (Karnofsky-Index, ECOG-Performance Status).

Bei einem NSCLC Stadium 0-IIIa wird prinzipiell ein kurativer Ansatz verfolgt.

Die Therapie des NSCLC erfolgt bei gegebener Eignung der PatientInnen nach Möglichkeit chirurgisch: die primäre Therapieoption ist die radikale Resektion [98]. Abhängig vom Tumorstadium kann zusätzlich eine neoadjuvante (präoperativ) bzw. adjuvante (post-operativ) Chemo- und/oder Strahlentherapie erfolgen.

Bei einem inoperablen NSCLC Stadium I/II (UICC Klassifikation) können verschiedene Formen der Strahlentherapie (etwa stereotaktische Strahlentherapie) ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen. Bei höheren Stadien und bei Vorliegen von Fernmetastasen (ab Stadium IIIB nach der TNM-Klassifikation der UICC) wird ein palliativer Therapieansatz verfolgt.

Tabelle 4.1-11: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei NSCLC

Autor/ Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2010)	1 Fall-Kontrollstudie Cox 2007 7 Fallserien Bush 1999 Bush 2004 Hata 2007 Nihei 2006 Shioyama 2003 Nakayama 2008 Nihei 2007	Für PatientInnen mit einem inoperablen Tumor der UICC Stadien I und II wird in Leitlinien die Strahlentherapie in kurativer Intention empfohlen, für das Stadium III die kombinierte Radio-Chemotherapie. Die vorliegenden Studien konnten die sichere Durchführbarkeit der Protonenbestrahlung bei PatientInnen mit NSCLC mit einer niedrigen Rate an toxischen Strahlenfolgen darstellen. Ebenso zeigte sich im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen ein signifikant höheres Überleben gegenüber dem natürlichen Verlauf ohne Therapie. Mit der Protonentherapie kann eine Erhöhung der Dosis über das mit Photonen alleine mögliche Maß erreicht werden. Bei inoperablen Tumoren kann die Protonentherapie somit im Einzelfall die einzige kurative strahlentherapeutische Therapieoption mit akzeptabler Toxizität darstellen. Studien, welche die Therapie mit Photonen und Protonen direkt vergleichen, liegen nicht vor. Die Studienergebnisse erlauben bisher keine abschließende Aussage über den Stellenwert der Protonentherapie bei inoperablem NSCLC.
GR/NL (2009)	Simulationsstudien	A preliminary conclusion might be that proton radiotherapy has little extra benefit to offer in the early stages of lung cancer (stage I) , in view of the fact that local control is already excellent using stereotactic photon radiation, with minimal acute and long-term side effects. Based on the existing literature cited before, the greatest advantage is to be expected for the more advanced stages of the disease, eligible for chemo-radiation: in small-cell (limited disease) as well as in non-small cell lung cancer (stages II and III). This is mainly because of the expected reduction of side effects.

Autor/ Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
CVZ/NL (2011)	<i>5 Fall-Kontrollstudien/ Planungsstudien</i> Lee 1999 Chang 2006 Georg 2008 Wang 2009 Zhang 2010	Proton therapy is regarded as an insured provision for ... lung cancer ... (the so called model-based indications). This does not mean that proton therapy is the most suitable form of radiation for every patient with such a tumour . A decision tree must be used, per indication, in order to determine whether proton therapy has any advantages over photon techniques for (a) specific (group of) patients. Planning studies are then carried out in order to determine, per patient, whether a clinically relevant advantage can actually be expected.
KCE/BE (2007)	<i>6 Fallserien</i> Bush 1999 Bush 2004 Nihei 2006 Shioyama 2003 Koto 2003 (=Miyamoto) Nishimura 2003 <i>3 Übersichtsarbeiten</i> Lodge 2007 Olsen 2007 Brada 2009	The value of proton and C-ions therapy in early-stage lung cancer remains unclear. The results reported with protons or C-ions therapy for lung cancer are similar to those achieved by conventional radiotherapy .
BHTC/BE (2013)	<i>Inoperables NSCLC Stadium I:</i> <i>1 Fall-Kontrollstudie</i> Iwata 2010 <i>4 Fallserien</i> Miyamoto 2007 Yamamoto 2011 Bush 2004 Nakayama 2010 <i>Inoperables NSCLC Stadium III:</i> <i>2 Fall-Kontrollstudien</i> Sejpal 2011 Gomez 2011 <i>4 Fallserien</i> Shioyama 2003 Chang 2011 Xiang 2012 Oshiro 2012	Case studies typically focus on subgroups of cancer patients in whom conventional treatment showed disappointing results and for whom new photon modalities were unlikely to significantly improve local control or toxicity rates ... In stage III NSCLC, proton-chemotherapy resulted in a better outcome compared to photon chemotherapy in case series and appears to be a less toxic treatment as well ... stage I is in the phase of being studied. At present, studies of hadron therapy in common cancers do not „cannibalize“ photon therapy ... this might change in the future with increased capacity . 7 model indications have been identified, among which are NSCLC I (C-ions and protons) and III (protons). Model indications are based on ongoing trials and clinical relevance . Generally: the larger the tumour the more the physical advantage (for proton and C-ions) and biological advantage (for C-ions).
AGENAS/IT (2012)	<i>6 Übersichtsarbeiten</i> KCE/Huybrechts 2007 Lodge 2007 HAS/Blanchard 2010 VATAP/Flynn 2010 Grutters 2010 BCBS/Samson 2011	All the reviews indicate that studies concerning efficacy are mainly non comparative and have low methodological quality . No randomized controlled trials and high quality comparative studies relating to HT for the treatment of non-small-cell lung cancer are available, thus the efficacy of this technology for these patients remains unclear .
AHRQ/USA (2009)	<i>17 Fallserien</i> aus 4 Zentren Satoh 1998 Homma 1999 Bush 1999a, 1999b, 2004 Bonnet 2001 Kadono 2002 Shioyama 2003 Nishimura 2003 Koto 2004 Miyamoto 2002, 2003a, 200b, 2007, 0j Nihei 2006 Hata 2007	Comparative studies (preferably randomized) are likely necessary to provide meaningful answers on the relative safety and effectiveness of particle beam therapy vs. other treatment options in the context of current clinical practice . This is especially true for the treatment of common cancers. Especially for many common cancers ..., it is essential that the theorized advantages of particle beam therapy vs. contemporary alternative interventions are proven in controlled clinical trials , along with concomitant economic evaluations.
VATAP/USA (2010)	<i>2 Übersichtsarbeiten</i> Pijls-Johannesma 2008a, b	The present results with protons and heavier charged particles are promising . However, the current lack of evidence on the clinical (cost)-effectiveness of particle therapy emphasizes the need to investigate its efficiency in an adequate manner . Until these results are available for lung cancer, charged particle therapy should be considered experimental .

7 Übersichtsarbeiten Protonen und C-Ionen	Es konnten 7 Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die sich mit der Protonentherapie oder C-Ionentherapie bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom/NSCLC beschäftigen. 5 HTAs analysierten Primärstudien, 2 HTAs nur Übersichtsarbeiten (VATAP [72], AGENAS [27]).
G-BA (2010) 1 retrospektive Vergleichsstudie 7 Fallserien	Der ausführlichste Bericht stammt vom G-BA (2010 [81]): Das Gutachten basiert auf einer retrospektiven vergleichenden Studie mit 25 PatientInnen und sieben Fallserien mit 21 bis 77 PatientInnen. Die PatientInnen in diesen Studien hatten NSCLC im Stadium UICC I-II. Da bei operablen PatientInnen eine Operation die Therapie der ersten Wahl ist, ist Nutzen und Notwendigkeit für eine Radiotherapie <i>nicht</i> gegeben.
inoperable PatientInnen (I-II) machbar bei geringer Toxizität	Für inoperable PatientInnen (UICC I-II) liegt Evidenz aus 4 prospektiven und 1 retrospektiven Fallserie vor, die besagt: Als Therapie der ersten Wahl wird die Radiotherapie empfohlen. Auf Basis von retrospektiven Fallserien wird für eine <i>Photonentherapie</i> ein Überlebensvorteil im Vergleich zu keiner aktiven Therapie angenommen. Auf Basis dieser Daten ist für die Protonentherapie ebenfalls ein Überlebensvorteil im Vergleich zu keiner Therapie anzunehmen. Die Studien zeigten auch die Machbarkeit einer Bestrahlung bei geringer Toxizität. Valide Aussagen zum zusätzlichen Nutzen der Protonenbestrahlung im Vergleich zur Photonenbestrahlung können jedoch bei fehlenden Vergleichsstudien zurzeit nicht gemacht werden. Da jedoch Lokalversagen weiterhin ein relevantes Problem der Photonenbestrahlung in höheren Stadien darstellt, besteht prinzipiell die medizinische Notwendigkeit die Radiotherapie weiter zu verbessern.
ev. bei Therapieversagen der Photonentherapie ohne Vergleichsstudien: keine Aussage zu Überlegenheit möglich	Für inoperable PatientInnen (UICC III) liegt Evidenz aus 2 Fallserien mit insgesamt 15 PatientInnen zu einer Kombinationstherapie aus Photonen/Protonen vor. Aussagen zum Zusatznutzen dieser Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Photonentherapie können nicht gemacht werden. Eine besondere medizinische Notwendigkeit kann sich jedoch im Einzelfall aus dem Vergleich des patientenindividuellen Bestrahlungsplanes mit Photonen und Protonen ergeben.
inoperable PatientInnen (III) ev. als Kombinationstherapie Photonen/Protonen	Für inoperable PatientInnen (UICC IV) hat Radiotherapie nur palliativen Charakter. Es liegen keine Studien vor.
abschließende Bewertung des Nutzens nicht möglich finale Entscheidung bei Vorlage von Vergleichsdaten	Laut G-BA ist die Protonentherapie beim inoperablen NSCLC im UICC Stadium I-III gegenwärtig eine viel versprechende Therapiealternative und relevante Option [81]. Eine abschließende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit ist allerdings erst nach Vorliegen von vergleichenden Studien zur Photonentherapie möglich. Eine finale Entscheidung wird unter Vorlage aussagekräftiger Daten (bis 2015) und unter strikten Qualitätssicherungsbedingungen empfohlen. Zusätzlich wird die Notwendigkeit der Berücksichtigung (und Schwierigkeiten) der atem- und herzschlagabhängigen Bewegungen des Zielvolumens betont.
inoperable PatientInnen (I + III)	Die belgische Machbarkeitsstudie im Rahmen des Nationalen Krebsplans (BHTC 2013 [4]) befasste sich getrennt mit inoperablen NSCLC Stadium I PatientInnen (1 Fall-Kontrollstudie und 4 Fallserien mit 23 bis 131 PatientInnen, Protonen oder C-Ionen) und inoperablen Stadium II-III PatientInnen (2 Fall-Kontrollstudien mit IMRT und/oder 3D-CRT, 4 Fallserien mit 44 bis 405 PatientInnen, in 5 von 6 Studien als Chemoradiotherapie verabreicht).

Sowohl bei PatientInnen Stadium I wie III mit inoperablem Karzinom, ist eine Dosis-Eskalation bei herkömmlicher Photonentherapie wegen schwerwiegender Toxizität – insb. bei zunehmender TumorgroÙe, zentraler Lokalisation und entsprechend höherer Dosisnotwendigkeit – limitierend.

In Stadium I sind Radiotherapie mit Photonen, Protonen und C-Ionen bez. Tumorkontrolle gleichwertig. Hadrontherapie (Protonen und C-Ionen) zeigen minimale akute und späte schwerwiegende Toxizität (Grad 3 <4 %): keine Grad 4–5 Toxizität wurde berichtet. Im Stadium III wird Radiotherapie meist in Kombination mit Chemotherapie verabreicht. Da Photonen-Chemotherapie oft mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergeht (~20 and ~50 % der PatientInnen entwickeln akute Grad ≥3 Nebenwirkungen), erscheint die Toxizität unter Hadronentherapie geringer. Trotzdem Protonen- wie C-Ionentherapie fraktioniert verabreicht wird, mag auch eine Einzeldosis Vorteile haben. Langzeiteffekte (Stadium I) sind nicht bekannt.

Eine modell-basierte Anwendung, basierend auf laufenden Studien, vorliegender Evidenz und klinischer Relevanz wird für beide Teilindikationen empfohlen. Stadium I: C-Ionen und Protonen, Stadium III: nur Protonen.

Der GR Bericht (2009 [16]) besagt, dass auf Basis von Simulationsstudien angenommen wird, dass potentielle KandidatInnen für Hadronentherapie aufgrund der geringeren Nebenwirkungen, PatientInnen mit für lokal-fortgeschrittenem II – III Lungenkrebs wären.

Das Dokument der CVZ (2011 [62]) basiert auf der Studie des GR (2009) inkludiert 5 klinische Studien mit 10 bis 25 PatientInnen. Alle Studien sind Fall-Kontrollstudien, die Protonenbestrahlung mit 3D-CRT oder IMRT vergleichen. Für inoperable PatientInnen Stadium I wird Gleichwertigkeit (mit Photonen) attestiert, für lokal-fortgeschrittene II–III aufgrund von Dosis-Volumen Effekten ein möglicher Vorteil: Wegen der kritischen Nähe zu empfindlichen Organen (Rückenmark, Herz, Ösophagus) ist die Dosis-Eskalation mit Photonen limitiert. Mit Protonen könnten bei geringerer Dosis (33–61 % Reduktion) und damit geringerer Toxizität die gleichen Effekte, ev. mit höherer Dosis sogar bessere Ergebnisse erzielt werden. Die Schwierigkeiten von Atmungs-bedingten Abweichungen in der Gewebsdichte werden als besondere Herausforderung bei der Bestrahlung betont.

Eine modell-basierte Anwendung zur Ermittlung der Dosis-Volumen Effektivität wird empfohlen.

Der KCE Bericht (2007 [28]) basiert auf 6 Fallserien mit 37 bis 82 inoperablen Stadium I PatientInnen und kommen zu dem Ergebnis, dass die Wertigkeit der Protonen- wie C-Ionen Therapie unklar bleibt, aus Übersichtsarbeiten anderer ev. eine Gleichwertigkeit mit der Photonentherapie ableitbar ist.

VATAP (2010 [72]) und AGENAS (2012 [27]) fassten publizierte Übersichtsarbeiten zusammen und kommen unisono zu dem Schluss, dass Protonentherapie bei Lungenkrebs als experimentelle Therapie eingeschätzt wird.

Der AHRQ Bericht (2009 [20]) fasste 17 Fallserien zusammen und schließt, da keine kontrollierten Studien vorliegen, dass keine Aussagen über die Effektivität möglich sind.

**Stadium I:
Tumorkontrolle:
gleichwertig
Toxizität verhindert
Dosis-Eskalation bei
Photonen**

**Stadium III
ev. nach erfolgloser
Photonen und in
Kombination mit
Chemotherapie wegen
geringerer Toxizität**

**modell-basierte
Anwendung**

**GR (2009)
+**

**CVZ (2011)
inoperable
PatientInnen (II–III)
5 Fall-Kontrollstudien
ev. Protonen bei
geringerer Dosis,
geringere Toxizität
gleichwertige Effekte**

**nur modell-basierte
Anwendungen**

**KCE (2007) inoperable
PatientInnen (I)
6 Fallserien**

**VATAP (2010)
AGENAS (2012)
AHRQ (2009)
Wertigkeit der
Hadronentherapie
unklar**

<p>Zusammenfassung: 7 HTAs</p> <p>3: keine Aussage möglich</p> <p>1: gleichwertig</p> <p>3: bei Teilindikation mit Datendokumentation verbunden</p>	<p>Zusammenfassung: Es liegen ausschließlich Fallserien und Fall-Kontrollstudien vor. 3 der 7 HTAs, die Lungenkarzinome (ohne Differenzierung in Teilindikationen) betrachteten, schließen, dass auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Aussagen zur Wertigkeit möglich sind. Jene HTAs, die Primärstudien nach Teilindikationen analysierten, besagen, dass bei inoperablen NSCLC Stadium I, (II), III PatientInnen eine Protonen- oder C-Ionen gleichwertige Tumorkontrolle bei geringerer Toxizität (insb. bei größerem Tumolvolumen und zentraler Lokalisation) möglich und vielversprechend ist. Unter der Bedingung von Auflagen wird eine modellbasierte Anwendung (BE und NL) oder mit Datendokumentation unter Qualitätssicherung (D) möglich gemacht, resp. eine finale Entscheidung vertagt.</p>
---	--

Lungenmetastasen

nur Einzelfall-Bewertung Zu Lungenmetastasen liegt ein G-BA Gutachten als Einzelfall-Bewertung vor.

Brustfellkarzinom (Pleuramesotheliome)

keine Erwähnung in HTAs Die Behandlung von Pleuramesotheliomen (0,8:100.000 EW) mit Hadronentherapie findet in den Übersichtsarbeiten keine Erwähnung.

Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom)

seltene Karzinom
4,7:100.000

Das Ösophaguskarzinom ist ein meist von der Schleimhaut ausgehender bösartiger Tumor, der sich überwiegend an den physiologischen Engstellen der Speiseröhre entwickelt. Der Tumor bildet rasch Metastasen und dringt früh in das umgebende Gewebe ein. Mit einer Erkrankungsrate von 4,7 pro 100.000 EW im Jahr gehört der Speiseröhrenkrebs zu den seltenen Krebserkrankungen: jährlich erkranken etwa 397 Personen in Österreich an Speiseröhrenkrebs (vgl. Tabelle 8-3 im Anhang).

nur ca 60 % kurativ behandelbar

Betroffen sind vor allem Männer zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Die Prognose ist trotz Behandlung ungünstig, denn weil der Tumor meist sehr spät entdeckt wird, kann er nur bei ~10 % der Betroffenen noch operiert werden. 30–40 % der PatientInnen können zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gar nicht mehr kurativ behandelt werden [83].

Unterscheidung in Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinom

Unterschieden wird zwischen Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinom: Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihres feingeweblichen Bildes (Histologie), ihrer Ursachen (Ätiologie), ihrer Lokalisation (obere, mittlere, untere Speiseröhre) und ihrer Genetik, etc. Bedeutsame Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome sind Alkohol und Nikotin, für Adenokarzinome die gastroösophageale Refluxkrankheit, die über die Zwischenstufe einer sog. Barrett-Schleimhaut zur Entdifferenzierung der Schleimhautzellen führen kann.

herkömmliche Radiotherapie limitiert durch Nähe zu Risikoorganen

Bei fortgeschrittenen Tumoren kommen Kombinationstherapien aus Chemo- und Strahlentherapie zur Anwendung, mit der Intention, den Tumor zu verkleinern. Der Einsatz der Radiotherapie beim Ösophaguskarzinom wird aber begrenzt durch die enge Nachbarschaft von Risikoorganen (v. a. Herz, Lunge, Rückenmark) und die kumulative Toxizität von Strahlen- und Chemotherapie bei kombinierter Anwendung [83].

Tabelle 4.1-12: HTAs zu Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2012)	6 Fallserien Tsuji 1993 Koyama 1994 Koyama 2003 Sugahara 2005a, 2005b Mizumoto 2010	Im Ergebnis lassen sich aus den Publikationen nur Hinweise auf die Möglichkeit einer Dosisescalation mittels Protonentherapie bei akzeptabler Toxizität ableiten . Erkenntnisse zur Behandlung von Adenokarzinomen des Ösophagus sind nicht verfügbar. Aufgrund der Limitation der Evidenz und des Fehlens von Studien die Protonen- und Photonenbestrahlung vergleichen, ist eine Bewertung des Nutzens bzw. Schadens der Protonentherapie des Ösophagus wenig aussagekräftig .
KCE/BE (2007)	2 Fallserien Koyama 2003 Sugahara 2005	The clinical value of proton therapy in oesophageal cancer remains unclear .
AGENAS/IT (2012)	5 Übersichtsarbeiten KCE/Huybrechts 2007 Lodge 2007 AHRQ/Trikalinos 2009 HAS/Blanchard 2010 VATAP/Flynn 2010	In all considered studies, the various authors agree on the need for further studies and for all gastrointestinal tumours, the results obtained did not allow a conclusion on the use of these technologies.
AHRQ/USA (2009)	3 Fallserien Castro 1983 Koyama 1994 Sugahara 2005	Comparative studies (preferably randomized) are likely necessary to provide meaningful answers on the relative safety and effectiveness of particle beam therapy vs. other treatment options in the context of current clinical practice . This is especially true for the treatment of common cancers. Especially for many common cancers ..., it is essential that the theorized advantages of particle beam therapy vs. contemporary alternative interventions are proven in controlled clinical trials , along with concomitant economic evaluations.

Es konnten 4 Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die sich mit der Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom beschäftigen. Nur 2 (G-BA 2012 [83]; KCE 2007 [28]) machten allerdings eine differenzierte Unterscheidung zu anderen gastro-intestinalen Tumoren.

Der ausführlichste und rezenteste Bericht stammt vom G-BA (2012 [83]): Das Gutachten basiert auf 6 Fallserien mit 15 bis 51 PatientInnen zwischen 1985 und 2005 von derselben Studiengruppe in Tsukuba behandelt: es ist von Doppel-, Mehrfachpublikationen auszugehen. Alle eingeschlossenen Ösophaguskarzinome (nur Plattenepithel-CA) waren inoperabel (v. a. aufgrund von Komorbiditäten), 92 % Männer; 65 % der PatientInnen wurde mit Protonen- und Photonenstrahlung behandelt wobei die Ergebnisse nicht getrennt dargestellt wurden. Der G-BA schlussfolgert, dass die Evidenz aus den genannten Fallserien sich ausschließlich auf Plattenepithel-Karzinome bezieht, keine Erkenntnisse zur Behandlung von Adenokarzinomen des Ösophagus verfügbar sind.

Aufgrund der Limitation der Evidenz und des Fehlens von Studien die Protonen- und Photonenbestrahlung vergleichen, ist eine Bewertung des Nutzens bzw. Schadens der Protonentherapie des Ösophagus nicht abschließend zu führen. Da die herkömmliche Photonen-Strahlentherapie aber häufig aufgrund der engen Nachbarschaft zu Risikoorganen (Herz, Lunge, Rückenmark) hinsichtlich Eskalation der Dosis limitiert wird und eine Protonentherapie möglich und sicher erscheint, wird eine finale Entscheidung (zugunsten oder gegen) bis 2018 vertagt und unter Vorlage aussagekräftiger Daten und unter strikten Qualitätssicherungsbedingungen [83] zugelassen.

4 Übersichtsarbeiten Protonen

**G-BA (2012)
6 Fallserien
Plattenepithel-CA
inoperabel
keine Studien zu
AdenoCa**

**keine aussagekräftigen
Daten, aber Bedarf
nach Therapie: daher
Pts-Dokumentation
und strikte QS**

**bis 2018, dann
Entscheidung**

<p>belgischer KCE Bericht (2007)</p> <p>Wertigkeit von Protonen bei Ösophagus unklar</p> <p>2 HTAs mit aggregierten Daten lassen keine Detailaussagen zu</p> <p>Zusammenfassung: 4 HTAs</p> <p>3: keine Aussage möglich</p> <p>1: bei Teilindikation mit Datendokumentation verbunden</p>	<p>Der KCE Bericht (2007 [28]) inkludierte 2 der oben zitierten Fallserien mit 30 bis 46 PatientInnen. Obgleich Tumorkontrollraten gegenüber historischen Kontrollen mit RT überlegen erscheinen, sind diese mit heutigen Ergebnissen zu vergleichen (long term survival rates: 10 to 15 %). Das KCE schlussfolgert, dass die Wertigkeit der Protonentherapie in der Behandlung des Ösophagus-Karzinoms unklar bleibt.</p> <p>Die beiden weiteren HTAs (AGENAS 2012 [27], AHRQ 2009 [20]) gehen nicht differenziert auf das Ösophagus-Ca ein, sondern bewerten diesen im Rahmen anderer gastrointestinaler Karzinome. Differenzierte Aussagen sind daher nicht möglich.</p> <p>Zusammenfassung: Es liegen ausschließlich Fallserien vor. 3 der 4 HTAs, die die Studien zur Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom zusammenfassten, schließen, dass aufgrund fehlender Daten keine Aussagen zur Wertigkeit möglich sind. Das dritte Gutachten (G-BA) schlussfolgert, dass in Ermangelung von Alternativen, eine Behandlung möglich erscheint: Unter der Bedingung von Auflagen (Datendokumentation unter Qualitätssicherung) wird eine finale Entscheidung bis 2018 vertagt.</p>
---	--

Brustkrebs (Mammakarzinom)

<p>häufigste Tumorart bei Frauen</p> <p>61,6:100.000 EW</p>	<p>Das Mammakarzinom ist mit 61,6 in 100.000 EW (125:100.000 Frauen) die häufigste Tumorart in der weiblichen westeuropäischen Gesellschaft: jährlich erkranken 5.188 Frauen in Österreich an Brustkrebs (vgl. Tabelle 8-3 im Anhang). Als Ursache werden hormonelle, genetische sowie Lebensstilfaktoren diskutiert. Die Prognose ist stark von der Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Hormonrezeptorstatus, histologischem Grading und Menopausenstatus abhängig [78] [99].</p>
<p>Erstlinientherapie: Resektion Brusterhaltend oder Mastektomie</p>	<p>Die Therapie des Mammakarzinoms wird primär durch die Faktoren Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus und Alter der Patientin bestimmt. Goldstandard der Primärtherapie ist die Operation, Ziel ist hierbei die operative lokale Tumorkontrolle. Die Operation umfasst beim invasiven Karzinom den Eingriff an der Brust sowie obligatorisch die regionäre Lymphknotenentfernung. Bei den Frühstadien des Mammakarzinoms (Stadium I und II nach UICC) hat sich zunehmend anstelle der radikalen Mastektomie die brusterhaltende Therapie durchgesetzt (BET, d. h. Segmentresektion oder Lumpektomie oder Tumorentfernung mit Sicherheitssaum, in Kombination mit Strahlentherapie). Voraussetzung für die brusterhaltende Vorgehensweise ist, dass der Tumor entfernt wurde [78].</p>
<p>danach Strahlentherapie</p>	<p>Die brusterhaltende Therapie ist nach heutigem internationalem Standard immer eine kombinierte Therapie aus lokaler operativer Sanierung und Strahlentherapie ([99]), was nicht nur zu einer Senkung der Lokal-Rezidivrate, sondern auch zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt.</p>
<p>adjuvant, bei Rezidiven, palliativ</p>	<p>Die Strahlentherapie kommt im Rahmen der Behandlung des Mammakarzinoms bei folgenden Indikationen zur Anwendung [78]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Adjuvante Bestrahlung der Brust und ggf. der Lymphabflussgebiete im Rahmen der brusterhaltenden Therapie (BET) sowie nach radikaler Mastektomie. ✦ Rezidivbestrahlung von lokalen oder regionären Tumorrezidiven, je nach Primärtherapie im Einzelfall. ✦ Palliative Strahlentherapie im metastasierten Stadium zur Behandlung von Knochenmetastasen, Hirnmetastasen und anderen Fernmetastasen.

Jüngere radiotherapeutische Verfahren insb. bei kleinen Primärtumoren sind intraoperative Radiotherapien (IORT mit Photonen, interstitielle Bestrahlungsformen/Brachytherapie unter Einsatz von Multikatheter- oder Ballonkathedertechniken etc.) mit einzeitiger Boost-Bestrahlung nach Entfernung des Tumors zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung. Diese Techniken zeigen Gleichwertigkeit, bei kürzerer Behandlungsdauer [99].

**häufig einzeitige
Boost-Bestrahlung**

Tabelle 4.1-13: HTAs zur Protonentherapie bei Mammakarzinom

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2004)	3 <i>experimentelle Studien</i> (Modellanalysen) Fogliata 2002 Johansson 2002 Lomax 2003	Ob die in allen drei Modellanalysen dargelegte rechnerische Überlegenheit der Protonentherapie im Hinblick auf Homogenität der Dosisverteilung im Zielvolumen und Reduzierung der Strahlendosis in den Nachbarorganen mit klinischen Vorteilen (z. B. Senkung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenfibrose oder kardialer Spätkomplikationen) korreliert, kann anhand der jeweiligen Modellergebnisse jedoch nicht beurteilt werden die klinische Wertigkeit der konventionellen Strahlentherapie bei den meisten Teilindikationen auf hohem Evidenzniveau gesichert ... derzeit keine klinische Daten über die Wirksamkeit und Toxizität des Verfahrens (Protonentherapie)
GR/NL (2009)	<i>Simulationsstudien</i>	Patients with left-sided breast cancer have been shown to present a higher risk for late cardiac morbidity than patients with right-sided breast cancer. This risk is further increased with the use of systemic anticancer agents and also in younger patients ... In addition, patients with locally advanced breast cancer or those treated with loco-regional radiotherapy, have an increased risk of radiation-induced toxicity to the lungs .
CVZ/NL (2011)	6 <i>Fallserien</i> Weber 2005 Kozak 2006 Moon 2009 Ares 2010 Toscas 2010 Wang 2010	Proton therapy is regarded as an insured provision for ... breast cancer ... (the so called model-based indications). This does not mean that proton therapy is the most suitable form of radiation for every patient with such a tumour . A decision tree must be used, per indication, in order to determine whether proton therapy has any advantages over photon techniques for (a) specific (group of) patients. Planning studies are then carried out in order to determine, per patient, whether a clinically relevant advantage can actually be expected.
AHRQ: Trikalinos/USA (2009)	2 <i>Fallserien</i> Kozak 2006 Bush 2007	Comparative studies (preferably randomized) are likely necessary to provide meaningful answers on the relative safety and effectiveness of particle beam therapy vs. other treatment options in the context of current clinical practice . This is especially true for the treatment of common cancers. Especially for many common cancers, ..., it is essential that the theorized advantages of particle beam therapy vs. contemporary alternative interventions are proven in controlled clinical trials , along with concomitant economic evaluations.

Es konnten 3 Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die sich mit der Protonentherapie bei Mammakarzinom beschäftigen.

Das G-BA Gutachten (2004 [78]) basiert auf 3 nicht-klinischen Modellanalysen mit Daten von 5–11 Patientinnen. Die Studien befassen sich mit der (rechnerischen) Überlegenheit der Protonentherapie in den Endpunkten Senkung der Lungentoxizität, Rezidivrate und Sekundärtumore, kardiale Belastung, Verbesserung der Prognose. Zusammenfassend wird eine randomisierte klinische Studie gefordert, die herkömmliche strahlentherapeutische Techniken anhand der Reduzierung der Strahlendosis an den Nachbarorganen vergleichen.

Der GR Bericht (2009 [16]) betont die Risiken für kardiale Erkrankungen insb. von Patientinnen mit links-seitigem Brustkrebs, jenen, die systemische Krebsmedikamente erhalten und solchen die lokal fortgeschrittenen Brustkrebs haben: diese machen diese Patientinnengruppen zumöglichen Kandidatinnen für die Protonentherapie.

**3 Übersichtsarbeiten
Protonen**

**G-BA (2004)
keine Vergleichsdaten
zu wesentlichen
Endpunkten:
Lungentoxizität,
Rezidivrate und
Sekundärtumore,
kardiale Belastung**

**GR (2009)
potentielle Teilindikation:
Pts mit Risiko für
Herzkrankungen**

<p>CVZ (2011) Kardiotoxizität, sekundäre Tumore ev. linksseitiges MammaCA nur Modell-basierte Anwendung</p>	<p>Das Dokument der CVZ (2011 [62]) basiert auf der Studie des GR (2009) und inkludiert 6 klinische Planungsstudien mit 11-30 Patientinnen. Alle Studien sind Fall-Kontrollstudien, die Protonenbestrahlung mit 3D-CT oder IMRT vergleichen. Der Bericht schlussfolgert, dass die wesentlichen Endpunkte Kardiotoxizität und sekundäre Tumore (Langzeittoxizität) sind und dass, da keine abschließende Beurteilung insb. zu Teilindikationen (ev. linksseitiges Mammakarzinom wegen Langzeit-Kardiotoxizität) möglich ist, eine modellbasierte Anwendungen zur Dosis-Volumen Effektivität empfohlen werden.</p>
<p>AHRQ: insb. bei großen Indikationen sind RCTs unabdingbar</p>	<p>Der AHRQ Bericht (2009 [20]) basiert auf 2 unkontrollierten Fallserien mit jeweils 20 Patientinnen. Der Bericht schlussfolgert, dass besonders bei großen Indikationen die theoretischen Vorteile der Protonentherapie durch randomisierte Vergleichsstudien abgesichert sein müssen.</p>
<p>Zusammenfassung: 3 HTAs 2: keine Aussage möglich 1: bei Teilindikation mit Datendokumentation verbunden</p>	<p>Zusammenfassung: Es liegen ausschließlich kleine Fallserien vor. 2 der 3 HTAs, die die Studien zur Protonentherapie bei Mammakarzinom zusammenfassten, schließen, dass aufgrund fehlender Daten keine Aussagen zur Wertigkeit möglich sind, aber auch, dass die konventionelle Therapie mit Photonen bereits gute Ergebnisse bei geringer Toxizität zeigen. Unter der Bedingung von Auflagen wird eine modellbasierte Anwendung (CVZ 2011) ermöglicht.</p>

4.1.4 Kopf-Hals Tumore

<p>Überbegriff für Gruppe von Karzinomen:</p>	<p>Unter dem Überbegriff Kopf-Hals-Karzinome versteht man eine Gruppe bösartiger Tumore (zumeist Plattenepithelkarzinome), die zwar alle ihre Lokalisation im Kopf-Hals Bereich haben, aber in Abhängigkeit vom Ort ihrer Entstehung individuelle Besonderheiten aufweisen. Jährlich erkranken 1.190 Menschen in Österreich an Kopf-Hals-Tumoren (vgl. Tabelle 8-3 im Anhang); 15,5:100.000. Zu den Kopf-Hals-Karzinomen werden u. a. folgende Krebs-erkrankungen gerechnet.</p>
<p>Oropharynx Nasopharynx Hypopharynx Larynx etc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✧ Oropharynxkarzinom (Mundhöhlen-, Mundrachen-, Speicheldrüsenkrebs): 0,5–2:100.000 häufigster maligner Tumor im Kopf-Hals-Bereich und hier im oberen Aerodigestivtrakt und ist lokalisiert im Mundboden, am Zungenrand, Gaumen, Lippen, Tonsillen etc. Risikofaktoren sind Alkohol- und Nikotinkonsum ✧ Nasopharynxkarzinom (Nasenrachenkrebs): 0,5-1:100.000 ✧ Hypopharynxkarzinom (Schlundrachenkrebs) ✧ Larynxkarzinom (Kehlkopfkrebs): häufiger maligner Tumor im Hals-Bereich ✧ Tracheakarzinom (Luftröhrenkrebs): 0,1:100.000 ✧ Nasennebenhöhlenkarzinom: 0,1:100.000 ✧ Ohrenspeicheldrüsenkarzinom, u. v. mehr.
<p>15,5:100.000</p>	

**Resektion,
Strahlentherapie**

Die Behandlung stützt sich – wenn der Tumor zugänglich ist – auf die möglichst vollständige operative Entfernung (Resektion) des Primärtumors gemeinsam mit der Ausräumung aller Lymphknoten/Lymphabflusswege. Therapie der 2. Wahl sind allein oder in Kombination Bestrahlung und Chemotherapie [100]. In einigen Indikationen, etwa beim Nasopharynxkarzinom, ist der Nasenrachenraum chirurgisch ausgesprochen schlecht zugänglich: Strahlentherapie mit sehr hohen Dosierungen ist die Therapie der 1. Wahl. Bei Mundhöhlenkarzinomen kommen auch die IMRT/intensitätsmodulierte Strahlentherapie und die Brachytherapie zur Anwendung [100].

Tabelle 4.1-14: HTAs zu Protonentherapie und C-Ionen bei Kopf-Hals-Tumoren

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2003)	Indikation: Oropharynx 1 Planungsstudie Slater 1992	Basierend auf der Situation, dass nur eine Publikation zum Thema Protonentherapie bei Oropharynx Tumoren gefunden wurde und eine Standardtherapie etabliert ist, erfüllt die Protonentherapie derzeit weder allein noch in Kombination die Kriterien „ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich“ zu sein.
GR/NL (2009)	1 Übersichtsarbeit Lodge 2007 <i>Simulationsstudien</i>	Proton radiotherapy, because of its optimal dose distribution properties, can be used to reduce the dose to critical organs , which would benefit especially patients for whom side effects are clinically relevant (e.g. in head and neck cancer) .
CVZ/NL (2011)	9 <i>Fallserien/Planungsstudien</i> Cozzi 2001 Lomax 2003 Mock 2004 Johansson 2004 Steneker 2006 Muzik 2008 Thorwarth 2008 Widesott 2008 Taheri 2008	Proton therapy is regarded as an insured provision for ... head-neck-cancer ... (the so called model-based indications). This does not mean that proton therapy is the most suitable form of radiation for every patient with such a tumour . A decision tree must be used, per indication, in order to determine whether proton therapy has any advantages over photon techniques for (a) specific (group of) patients. Planning studies are then carried out in order to determine, per patient, whether a clinically relevant advantage can actually be expected.
KCE/BE (2007)	Indikation: SpeicheldrüsenCa 7 <i>Fallserien mit Neutronen</i> 1 <i>Fall-Kontrollstudie C-Ionen</i> Schulz-Ertner 2005 1 <i>Fallserie C-Ionen</i> Tsuji 2007 Indikation: andere KH-Tumore 2 <i>Fall-Kontrollstudie</i> Mizoe 2004 Schulz-Ertner 2005 3 <i>Fallserien</i> Tokuyue 2004 Slater 2005 Tsuji 2007	One randomized controlled trial showed a significantly better local control rate with neutrons (vs conventional photons therapy) in inoperable, unresectable or recurrent malignant salivary gland tumours but no difference in survival. Neutrons therapy has been discontinued and is no more available. A comparative case series found also a better local control with carbon ion and photons than with photons alone in patients with cystic adenoid carcinoma without any significant difference in survival so far. On other head/neck indications: the results are similar to those achieved with photons RT.
BHTC/BE (2013)	Für Standardindikationen keine Literatur angegeben für Modellbasierte Indikationen: nicht adenoid-zystische inoperable Speicheldrüsenkarzinome keine Evidenz zitiert Re-Irradiation: 2 <i>Fallserien</i> Ronson 2008 Jensen 2011	Locoregional control and survival after primary and adjuvant photon radiotherapy is average for unresectable salivary gland malignancies . Late toxicity can be severe. Based on the reports in literature, the occurrence is not very high. However, the retrospective nature of all studies might underestimate severe late toxicity. The physical characteristics of proton or carbon ion therapy bear the potential to lower doses to the surrounding organs-at-risk, thereby minimizing in each case the chance for severe late toxicity. The anatomical and biological rationale for the use of carbon ion therapy is strong. Chemotherapy remains the standard treatment for most patients with unresectable recurrent head-and-neck cancer ... Photon re-irradiation alone or in combination with chemotherapy improves disease control and survival ... at higher rates of severe, life-threatening toxicity occurring in between 2/3 and 3/4 of re-irradiated patients. Hadron therapy has the potential to substantially reduce severe and late toxicity. It may also open the window for dose escalation and safer combinations with chemo- and targeted therapies.
AGENAS/IT (2012)	6 <i>Übersichtsarbeiten</i> ANZHSN/Lee 2007 KCE/Huybrechts 2007 AHRQ/Trikalinos 2009 Lodge 2007 HAS/Blanchard 2010 VATAP/Flynn 2010	Available literature suggests a better efficacy of HT if compared to traditional radiotherapy in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck but all the retrieved documents (HTA or SRs) highlight the methodological flaws affecting the presently available literature, claim for well-designed randomised controlled trials and state that presently available literature is not sufficient to draw any conclusion.

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
ANZHSN/AU (2007)	Indikation Nasopharynx 2 Fallserien Lin 1999 Pommier 2006 1 Modell-Studie Mock 2004	The mean radiation dose to organs at risk revealed that 3D conformal photon and IMRT plans resulted in substantial dose reduction compared to conventional photon. However the use of protons further reduced the mean dose by up to 65 % and 62 % compared to 3D conformal photon and IMRT planning techniques, respectively (in modelling). However these results only confer a theoretical advantage to proton techniques and require confirmation in comparative clinical trials . The evidence remains inconclusive . Further studies are required to determine if proton-therapy is indeed substantially better in comparison ...
AHRQ: Trikalinos/USA (2009)	Alle Indikationen (Oropharynx etc.) 7 Fallserien Castro 1988 Schulz-Ertner 2003 Mizoe 2004 Kishimoto 2005 Slater 2005 Nishimura 2007 Weber 2006 1 Fall-Kontrollstudien Schulz-Ertner 2005	keine Einzelauswertung für Chordome/Chondrosarkome, Kopf-Hals-Tumore und Gliome/Glioblastome.
VATAP: Flynn/USA (2010)	Indikation Nasopharynx 1 Übersichtsarbeit ANZHSN/AU (2007)	The literature reflects the early clinical investigation status for effectiveness of proton therapy , where observational studies are framed in terms of potential benefits, reasoning from pathophysiology, dose-finding, refinement of treatment protocols, and baseline safety of the entire approach. There are no indications for which proton therapy has been shown unequivocally to be effective, or more effective than its alternatives.

9 Übersichtsarbeiten Protonen, C-Ionen

G-BA (2003)
Oropharyntumore
keine klinische Studien
keine Evidenz

KCE (2007)
Speicheldrüsenkrebs
bessere Tumorkontrolle,
aber gleichwertig beim
Überleben

BHTC (2013)
keine Evidenz zitiert
Standardindikation
basieren auf
Expertenkonsens

Auflistung von
Teilindikationen

Es konnten 9 Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die sich mit der Protonentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren beschäftigen.

Das G-BA Gutachten (2003 [74]) ist das älteste: Es befasst sich nur mit Oropharyntumoren. Es konnte nur 1 Publikation (keine klinische Studie) gefunden werden. Eine Einzelfall (Patienten)-Beurteilung aus dem Jahr 2009 (Zungengrundkarzinom) bestätigt allerdings das frühere Gutachten, dass Resektion und Strahlentherapie (IMRT) mit Photonen der Standard ist.

Der KCE Bericht (2007 [28]) stützte sich zu Speicheldrüsenkrebs auf 9 Studien, wobei 7 mit Neutronen durchgeführt wurden. Zu Kopf-Halstumoren wurden 2 Fall-Kontrollstudien (Photonen+ C-Ionen vs. Photonen) und 2 Fallserien (davon eine mit 2.867 PatientInnen) ausgewertet: Der Bericht schlussfolgert, dass bei Speicheldrüsenkrebs trotz besserer lokaler Tumorkontrolle durch eine Kombinationsstrahlentherapie aus Photonen und C-Ionen, im Gesamtüberleben kein Unterschied zu finden war. Auch bei anderen Kopf-Hals-Tumoren sind die Ergebnisse gleich wie bei PhotonenRT.

Der belgische BHTC (2013 [4]) befasst sich zwar mit Kopf-Hals-Tumoren, ohne aber klinische Studien zu zitieren. Folgende Kopf-Hals Indikationen werden als Standardindikationen – basierend auf ExpertInnenkonsens – für C-Ionen, resp. Protonentherapie genannt: primäre und rezidivierende Tumore im oberen Aerodigestivtrakt, adenoid-zystische Karzinome/Speicheldrüsenkrebs (inoperable primäre und rezidivierende) als Standardindikationen für C-Ionen, sowie nicht-squamöse/nicht-plattenepitheliale KH-Tumore inklusive Nebenhöhlen als Standardindikation für Protonentherapie. Weitere Indikationen werden als Modell-basierte Indikationen genannt: nicht adenoid-

zystische inoperable Speicheldrüsenkarzinome (C-Ionen), jegliche Kopf-Hals-Tumore zur erneuten Bestrahlung (Strahlenboost, Protonen und C-Ionen) von rezidivierenden und/oder Sekundär-Tumoren.

Der GR Bericht (2009 [16]) argumentiert, dass eine Reihe von Simulationsstudien und -modellen gezeigt hat, dass mit Protonentherapie ein beträchtliche Dosisreduktion im Vergleich zu PhotonenRT möglich ist und dadurch Nebenwirkungen reduziert, sowie kritische Nachbarorgane geschont werden können.

Das Dokument der CVZ (2011 [62]) basiert auf der Studie des GR und inkludiert 9 Fallstudien (Planungsstudien) mit 1–8 PatientInnen. Da – aufgrund der Studienlage – keine abschließende Beurteilung insb. zu Teilindikationen möglich ist, wird eine modellbasierte Anwendung zur Dosis-Volumen Effektivität empfohlen. Als modellbasierte Indikationen werden Nasennebenhöhlen-, Nasopharynx-, Oropharynx-, Rachen- und Kehlkopfkrebs, sowie erneuten Bestrahlung (Strahlenboost).

Der AHRQ Bericht (2009 [20]) macht keine Einzelauswertung für Chordome/Chondrosarkome, Kopf-Hals-Tumore und Gliome/Glioblastome.

AGENAS (2012 [27]) basiert seine Ergebnisse auf 6 Übersichtsarbeiten und schlussfolgert, dass PatientInnen mit adenoid-zystischen Karzinomen einen Vorteil durch eine Bestrahlung mit Hadronen haben, dass aber aufgrund der Qualität der Primärstudien keine abschließende Beurteilung möglich ist. VATAP (2010 [72]) kommt zu ebensolchem Ergebnis.

Zusammenfassung: Von den 9 Übersichtsarbeiten zu Kopf-Hals Tumoren basieren 2 auf Übersichten von Übersichtsarbeiten, 3 analysierten Primärstudien zu 3 Einzelindikationen (Oropharynx inkl. Speicheldrüsenkrebs, Nasopharynx) und kommen zum Ergebnis dass keine Evidenz für die Wirksamkeit der Protonentherapie bei Mundhöhlenkrebs vorliegt (G-BA), dass zwar eine bessere Tumorkontrolle für adenoid-zystische Karzinome (Speicheldrüsen-, Nasennebenhöhlen-, Kehlkopfkrebs etc.) mit C-Ionen, nicht aber ein Überlebensvorteil beobachtet wurde (KCE), dass nur „unschlüssige“ Ergebnisse vorliegen (ANZHSN). Werden nicht Einzelindikationen betrachtet, sondern alle Studien zu Kopf-Hals Tumoren gemeinsam, dann attestiert das KCE Gleichwertigkeit, vom GR/CVZ werden Kopf-Hals Tumore aufgrund des Potential geringerer Nebenwirkungen als Modell-Indikationen mit Planung und Datendokumentation vorgeschlagen. Der Bericht zum belgischen Krebsplan bezeichnet Kopf-Hals Tumore als Standardindikation (ohne Literaturangaben), mit den Ausnahmen *nicht* adenoid-zystische Karzinome und erneute Bestrahlung von rezidivierenden und/oder Sekundär-Tumoren als Modell-Indikationen aufzunehmen.

4.1.5 Augentumore

Das Uveamelanom ist ein meist langsam wachsendes Melanom der Uvea und ist der häufigste intraokulare Tumor beim Menschen. Das Uveamelanom ist ein maligner Tumor der Regenbogenhaut (Iris), des Ziliarkörpers (Corpus cilliare) oder der Aderhaut (Chorioidea) des Auges. Die Ausgangszelle ist eine pigmentierte Zelle [73]. Die Inzidenz liegt bei 2:100.000 Personen und ist damit eine sehr seltene Tumorerkrankung: jährlich erkranken 167 Personen in Österreich an intraokulären Tumoren (vgl. Tabelle 8-3 im Anhang).

Betroffen sind Männer wie Frauen gleichermaßen. Der Altersgipfel von Augentumoren liegt im 60. Lebensjahr.

GR (2009)
Simulationsmodelle
keine abschließende
Beurteilung möglich

CVZ (2011)
9 Fallserien

**modellbasierte
Indikation**

VATAP (2010)
AGENAS (2012)
keine abschließende
Beurteilung möglich

9 HTAs
3 zu Einzelindikationen
(Oropharynx inkl.
Speicheldrüsenkrebs,
Nasopharynx):
unschlüssige Evidenz

alle KH-Tumore
Gleichwertigkeit und
Modell-Indikationen

Uveamelanom umfasst
Iris-, Ziliarkörper und
Aderhaut-Tumore

sehr selten
2:100.000

Brachytherapie: Verschiedene Therapien kommen zur Anwendung: lokale Resektion, Enukleation (Ausschälung), transpupilläre Thermotherapie/TTT, photodynamische Therapie oder episklerale Brachytherapie [28]. Die Brachytherapie, bei der eine Strahlenquelle innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu bestrahlenden Tumors platziert wird, ist neben der Enukleation und Resektion die etablierte Therapieform für Uveamelanome. Die Lage und Größe des Tumors entscheiden über die Möglichkeit eines Funktionserhalts des Auges und über die Wahl des Therapieverfahrens. Die Prognose ist gut: die Krankheitsspezifische 5 – Jahresüberlebensrate liegt bei ca. 70 % [101].

1. Therapiewahl

gute Prognose

zu unterscheiden:
Irismelanome und Ziliarkörper/Chorioidea

Zwei klinisch verschieden zu beurteilende Regionen sind zu berücksichtigen:

- ✳ Irismelanome sind häufig symptomlos und nicht selten sehr klein und benign. Ein Therapieverzicht ist nur ausnahmsweise bei sehr kleinen gut einsehbaren Tumoren vorzugsweise der Iris unter engmaschigen Kontrollen erlaubt.
- ✳ Ziliarkörper/Chorioideatumore (Aderhaut).

Orbita-Augenhöhlen-Tumore Selten kommen auch Tumore in der Orbita (Augenhöhle) vor, die vom Orbita-Gewebe oder von Nachbarorganen ausgehen oder als Metastase eines Primärtumors auftreten.

Tabelle 4.1-15: HTAs zur Protonentherapie und C-Ionen bei Augentumoren (Uveamelanome)

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2003)	<p>2 Fallserien Egger 2003 Gragoudas 2002</p> <p>1 RCT (Dosisescalation) Gragoudas 2000</p> <p>2 Übersichtsarbeiten CEDIT 2002 NCI 2003</p>	<p>Es besteht heute Einhelligkeit dahingehend, dass die Ergebnisse der COMS-Studie (multizentrische prospektive randomisierte Studie des Evidenzlevel I) die Gleichwertigkeit von Enukleation und Brachytherapie belegt hat. In Form der Jod-125-Plaques und der technischen Weiterentwicklung der Ruthenium-106-Plaques stellt die Brachytherapie in geeigneten Fällen heute die Standardtherapie des Uveamelanoms dar ... alternative Behandlungsverfahren wie die Protonentherapie müssen ihren Stellenwert mit demselben Evidenzgrad belegen. Basierend auf dieser Datenlage ..., dass es sich bei der Methode der Protonentherapie mit Jod 125 oder Ruthenium 106 – Applikatoren nicht geeignet ist nicht in Betracht kommt/geeignet ist mit dem Ziel/Versuch des Augenerhaltes.</p>
GR/NL (2009)	<p>10 Fallserien Hamroumi 2005 Höcht 2005 Lumbroso 2006 Dendale 2006 Conway 2006 Rundle 2007 Zytkovicz 2007 Munier 2008 Radin 2008 Levy-Gabriel 2009</p> <p>1 RCT (proton vs. Proton+laser) Desjardins 2006</p> <p>3 Übersichtsarbeiten Lodge 2007 Bekkering 2009 Kacperek 2009</p>	<p>In certain cases ... there is good reason (e.g. because of a more favourable risk profile with equal effectiveness) to consider proton radiation as the optimal form of therapy, and therefore as the treatment of choice. Such cases may be defined as 'standard indications' for proton radiotherapy. ... These standard indications are: ... intra-ocular melanoma (plus certain other cancers of the eye),</p>
CVZ/NL (2010) (Beginn)	<p>5 Übersichtsarbeiten Pijls-Johannesma 2006 Lodge 2007 Brada 2007 Olsen 2007 GR 2009</p>	<p>proton therapy complies with established medical science and medical practice for selected intraocular tumours. This is based on the following arguments:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ there are signs that, for selected patients, proton therapy is at least equal – and possibly superior – to optimal conventional radiotherapy, whilst causing fewer adverse effects in the long term. The cohort studies (with evidence level C) on which this is based can be accepted as conclusive evidence, as the main aim of the therapy is to reduce/prevent late side effects;

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
CVZ/NL (2010) (Fortsetzung)		<ul style="list-style-type: none"> ❖ these are tumours that are rare (with a low prevalence), which explains the lack of studies that generate a higher level of evidence (e.g., RCTs); ❖ proton therapy has been used on such tumours for more than 20 years. International consensus exists that this can be the preferred treatment for selected tumours.
KCE/BE (2007)	<p>2 Fallserien Char 2002 Spatola 2003</p> <p>4 Übersichtsarbeiten Brada 2007 Lodge 2007 Olsen 2007 ANZHSN/AHTA 2006</p>	<p>Several treatments are possible for eye's melanomas. Proton therapy is a possible alternative to photon therapy when brachytherapy is inappropriate, to say when the posterior margin extends close to the optic disc or to the fovea, or when the thickness exceeds 5.5mm.</p> <p>Convincing arguments are currently lacking to allow a choice between proton and photon therapy since local control, eye retention after radiation and survival were equivalent in the non comparative cases series. There were no differences in visual acuity loss and visual field loss. Occurrence of neo vascular glaucoma was slightly less frequent with proton therapy. Carbon ion therapy seems less interesting than proton or photon therapy for ocular melanomas.</p>
AGENAS/IT (2012)	<p>7 Übersichtsarbeiten ANZHSN/Lee 2007 KCE/Huybrechts 2007 Lodge 2007 Bekkering 2009 AHRQ/Trikalinos 2009 HAS/Blanchard 2010 VATAP/Flynn 2010</p>	<p>The secondary publications retrieved do not provide an exhaustive evidence of effectiveness and safety for the treatment of ocular tumours with HT. The lack of comparative studies severely limits the conclusions that can be drawn from the available evidence; in general, the majority of studies included were of low quality.</p>
ANZHSN/AU (2007)	<p>16 Fallserien Brovkina 1986 Gragoudas 1987 Munzenrider 1989 Gragoudas 1992 Wilson 1999 Li 2000 Gragoudas 2002 Li 2003 Egger 2001 Mosci 2001 Höcht 2004 Kodjikian 2004 Damato 2005, 2005b Dendale 2006 Marucci 2006</p> <p>1 RCT (Dosisescalation) Gragoudas 2000</p>	<p>The evidence on the safety and effectiveness of proton beam therapy for the treatment of uveal melanomas is mixed. The local tumour control rates achieved are remarkably consistent across studies despite the heterogeneity across study cohorts and methodology, and at the very least appears to be comparable to brachytherapy. Meanwhile, the incidence of metastasis and overall patient survival is comparable to brachytherapy as well. However, it is unclear if proton beam therapy results in a substantial improvement of eye preservation rates and the ocular complications observed post-treatment are of concern.</p> <p>Further studies are required to address the limitations of previous studies and to compare proton beam therapy to existing techniques. ... insufficient comparative clinical evidence to contemplate its routine application at this time</p> <p>... treatment of intraocular melanoma could only be considered in the context of research ...</p>
AHRQ: Trikalinos/USA (2009)	<p>80 Fallserien 7 kontrollierte Studien 4 RCTs Vgl. [20]</p>	<p>Most research on proton therapy is on the indication of ocular tumours.</p> <p>For certain cancer (and specific outcomes) the choice between particle beam radiotherapy and other alternatives is easy to make. ..., in patients with uvea melanoma, particle beam radiotherapy will result in higher eye retention rates compared to surgery (enucleation). ... for the comparison between proton and conventional radiotherapy ... the theorized reductions in the rate and severity of harms ... have not been convincingly demonstrated in well-designed comparative studies.</p>
VATAP: Flynn/USA (2010)	<p>3 Übersichtsarbeiten Brada 2007 ANZHSN/Lee 2007 Bekkering 2008</p>	<p>The literature reflects the early clinical investigation status for effectiveness of proton therapy, where observational studies are framed in terms of potential benefits, reasoning from pathophysiology, dose-finding, refinement of treatment protocols, and baseline safety of the entire approach. Only and uveal melanoma are represented by CCTs: in both cases with other significant methods weaknesses.</p> <p>There are no indications for which proton therapy has been shown unequivocally to be effective, or more effective than its alternatives.</p>

7 Übersichtsarbeiten Protonen, C-Ionen	Es konnten 7 Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die sich mit der Protonentherapie bei Augenkarzinomen beschäftigen.
G-BA (2003) 2 große Fallserien, 1 Dosisescalations-RCT	Das G-BA Gutachten (2003 [73]) ist das älteste und basiert auf 1 RCT (mit 188 PatientInnen, Dosisescalationsvergleich zwischen 2 Protonen-Dosierungen) und 2 großen konsekutiven Fallserien mit 2.432, resp. 2.069 PatientInnen. Die Studien befassen sich mit dem Endpunkt lokale Tumorkontrolle und kommen zu gleichen Ergebnissen. Der G-BA schlussfolgert, dass die Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS, 2002; multizentrische prospektive randomisierte Studie des Evidenzlevel I) auf hohem methodischen Niveau den Nachweis der Wirksamkeit der Brachytherapie (Plaquetherapie) erbracht hat und daher alternative Behandlungsverfahren wie die Protonentherapie ihren Stellenwert mit demselben Evidenzgrad belegen müssen. Eine Ausnahme sieht der G-BA in Situationen, in denen die Standardtherapie (Brachytherapie) nicht anwendbar ist (z. B. zu große Tumordicke, Abstand des Tumors zur Sehnervpapille bzw. Makula kleiner als 2 Papillendurchmesser), dennoch mittels Protonenbestrahlung mit begründeter Aussicht auf Augen- und Visuserhalt besteht. Zusammenfassend wird – mit Ausnahme der genannten Indikationsstellung – eine randomisierte klinische Studie gefordert, die die Brachytherapie mit Protonentherapie vergleicht.
gute Evidenz für Brachy- therapie mit Jod 125 oder Ruthenium 106	
keine Vergleichsstudien zwischen Brachytherapie und Protonentherapie	
Protonen NUR wenn Brachytherapie nicht möglich/geeignet	
ANZHSN (2007) 16 Fallserien 1 RCT (Dosisescalation)	Das ANZHSN/AU (2007 [85]) Assessment ist das ausführlichste und detailreichste, da es die vorliegende Evidenz nach den Endpunkten Tumorkontrolle, Gesamtüberleben, Erhaltung der Augen sowie Sicherheit und Nebenwirkungen analysiert. Der HTA basiert auf 16 Fallserien mit 31 bis 2.432 PatientInnen, sowie einem Dosisescalations-RCT zum Endpunkt Tumorkontrolle. Der Bericht schlussfolgert, dass in Ermangelung an Vergleichsstudien zwischen Brachytherapie und Protonentherapie resp. hoch-wertiger Studien „nur“ davon ausgegangen werden kann, dass die zweite der Standardtherapie gleichwertig ist sowohl mit guten lokalen Tumorkontrollraten von 95 % als auch beim Gesamtüberleben. Darüberhinaus zeigten sich, ebenso wie unter Standardtherapie, auch unter Protonentherapie bedeutsame Nebenwirkungen wie Rubeosis, Glaukom, Katarakt, Sehgenauigkeit/Sehverlust. Protonentherapie wird nur unter Studienbedingungen empfohlen.
keine Vergleichsstudien zwischen Brachytherapie und Protonentherapie	
Gleichwertigkeit bei Tumorkontrolle und Überleben, aber auch Nebenwirkungen	
KCE (2007) 38 Studien	Der KCE Bericht (2007 [28]) stützt sich auf 4 Übersichtsarbeiten, analysiert alle 35 darin zitierten klinischen Studien (2 Kohortenstudien mit Kontrollgruppe: Enukleation und 1 retrospektive Fallserie mit Kontrollgruppe: Brachytherapie, 1 RCT mit Dosisescalationsvergleich, 32 Fallserien) und 3 weitere Primärstudien. Der Bericht schlussfolgert, dass die Protonentherapie in den Endpunkten lokale Tumorkontrolle, Gesamtüberleben, Erhaltung des behandelten Auges, Sehschärfe gleichwertig, bei den Nebenwirkungen des neovaskulärem Glaukom der Photonentherapie möglicherweise überlegen ist. Protonentherapie – so das Ergebnis – ist nur dann Therapie der 1. Wahl, wenn die Brachytherapie aufgrund der Nähe des Tumors zur Fovea oder zum Sehnerv oder aufgrund der Dicke des Tumor ($\geq 5,5$ mm) ungeeignet ist.
Gleichwertigkeit mit Brachytherapie	
mit Ausnahme: jene Tumore, die für Brachytherapie ungeeignet Protonen, C-Ionen	
GR (2009) 11 Studien bei Tumorkontrolle gleichwertig oder ev. besser, bei Nebenwirkungen überlegen Therapie 1. Wahl	Der GR-Bericht (2009 [16]) basiert auf 10 Fallserien mit 6 bis 1.406 PatientInnen, 1 RCT (Vergleich von Protonen vs. Kombinationstherapie Protonen + Laser) mit 151 PatientInnen und 3 Übersichtsarbeiten. Der GR schlussfolgert, dass die Protonentherapie in Bezug auf lokale Tumorkontrolle effektiv ist, in Bezug auf Erhaltung des Auges und Sehgenauigkeit bessere Langzeitergebnisse zeigt. Die Nebenwirkungen (Glaukom, Rubeosis etc.) sind zudem geringer sind wie unter Photonentherapie. Protonentherapie wird daher als Therapie der Wahl für intra-okuläre Melanome bezeichnet.

Der auf dem GR-Bericht aufbauende CVZ-Bericht (2010 [63]) bezieht 3 weitere Übersichtsarbeiten ein und schlussfolgert, dass Protonentherapie bei der Tumorkontrolle zumindest gleichwertig, ev. besser ist, bei Nebenwirkungen und Lanzzeitfolgen besser wirkt. Der Mangel an höherwertiger Evidenz wird mit der niedrigen Prävalenz gerechtfertigt: höherwertige Evidenz sei auch in naher Zukunft unwahrscheinlich. Die Protonentherapie bei intra-okulären Tumoren wird vom CVZ als Standardtherapie bezeichnet.

Der AHRQ (2009 [20]) Bericht umfasst viele Indikationen, u. a. auch zu intra-okulären Tumoren. Der Bericht zeigt, dass diese Indikation zu den best-erforschten zählt (insgesamt 91 Publikationen: 80 Fallserien, 4 RCTs, 7 nicht-randomisierte kontrollierte Studien auch mit große Fallzahlen). Der Bericht schlussfolgert, dass besonders bei häufigen Indikationen die theoretischen Vorteile der Protonentherapie durch randomisierte Vergleichsstudien abgesichert sein müssen.

VATAP (2010 [72]) ist eine nicht detaillierte Zusammenfassung aus 3 Übersichtsarbeiten, die schlussfolgert, dass die vorliegende Studien den Status früher klinischer Prüfungen haben und keine Aussagen zu einer Wirksamkeit oder gar Überlegenheit möglich sind. AGENAS (2012 [27]) basiert seine Ergebnisse auf 7 Übersichtsarbeiten (die zum Teil auch hier inkludiert sind) und schlussfolgert, dass die in den Sekundäranalysen eingeschlossenen Primärstudien sehr heterogen waren und daher keine abschließende Beurteilung möglich ist. Es wird aber darauf hingewiesen, dass einige Studien für das Uveamelanom bessere Tumorkontrolle aufweisen, insbesondere dann, wenn der Tumor nahe dem Sehgrund lokalisiert ist und die Tumorgöße über 5 mm ist.

Zusammenfassung: Die Indikation intra-okuläre Tumore ist die best erforschte im Rahmen aller diskutierten Indikationen mit Therapieoption Protonen oder C-Ionen. In den HTAs wurden bis zu 80 klinischen Studien, u. a. auch Kontrollstudien und RCTs analysiert. 2 Institutionen (GR, CVZ), die aufeinander aufbauen, kommen zu dem Schluss, dass die Hadronentherapie aufgrund gleicher Wirksamkeit, bei geringeren Nebenwirkungen als Standardtherapie gilt. 3 Institutionen (G-BA, KCE, ANZHSN) stellen Gleichwertigkeit fest, 2 davon kommen zu dem Schluss, dass nur bei jenen Tumoren, die nicht für die Brachytherapie indiziert sind, die Protonentherapie eine bessere Option darstellt. 3 Institutionen betonen, dass keine abschließende Beurteilung möglich ist.

Exkurs: Makuladegeneration

3 Institutionen befassen sich auch mit der altersbedingten Makuladegeneration als mögliche Indikation für Protonentherapie:

Das KCE (2007 [28]) analysierte 3 klinische Studien mit 37 bis 166 PatientInnen und schlussfolgert, dass gar keine Evidenz vorliegt. Der GR (2009 [16]) besagt: Protonentherapie wird bei anderen Augenindikationen (choroidale Hämangiome/CHH und choroidale neovaskuläre Membrane/CNVM) als gleichwertig wie Photonen-oder Brachytherapie bei Wirksamkeit wie bei Nebenwirkungen genannt. Der G-BA (2009 [86]) analysierte 10 Publikationen (3 RCTs, 1 HTA, 1 Cochrane Review, Fallserien) und kommt zu dem Schluss, dass aus den vorliegenden Daten keine belastbaren Hinweise oder Belege auf einen Nutzen der Protonentherapie bei der Makuladegeneration ableitbar ist.

CVZ (2010) intra-okuläre Tumore sind Standardindikationen für Protonentherapie

AHRQ (2009) Intra-okuläre Tumore sind best erforschte Indikation

VATAP (2010), AGENAS (2012): keine abschließende Beurteilung möglich

**Zusammenfassung:
7 Länder/8 HTAs
1: Standardindikation
3: Gleichwertigkeit, aber mit möglicher Teilindikation
3: keine abschließende Beurteilung möglich**

3 Übersichtsarbeiten

kein Hinweis auf einen Nutzen

4.1.6 Intrakranielle Tumore

Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis

seltene Knochentumore
7:100.000

Chordome und Chondrosarkome sind seltene Knochentumore (1–4 % aller Knochentumore): Wachstum dieser Tumore an der Schädelbasis, im kranio-zervikalen Übergang und entlang der Wirbelsäule (paraspinal). Die Tumore wachsen verdrängend und lokal destruierend und verursachen den PatientInnen Schmerzen und/oder neurologische Ausfälle ebenso wie funktionelle Störungen [75, 90, 102]. In Österreich erkranken jährlich etwa 589 Menschen an intrakraniellen Tumoren (vgl. Tabelle 8-3 im Anhang); 7:100.000.

Therapieverfahren
Resektion
Strahlentherapie

Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis stellen eine therapeutische Herausforderung dar:

- ✱ Therapie der Wahl ist die radikale operative Entfernung.
- ✱ Eine komplette Resektion ist aber bei schwer zugänglichen Bereichen der Schädelbasis und des kranio-zervikalen Übergangs oft nicht möglich.
- ✱ Bei geringer Fernmetastasierung und hoher Neigung zu lokalen Rezidiven ist die postoperative Strahlentherapie ein integraler Bestandteil zur lokalen Tumorkontrolle.

Da Chordome und Chondrosarkome strahlenresistent sind, erfordern sie hohe Strahlendosen, die aber aufgrund der umgebenden intrakraniellen Strukturen (Medulla oblongata, Stammhirn, Sehnerven, Hypophyse) limitiert einsetzbar sind. Fraktionierte, stereotaktische Bestrahlungstechniken, Gamma-Knife, Intensitätsmodulierte Radiotherapie/IMRT und Protonentherapie werden als alternative Verfahren genannt [75, 102].

Tabelle 4.1-16: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis und bei spinaler/paraspinaler Lokalisation

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung, Ergebnisse, Schlussfolgerung
G-BA/DE (2004)	1 Fall-Kontrollstudie Colli 2001 6 Fallserien Watkins 1993 Hug 1999 Munzenrider 1999 Zorlu 2000 Crockard 2001 Noel 2001	Die publizierten Ergebnisse blicken jedoch auf eine Follow-up-Zeit von etwa 20 Jahren zurück. ... Da es sich bei den o.g. Entitäten um Erkrankungen mit sehr geringer Inzidenz handelt, ist eine Forderung nach randomisierten langjährigen Studien nicht gerechtfertigt. ... diese Empfehlung nur solange Gültigkeit behält, bis vergleichbare Verfahren ihre Wirksamkeit nachgewiesen haben (z. B. IMRT).
ANZHSN/AU (2007)	5 Fallserien Hug 1999 Noel 2001, 2003 Igaki 2004 Weber 2005	To date, model studies/treatment-planning studies have unanimously concluded that proton beam therapy results in substantial dose-sparing to adjacent critical structures which should translates to lower toxicity and thus increased survival. Unfortunately, clinical studies have not consistently proven that proton beam therapy is significantly better compared to conventional photon therapy. The prevalence of proton radiation-induced side effect in the studies included in this assessment appears to be within the range expected for conventional photon therapy , with some studies inferring that proton therapy is substantially safer. However the lack of consistency across studies and the lack of direct comparative studies severely limit the conclusiveness of these results. Meanwhile, most included studies reported local tumour control rates which are similar to conventional photon radiotherapy as well. In conclusion, the evidence for proton beam therapy in neoplasms involving, or adjacent to, cranial structures remains inconclusive .

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung, Ergebnisse, Schlussfolgerung
KCE: Huybrechts/BE (2007)	<p><i>4 Übersichtsarbeiten</i></p> <p>Lodge 2007 Brada 2009 Olsen 2007 ANZHSN 2007</p> <p><i>12 Fallserien</i></p> <p>Austin-Seymour 1989, 1990 Debus 1997, 2000 Fagundes 1995 Hug 1999 Igaki 2004 Munzenrider 1999 Noel 2002, 2003, 2005 Santoni 1998</p>	<p>Chordoma of the skull base is a rare tumour with a poor prognosis. Surgery remains the best available option. Radiotherapy is used to improve the local control in case of residual tumour or in case of an inoperable tumour.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ Case series with proton beam therapy show high results of local progression free survival rate and overall survival rates. Modern surgical series and stereotactic photon irradiation also have good results. ✳ There is however currently no clear clinical evidence from comparative studies to assess the clinical superiority in efficacy between proton and classical photon therapies (or their combination, or high precision photons therapy) or between radiotherapy and the modern surgical series (with only 20 % of radiotherapy). Results are based on heterogeneous non-comparative case series. ✳ The safety seems acceptable (little grade 3 and 4 toxicity). Proton therapy may lead to brainstem damage. The risk is related to the volume of the brainstem irradiated with a dose higher than 60 GyE. There are insufficient data available to compare toxicity induced by photon or proton beam therapy. ✳ Case series with carbon ion irradiation also showed good results in chordomas of the skull base without serious toxic reactions. There are however no comparative studies between carbon ion therapy and current treatment. <p>Chondrosarcomas of the skull base are rare tumours with a good prognosis. Surgery remains the main treatment. Radiotherapy is used to improve the local control in case of a remaining tumour.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ In chondrosarcomas of the skull base, there are no differences between photon and proton irradiation in the results of case series for both local control rate and for overall survival. Carbon ion therapy seems currently less effective than existing treatment. The included studies are small heterogeneous non-comparative case series.
BHTC/BE (2013)	Keine Literatur zitiert	<p>chordoma and chondrosarcoma (skull base, sacral and coccygeal, paraspinal) are standard indications: Selection of standard indications ... was based on systematic literature search, data of full reimbursement of hadron therapy in Europe, international guidelines and endorsement by the panel of international experts.</p>
GR/NE (2009)	<p><i>3 Übersichtsarbeiten</i></p> <p>Lodge 2007 Brada 2009 Amicetti 2009</p> <p><i>8 Fallserien</i></p> <p>Igaki 2004 Noel 2005 Pommier 2006 Feuvret 2007 Rutz 2007 Yoneoka 2008 Nguyen 2008 Torres 2009 Delaney 2009</p>	<p>Due to the vicinity of the medulla oblongata, the brainstem, the spinal cord and other dose-limiting structures (e.g. optic nerve, optic chiasm, and pituitary gland), the possibilities for radiotherapy with photons are usually limited. The superior dose distribution of protons enables the application of higher doses of radiation, leading to good local control rates with low toxicity, as reported in several series. Postoperative radiation using protons after maximum surgical resection now seems to establish itself as the treatment of choice for chordomas and chondrosarcomas. Good local control is generally reported, whereas a combination of photon (IMRT) and proton treatment is also documented as giving superior results. These standard indications ... skull base tumours</p>
CVZ/NL (2010)	<p><i>4 Übersichtsarbeiten</i></p> <p>Pijls 2006 Lodge 2007 Olsen 2007 Brada 2009 + GR (2009)</p>	<p>Based on the available literature and the GR report, CVZ concludes that, for selected chordomas and chondrosarcomas, proton therapy complies with established medical science and medical practice. This is based on the following arguments:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ there are indications that, for selected patients, proton therapy is at least equal – and possibly superior – to optimal conventional radiotherapy, and that it has fewer adverse effects in the long term. The cohort studies (with evidence level C) on which this is based can be accepted as conclusive evidence, as the main aim of the therapy is to reduce/prevent late side effects; ✳ these are rare tumours (with a low prevalence), which explains the lack of studies with a higher level of evidence (such as RCTs); ✳ proton therapy has been used on such tumours for more than 20 years. International consensus exists that this can be the preferred treatment for selected tumours. The generation of scientific evidence of a higher level is therefore unlikely.

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung, Ergebnisse, Schlussfolgerung
AHRQ/USA (2010)	1 RCT (<i>Dosisescalation</i>) 33 Fallserien	Keine Einzelauswertung für Chordome/Chondrosarkome, Kopf-Hals-Tumore und Gliome/Glioblastome
VATAP/USA (2010)	3 Übersichtsarbeiten Amicetti 2009 Brada 2009 ANZHSN 2007	Available reviews for proton therapy generally concur on the state of the literature as consisting primarily of observational studies from which conclusions about the relative effectiveness of proton therapy versus alternatives cannot validly be made. In other words, the literature reflects the early clinical investigation status for effectiveness of proton therapy, where observational studies are framed in terms of potential benefits, reasoning from pathophysiology, dose-finding, refinement of treatment protocols, and baseline safety of the entire approach ... possible valuable modality for local control in the post-operative setting ... and for long-term (10 years) outcome.
AGENAS/IT (2012)	7 Übersichtsarbeiten Lodge 2007 KCE/Huybrecht 2007 ANZHSN 2007 AHRQ/Trikalinos 2009 Amicetti 2009 HAS/Blanchard 2010 VATAP/Flynn 2010	Available literature suggests a better efficacy of Hadrontherapy if compared to traditional radiotherapy in patients with skull base chordomas but all identified documents (HTA or SRs) highlight the methodological flaws affecting the presently available literature, claim for well-designed randomized controlled trials and state that presently available literature is not sufficient to draw any conclusion.

9 Übersichtsarbeiten Protonen, C-Ionen

Es wurden 9 Übersichtsarbeiten identifiziert, die sich mit Protonen- und C-Ionentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis sowie entlang der Wirbelsäule befassen. Zwei der Publikationen sind Übersichtsarbeiten von Übersichtsarbeiten (VATAP, AGENAS), die restlichen fassen Primärstudien – naturgemäß unter Einschluss der immer gleichen Studien – zusammen.

G-BA (2004) 1 Fall-Kontrollstudie 6 Fallserien

möglicher Vorteil

Der G-BA Bericht (2004 [75]) basiert auf 1 retrospektiven Fall-Kontrollstudie mit 63 PatientInnen und 6 Fallserien (mit 17 bis 290 PatientInnen). Die Studien verwendeten alle eine Kombinationstherapie mit Photonen/Protonen nach vorangegangenem chirurgischem Eingriff. Es wird ein möglicher Vorteil der Protonentherapie in der Nachbestrahlung attestiert. Es wird argumentiert, dass aufgrund der geringen Fallzahl randomisierte Studien nicht gerechtfertigt sind und daher die vorliegende Evidenz zugunsten der Protonentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis interpretiert wird.

ANZHSN (2007) keine abschließende Beurteilung möglich

Das ANZHSN-Assessment (2007 [84]) basiert auf 5 Fallserien (mit 13 bis 65 PatientInnen). Es wird von vergleichbaren Tumorkontrollraten berichtet. Aufgrund der Studiendesigns ohne Kontrollgruppe, aber auch der unzulänglichen Berichterstattung vor allem der Nebenwirkungsendpunkte, sei aber keine endgültige Beurteilung möglich.

KCE (2007) 4 Übersichten 12 Fallserien

Gleichwertigkeit keine Evidenz für Überlegenheit

Der KCE Bericht (2007 [28]) basiert auf 4 Übersichtsarbeiten und 12 Fallserien (mit 13 bis 367 PatientInnen). Im Gegensatz zu den anderen Übersichtsarbeiten werden die Fallserien im Detail getrennt nach Aussagen zu Chordomen und zu Chondrosarkomen an der Schädelbasis ausgewertet. Demnach zeigt die Protonentherapie bei Chordomen hohe (vergleichbare) Tumorkontrolle und vergleichbares progressionsfreies 5-Jahresüberleben. Auch Sicherheitsendpunkte erscheinen mit stereotaktischer Radiotherapie vergleichbar. Auch mit C-Ionen wurden in den Studien gute Ergebnisse erzielt. Bei Chondrosarkomen, die grundsätzlich eine gute Prognose haben, zeigte sich kein Unterschied zwischen einer Bestrahlung mit Photonen oder Protonen (indirekte Evidenz). C-Ionen dürften weniger effektiv sein. Der Bericht schliesst, dass weder bei gut- noch bei bösartigen intrakraniellen Tumoren eine ausreichende Evidenz vorliegt.

Der BHTC Bericht (2013 [4]) definiert Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis sowie (primäre und rezidivierende) spinale und paraspinale Lokalisationen als Standardindikationen für Protonentherapie, sakral- und coccygeal lokalisierte Chordome und Chondrosarkome auch für C-Ionen basierend auf einer systematischen Literatursuche (die nicht dargelegt wird), Daten zur Refundierung in Europe, internationalen Guidelines und dem Konsens von internationalen ExpertInnen.

Das GR (2009 [16]) ist basiert auf 3 Übersichtsarbeiten und 8 Fallserien (mit 5 bis 100 PatientInnen). Die Möglichkeit der Verabreichung höherer Strahlendosen bei geringeren Nebenwirkungen und damit einhergehend bessere (superiore) Tumorkontrolle wird berichtet. Der GR schlussfolgert, dass die Protonentherapie sich als Therapie 1. Wahl etabliert hat. Es wird aber auch von Spätfolgen (etwa Epilepsie) nach Protonentherapie berichtet.

Der CVZ Bericht (2010 [63]) basiert sowohl auf dem GR-Bericht als auch auf 2 weiteren Übersichtsarbeiten und schlussfolgert ebenfalls, dass die Protonentherapie zumindest gleichwertig, wenn nicht gar der herkömmlichen Strahlentherapie überlegen ist. Da es sich um eine sehr kleine Indikationsgruppe handelt, sei keine höherwertige Evidenz zu erwarten. Die Protonentherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen wird als Therapie 1. Wahl und Standardtherapie definiert.

Die beiden Übersichtsarbeiten von Übersichtsarbeiten VATAP (2010 [72]) und AGENAS (2012 [27]) schlussfolgern, dass keine abschließende Beurteilung ohne kontrollierten Studien möglich ist, wenngleich die vorliegend Evidenz vorschlägt, dass die Protonentherapie bei Chondromen und Chondrosarkomen der Schädelbasis der herkömmlichen Strahlentherapie in Bezug auf Tumorkontrolle möglicherweise überlegen ist.

Der AHRQ Bericht (2009 [20]) macht keine Einzelauswertung für Chordome/Chondrosarkome, Kopf-Hals-Tumore und Gliome/Glioblastome.

Zusammenfassung: Von den 9 HTAs sind 2 Übersichten von Übersichtsarbeiten und bewerten die Hadronentherapie mit möglichen Vorteilen bei Wirksamkeit. 3 Arbeiten, die Primärstudien auswerten, attestieren der Hadronentherapie einen möglichen Vorteil (G-BA, GR, CVZ) bei Tumorkontrolle und Nebenwirkungen. RCTs sind aber wegen der kleinen PatientInnengruppe nicht zu erwarten. Das BHTC nennt Chordome/Chondrosarkome an der Schädelbasis – ohne Nennung von klinischen Studien –, ebenso wie GR und CVZ eine Standardtherapie/Therapie 1. Wahl. Das KCE wertete die Studien zu Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis getrennt aus und findet nur für erstere Indikation einen Vorteil.

Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind Absiedelungen bösartiger Krebszellen im Gehirn, die ihren Ursprung außerhalb des Gehirns haben: Häufige Ausgangstumore sind Lungenkrebs (30–60 %), Brustkrebs (15–40 %), und bösartiges Melanom (10 %) etc. [76]. Therapieoptionen sind – in Abhängigkeit zur Anzahl der Läsionen und Dissemination:

- ✧ Operation/Resektion
- ✧ Radiochirurgie bei Läsionen bis 3 cm/Volumen bis 15 ml
- ✧ Fraktionierte Strahlentherapie
- ✧ Chemotherapie.

Die Sterblichkeit aufgrund des Primärtumors und/oder der Metastasierung ist hoch.

BHTC (2013)
Standardindikation
basierend auf
Expertenkonsens

GR (2009)
CVZ (2010)

gleichwertig,
ev überlegen bei
Tumorkontrolle
geringere
Nebenwirkungen

**Therapie 1. Wahl/
Standardtherapie**

9 HTAs
5: (mögliche) Vorteile
bei Wirksamkeit wie
bei Nebenwirkungen
3: Standardtherapie
1: unschlussige
Ergebnisse

Absiedelungen
bösartiger Krebszellen
anderer Tumore:
Brust-, Lunge etc.

Tabelle 4.1-17: HTAs zur Protonentherapie bei Hirnmetastasen

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
G-BA/DE (2003)	<i>Dosis-Verteilungsstudie</i> Verey 1998	... derzeit keine Erkenntnisse über die klinische Wertigkeit des Verfahrens

G-BA (2003)
keine Studien
vorliegend

Nur 1 Bericht (GBA 2003) befasste sich mit der Protonentherapie bei Hirnmetastasen und konnte keine relevanten klinischen Studien mit PatientInnen finden.

Andere Hirntumore

Einige Übersichtsarbeiten befassen sich explizit auch mit weiteren Hirntumoren: (gutartige) Meningiome, Gliome Glioblastome, Akustikneurinome.

Tabelle 4.1-18: HTAs zur Protonen- und C-Ionentherapie bei Gliomen, Meningiomen, Glioblastome

Autor/Institution/ Land (Jahr)	Inkludierte Studien (Jahr)	Zusammenfassung Ergebnisse
GR/NL (2009)	<i>Indikation Meningiome</i> <i>3 Fallserien</i> Cozzi 2006 Cochran 2008 Boskos 2009	This research shows that these tumours can be effectively treated with protons, giving results that are equal or even better than with conventional radiotherapy.
KCE: Huybrechts/BE (2007)	<i>2 Übersichtsarbeiten</i> Brada 2007 Lodge 2007 <i>4 Fallserien</i> Amin-Hanjani 1998 Wenkel 2000 Vernimmen 2001 Bush 2002	There is no evidence for the use of proton or carbon ion therapy in other malignant or not malignant intracranial tumours.
BHTC/BE (2013)	Keine Literatur zitiert	(benign and malignant) meningioma, low-grade glioma (1 & 2) are standard indications: Selection of standard indications ... was based on systematic literature search, data of full reimbursement of hadron therapy in Europe, international guidelines and endorsement by the panel of international experts.
ANZHSN/AU (2007)	<i>Indikation Meningiome</i> <i>6 Fallserien</i> Gudjonsson 1999 Hug 2000 Wenkel 2000 Vernimmen 2001 Noel 2002 Weber 2004	... for both atypical and malignant meningiomas resulted in statistically significant improvement in local control rates ... It appears therefore, that the rates of severe long-term toxicity were probably acceptable owing to the disadvantageous location of the tumours within this cohort.
AHRQ/USA (2009)	<i>1 RCT (Dosisescalation)</i> <i>7 Fallserien</i> Castro 1997 Fuss 1999 Hug 1999, 2002 Fitzek 2001, 2002 Mizoe 2007	Keine Einzelauswertung für Chordome/Chondrosarkome, Kopf-Hals-Tumore und Gliome/Glioblastome

5 Übersichtsarbeiten
GR (2009)

Es konnten 5 Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die sich mit Hirntumoren (Gliomen, Meningiomen, Glioblastome) befassten.

Der GR-Bericht (2009 [16]) zu „anderen“ intrakraniellen Indikationen befasst sich mit Meningiomen und basiert auf 3 Fallserien (24 bis 39 PatientInnen): Er schlussfolgert, dass die klinischen Ergebnisse bei Tumorkontrolle mit Protonentherapie gleichwertig oder besser sind. Als schwerwiegendste Nebenwirkung wird die Erblindung nach Verletzung des Sehnervs genannt.

**3 Fallserien
zu Meningiomen**

Der KCE Bericht (2007 [28]) stützt sich auf 4 Fallserien (31 bis 98 PatientInnen) und kommt zu dem Schluss, dass es auch bei Dosisekalation zu keinen Unterschieden im Überleben kommt.

**KCE (2007)
gleichwertig**

Der BHTC Bericht (2013) definiert (gut- sowie bösartige) Meningiome, sowie niedrig-gradige Gliome (Grad I+II) als Standardindikationen basierend auf einer systematischen Literatursuche (die nicht dargelegt wird), Daten zur Refundierung in Europe, internationalen Guidelines und dem Konsens von internationalen ExpertInnen.

**BHTC (2013)
Meningiome und
Gliome (I+II) sind
Standardindikationen**

Der ANZHSN Bericht (2007 [84]) basierte auf Fallserien mit 8–29 PatientInnen mit gut- sowie bösartigen Meningiomen. Der Bericht findet signifikante Verbesserungen bei Tumorkontrolle, bei gleichzeitig akzeptabler Toxizität.

**ANZHSN (2007)
Meningiome: Vorteile
bei Tumorkontrolle**

Der AHRQ Bericht (2009 [20]) macht keine Einzelauswertung für Chordome/Chondrosarkome, Kopf-Hals-Tumore und Gliome/Glioblastome.

Zusammenfassung: 5 HTAs befassen sich mit der Hadronentherapie bei Gliomen, Meningiomen, Glioblastomen und kommen mit einer Ausnahme zu dem Schluss, dass Vorteile bei Tumorkontrolle bestehen. Das BHTC liefert dazu allerdings keine entsprechenden Publikationen zu klinischen Studien. Das KCE attestiert Gleichwertigkeit beim Überleben.

**5 HTAs
3 Vorteile bei
Tumorkontrolle
2 Standardindikation
1 gleichwertig beim
Überleben**

Exkurs: Zerebrale arteriovenöse Malformationen (AVM)

Eine arterio-venöse Malformation (AVM oder Angiom) ist eine angeborene Gefäßmissbildung und funktioniert wie ein Kurzschluss zwischen einer Hirnarterie (Schlagader) und einer Hirnvene (Ader). Der Blutdurchfluss im AVM ist erhöht und die Gefäßwände des AVM sind dünner, womit die Gefahr einer Hirnblutung besteht. Die jährliche Inzidenz symptomatischer AVM beträgt nach amerikanischen Analysen 0,94 auf 100.000 EinwohnerInnen. Auch ohne Blutungen können Symptome auftreten, wie z. B. Epilepsie. Therapieoptionen zu Verhinderung von (weiteren) Blutungen sind [87, 90]:

**Gefäßmissbildung
mit Gefahr einer
Hirnblutung**

**sehr selten
1:100.000**

- ✦ Resektion: chirurgische Entfernung von AVM
- ✦ therapeutische Embolisation
- ✦ wenn dies nicht komplett gelingt oder wenn das Behandlungsrisiko für solch einen Eingriff zu hoch ist, besteht die Möglichkeit der stereotaktischen RT.
- ✦ Auch Kombinationen der drei Verfahren sind möglich.

Ein G-BA Bericht (2005 [87]) befasste sich mit der Protonentherapie bei arterio-venöser Malformation (AVM). Das Assessment basiert zwar auf insgesamt 13 Publikationen, wovon nur 3 Fallserien mit 68–74 PatientInnen (aus 1 Institution) sind, der Rest Übersichtsarbeiten über diese klinischen Studien. Der G-BA kommt zum dem Schluss, dass in Bezug auf die Wirksamkeit zur Obliteration zerebraler AVM die Protonentherapie der Photonentherapie nicht unterlegen, bei großen AVM sogar die einzige effektive Therapieoption ist. Die Protonentherapie ist daher eine mögliche therapeutische Option für PatientInnen mit therapiebedürftigem AVM, die für ein operatives Vorgehen nicht geeignet sind.

**G-BA (2005)
3 Fallserien**

**geringe
PatientInnenzahl**

**effektive
Therapieoption bei
Inoperablen Pts**

4.1.7 Tumore der Extremitäten

Dazu liegen keine Berichte vor.

4.2 Forschungsaktivität: Laufende Studien

<p>nur laufende, kontrollierte</p> <p>34 Studien 9 Phase III 22 RCTs</p> <p>26 Studien zur Protonentherapie 2 C-Ionen 6 beide</p>	<p>Behandlungsansätze mit Hadronentherapie sind ein dynamisches Forschungsfeld: Bei der Suche wurde auf Interventionsstudien der Phase II, III und IV eingeschränkt. Auffällig bei der Suche nach laufenden Studien, wie in Kapitel 3.2 beschrieben, ist, dass ein großer Teil der derzeit laufenden Studien unkontrolliert sind.</p> <p>Insgesamt resultierten die Suchen in 704 Treffern (552 (clinicaltrials.gov), 48 (clinicaltrialsregister.eu), 1 (controlled-trials.com) und 73 (WHO)), nach der Entfernung der Duplikate verblieben 291 unterschiedliche Studien. Von diesen 291 Studien waren 34 derzeit laufende, kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Protonentherapie in unterschiedlichen Indikationen und im Vergleich zu unterschiedlichen Interventionen verglichen.</p> <p>In Tabelle 4.2-2 sind die Charakteristika der laufenden Studien nach Indikationsgruppe aufgelistet.</p>
<p>Charakteristika der Studien</p>	<p>9 der 34 dargestellten Studien befinden sich in Phase III der klinischen Prüfung, 3 in Phase II/III, 19 in Phase II und 3 in Phase I/II. Der Großteil der Studien fokussiert auf Erkrankungen Erwachsener (30), 1 Studie schließt sowohl Erwachsene als auch Kinder ein, 1 nur Kinder und bei 2 Studien wurde keine Altersangabe gemacht. Die Zuteilung der Studienteilnehmer zu den Studienarmen erfolgt in 22 Studien randomisiert und in den verbleibenden nach unterschiedlichen Kriterien wie z. B. Risikoscore oder Schweregrad der Erkrankung. Der überwiegende Teil der Studien untersucht die Wirksamkeit und oder Sicherheit der Protonentherapie (n=26), 2 Studien untersuchen die Schwerionen/Kohlenstoffionen Therapie und 6 sowohl Protonen als auch Schwerionen/Kohlenstoffionen Therapie.</p>
<p>14 unterschiedliche Indikationen 12 Studien: Prostata je 5 Studien: Lunge und Chordoma</p>	<p>Diese 34 Studien untersuchen Protonen bzw. Schwerionen/Kohlenstoffionentherapie bei 14 unterschiedlichen Indikationen und haben insgesamt 5.964 PatientInnen eingeschlossen. Die am häufigsten untersuchten Indikationen sind Prostatakarzinom mit 12 laufenden Studien, Lungenkrebs und Chordoma mit jeweils 5 laufenden Studien und Gliom und Hepatozelluläres Karzinom jeweils mit 2 Studien. Zu den Indikationen Sinonasal Tumor, Brustkrebs, Ösophaguskarzinom, Kopf-Hals-Karzinom, Lymphom, Rhabdomyosarcom, Skull Base Meningiom und Lebermetastasen wurde jeweils eine Studie eingeschlossen.</p>
<p>häufigste Kontrollintervention: IMRT</p>	<p>Die häufigste Kontrollintervention ist <i>intensity modulated radiation therapy</i> (IMRT), gefolgt von Protonentherapie, wenn Kohlenstoffionentherapie die zu untersuchende Intervention ist, oder medikamentöse Therapie. Details im Überblick zu den Vergleichsinterventionen je Indikation sind in Tabelle 4.2-1 dargestellt.</p>
<p>Heidelberger Ionenstrahl Therapiezentrum (HIT): 4 laufende Studien</p>	<p>Vom Heidelberger Ionenstrahl Therapiezentrum (HIT) wurden auf Anfrage 14 publizierte Studienprotokolle zugesandt. 4 davon sind Studienprotokolle zu laufenden Studien [103-106]. Die verbleibenden 10 Studien waren nicht-kontrollierte Phase I und Phase II Studien.</p>

In keinem der Studienprotokolle wird das geographische Einzugsgebiet der StudienteilnehmerInnen erwähnt.

Tabelle 4.2-1: Indikationen, Anzahl Studien, Anzahl Probanden und Vergleichsintervention der laufenden Studien

Indikation	Studien, n	Probanden, n	Vergleichsintervention
Sinonasal Tumor	1	90	IMRT
Hirntumor	1	60	IMRT
Brustkarzinom	1	60	IMRT
Chordom	4	588	3x carbon ion therapy vs. proton therapy//1x proton therapy vs. photon therapy
Ösophaguskarzinom	1	180	IMRT
Glioma	3	764	1x bevacizumab alleine oder in Kombination mit einer Strahlentherapie (IMRT, 4C-CRT, proton beam)//1x carbon ion therapy compared to FSRT (fractionated stereotactic radiotherapy//1x carbon ion boost therapy vs. proton boost therapy
Kopf-Hals-Karzinom	1	360	IMRT
Hepatozelluläres Karzinom	2	440	1x transarterial chemoembolization (TACE)//1x sorafenib vs. proton beam + sorafenib
Lymphom	1	20	2 arms – photon therapie/IMRT
Lungenkarzinom	4	503	3x photon therapy/1x standard chemotherapy
Prostatakarzinom	12	2.661	4x risk dependet therapy regimens/3x proton+ androgen suppression/1x proton vs. IMRT/1x proton vs. carbon ion/2x high dose vs. conventional dose proton
Rhabdomyo-sarcom	1	48	risk dependent therapy regimen
Skull Base Meningiom	1	80	4 arms – carbon ion compared to protons and photons --> study will serve as a basis for further larger randomised studies
Lebermetastasen	1	110	proton vs. photon therapy

Anzumerken ist jedenfalls, dass eine Reihe von Studien offenkundig gegenwärtig durchgeführt werden (insbesondere am Heidelberger Therapiezentrum) die die Anwendung von C-Ionen-Bestrahlung mit der Anwendung von Protonenstrahlung, randomisiert, vergleichen. Augenscheinlich wird hier die Sinnhaftigkeit randomisierter Studien in Bezug auf ein Überlegenheitspostulat der C-Ionen-Therapie gegenüber der Protonen-Therapie durchaus in einschlägigen Fachkreisen gesehen. Allerdings sind nur 18 der 34 laufenden Studien Vergleiche zu herkömmlichen oder alternativen Therapieoptionen: Viele versorgungsrelevante Fragen werden daher nicht beantwortet.

Bedeutung von Randomisierung erkannt

nur die Hälfte der Vergleichsstudien haben Photonentherapie als Komparator

Tabelle 4.2-2: Laufende Studien – Protonen und Kohlenstoffionen Therapie

Studien ID	Phase	Zielgruppe	Studientitel	Studienabsicht	Intervention	Kontrollgruppe	Studien-TN	Studienbeginn	Studienende	Design	Primärer Endpunkt
Adenoid Cystic Carcinoma											
NCT01586767	Ph II	Erw.	A Phase II Study of Intensity-Modulated or Proton Radiation Therapy for Locally Advanced Sinonasal Malignancy	The purpose of this study is to test the hypothesis that 1) intensity-modulated radiotherapy (IMRT) or proton radiation therapy would result in improved local control rate and lowered toxicity compared to conventional radiotherapy, and 2) proton radiation therapy would result in equivalent or improved local control rate with similar or lower toxicity compared to IMRT, in the treatment of locally advanced sinonasal malignancy.	proton beam therapy	intensity modulated radiation therapy (IMRT)	90	2011	2016	CCT	local control rates at 2 years
Brain Cancer											
NCT01854554	Ph II	Erw.	A Prospective Phase II Randomized Trial to Compare Intensity Modulated Proton Radiotherapy (IMPT) vs. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) for Newly Diagnosed Glioblastoma (WHO Grade IV)	The goal of this clinical research study is to compare IMRT with IMPT in patients with glioblastoma. Researchers want to learn about cognitive side effects (mental status changes) that may occur, such as memory loss and impaired thinking.	intensity modulated proton radiotherapy (IMPT)	intensity modulated radiotherapy (IMRT)	60	2013	2017	RCT	time to cognitive failure at 4 months
Breast Cancer											
NCT01365845	Ph II	Erw.	Proton Therapy for Peripheral Lymph Nodes in Breast Cancer	The purpose of this study is to determine if proton radiation therapy will reduce the amount of heart that is exposed to radiation, thereby decreasing the frequency and/or severity of any cardiac side effects.	photon therapy	proton/ conventional plan or 3D-proton only	24	2012	2014/19	CCT	dosimetric information
Chordoma											
NCT01182753 [104.]	Ph III	Erw.	Randomised Trial of Proton vs. Carbon Ion Radiation Therapy in Patients With Low and Inter-mediate Grade Chondrosarcoma of the Skull Base, Clinical Phase III Study	The study is a prospective randomised clinical phase III trial. Proton therapy is the gold standard in the treatment of low and intermediate grade chondrosarcomas of the skull base. However, high-LET beams such as carbon ions theoretically offer biologic advantages by enhanced biologic effectiveness in slow-growing tumors. The aim of this study is to find out, whether the biological advantages of carbon ion therapy mentioned above can also be clinically confirmed.	carbon ion therapy	proton therapy	154	2010	2022	RCT	Survival – OS, PFS and metastasis free survival at 12 years

Studien ID	Phase	Zielgruppe	Studientitel	Studienabsicht	Intervention	Kontrollgruppe	Studien-TN	Studienbeginn	Studienende	Design	Primärer Endpunkt
NCT01182779 [103]	Ph III	Erw.	Randomised Trial of Proton vs. Carbon Ion Radiation Therapy in Patients With Chordoma of the Skull Base -Clinical Phase III Study	This study is a prospective randomised clinical phase III trial. The primary objective of this study is to evaluate, if the innovative therapy (carbon ion irradiation) in chordomas is superior to the standard proton treatment with respect to the local-progression free survival (LPFS).	carbon ion therapy	proton therapy	319	2010	2015/33	RCT	local-progression free survival (LPFS) at 8 years
NCT00496119	Ph II	Keine Spezifikation	Phase II Evaluation of Proton Beam Therapy for Skull Base Chordoma	The goal of this clinical research study is to learn if proton beam therapy, with or without photon beam radiation therapy, is effective in the treatment of skull base chordoma. The safety of this treatment will also be studied.	proton therapy	photon therapy	15	2006	2014	RCT	Time to local recurrence, yearly
NCT01811394	Ph II	Erw.	Hypofractionated Ion Irradiation (Protons or Carbon Ions) of Sacrococcygeal Chordoma	The purpose of this study is to evaluate the safety and feasibility of primary hypofractionated irradiation of sacrococcygeal chordoma with carbon ions or protons using the raster scan technique.	carbon ion therapy	proton therapy	100	2013	1015/16	RCT	safety and feasibility up to 12 months
Esophageal Cancer											
NCT01512589	Ph III	Erw.	Phase III Randomized Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for the Treatment of Esophageal Cancer	The goal of this clinical research study is to learn how safe and effective proton-beam therapy (PBT) may be in comparison to intensity modulated radiation therapy (IMRT) in combination with chemotherapy in patients with esophageal cancer.	proton beam therapy	intensity modulated radiation therapy (IMRT)	180	2012	2018	RCT	PFS at 6 weeks after radiation
Glioma											
NCT01730950	Ph II	Erw.	Randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and re-irradiation versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma	This randomized phase II trial studies how well bevacizumab with or without radiation therapy works in treating patients with recurrent glioblastoma. Monoclonal antibodies, such as bevacizumab, can block tumor growth in different ways. Some block the ability of tumor cells to grow and spread. Others find tumor cells and help kill them or carry cancer-killing substances to them. Specialized radiation therapy that delivers a high dose of radiation directly to the tumor may kill more tumor cells and cause less damage to normal tissue. It is not yet know whether bevacizumab is more effective with or without radiation therapy in treating patients with recurrent glioblastoma	bevacizumab	Patients receive bevacizumab as patients in arm 1 and undergo radiation therapy using IMRT, 3D-CRT, or proton beam RT 5 days a week for 2 weeks.	178	2012	2016	RCT	overall survival

Studien ID	Phase	Zielgruppe	Studientitel	Studienabsicht	Intervention	Kontrollgruppe	Studien-TN	Studienbeginn	Studienende	Design	Primärer Endpunkt
NCT01166308 [106]	Ph I/II	Erw.	Randomised Phase I/II Study to Evaluate Carbon Ion Radiotherapy Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy in Patients With Recurrent or Progressive Gliomas: The CINDERELLA Trial	In the current Phase I/II-CINDERELLA-trial re-irradiation using carbon ions will be compared to FSRT applied to the area of contrast enhancement representing high-grade tumor areas in patients with recurrent gliomas. Within the Phase I Part of the trial, the Recommended Dose (RD) of carbon ion radiotherapy will be determined in a dose escalation scheme. In the subsequent randomized Phase II part, the RD will be evaluated in the experimental arm, compared to the standard arm, FSRT with a total dose of 36 Gy in single doses of 2 Gy.	Carbon Ion Radiotherapy	Fractionated Stereotactic Radiotherapy (FSRT)	436	2010	2015	RCT	overall survival at 12 months
NCT01165671[105]	Ph II	Erw.	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 CLEOPETRA trial	In the current Phase II-CLEOPATRA-Study a carbon ion boost will be compared to a proton boost applied to the macroscopic tumor after surgery at primary diagnosis in patients with GBM applied after standard radiochemotherapy with TMZ up to 50 Gy. In the experimental arm, a carbon ion boost will be applied to the macroscopic tumor up to a total dose of 18 Gy E in 6 fractions at a single dose of 3 Gy E. In the standard arm, a proton boost will be applied up to a total dose 10 Gy E in 5 single fractions of 2 Gy E.	Carbon ion radiotherapy	Proton therapy	150	2010	2014	RCT	Overall survival
Head and Neck Cancer											
NCT01893307	Ph II/III	Erw.	Phase II/III Randomized Trial of Intensity-Modulated Proton Beam Therapy (IMPT) Versus Intensity-Modulated Photon Therapy (IMRT) for the Treatment of Oropharyngeal Cancer of the Head and Neck Cancer	The goal of this clinical research study is to compare the side effects of 2 radiation treatments for head and neck cancer. The 2 treatments are intensity modulated photon therapy (IMRT) and intensity modulated proton therapy (IMPT). Participants may also receive chemotherapy along with radiation therapy.	intensity modulated X-ray therapy (IMRT)	intensity modulated proton beam therapy (IMPT)	360	2013	2023	RCT	toxicity

Studien ID	Phase	Zielgruppe	Studientitel	Studienabsicht	Intervention	Kontrollgruppe	Studien-TN	Studienbeginn	Studienende	Design	Primärer Endpunkt
Hepatocellular Carcinoma											
NCT00857805	Ph III	Erw.	Randomized Controlled Trial of Transarterial Chemoembolization Versus Proton Beam Radiotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma	Patients with tumor burden that exceeds Milan criteria are considered to receive one of the following locoregional treatments: transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection and proton beam radiation. The goals of these treatments are to control tumor growth, to downstage tumor size to meet Milan criteria, and to improve survival. Patients who exceed the Milan criteria benefit from downstaging, so they can be qualified for liver transplant. Patients who meet Milan criteria benefit from tumor control to bridge them to liver transplantation. TACE is considered the most common locoregional treatment that is used to treat HCC. Proton beam radiotherapy has been used in treating HCC in a few centers across the globe. This is the first randomized trial in the medical field that will compare head-to-head the efficacy of TACE versus proton beam in treating HCC patients.	Transarterial Chemoembolization (TACE)	Proton beam radiotherapy	220	2009	2012/13	RCT	OS lifetime
NCT01141478	Ph III	Erw.	Randomized Controlled Trial of Proton Beam Radiotherapy Plus Sorafenib vs. Sorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Exceeding San Francisco Criteria	This study is designed to determine whether proton beam radiotherapy plus Sorafenib compared to Sorafenib alone will produce the best results for treating patients with HCC.	proton beam therapy	Sorafenib	220	2010	2014/16	RCT	OS at 5 years
Lymphoma											
NCT00850200	Ph II	Kinder und Erw.	Improving the Therapeutic Ratio by Using Proton Beam Radiation Therapy for Patients With Stage IA-IIIBX (Bulky/Non-bulky) Hodgkin Lymphoma Involving the Mediastinum Following Standard Chemotherapy	The purpose of this study is to reduce the risk of radiation related side effects and complications by treating with radiation (protons or photons) that exposes less of normal organs to low dose radiation.	proton therapy	2 arms - conventional photon therapy/IMRT	20	2009	2013/20	CCT	reduction of normal tissue exposed

Studien ID	Phase	Zielgruppe	Studientitel	Studienabsicht	Intervention	Kontrollgruppe	Studien-TN	Studienbeginn	Studienende	Design	Primärer Endpunkt
Lung Cancer											
NCT01629498	Ph I/II	Erw.	Phase I/II Trial of Image-Guided, Intensity-Modulated Photon (IMRT) or Scanning Beam Proton Therapy (IMPT) Both With Simultaneous Integrated Boost (SIB) Dose Escalation to the Gross Tumor Volume (GTV) With Concurrent Chemotherapy for Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	The goal of this clinical research study is to learn if the dose of radiation to the tumor but not the surrounding healthy tissue could be increased by using intensity-modulated photon therapy (IMRT) or intensity-modulated proton beam therapy (IMPT). In Phase I of the study, researchers want to find the highest tolerable dose of IMPT or IMRT that can be given to the tumor. In Phase II, researchers want to learn if IMPT can help to control the disease compared with standard proton therapy when both are combined with standard chemotherapy. Participants will also receive standard chemotherapy.	IMPT + SIB + Chemotherapy	IMRT + SIB + Chemotherapy	55	2012	2016	CCT	maximum tolerated dose
NCT01511081	Ph II	Erw.	Randomized Phase II Study Comparing Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With Stereotactic Body Proton Therapy (SBPT) for Centrally Located Stage I, Selected Stage II and Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer	The goal of this clinical research study is to compare 2 types of radiotherapy, stereotactic body photon radiotherapy (SBRT) and stereotactic body proton radiotherapy (SBPT). Researchers would like to compare the side effects, quality of life, and cancer control.	SBPT (stereotactic body proton therapy)	SBRT (stereotactic body radiotherapy)	120	2012	2016	RCT	toxicity
NCT00915005	Ph II	Erw.	A Bayesian Randomized Trial of Image-Guided Adaptive Conformal Photon vs Proton Therapy, With Concurrent Chemotherapy, for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: Treatment Related Pneumonitis and Locoregional Recurrence	The goal of this clinical research study is to learn if, compared with regular x-ray radiation, proton radiation reduces the risk of developing, treatment-related pneumonitis (TRP) or tumor recurrence (the tumor coming back in the irradiated area after treatment) in patients with lung cancer.	proton therapy	photon therapy	250	2009	2015	RCT	tumor recurrence
NCT00881712	Ph II	Erw.	A Phase II Trial of 3 Dimensional Proton Radiotherapy With Concomitant Chemotherapy for Patients With Initially Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer	The purpose of this study is to find out what effects, good and/or bad, proton radiation at a higher tumor dose (and lower normal surrounding lung dose) combined with standard chemotherapy has on lung cancer.	proton beam therapy with either concomitant chemotherapy, surgery or alone	3 arms – disease specific	78	2009	2028/35	CCT	toxicity

Studien ID	Phase	Zielgruppe	Studientitel	Studienabsicht	Intervention	Kontrollgruppe	Studien-TN	Studienbeginn	Studienende	Design	Primärer Endpunkt
Prostate Cancer											
NCT00002703	Ph III	Keine Spezifikation	A phase III trial employing conformal photons with proton boost in early stage prostate cancer. Conventional dose compared to high dose irradiation	Randomized phase III trial to compare the effectiveness of conventional radiation therapy with high-dose radiation therapy in treating men with stage I or stage II prostate cancer.	Radiotherapy. Boost to the prostate using high-LET protons followed by irradiation using conformal photons. High dose	Radiotherapy. As in Arm I. Conventional dose.	390	1996	not mentioned	RCT	produce a 20 % increase in the proportion of Stage I/II prostate cancer free from local failure and biochemical relapse at 5 years
NCT01641185	Ph II	Erw.	Hypofractionated Ion Irradiation (Carbon Ions Versus Protons) of the Prostate	The purpose of this study is to evaluate the safety and feasibility of primary hypofractionated irradiation of the prostate with carbon ions or protons using the raster scan technique.	proton therapy	carbon ion therapy	92	2012	2015	RCT	proctitis and cystitis at 3 years
NCT01617161	Ph III	Erw.	Phase III Randomized Clinical Trial of Proton Therapy vs. IMRT for Low or Low-Intermediate Risk Prostate Cancer	In this research study, we are comparing IMRT to PBT to determine which therapy best minimizes the side effects of treatment.	proton beam therapy	intensity modulated radiation therapy (IMRT)	461	2012	2016	RCT	efficacy of PBT vs. IMRT
NCT01492972	Ph III	Erw.	Phase III Study of Mildly Hypo-fractionated Image Guided Proton Beam Radiation Therapy With or Without Androgen Suppression for Intermediate Risk Adenocarcinoma of the Prostate	The purpose of this study is to compare the effects, good and/or bad of two treatment methods on subjects and their cancer. Proton beam radiation therapy is one of the treatments for men with prostate cancer who have localized disease. The benefit of the combination with androgen suppression is not completely understood. This study will compare the use of hypofraction proton therapy (28 treatments) alone to proton therapy with androgen suppression therapy.	proton therapy	proton therapy + androgen suppression	192	2012	2021	RCT	morbidity outcomes
NCT01603420	Ph II/III	Erw.	Phase 2/3 Study of Dose-escalated External Beam Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for High Risk Adenocarcinoma of the Prostate	The purpose of this study is to compare the effects on prostate cancer using radiation therapy with or without chemotherapy.	Radiation + 24mo LHRH	Radiation + Chemo + 6mo LHRH	240	2012	2017	RCT	freedom of failure at 5 years

Studien ID	Phase	Zielgruppe	Studientitel	Studienabsicht	Intervention	Kontrollgruppe	Studien-TN	Studienbeginn	Studienende	Design	Primärer Endpunkt
NCT01811810	Ph II/III	Erw.	Phase 2/3 Study of Dose-escalated External Beam Radiation Therapy	The most common treatment for men with high risk prostate cancer is radiation therapy (XRT) followed by long term androgen deprivation therapy (ADT). Long-term AD is toxic, with substantial metabolic, physical, mental and sexual side-effects. In this study, the investigators propose a treatment strategy to optimize the control of high risk prostate cancer by using dose-escalated external beam radiation (proton therapy or IMRT) concurrent with docetaxel and adjuvant short-course AD. The investigators hypothesize that this approach will be superior to the current standard of care and obviate the need for long term AD.	Radiation + long term androgen deprivation therapy	Radiation + short term androgen deprivation therapy	120	2013	2018	RCT	toxicity
NCT01040624	Ph II	Erw.	A Phase II Study of Proton-Based Radiation Therapy With Elective Pelvic Nodal Irradiation, Concomitant Docetaxel, and Adjuvant Androgen Deprivation for High-Risk Prostate Adenocarcinoma	The purpose of this study is to see what effects, good and/or bad, proton based radiation combined with low dose chemotherapy and hormonal therapy, has on patients and their cancer.	risk dependent therapy regimen	risk dependent therapy regimen	76	2009	2015/35	CCT	toxicity
NCT00693238	Ph II	Erw.	A Phase II Study of Hypofractionated Image Guided Proton Radiation Therapy for Low and Intermediate Risk Adenocarcinoma of the Prostate	The purpose of this trial is to give a shorter course (5 ½ weeks) of radiation that has as little side effects on normal bladder and rectal tissues as the usual longer course (8 weeks) of radiation, without decreasing the chance of killing prostate cancer cells.	Low Risk Proton Radiation	Intermediate Risk Proton Radiation	228	2008	2012/33	CCT	toxicity
NCT00969111	Ph II	Erw.	Postoperative or Salvage Radiotherapy for Node Negative Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy	The purpose of this study is to see what effects, good and/or bad, proton radiation, and/or conventional radiation and hormonal therapy (if applicable), has on prostate cancer that has already returned or the risk of prostate cancer returning.	risk and type of therapy dependent	risk and type of therapy dependent	70	2009	2031/50	CCT	toxicity

Studien ID	Phase	Zielgruppe	Studientitel	Studienabsicht	Intervention	Kontrollgruppe	Studien-TN	Studienbeginn	Studienende	Design	Primärer Endpunkt
ISRCTN78176828	Ph II	Erw.	Radiotherapy with scanning beam protons for locally advanced prostate cancer or localised prostate cancer with risk factors: a phase II non-randomised prospective study	Intensity modulated proton radiotherapy using small size pencil scanning beam is able to deliver highly conformal dose distributions to large target volumes with low integral doses to surrounding tissues. It is the aim of this study to characterise toxicity and effectiveness of this method given at total doses in the upper standard range and with conventional fractionation to target volumes including the prostate, the seminal vesicles, and if the patient denies laparoscopic lymph node sampling, to the pelvic lymph nodes at risk.	The patients are separated in different treatment groups according to their pre-registration staging. There are two ways of proton therapy..		240	2010	1015	CCT	toxicity
NCT01368055	Ph II	Erw.	An Expanded Phase II Study of Hypofractionated Dose Intense Image Guided Proton Radiation Therapy for Low and Intermediate Risk Adenocarcinoma of the Prostate	The purpose of this trial is to give a shorter course (5 ½-6 weeks) of proton radiation that has as little side effects on normal bladder and rectal tissues as the usual longer course (8 weeks) of proton radiation, without decreasing the chance of killing prostate cancer cells.	risk dependent proton radiation therapy	risk dependent proton radiation therapy	360	2011	2016/36	CCT	toxicity
NCT01230866	Ph III	Erw.	A Phase III Prospective Randomized Trial of Standard-fractionation vs. Hypo-fractionation With Proton Radiation Therapy for Low Risk Adenocarcinoma of the Prostate	The purpose of this study is to compare the effects (good and bad) on patients with prostate cancer by comparing the standard dose of radiation therapy (44 treatments over 8½-9 weeks) with a higher daily dose of radiation (5 treatments over 1-2 weeks) to see if the effects of the treatments are similar or better.	proton radiation hypofractionation	proton radiation standard fractionation	192	2010	2021	RCT	FFF (freedom from failure) of hypo-fractionation compared to standard fractionation
Rhabdomyosarcoma											
NCT01871766	Ph II	Kinder	Risk-Adapted Focal Proton Beam Radiation and/or Surgery in Patients With Low and Intermediate Risk Rhabdomyosarcoma Receiving Standard or Intensified Chemotherapy	This study will treat participants with newly diagnosed, localized rhabdomyosarcoma (RMS) using chemotherapy, surgery and radiation.	risk dependent therapy regimen (3 groups)	risk dependent therapy regimen (3 groups)	48	2013	2021	CCT	event-free survival at 2 years

Studien ID	Phase	Zielgruppe	Studientitel	Studienabsicht	Intervention	Kontrollgruppe	Studien-TN	Studienbeginn	Studienende	Design	Primärer Endpunkt
Skull Base Meningiomas											
NCT01795300	Ph I/II	Erw.	Randomized Comparison of Proton and Carbon Ion Radiotherapy With Advanced Photon Radiotherapy in Skull Base Meningiomas: The PINOCCHIO Trial	In PINOCCHIO-Trial, carbon ion radiotherapy is compared to proton and advanced photon radiotherapy in patients with skull base meningiomas. There will be two treatment arms with photons, one arm with hypofractionated photon radiotherapy, and one arm with conventional fractionation. The study is designed as descriptive study on feasibility of the investigated therapies aiming at a comparison of toxicities. The study will serve as a basis for further larger randomized protocols comparing efficacy of the therapies, assuming toxicity is comparable in all four treatment arms. Primary endpoint is toxicity, secondary endpoints are overall survival, progression-free survival and quality of life.	4 arms – carbon ion therapy	4 arms – proton therapy, hypofractionated photon therapy and conventional photon radiotherapy	80	2013	2015/16	RCT	Toxicity (CTCAE V4.1) after 1 year
Liver Metastases											
NCT012339381	Ph II	Erw.	Phase II Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Metastases	Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is a technique that is used to deliver radiation, whether with protons or photons, to sites in the body. All participants in this study will be treated with SBRT; some will receive proton radiation and some will receive photon radiation. Proton beam radiation uses tiny particles to deliver radiation to tumors. Photon beam radiation uses high-energy x-rays to deliver radiation to tumors. The purpose of this research study is to determine if SBRT will prevent tumor growth and reduce the treatment side effects for liver metastases. We will also be looking to see if there is a difference in the radiation side effects when SBRT is given with protons or photons.	stereotactic body radiotherapy-proton (SBRT-Proton)	stereotactic body radiotherapy-photon (SBRT-photon)	110	2010	2014	CCT	local control rate at 2 years

Abkürzungen: Ph – Phase; Erw. – Erwachsene; RCT – randomisiert kontrollierte Studie; CCT – kontrollierte klinische Studie; OS – overall survival, PFS – progression free survival, SBRT – stereotactic body radiation therapy; IMRT – intensity modulated radiation therapy; IMPT – intensity modulated

4.3 Fachgesellschaften und Leitlinien: Einsatzbereiche der Hadronentherapie

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) hat 2005 [107] eine erste Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland veröffentlicht und diese 2008 im Wesentlichen um Voraussetzungen für die Strahlentherapie mit Protonen ergänzt [17]. Für einige wenige seltene Tumorarten wie Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis oder Aderhaut- und Iris melanome, für die eine Brachytherapie mit Ruthenium- oder Jod-Applikationen nicht geeignet sind, stellt die Protonentherapie laut DEGRO eine anerkannte Therapieform dar. Für eine Vielzahl weiterer Tumorarten und -situationen ist die Evidenzlage und das Wissen hinsichtlich Tumorkontrolle, Überlebensraten, Nebenwirkungen, Komplikationen und Spätfolgen der Protonentherapie im Vergleich zu anderen modernen Methoden der Strahlentherapie mit Photonen noch ungeklärt und bedarf weiterer wissenschaftlicher Evaluation [17]. Daher fordert die DEGRO eine ausschließliche Durchführung der Protonentherapie im Rahmen von kontrollierten Studien. Die DEGRO führt in ihrer Stellungnahme Tumorsituationen an, in denen eine kontrollierte, d. h. im Rahmen prospektiver Therapiestudien angewendete Strahlentherapie mit Protonen entweder als alleinige Protonentherapie oder als Boost-Therapie in Frage kommt.

Abschließend führt die DEGRO eine Liste mit etablierten und noch zu untersuchenden Indikationen für die Protonentherapie an. Als etablierte Indikationen führt sie – wie oben bereits erwähnt – Aderhautmelanome und Iris melanome, sowie Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis an.

Die Indikationen für Studien bei kurativer Intention der Behandlung fasst die DEGRO in folgende Indikationsgruppen zusammen:

- ✿ Tumore im Kindesalter
- ✿ Thorakale Tumore
- ✿ Abdominelle Tumore
- ✿ Kopf-Hals Tumore
- ✿ Intrakranielle Tumore
- ✿ Tumoren der Extremitäten.

Die DEGRO empfiehlt grundsätzlich eine Strahlenbehandlung von *Tumoren im Kindesalter* bei folgenden Indikationen: Ependyome, Gliome, Keimzelltumore, Lymphome, Medulloblastome, Nephroblastome, Neuroblastome, Retinoblastome und Sarkome. Gleichzeitig weist die DEGRO darauf hin, dass die Strahlenbehandlung von Tumoren im Kindesalter in die Studienkonzepte der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) integriert werden müssen.

Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO; eine Arbeitsgemeinschaft der DEGRO und GPOH) veröffentlichte 2011 ein Positionspapier zur *Partikeltherapie bei Kindern* [108]. Das Positionspapier hat zum Ziel die derzeitige Verfügbarkeit der Protonentherapie darzustellen, die klinische Notwendigkeit und Vorteilhaftigkeit der Protonentherapie im Kontext der gleichzeitigen Therapiealternative der herkömmlichen Photonen-Strahlentherapie mit modernen Methoden aufzuzeigen und Hilfe anzubieten, die geeignete Therapieform für jedes Kind zeitgerecht und ohne Informations- und Qualitätsverlust zu finden. Diese Arbeitsgruppe geht nicht primär auf die Partikeltherapie bei einzelnen Indikationen ein, sondern fokussiert viel-

**DEGRO/Deutsche
Gesellschaft für
Radioonkologie**

**nur 2 anerkannte
Indikationen**

**DEGRO fordert
eine ausschließliche
Durchführung der
Protonentherapie
in Studien**

**Indikationsliste für
Protonentherapie
der DEGRO**

kurative Intention

Tumore im Kindesalter

**APRO/Arbeits-
gemeinschaft
Pädiatrische
Radioonkologie
Positionspapier**

**Partikeltherapie bei
Kindern
Prozessbeschreibung**

mehr auf die Formulierung eines Prozesses zur Qualitätssicherung bei der Zuweisung zur Partikeltherapie und zur gleichzeitigen Generierung von Evidenz um den Stellenwert der Partikeltherapie zukünftig zu definieren und zu sichern [108].

DEGRO: thorakale Tumore	Bei den <i>thorakalen Tumoren</i> kann – laut DEGRO – eine Protonentherapie bei einer medizinischen Kontraindikation gegen eine Operation (Stadium I und II Lungenkarzinome) sinnvoll sein, wenn eine Photonentherapie keine Erfolg versprechende Maßnahme darstellt (Retroperitoneale solitäre Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor), als Protonen-Boost-Therapie nach Radiochemotherapie mit Photonen (Ösophaguskarzinome) oder wenn der gesamte Lymphabfluss bestrahlt werden muss (Mammakarzinome).
abdominelle Tumore	Protonentherapie wird bei <i>abdominellen Tumoren</i> , die aufgrund der Toleranz der umgebenden Organe (Leber, Niere, Rückenmark) mit Photonen nicht kurativ behandelt werden können (Leberzellkarzinome, Oberbauchtumoren), oder wo diese keine erfolgsversprechende Maßnahme darstellen (Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen oder retroperitoneale solitäre Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor) eingesetzt. Weiters ist eine Protonentherapie bei paraspinalen Sarkomen und Karzinomen und nicht operablen Osteo- und Chondrosarkomen des Achsenskeletts indiziert, oder als Protonen-Boost entweder postoperativ (lokal fortgeschrittene Magenkarzinome) oder nach Radiochemotherapie mit Photonen (gynäkologische Malignome, resektable Rektumkarzinom-Rezidive).
Kopf-Hals-Tumore	Protonentherapie wird bei fortgeschrittenen <i>Kopf-Hals-Tumoren</i> und bei Nasennebenhöhleentumoren empfohlen.
intrakranielle Tumore Tumore der Extremitäten	Bei <i>intrakraniellen Tumoren</i> (Gliome Grad II/III, arterio-venöse Malformationen des Gehirns und Meningiome) und bei <i>Tumoren der Extremitäten</i> (Weichteilsarkom der Extremitäten) wird Protonentherapie zur Reduktion von Toxizität eingesetzt (jeweils [17]).
NSCT/National Specialised Commissioning Team England Empfehlung zur Zuweisung zur Protonentherapie Indikationen: Erwachsene und Kinder	Das National Specialised Commissioning Team (NSCT) des National Health Service (NHS) in England hat 2011 eine Richtlinie zur Überweisung von PatientInnen zur Protonentherapie im Ausland veröffentlicht [109]. In dieser Richtlinie werden einerseits taxativ die Indikationen für eine Zuweisung zur Protonentherapie im Ausland auf Kosten der NHS aufgezählt und andererseits explizit Prinzipien für eine Übernahme der Kosten dargestellt. Demnach kann bei Erwachsenen bei den Indikationen Chordoma und Chondrosarkoma der Schädelbasis, Spinal und Paraspinal ‚adult-type‘ bone and soft tissue sarcoma (non-ewing’s) um eine Protonentherapie im Ausland angesucht werden. Bei Kindern ist die Protonentherapie zusätzlich zu den obigen drei Indikationen bei Erwachsenen bei Rhabdomyosarkom, Ependymom, Ewing-Sarkom, Retinoblastom, Sarkomen im Beckenbereich, Gliomen des Sehnervs und anderen ausgewählten niedrig-gradigen Gliomen, Craniopharyngiomen, pineal parenchymalen Tumoren und Ästhesioneuroblastom indiziert [109].
Kriterien, um für eine Protonentherapie in Frage zu kommen	Die Richtlinie weist noch explizit darauf hin, dass die alleinige Diagnose einer Indikation der angeführten Liste nicht notwendigerweise eine Protonentherapie impliziert. Neben der Diagnose müssen folgende Prinzipien erfüllt sein, damit eine Protonentherapie grundsätzlich in Frage kommt: <ul style="list-style-type: none"> ✧ Die Behandlung muss eine kurative Absicht haben ✧ PatientInnen müssen einen guten Performance Status (WHO 0 oder 1) haben

- ✱ Keine weiteren Co-Diagnosen, die eine 5-Jahresüberlebensrate limitieren oder einen längeren Aufenthalt im Ausland aus praktischen Gründen erschweren
- ✱ Abwesenheit von Metastasen
- ✱ Erneute Behandlung mit Protonen wird nicht akzeptiert
- ✱ Körpergewichtlimitierungen der Behandlungsliegen – maximal 150kg zum Zeitpunkt der Überweisung [109].

Im August 2013 hat UpToDate®.com die evidenzbasierte Zusammenfassung zu Protonen und Ionenstrahlen bei Krebstherapie aktualisiert [15]. Sie fassen zusammen, dass Protonen und Schwerionentherapie eine Alternative zur konventionellen Photon-Radiotherapie darstellen und deren Stellenwert unter anderem durch weitere Forschung und Bildgebung in den nächsten Jahren untersucht werden muss. Wie in der DEGRO Stellungnahme wird die Protonentherapie bei Tumorarten wie Aderhaut- und Irismelanomen, Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis [110] und wenigen anderen pädiatrischen Tumorarten als Standardtherapie anerkannt. Bei anderen Tumorarten und -lokalisationen wie zum Beispiel bei Prostatakrebs ist die derzeit vorhandene Evidenz kontroversiell und bedarf weiterer wissenschaftlicher Abklärung. Insgesamt werden prospektiv randomisierte Studien und gleichzeitig auch prospektive Registerstudien gefordert, um die Vor- und Nachteile der Partikeltherapie weiterführend evaluieren zu können [15].

Der Stellenwert der Protonentherapie in den Therapieempfehlungen auf UpToDate®.com ist bei dem Großteil der zitierten Indikationen in dem Sinne angeführt, dass Protonen und Schwerionentherapie als Option der Radiotherapie angeführt wird und gleichzeitig darauf verwiesen wird, dass weiterer Forschungsbedarf gegeben ist um die tatsächlichen Vorteile gegenüber herkömmlicher Bestrahlung zu evaluieren.

In den Behandlungsempfehlungen zu Kopf-Hals Tumoren, Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis [111], [102] und zu malignen Gliomen (als Boost-Therapie vor konventioneller Photonentherapie) [112] wird die Bestrahlung mit Protonen oder Schwerionen unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen.

In den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird bei Indikationen wie Weichteilsarkom [113], Hodgkin Lymphom [114], Kopf-Hals-Tumoren [115] und Prostatakarzinom [116] Protonentherapie als Option genannt. Gleichzeitig wird auf die derzeit noch vage Evidenzlage hingewiesen und weitere prospektiv kontrollierte Studien werden gefordert. In der Behandlungsleitlinie zu Knochenkrebs wird eine postoperative Behandlung mit Protonen und/oder Photonen bei PatientInnen mit einer unvorteilhaften Lokalisation des Tumors, speziell bei Chondrosarkomen der Schädelbasis und des Skeletts empfohlen [117].

Im Rahmen der deutschen S3 Leitlinien findet Hadronentherapie an zwei Stellen eine Erwähnung: als vielsprechende Option bei Leberzellkarzinom im Rahmen von Therapiestudien [91] und als nicht auf Evidenz basierende Therapie bei Prostata-Karzinom [118].

UpToDate 2013:

Protonentherapie als alternative zu herkömmlicher konventioneller Photonentherapie

Forderung nach weiterer Forschung um Stellenwert festmachen zu können

Protonentherapie in den NCCN Leitlinien bei wenigen Indikationen verankert

**S3 Leitlinien:
2 kurze Erwähnungen**

Partikeltherapie wird zunehmend in Leitlinien vermerkt aber nur im Rahmen von Studien empfohlen

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Protonen- und Schwerionentherapie in den letzten Jahren zwar zunehmend Eingang in klinische Behandlungsleitlinien finden, vorerst jedoch nur als Erwähnung, dass es sie als Therapieoption mit dem Ziel, gezielt den Tumorherd zu bestrahlen und umliegendes Gewebe zu schonen; gibt. Gleichzeitig wird in der Regel empfohlen, Protonen- und Schwerionentherapie nur im Rahmen von prospektiv kontrollierten Studien durchzuführen und es wird darauf hingewiesen, dass derzeit noch kein ausreichendes Wissen zu Nutzen- und Schadenspotential der Therapie vorliegt, um bei limitiert verfügbaren Kapazitäten eine generelle Empfehlung aussprechen zu können.

4.4 Refundierung in SV-Ländern

seit 20 Jahren angewandt, wenig beforscht

hohe Bautätigkeit: Überversorgung wird antizipiert

Die Strahlentherapie mit Hadronen wird seit mehr als 20 Jahren beforscht und angewendet und weltweit werden/wurden zahlreiche Hadronenzentren geplant und inzwischen auch errichtet. Umgekehrt werden – in Antizipation einer Überversorgung oder eines Mangel an Rentabilität – geplante oder angedachte Zentren bereits kritisch hinterfragt (weitere Zentren in der Schweiz, Belgien, Anzahl der Zentren in Großbritannien). Dementsprechend liegen nicht nur zahlreiche HTAs als Entscheidungsunterstützung für Refundierungsentscheidungen vor, sondern auch die Entscheidungen selbst, welche Indikationen aufgrund ausreichender Nutzenbelege bezahlt werden.

4.4.1 Schweiz

EDI-Katalog listet refundierte Leistungen auf

nur 1 Indikation „bedingungslos“, meist Einzelfallprüfungen

In der Schweiz werden nur jene Indikationen bezahlt, die vom Bundesamt für Gesundheit/BAG anerkannt sind [119]: Ohne weitere Bedingungen wird die Protonentherapie nur in einer Indikation bezahlt.

✿ PT des intraokulären Melanoms

Nach ärztlicher Begutachtung (Einzelfallprüfung und „Kostengutsprache“), wenn PT „aufgrund von enger Nachbarschaft zu strahlenempfindlichen Organen oder aufgrund von besonderem Schutzbedarf des kindlichen bzw. jugendlichen Organismus keine ausreichende Photonenbestrahlung möglich ist“:

- ✿ Tumore im Bereich des Schädels (Chordome, Chondrosarkome, Plattenepithelkarzinome, Adeno- und adenocystische Karzinome, Lymphoepitheliome, Mucoepidermoidkarzinome, Esthesioneuroblastome, Weichteil- und Knochensarkome, undifferenzierte Karzinome, seltene Tumore wie z. B. Paragangliome)
- ✿ Tumore des Hirns und der Hirnhäute (Gliome Grad 1 und 2, Meningiome)
- ✿ Tumore ausserhalb des Schädels im Bereich der Wirbelsäule, des Körperstamms und der Extremitäten (Weichteil- und Knochensarkome)
- ✿ Tumore bei Kindern und Jugendlichen
- ✿ Im Rahmen einer Pilotstudie („in Evaluation“, CED) wird die postoperative Protonentherapie bei Mammakarzinomen der Stadien III-A oder III-C links bezahlt.

Die Durchführung der Behandlung findet am PSI/Paul Scherrer Institut statt. Derzeit ist *nur* das PSI in der Schweiz operativ tätig:

- ✧ Paul Scherrer Institut (PSI) – Villigen (ambulantes Zentrum ohne Betten): <http://p-therapie.web.psi.ch/>

Nachdem HSM/Hochspezialisierte Medizin von den Schweizer Kantonen gemeinsam geplant wird, wurde 2010 in einem Entscheid [120] festgehalten, dass *ein* Zentrum (das in Villigen) ausreiche. Ein weiteres – privat finanziertes – Protonenzentrum ist (war) in Planung, eine Ausführung kam jedoch ins Stocken, da derzeit die Krankenversicherung nur wenige Indikationen der Protonentherapie bezahlt:

- ✧ Protonentherapiezentrum (PTC) Zürichobersee – Galgenen: <http://www.ptcs.ch/>

Jedenfalls wird die Ansicht vertreten, sollte ein zweites Zentrum gebaut werden, dieses an einem Universitätsspital angesiedelt sein sollte. Entsprechende Pläne gibt es in Bern, dieses Projekt ist aber offenbar im Moment inaktiv (<http://www.swantec.ch/swan-hadron>; Kommunikation mit BAG). Für intraokuläre Melanome werden Fallpauschalen um die 10.000 CHF (€ 8.100.-) für andere Indikationen um die 30.000.- CHF (€ 24.300.-) (BAG Kommunikation) angesetzt.

Paul Scherrer Institut

HSM/Hochspezialisierte Medizin von den Schweizer Kantonen gemeinsam geplant

„ein Zentrum für CH reiche aus“

jedenfalls universitäre Anbindung

Tabelle 4.4-1: Refundierte Indikationen der Protonentherapie in der Schweiz [119]

9.3 Interventionelle Radiologie und Strahlentherapie

Pionen-Strahlentherapie	Nein	In Evaluation	1.1.1993
Protonen-Strahlentherapie	Ja	Bei intraokulären Melanomen.	28.8.1986
	Ja	Kostenübernahme nur auf vorgängige besondere Gutsprache des Versicherers und mit ausdrücklicher Bewilligung des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin	1.1.2002/ 1.7.2002/ 1.8.2007/ 1.1.2011/ 1.7.2011
		Wenn aufgrund von enger Nachbarschaft zu strahlenempfindlichen Organen oder aufgrund von besonderem Schutzbedarf des kindlichen bzw. jugendlichen Organismus keine ausreichende Photonentherapie möglich ist.	
		Indikationen:	
		– Tumore im Bereich des Schädels (Chordome, Chondrosarkome, Plattenepithelkarzinome, Adeno- und adenocystische Karzinome, Lymphocipitheliome, Mucoepidermoidkarzinome, Esthesioneuroblastome, Weichteil- und Knochensarkome, undifferenzierte Karzinome, seltene Tumore wie z.B. Paragangliome)	
		– Tumore des Hirns und der Hirnhäute (Gliome Grad 1 und 2, Meningiome)	
		– Tumore ausserhalb des Schädels im Bereich der Wirbelsäule, des Körperstamms und der Extremitäten (Weichteil- und Knochensarkome)	
		– Tumore bei Kindern und Jugendlichen.	
		Durchführung am Paul-Scherrer-Institut Villigen.	

4.4.2 Deutschland

**im stationären Sektor:
Erlaubnisprinzip mit
Verbotsvorbehalt – alles
ist erlaubt, außer das,
was explizit
ausgeschlossen wird**

In Deutschland befasst sich der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mit den wissenschaftlichen Nachweisen zum Nutzen neuer medizinischer Interventionen. Während im niedergelassenen Sektor das Verbotsprinzip mit Erlaubnisvorbehalt gilt (d. h. eine Nutzenbewertung muss vor dem Zugang in das GKV-System vorgenommen werden) gilt im stationären Bereich im Gegensatz dazu das Erlaubnisprinzip mit Verbotsvorbehalt, d. h. es sind alle innovativen Verfahren zugelassen, solange sie nicht vom G-BA explizit aus dem Leistungskatalog ausgeschlossen werden. Darüber hinaus kann ein Verfahren „ausgesetzt“ werden, d. h. es darf für einen festgelegten Zeitraum geleistet (und refundiert) werden, bis entsprechende Evidenz vorliegt,

**G-BA: konsequente
Abarbeitung Indikation
nach Indikation**

Die Protonentherapie gilt als stationäre Leistung entsprechend § 137c SGB V: Die Entschlüsse zu ausgeschlossenen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus sind verbindlich, d. h., die ausgeschlossenen Methoden dürfen im Rahmen der Krankenhausbehandlung nicht zu Lasten der GKV erbracht werden. Folgende Behandlungen der Protonentherapie sind von der Erstattung durch die GKV ausgeschlossen:

**zahlreiche
ausgeschlossene
Indikationen**

- ✱ PT bei Hirnmetastasen
- ✱ PT bei Oropharynx Tumoren
- ✱ PT bei Uveamelanom, welches für eine Brachytherapie mit Jod- oder Ruthenium-Applikation geeignet ist
- ✱ PT beim Rektumkarzinom (Ausnahmen – bestätigt in Fallkonferenz – bestehen für PatientInnen mit Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms ohne Nachweis von hämatogenen Metastasen oder fortgeschrittener Erkrankung und unbeherrschbarer Symptomatik aufgrund des Lokalrezidivs)
- ✱ PT beim Mammakarzinom
- ✱ PT beim operablen hepatozellulären Karzinom
- ✱ PT bei altersabhängiger Makuladegeneration
- ✱ PT beim operablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom
- ✱ PT beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV
- ✱ PT bei Lebermetastasen.

**wenig anerkannte
Indikationen**

Anerkannte Indikationen für eine Protonentherapie sind:

- ✱ PT bei Uveamelanom, welches nicht für eine Brachytherapie mit Jod- oder Ruthenium-Applikatoren geeignet ist,
- ✱ PT bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis
- ✱ PT bei zerebralen arteriovenösen Malformationen.

**einige „ausgesetzte“
(befristete) Indikationen**

Das Bewertungsverfahren ist für folgende Indikationen „ausgesetzt“ und damit befristet:

- ✱ PT beim Prostatakarzinom: bis 31.12.2018
- ✱ PT beim Ösophaguskarzinom: bis 31.12. 2018
- ✱ PT beim inoperablen hepatozellulären Karzinom: bis 31.12.2016
- ✱ PT beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III: bis 31.12.2015.

Diese Therapien können somit solange im stationären Bereich angeboten werden, bis zu den genannten Fristen aussagekräftige Daten vorliegen. Weiters können gemäß Erlaubnisprinzip mit Verbotsvorbehalt alle nicht explizit ausgeschlossenen Therapien ebenfalls angeboten werden (G-BA Kommunikation). Die einzelnen Krankenkassen schließen darüber hinaus Selektivverträge mit den Hadronenzentren zu einzelnen Indikationen und hier insb. zur Studienteilnahme von PatientInnen bei „ausgesetzten“ Indikationen.

Derzeit sind 3 Zentren operativ tätig:

1. Rinecker Proton Center (RPTC) – München (Ambulantes Zentrum mit Anbindung an private Klinik: Protonen): <http://www.rptc.de/>
2. BerlinProtonen – Charité Berlin (Universitätsklinikum: nur Augenindikationen): <http://www.berlinprotonen.de/>
3. Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) – Heidelberg (Universitätsklinikum: Protonen, Schwerionen) <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Heidelberger-Ionenstrahl-Therapie-HIT.112189.o.html>.

3 Zentren operativ tätig:

**RPTC/München,
HIT/Heidelberg,
(Charite/Berlin)**

**München:
33 % Prostatapatienten**

2 weitere Zentren befinden sich in Bau:

1. Westdeutsches Protonenzentrum (WPE) – Essen: <http://www.uk-essen.de/wpe/index.php>
2. Partikeltherapiezentrum (PTC) – Marburg: <http://www.ccc-marburg.de/artikel/quantensprung-in-der-tumorthherapie/>.

2 Zentren in Bau

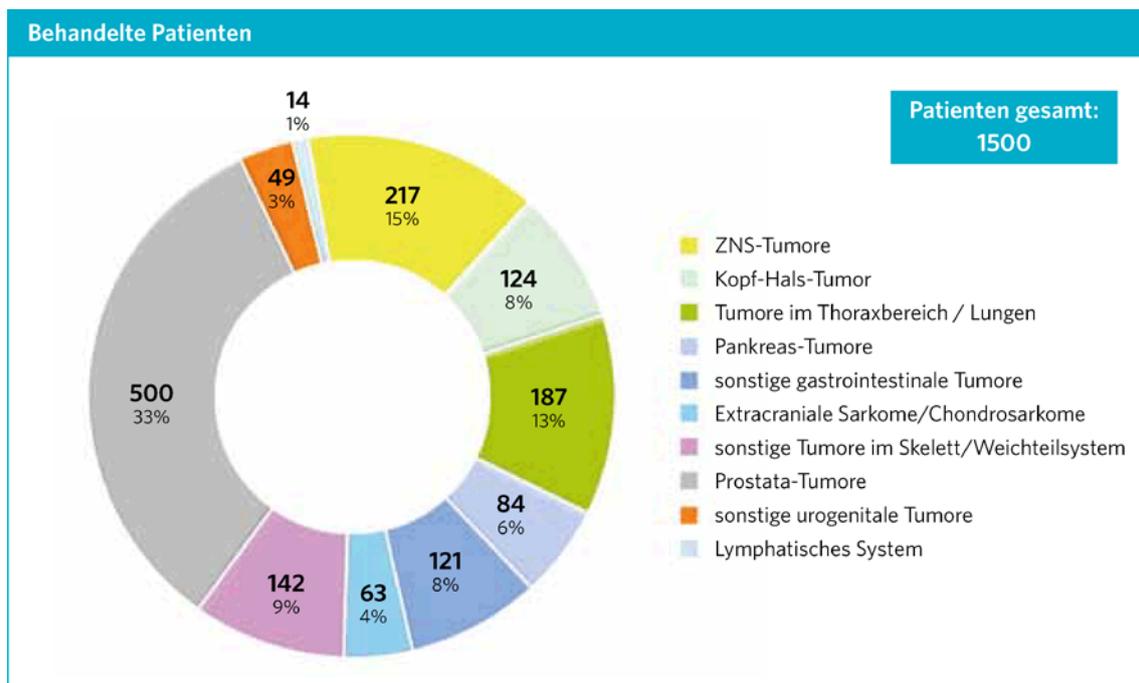


Abbildung 4.4-1: Behandelte PatientInnen im RPTC innerhalb von 4 Jahren (n=1.500) [121]

Verträge mit GKV: alle PatientInnen in klinischen Studien	Einige deutsche Krankenkassen haben Selektivverträge geschlossen (die auf der Prüfung der Indikationen durch den MDK/Medizinischer Dienst der Krankenkassen beruhen und auf die G-BA Beschlüsse zurückgehen), die beinhalten, dass alle PatientInnen in klinischen Studien geführt werden, um wissenschaftliche Nachweise (Evidenz) zu generieren. Es werden Pauschalen von etwa €13.000 für eine Boostbestrahlung nach konventioneller Bestrahlung (durchschnittlich 6 Fraktionen) und €25.350 für eine Primärbehandlung (durchschnittlich 21,5 Fraktionen) (Korrespondenz) – unabhängig von der Indikation – gezahlt. Die Tarife beinhalten die Therapieplanung und -durchführung, nicht aber eine Unterbringung vor Ort. Die Pauschalen beinhalten folgende Leistungsinhalte (persönliche Kommunikation):
Pauschalvergütung für Leistungsbündel (ohne Unterbringung)	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Erörterung der Krankheit, Beratung und Untersuchung des/r PatientIn ✦ MRT-/CT-Untersuchung zur Bestrahlungsplanung, Anfertigen von Lagerungshilfen; ✦ Erstellung des Bestrahlungsplans einschließlich Berechnung der 3D-Dosisverteilung, ✦ Simulation der Felder am Simulator oder Lagerungskontrolle am MRT/CT; ✦ In der Regel wiederholte Bestrahlung mit Protonen/Schwerionen einschließlich Lagerungskontrolle mit einem 3D-Navigationssystem; ✦ Abschlussgespräch und Abschlussuntersuchung; ✦ Krankheits- und Befundbericht, einschließlich der Dokumentation gemäß den im Beirat verabschiedeten Protokollen; ✦ Erste Nachuntersuchung (auch ggf. aufgrund strahlenschutzrechtlicher Bestimmungen) innerhalb eines Zeitraumes von maximal drei Monaten nach Abschluss der Bestrahlung.

**Heidelberg: deutlich
weniger PatientInnen
als geplant, viele
SelbstzahlerInnen**

Für HIT wurden ursprünglich 1.000 Bestrahlungen/Jahr geplant: tatsächlich sind es deutlich weniger (500–600). Die Entscheidung zwischen Protonen- oder C-Ionentherapie wird im HIT PatientInnen-spezifisch getroffen und fällt etwa 50 % (Protonen) zu 50 % (C-Ionen) aus. Im RPTC werden jährlich etwa 300 PatientInnen behandelt. In beiden Zentren ist der Anteil der (selbstzahlenden) PrivatpatientInnen hoch.

4.4.3 Niederlande

GR und CVZ

In den Niederlanden befasst sich der GR/Gezondheidsraad und das CVZ/College voor Zorgverzekeringen mit der Protonentherapie (persönliche Kommunikation): Es werden folgende Kategorien von Indikationen vorgeschlagen (GR):

**Refundierung von
Standardindikationen**

Als Standardindikationen sind folgende Indikationen anerkannt:

- ✦ PT bei intraokularen Tumoren
- ✦ PT bei Kindern (ca 13 Indikationen)
- ✦ PT bei Chordomen und Chondrosarkomen.

Es werden jene Tumore bezeichnet, bei denen die klinischen Ergebnisse unter Protonen (oder Schwerionen)-therapie besser sind.

**potentielle
Indikationen: unter
Bedingungen**

Als potentielle Indikationen gelten jene, die unter Protonentherapie möglicherweise eine bessere klinische Wirksamkeit (Tumorkontrolle) als herkömmliche Photonentherapie sowie möglicherweise ein besseres Nebenwirkungsprofil zeigen.

Es werden Kategorien [16] für (potentielle) Indikationen genannt. Bedingung für die Auswahl der PatientInnen, ist in jedem Fall die Chance auf Heilung:

1. Die sogenannten Standardindikationen, bei denen aufgrund der kritischen Nähe zu sensiblen Organen die Standarddosis herkömmlicher Strahlentherapie nicht verabreicht werden (Nasenrachen-, Nasennebenhöhlen-, Speicheldrüsenkrebs, erneute Bestrahlungen ebenda oder bei Hirntumoren, retroperitoneale Sarkomen) und daher keine ausreichende Tumorkontrolle erreicht werden kann. Hier werden individuelle Einzelfallentscheidungen angeregt.
2. In die zweite Kategorie fallen jene Indikationen, bei denen aufgrund starker Nebenwirkungen die Dosis bei herkömmlicher Strahlentherapie keine zufriedenstellende Tumorkontrolle erreicht. Hier sind RCTs unabdingbar zur Feststellung der geeigneten Dosis (Dosis-Eskalationsstudien). Dazu gehören Lungenkrebs und Prostatakrebs.
3. Eine dritte Kategorie umfasst die sogenannten „Modell-basierten“ Indikationen, für die die Protonentherapie möglicherweise ein besseres Nebenwirkungsprofil zeigt. Für diese Indikationen besteht ein Forschungsbedarf bez. Dosis-Volumen-Nebenwirkungseffekte und es werden prospektive Kohortenstudien (Register) mit historischen Kontrollgruppen angeregt.

Diese sog. Modell-basierte Indikationen, bei denen PatientInnen (nur) im Rahmen von Pilotstudien die Möglichkeit für Protonentherapie bekommen, sind [62]:

- ✧ PT bei Kopf-Hals Tumoren
- ✧ PT bei Mammakarzinom
- ✧ PT bei Prostatakarzinom
- ✧ PT bei Lungenkarzinom.

Modell-basiert bedeutet, dass es Voraussetzung ist, dass die NTCP/“normal tissue complication probability” (eine mathematische Methode zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit der Schädigung vom gesunden Gewebe) zur Prädiktion für unerwünschte (auch späte) Nebenwirkungen berechnet wird und „silico“-Planungsstudien als Basis für multizentrische Radiotherapie zur Validierung herangezogen werden. Eine strikte Dokumentation der PatientInnendaten und der Dosis-Volumen-Nebenwirkungseffekte in Registern ist zusätzliche Vorgabe für die Refundierung, um Evidenz zu generieren.

Da Strahlentherapie sekundäre Tumore (etwa 5–10 Jahre nach Bestrahlung) induzieren kann, wird – nicht zuletzt – eine vierte Kategorie von Indikationen benannt: PatientInnen, die für sekundäre Tumore anfällig sind, da ihr Tumor neben/vor sensitivem Gewebe (z. B. Magentumore) liegt.

Da die Niederlande kein eigenes Zentrum haben, werden die PatientInnen im Ausland behandelt. Es sind 4 niederländische Zentren mit je einem Behandlungsplatz an Universitätskliniken angedacht (aber derzeit nicht in Bau), für die es eine Ausschreibung geben soll [122]: Es wird von 252 PatientInnen mit Standardindikationen und 6.846 (potentielle, Modell-basierte Indikationen und solche zur Vermeidung von Sekundär-Tumoren) ausgegangen.

Refundierung von Modell-basierten Indikationen: nur in Pilotstudien und unter Dokumentation

genaue Vorgaben zur Datengenerierung zu Dosis-Volumen-Nebenwirkungseffekte:

NTCP Berechnung und „silico“-Planungsstudien

Vermeidung von sekundären Tumoren

geschätzte ca 250 Pts Standardindikationen

Tabelle 4.4-2: Planungszahlen für Standardindikationen in den Niederlanden (Prozentsätze geschätzt) [16]

Tumour site	Number of patients treated with radiotherapy in NL (2005)				
	Total number of cancer patients in NL 2005 ^a	Percentage of patients treated with RT ^b	Number of patients treated with RT ^c	Estimated percentage of 'standard' indications ^d	Estimated number of 'standard' indications ^e
<i>Intracranial Tumours</i>					
Intra-ocular melanoma	120	47%	56	80%	45
Base of skull/paraspinal tumours	70	90%	63	100%	63
<i>Paediatric tumours</i>					
Medulloblastoma	60	50%	30	80%	24
Other brain tumours	300	50%	150	80%	120
<i>Total</i>	550		299		252

- a Total annual number of patients with specific type of cancer in the Netherlands, based on the Dutch Cancer Registry 2005.*
b Estimated percentage of patients with specific type of cancer to be treated with radiotherapy based on CCORE report ** and adapted in the NVRO report***.
c Estimated number of patients with specific type of cancer to be treated with radiotherapy based on CCORE report and adapted in NVRO report = total number of cancer patients in NL 2005 x% of patients treated with RT.
d Estimated percentage of patients with specific type of cancer with 'standard' indication for proton radiotherapy, based on available *in-silico* studies and expert opinion.
e Estimated number of patients with specific type of cancer with 'standard' indication for proton radiotherapy, maximum numbers based on available *in-silico* studies and expert opinion.

Tabelle 4.4-3: Planungszahlen für erweiterte „potentielle“ Indikationen in den Niederlanden [16]

Indication	Total number of patients with cancer in NL 2005 ^a	Number of patients treated with RT ^b	Estimated number of patients eligible for proton radiotherapy ^c
Standard indications	550	299	252
Potential Indications	21,061	14,471	1,215
Model-based indications	52,795	34,697	4,824
Reduction of secondary tumours	15,277	11,171	807
<i>Total</i>			7,098

- a Total annual number of patients with specific type of cancer in the Netherlands, based on Dutch Cancer Registry 2005.
b Estimated number of patients with specific type of cancer to be treated with radiotherapy, based on CCORE report and adapted in NVRO report.
c Estimated number of patients with specific type of cancer eligible for proton radiotherapy based available *in-silico* studies and expert opinion.

4.4.4 Belgien

RIZIV/INAMI +KCE Krebsplan-Feasibility Study

Routine-/ Standardindikationen

Protonentherapie

In Belgien befasste sich das KCE/Health Care Knowledge Center und rezent die Belgische Foundation für Hadrontherapie im Rahmen des Belgischen Krebsplans mit Protonen- und C-Ionentherapie. Folgende Standardtherapien werden von der belgischen Krankenversicherung RIZIV/INAMI (Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering/Institut national assurance maladie-invalidité) – entsprechend einem Vorschlag vom Oktober 2013 – bezahlt: es wird zwischen Protonen- und C-Ionen unterschieden:

- ✧ PT bei Kindern (<15 Jahre) (mit Ausnahme von Medulloblastom)
- ✧ PT bei Chordomen und Chondrosarkomen (Schädelbasis, sakrale, paraspinale)
- ✧ PT bei Sarkomen (Schädelbasis, Knochen paraspinal, retroperitoneal)

- ✱ PT bei Kopf-Hals Tumoren (Nasenrachen-, Nasennebenhöhlen-, Speicheldrüsenkrebs)
- ✱ PT bei Meningiomen
- ✱ PT bei Medulloblastom
- ✱ PT bei AVM/arteriovenöse Malformation (wenn Operation, Embolisation oder (stereotaktische) Photonenstrahlung nicht möglich ist oder wenn dies zuvor ohne Erfolg blieb)
- ✱ PT bei (Aderhaut-, Uveam-) Melanom am Auge (bei dem keine Behandlung mit Brachytherapie möglich ist)
- ✱ C-Ionen bei Kinder (< 15 Jahre) sind nicht förderfähig
- ✱ C-Ionen bei malignen Melanomen der Schleimhäute
- ✱ C-Ionen bei adenoidzystische Karzinom im Kopf und Hals-Bereich.

Die Kosten für diese Indikationen werden unter folgenden Zusatzbedingungen erstattet: kurative Intention (keine palliative Behandlungen), keine Metastasen sowie nur dann, wenn keine andere medizinische Behandlung, etwa Chirurgie, Chemotherapie, Embolisation (mit der Ausnahme von Strahlentherapie) geeignet ist oder eine (Weiter-)Behandlung mit Photonen nicht mehr akzeptabel erscheint. Weitere (allgemeine) Auswahlkriterien für die PatientInnen sind, dass sie einen ausreichend guten Allgemeinzustand (Grad 0 oder 1 WHO-Klassifikation) haben und keine Komorbidität haben, sodass ein Überleben länger als 3 Jahre als wahrscheinlich gilt.

Derzeit werden etwa zwischen 25–50 PatientInnen im Ausland behandelt. Nachdem die Logistik eine Problematik darstellt, wird in Zukunft ein/e Koordinatorin zur Abwicklung (Reise/Logistik) eingesetzt. RIZIV/INAMI geht in Zukunft von 186 PatientInnen (davon 70 Kinder und 116 Erwachsene) pro Jahr aus.

Unabhängig davon, was derzeit auch tatsächlich in Belgien refundiert wird, erstellte ein Expertenkomitee im Rahmen des belgischen Krebsplans eine Machbarkeitsstudie für ein eventuelles belgisches Hadronenzentrum (die Entscheidung, ob dieses geplant/gebaut wird, steht noch aus) und schlägt folgende Indikationen als Modell-Indikationen (nur unter Studienbedingungen) vor [4]:

- ✱ PT bei Speicheldrüsentumor (Level 1)
- ✱ PT bei Rektumkarzinom – rezidivierend (Level 1)
- ✱ Kopf-Hals Tumore – rezidivierend (Level 1)
- ✱ PT bei Pankreaskrebs – lokal fortgeschritten, inoperabel (Level 2)
- ✱ PT bei Lungenkrebs/NSCLC – Stadium I (inoperabel) und III (inoperabel) (Level 2)
- ✱ Hepatozelluläres Karzinom – verschiedene Stadien (Level 2).

Als Modell-Indikationen wurden jene ausgewählt, zu denen entweder bereits eine „gewisse“ Evidenz (Studien in jeglichem Stadium) vorliegt oder Studien laufen, die in Folge in Level 1 und Level 2 priorisiert wurden. Es wird grundsätzlich von einer Ausweitung der Indikationen ausgegangen.

Das Expertenkomitee des belgischen Krebsplans geht von 301 (nur Standardindikationen: 139 Kinder und 162 Erwachsene) aus.

C-Ionentherapie

Zusatzbedingungen:
kurativ, inoperabel,
nicht metastasiert,
guter Allgemeinzustand

bislnag 25-50 Pts
RIZIV/INAMI schätzt
zukünftig 186
PatientInnen pro Jahr

Experten-Konsens
schlägt weitere
Indikationen vor,
die aber derzeit nicht
refundiert werden

Modell-Indikationen
sind Indikationen im
Forschungsstadium

Tabelle 4.4-4: Planungszahlen für Kinder-Standardindikationen in Belgien aus [4]

No.	Pathology	No. of patients	Treatment known (n)	Treated with RT (n)	Treated with RT (%)
1	Skull base & paraspinal chordoma	2	0	0	0
2	Skull base chondrosarcoma	3	2	0	0
3	(Para)-spinal adult type sarcoma	11	9	3	33
4	Pelvic sarcoma	33	28	10	36
5	Rhabdomyosarcoma	50	44	21	48
6	Ewing's sarcoma	53	47	18	38
7	Retinoblastoma	64	56	5	9
8	Low-grade glioma	265	193	40	21
9	Optic pathway low-grade glioma	38	31	6	19
10	Ependymoma	58	45	18	40
11	Craniopharyngeoma	22	16	7	44
12	Pineal parenchymal tumours (not pineoblastoma)	0	0	0	0
13	Medulloblastoma	52	48	38	79
14	Germ-cell tumours	59	49	11	22
15	Other central nervous system tumours than those mentioned above	78	59	27	46
16	Non-resectable osteosarcoma	45	42	2	5
	TOTAL (2004-2009)	833	669	206	31
	TOTAL per year (average)	139	112	34	31

Abbreviations: n: number of patients; RT; radiotherapy.

Tabelle 4.4-5: Planungszahlen für Standard- und Modellindikationen (Erwachsene) in Belgien [4]

No.	Indication	No. of patients	Treated with RT (n)**	Type of hadron therapy	Estimates of eligible patients (n)
Standard indications					
1	Chordoma (all stages & sites)	6	1		
	Skull base			Carbon ions Protons	2
	Sacral & coccygeal			Carbon ions Protons	3
	Paraspinal			Protons	1
2	Chondrosarcoma (all stages & sites)	7	1		
	Skull base			Carbon ions Protons	1
	Sacral & coccygeal			Carbon ions Protons	2
	Paraspinal			Protons	1
3	Bone & soft-tissue sarcoma (all stages of skull base, paraspinal, sacral & coccygeal)	98	24	Carbon ions Protons	24
4	Malignant melanoma of the upper aerodigestive tract	18	8	Carbon ions	8
5	Adenoid cystic carcinoma of head & neck (all stages)	30	21	Carbon ions	21
6	Paranasal tumours (all stages)	110	65	Protons	65
7	Meningioma benign and malignant	572	24	Protons	24
8	Low-grade glioma (grade 1 & 2)	236	71	Protons	71
				Carbon ions	61
				Protons	162
Model indications					
9	Pancreatic cancer (all stages)	1,338	78		
	Locally advanced inoperable			Carbon ions	401
10	Rectal cancer (primary & recurrent)	2,347	1,956		
	Local recurrence			Carbon ions	82
11	NSCLC (stage III)	1,229	588	Protons	588
12	Major salivary gland tumours other than adenoid cystic carcinoma (all stages)	107	50	Carbon ions	50
13	Head & neck cancer (primary & recurrent)	2,574	1,560		
	Re-irradiation			Protons	156
14	NSCLC (stage I)	1,054	179	Carbon ions	179
15	Hepatocellular carcinoma (all stages)	455	16		
	Primary & recurrent size <3 cm: adjacent to vessels or bile ducts or the gastrointestinal tract;			Carbon ions	364
	Primary & recurrent size >3 cm				
				Carbon ions	1,076
				Protons	744
TOTAL (all indications)				Carbon ions	1,137
				Protons	906

4.4.5 Weitere (nicht SV-)Länder: Großbritannien

In Großbritannien befasste sich das DOH/Department of Health mit Protonentherapie. Derzeit verfügt Großbritannien über kein eigenes Protonentherapie-Zentrum (Ausnahme Clatterbridge: nur Augenindikationen): es wurde aber ein „National Proton Beam Therapy Service Development Programme“ aufgestellt [66], das prioritäre Indikationen für Protonentherapie benennt und Bedarfzahlen errechnet.

GB: kein eigenes Zentrum, aber National Proton Beam Therapy Service Development Programme zur Planung

Prioritäre Indikationen

Folgende Indikationen wurden als prioritär benannt:

- ✿ PT bei Kindern (12 Indikationen)
- ✿ PT bei spinalen und Schädelbais Chordomen
- ✿ PT bei Chondrosarkomen (Schädelbasis)
- ✿ PT bei spinalen und parasinalen Sarkomen.

2012: 79 britische PatientInnen im Ausland behandelt

In den letzten Jahren sind britische PatientInnen (2008/09:11; 2009/10:20; 2010/11:50; 2011/12:79) zur Behandlung in Zentren der Schweiz, Frankreich und den USA gereist: die genannten Kosten variieren zwischen £ 42.000 (€ 49.200) in der Schweiz bis zu mehr als £ 100.000 (€ 117.000) in kommerziellen Zentren in den USA. In der Planung der NRAG/National Radiotherapy Advisory Group wird von einem prioritären Bedarf von 400 PatientInnen p. a. und für die gesamte Indikationsliste von 1.487 PatientInnen p. a. ausgegangen [67, 123].

Tabelle 4.4-6: Planungszahlen für Standardindikationen in Großbritannien [67, 123]

	Indication	Number of patients
Paediatric	Chordoma/ Chondrosarcoma	15
	Rhabdomyosarcoma (Orbit)	5
	Rhabdomyosarcoma (Prameningeal and H&N)	15
	Rhabdomysarcoma(Pelvis)	10
	Osteosarcoma	3
	Ewings	9
	PPNET	5
	Ependymoma	25
	Low Grade Glioma	5
	Optic Pathway Glioma	12
	Craniphayngioma	15
	Medulloblastoma (PNET)	70
	Hodgkins	5
	Retinoblastoma	5
	Meninggioma	3
	Intracranial germinoma	10
	Nasopharynx (H&N)	15
	Difficult Cases Esthe/Neuro/Liver)	5
	Very Young Age	20
Total	252	
Adult	Choroidal Melanoma	100
	Ocular/Orbital	25
	Chordoma	60
	Chondrosarcoma	30
	Para- Spinal / Spinal Sarcoma	120
	Sacral Chordoma	60
	Meningoma	100
	Acoustic Neuroma	100
	Craniospinal NOS (Pineal)	10
	Head & Neck & Paranasal Sinuses	300
	PNET(medulloblastoma Intracranial)	30
	Difficult cases	300
	Total	1,235
GRAND TOTAL	1,487	

Die Planungsstudie [67, 123] legt Szenarien für 1–3 britische Zentren vor, resp. den Ankauf der Leistungen für 400 PatientInnen im Ausland. Favorisiert wird letztendlich der Bau von 2 Zentren.

Planungsstudie 2012 schlägt den Bau von 2 Zentren vor

Zusammenfassend kann resümiert werden, dass in den genauer betrachteten Ländern derzeit nur einige wenige Standardindikationen refundiert werden (vgl. Tabelle 4.4-7).

Tabelle 4.4-7: Empfehlungen und Refundierung der Protonen- und C-Ionentherapie basierend auf Evidenzanalysen

	INDIKATIONEN	BRD (G-BA)**	CH (BAG)	NL (CVZ)	BE (KCE + RIZIV/INAMI)	DEGRO-Empfehlung*
1	Tumore von Kindern**	-	Ja	Ja	Ja	In Studien
2	Abdominale Tumore					
	Leberzellkarzinome/HCC	-	Nein	Nein	Nein	In Studien: Wenn aufgrund großer Zielvolumina mit Gesamtdosis mit Photonen die Lebertoleranz übersteigt
	operabel	Nein	-	-	-	
	inoperabel	Aussetzung bis 2016	-	-	-	
	Lebermetastasen (bei kolorektalem Ca) Retroperitoneale solitäre Metastasen	Nein	Nein	Nein	Nein	In Studien: bei kontrolliertem Primärtumor, wenn Photonen keinen Erfolg versprechen
	Pankreaskarzinome	-	Nein	Nein	Nein	-
	Rektumkarzinom (rezidive)	Nein mit Ausnahme	Nein	Nein	Nein	In Studien: Nicht resektable ohne strahlentherapeutische Vorbelastung
	Gynäkologische Malignome (Uterus)	-	Nein	Nein	Nein	In Studien: Nur nicht Brachytherapie-(Boost) indizierte. bzw. nicht strahlentherapeutisch vorbehandelt
	Magenkarzinom	-	Nein	Nein	Nein	In Studien: Lokal fortgeschritten nach R1/2 Resektion in Komb mit post-operativer Radiochemo
	Prostatakarzinom	Aussetzung bis 2018	Nein	Modellbasiert	Nein	In Studien: Lokal begrenzte (<T3)/lokal fortgeschrittene (<T3) in der intermediären oder Hochrisikogruppe
	Oberbauchtumore (Gallengang Ca, retroperitoneale Sarkome)	-	Ja/Nein	Ja/Nein	Ja/nein	In Studien: nur bei zu hoher Belastung für umgebende Organe durch Photonen
	Paraspinale Sarkome und Karzinome	-	Ja	Ja	Ja	In Studien: In kurativen Therapiekonzepten, nicht operable Osteo- und Chondrosarkome
3	Thorakale Tumore					
	Lungenkarzinome/NSCLC	-	Nein	Modellbasiert	Nein	In Studien: UICC I+II
	operabel	Nein	-	-	-	
	Inoperabel UICC IV	Nein	-	-	-	
	Inoperabel UICC I-III	Aussetzung bis 2015	-	-	-	
	Andere Bronchialkarzinome	-	Nein	Nein	Nein	In Studien: nur bei zu hoher Belastung für umgebende Organe durch Photonen
	Pleuramesotheliome	-	-	-	Nein	In Studien: nur bei zu hoher Belastung für umgebende Organe durch Photonen

	INDIKATIONEN	BRD (G-BA)**	CH (BAG)	NL (CVZ)	BE (KCE + RIZIV/INAMI)	DEGRO-Empfehlung*
	Retroperitoneale solitary Metastasen	-	Nein	-	Nein	In Studien: bei kontrolliertem Primärtumor, wenn Photonen keinen Erfolg versprechen
	Ösophaguskarzinome	Aussetzung bis 2018	Nein	-	Nein	In Studien: T 1-2/T3-4 nicht operabel: Protonenboost nach Radiochemotherapie
	Mammakarzinom	Nein	In Pilotstudie	Modellbasiert	Nein	In Studien: Wenn gesamter Lymphabfluss bestrahlt werden muss
4	Augentumore					
	Uveamelanom (Aderhautmelanom)	Nein mit Ausnahme	Ja	Ja	Ja	Etabliert: nur nicht Brachytherapie indizierte
	Retinoblastome	-	-	-	-	
	Orbitatumore	-	-	-	-	
	Melanom der Iris – Konjunktiven	-	Ja	Ja	Ja	Etabliert: nur nicht Brachytherapie indizierte
	Choroideale Hämangiome	-	-	nein	-	
	Intraokuläre Metastasen	-	nein	nein	-	
5	Kopf-Hals-Tumoren			Modellbasiert	Ja	
	Ästhesioneuroblastom	Nein***	Ja	Ja	Nein	In Studien: Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener KH-Ca ohne Fernmetastasen
	Nasopharynxkarzinom (Nasenschleimhautkrebs)	-	Ja	Ja	Nein	
	Oropharynxkarzinom (Mundschleimhautkrebs)	Nein	Ja	Ja	Nein	
	Melanom der NNH	-	Ja	Ja	Ja	In Studien: NNH/Nasennebenhöhlen-Ca
	Sialome (Speicheldrüsenkrebs)		Ja	Ja	Ja	
	Meningiome der Schädelbasis	-	Ja	Ja	Ja	In Studien
	Gliome (fortgeschritten)	-	Nein	-	Nein	In Studien: Gliome II/III z. B. zur Reduktion der Spättoxizitäten
	Gliome niedriggradig I+II	-	Ja	Ja	Nein	
	Chondrome und Chondrosarkome	Ja	Ja	Ja	Ja	Etabliert
	Hypophysenadenome	-	Ja	Ja	Nein	
	Akustikusneurinome	-	Ja	Ja	Nein	
	Kraniopharyngeome	-	Ja	Ja	Nein	
	Schädelbasisnahe Neurinome (inoperabel)	-	Ja	Ja	Nein	
	Zerebrale Arteriovenöse Malformation/AVM	Ja	-	-	Ja	In Studien: z. B. zur Reduzierung der Neurotoxizität, wenn andere Behandlungsformen (OP, Stereotaxie, interv. Maßnahmen) nicht in Frage kommen
	Hirnmetastasen	Nein	-	-	Nein	

* In Studien: nur bei kurativer Intention; ** vgl. Tabelle 8-2 zu pädiatrischen Tumoren im Anhang; vom G-BA ausgeschlossene Indikationen werden derzeit über Einzelfallentscheidungen reguliert (finanziert)

** DE/G-BA: Für Deutschland gilt: Interventionen dürfen, sofern nicht explizit ausgeschlossen, im stationären Bereich gemacht werden. D. h. wenn kein NEIN steht und keine Bewertung vorliegt, ist ein Einsatz der PT möglich.

5 Zusammenfassung und Diskussion

Diese Übersichtsarbeit verfolgte das Ziel – vor dem Hintergrund der absehbaren Eröffnung von MedAustron –, Informationen zum Stand der wissenschaftlichen Nachweise der Protonen- resp. Kohlenstoff-Ionentherapie in den zahlreichen diskutierten Indikationen zusammenzutragen und darzulegen, welche dieser Indikationen auch in anderen Ländern refundiert werden.

Folgende (Forschungs-) Fragen liegen der Arbeit zugrunde:

- ❖ Für welche Tumor-Indikationen liegen bereits wissenschaftliche Nachweise vor, dass Hadronentherapie wirksamer und/oder nebenwirkungsärmer ist als die herkömmliche Radiotherapie mit Photonen?
- ❖ Für welche Tumorindikationen werden derzeit vergleichende klinische Studien durchgeführt, sodass in naher Zukunft wissenschaftliche Nachweise zur Gleichwertigkeit, Über- oder Unterlegenheit der Hadronentherapie vorliegen werden?
- ❖ Für welche Tumorindikationen wird die Hadronentherapie in Evidenzbasierten Leitlinien als Behandlungsoption genannt?
- ❖ Für welche Tumor-Indikationen wird eine Behandlung mit Hadronentherapie im benachbarten Ausland (Sozialversicherungsländer) durch die gesetzlichen Sozialversicherungsträger derzeit auch bezahlt?

Strahlentherapie mit Partikeln wie Protonen, Kohlenstoff-Schwerionen/C-Ionen wird seit etwa 25 Jahren beforscht, ohne dass aber eindeutige wissenschaftliche Nachweise der Therapieerfolge – im Sinne einer auf Evidenz aufbauenden Medizin – erbracht wurden [26]. Rezente Publikationen sind betitelt mit „Proton beam therapy: more than a leap of faith?“ (Vertrauensvorschuss) [124] oder „Is spending on proton beam therapy for cancer going too far, too fast“ [47]. Tatsache ist, dass obwohl die ersten Protonenzentren bereits vor 20 Jahren eröffnet und für medizinische Zwecke eingesetzt wurden, die Protonentherapie bislang in vielen Indikationen auf Annahmen und nicht angemessenen wissenschaftlichen Nachweisen basiert, sodass die Effektivität einer breiten versorgungsrelevanten Anwendung ungeklärt ist: es liegen fast ausschließlich Fallserien (vornehmlich retrospektive, wenige prospektive) aus wenigen Zentren vor. Sie bilden die eigentliche „Evidenzbasis“. Aufgrund von Publikationen aus wenigen Studiengruppen ist von häufigen Doppelpublikationen der gleichen PatientInnen auszugehen. Dass auch randomisierte klinische Studien vorliegen, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass es sich hierbei durchwegs um Therapievergleiche zwischen unterschiedlichen Dosierungen von Protonen/C-Ionen (Dosisescalationsstudien) oder um Vergleiche von Mono- versus Kombinationstherapie mit Protonen-/C-Ionentherapie oder um Vergleiche zwischen Protonen- und C-Ionentherapie handelt und also zur vorrangigen Frage des Mehrwerts bei klinischer Wirksamkeit und/oder Nebenwirkungen gegenüber der zeitgemäßen Photonentherapie keinen Beitrag leisten.

Zudem sind trotz des langen Zeitraums keine generalisierbaren Aussagen zur Dosis-Volumen Effektivität, zum Einsatz einzelner Boost-Bestrahlung im Rahmen einer Strahlentherapie mit Photonen oder zum Einsatz anderer Kombinationsschemata mit Photonen möglich. Auch können keine Aussagen gemacht werden – da ebenfalls noch im Forschungsstadium –, welche Indikationen für Protonen- und welche für C-Ionen gelten.

Informationen zum Stand der wissenschaftlichen Nachweise

und zu Refundierungsstatus

Partikeltherapie seit 25 Jahren

Studiendesigns: Fallserien

wenige RCTs ohne Aussagekraft für vergleichende Wirksamkeit

„magere“ Evidenzbasis Annahmen- nicht Evidenzbasiert

keine generalisierbaren Aussagen zu Dosis-Volumen, zu Boost etc. möglich

<p>Forschungsfeld in Entwicklung</p> <p>zahlreiche Übersichtsarbeiten kommen zu denselben Schlüssen</p>	<p>Die Hadronentherapie ist also weiterhin ein sich entwickelndes Forschungsfeld, das sehr früh (zu früh?) in eine breite Versorgung drängt.</p> <p>Gezählte 21 Übersichtsarbeiten (wobei es sich bei einer um eine Machbarkeitsstudie handelt, die also eine andere Perspektive einnimmt) aus 9 Institutionen und 7 Ländern konnten trotz zeitlicher Eingrenzung und Ausschluss von weiteren Assessments gefunden werden. Die umfangreichste Arbeit ist jene der AHRQ/Agency for Healthcare Research and Quality (USA), bei der 10 RCTs, 13 nicht-randomisierte Vergleichsstudien, 220 einarmige Studien (Fallserien, Kohortenstudien), davon 185/220 retrospektiv ausgewertet wurden [20]. Eine weitere US-amerikanische (Washington State Health Care Authority HTA) wurde im September 2013 beauftragt [19]. Dies kann als regulatorische Reaktion auf den Protonen- und C-Ionen Hype gewertet werden.</p> <p>Basierend auf ebendiesen Assessments herrscht in Europa und den USA weitgehende Einigkeit unter den „wissenschaftlichen Assessoren“ und Regulatoren (GR+CVZ/NL, KCE/RIZIV/INAMI + Krebsplan/BE, BAG/CH, G-BA/DE), aber auch der DEGRO/Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie [17] über folgende Punkte:</p>
<p>kurative Intention</p> <p>wenige Standardindikation basierend auf Plausibilität nicht Evidenz</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Die kurative (nicht palliative) Intention jeglicher Behandlung steht im Zentrum der Protonen- und C-Ionentherapie. ✦ Nur wenige (prioritäre) Standardindikationen (vgl. Tabelle 4.4-7) liegen vor: Pädiatrische Tumore, spinale und paraspinale Sarkome und Karzinome, einige Augentumore (die nicht für Brachytherapie indiziert sind), AVM/zerebrale Arteriovenöse Malformationen, (einzelne) Kopf-Hals und intrakranielle Tumore, wenngleich betont wird, dass bei diesen Tumoren nicht die Überzeugung durch wissenschaftliche Nachweise aus vergleichenden Studien, sondern Plausibilität ausschlaggebend ist.
<p>Refundierung nur unter Studienbedingungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Die Refundierung erfolgt – auch bei Standardindikationen – unter der Bedingung von Datendokumentation, d. h. Studienbedingungen (prospektiv geplant) und Registern für Nebenwirkungen und Spätfolgen.
<p>keine Einigkeit über explizite Ausschlüsse: Bewertung von Teilindikationen für eindeutige Ein- und Ausschlüsse nur durch G-BA: vorbildhaft</p>	<p>Weniger Einigkeit – abgesehen vom Ausschluss operabler Karzinome – herrscht darüber, welche Indikationen eindeutig <i>nicht</i> für eine Behandlung durch Protonen- und C-Ionentherapie geeignet sind, weil</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ weder Evidenz (gegen oder für Protonen- und C-Ionentherapie) vorliegt, dass das klinische Ergebnis besser oder die Nebenwirkungen geringer sind, oder ✦ andere neue, schonende strahlentherapeutische Methoden gleichwertig/besser und kostengünstiger sind.
<p>G-BA: Bewertung von Teilindikationen „pathologische Nischen“</p>	<p>Hier ist das Vorgehen des G-BA vorbildhaft, einzelne Teilindikationen schrittweise zu bewerten und explizit aus einem Leistungskatalog ein- oder auszuschließen, resp. strikten Bedingungen zu unterwerfen. Ein internationales, zumindest europäisches Vorgehen wäre da wünschenswert, da selbst von einzelnen Hadronen-ExpertInnen (AnwenderInnen) auf exakt zu definierende und zu limitierende „Pathologische Nischen“ [6] hingewiesen wird (vgl. Tabelle 8-4 im Anhang). Die Therapieoptionen in der Onkologie ändern sich ständig (Abwarten, Operieren, Chemotherapien, Biomarker-basierte Biologika, Bestrahlen in verschiedenen Formen) und sollten in rezente Bewertungen von Teilindikationen – unter Einbindung aller Professionen und Disziplinen (nicht nur Radio-Onkologie) – einfließen.</p>

Ebenso wie die Definition von Teilindikationen sind auch Kontraindikationen zu definieren: etwa Metastasierung, Komorbiditäten, Allgemeinzustand der PatientInnen [6].

2011 wurden in den 5 Europäischen Zentren (nur) 2.000 PatientInnen behandelt, was dafür spricht, dass auch in der medizinischen „Community“ nicht einhellige Überzeugung – durch Überweisungen zum Ausdruck gebracht –, vorherrscht. Insb. wird selbst bei den pädiatrischen Tumoren die Protonentherapie kritisch diskutiert, da (neuro-psychologische) Folgeschäden nach Bestrahlung von Hirntumoren schwerwiegend wirken. Diese kommen aber auch bei chirurgischen Eingriffen vor. Auch ist die therapeutische Einbettung in ein Gesamtkonzept durch wenige Bezugspersonen bei Kinder-PatientInnen von besonderer Bedeutung.

In nahezu vergleichbaren Ländern (Niederlande: 16,7 Mio EinwohnerInnen, Belgien: 11 Mio) wird von ca. 190 (Belgien) bis 250 PatientInnen (Niederlande) mit Standardindikationen ausgegangen. Aufgrund der zunehmenden Kapazitäten/Angeboten an Therapieplätzen in Europa ist von einer Rekrutierung von PatientInnen aus nicht-Standard Indikationen (RPTC/München [121], wo 33 % der Behandelten Prostata-Patienten sind) auszugehen.

Die Grundannahme zugunsten der Hadronentherapie ist, dass bei (zumindest) gleicher Wirksamkeit, die Nebenwirkungen und Spätfolgen geringer sind. Da der Hauptfokus der Annahmen auf der Reduktion der Nebenwirkungen liegt, ist in weiterer Folge die Argumentation, dass randomisierte klinische Studien zum Wirksamkeitsnachweis (superiority, non-inferiority) unabdinglich sind, für Nebenwirkungen und Spätfolgen aber *darüberhinaus* auch prospektive Kohortenstudien (Register) vonnöten sind. Dies ist vor allem deshalb wichtig, da sich die herkömmliche Photonentherapie der letzten Jahrzehnte ebenfalls zugunsten von präziseren und nebenwirkungsärmeren Verfahren entwickelte [3, 4].

Randomisierte Studien sind insbesondere (wenn auch nicht ausschließlich) unter den folgenden Aspekten erforderlich:

1. Wenn Änderungen der strahlentherapeutischen Schemata, mit Hilfe der Hadronentherapie realisiert werden sollen, insbesondere bei einer „Hypofraktionierung“ des Therapiezyklus (weniger, dafür höhere Einzeldosen) oder einer Erhöhung der Gesamtdosis. Hier soll die erwartete Schonung von Gewebe außerhalb des intendierten „Target“-Volumens zu einer Therapieintensivierung (bessere Ergebnisse bei der primären Tumorbekämpfung) genutzt werden, wobei diese erwartete Schonung damit zugleich aufs Spiel gesetzt wird. Solche anzunehmenden „Trade-offs“ sind insbesondere in kontrollierten Studien zu evaluieren.
2. Wenn die klinische Relevanz der erwarteten Schonung von Gewebe außerhalb des intendierten Strahlenvolumens fraglich erscheint. Dies kann z. B. bei der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms der Fall sein, da aktuelle Studien [125] darauf hindeuten, dass die Strahlentherapie mit Protonen bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, insbesondere gegenüber der Strahlentherapie mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT), keine Vorteile und ggf. auch Nachteile aufweist. Solche Ergebnisse unterstreichen, über die Indikation Prostatakarzinom hinaus, dass kontrollierte Studien dringend erforderlich sind, um Klarheit über tatsächlichen Nutzen (und Schaden) zu gewinnen.

pädiatrische Tumore werden kontrovers beurteilt

max 200 bis 250 PatientInnen in vergleichbaren Ländern in Standardindikationen

Forderung nach Vergleichsstudien, statt Annahmen

herkömmliche Photonentherapie deutlich präziser und nebenwirkungsärmer geworden

RCTs für Wirksamkeit Register/Langzeitbeobachtungen für Nebenwirkungen

RCTs jedenfalls bei Therapieintensivierung/ Erhöhung der Gesamtdosis

und

wenn klinische Relevanz der erwarteten Schonung von Gewebe außerhalb des intendierten Strahlenvolumens fraglich erscheint

Für weitere Fragestellungen und sehr spezielle PatientInnengruppen sind gegebenenfalls auch andere Studiendesigns geeignet. Statt der Erforderlichkeit sollte jedoch immer die Nicht-Erforderlichkeit randomisierter Studien dargelegt werden (wie dies z. B. für die Entscheidungsgrundlagen des deutschen, Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in dessen Verfahrensordnung kodifiziert wurde [126]). Welche Gründe hier jeweils, in bestimmten Fällen, einen Verzicht auf ergebnisichere, randomisierte Studien stützen können, ist jeweils sorgfältig zu erwägen.

**34 laufende Studien:
Überlegenheits-
Vergleiche von C-Ionen
vs. Protonen
nur 18 Vergleiche
mit herkömmlichen
Therapieoptionen**

Anzumerken ist in diesem Zusammenhang ebenfalls, dass eine Reihe von Studien offenkundig gegenwärtig durchgeführt werden (insbesondere am Heidelberger Therapiezentrum), die die Anwendung von C-Ionen-Bestrahlung mit der Anwendung von Protonenstrahlung, randomisiert, vergleichen. Augenscheinlich wird hier die Sinnhaftigkeit randomisierter Studien in Bezug auf ein Überlegenheitspostulat der C-Ionen-Therapie gegenüber der Protonen-Therapie durchaus in einschlägigen Fachkreisen gesehen. Allerdings sind nur 18 der 34 laufenden Studien Vergleiche zu herkömmlichen oder alternativen Therapieoptionen: Viele versorgungsrelevante Fragen werden daher nicht beantwortet.

**PICO für
Hadronenstudien**

Der oben zitierte eben erst in Auftrag gegebene US-Bericht [19] veranschaulicht, welche Komparatoren und welche Endpunkte (für Wirksamkeit und Nebenwirkungen) relevante Aussagen machen könnten (siehe Tabelle 5-1).

**großer
Forschungsbedarf für
Primärforschung
(Evidenz-Absicherung)
und Sekundäranalysen
(Mengengerüste und
Planung)**

Es wird wiederholt betont, dass großer Forschungsbedarf besteht. Aufgrund der rein Plausibilitäts- und Annahmen-basierten Planung von zahlreichen Protonenzentren weltweit, wird es in naher Zukunft zu einer Verdoppelung der Kapazitäten und damit zu einer Angebots-induzierten Nachfrage kommen. Primärforschungsbedarf besteht also zur wissenschaftlichen Absicherung („Evidenz-Basierung“) von Protonen und C-Ionentherapie in einzelnen Indikationen, Bedarf für Evidenzanalysen zu wissenschaftlichen Nachweisen aus klinischen Studien – nicht jedoch (Kosten-Effektivitäts-)Modellierungs- oder Simulationsstudien basierend auf Annahmen – besteht für Regulatoren und Finanzierungs-/Versicherungsträger, um den „richtigen“ PatientInnen die Partikeltherapie zu ermöglichen und Mengengerüste und Planung zu machen. Zusätzlich wären jedenfalls gesundheitsökonomische Evaluationen notwendig, um die relativen Vorteile gegenüber alternativen Vorgehensweisen bewerten zu können.

**aber auch vergleichende
gesÖk Studien unter
Einbezug anderer teurer
onkologischer
Therapien**

**oder Hadronentherapie
kostengünstiger?**

Aber auch die Technik der Hadrontherapie selbst ist in Entwicklung, das betrifft einerseits die Verfahren selbst, andererseits erwarten viele Beobachter, dass die technische Entwicklung zu deutlich kostengünstigeren Anlagen führen wird. In den USA wurde die erste „Mini-Anlage“ von der FDA akzeptiert, die über nur einen Bestrahlungsplatz verfügt und „nur“ etwa 30 Millionen Dollar kosten wird. Auch andere Ansätze werden geprüft, die technischen Investitionen deutlich günstiger zu machen.

Tabelle 5-1: PICO für Protonentherapie: Populationen, Intervention, Komparatoren, Endpunkt [19]

		Type of Cancer							
		Brain & Spinal Cord Tumors	Breast Cancer	Gastrointestinal Cancers	Head & Neck Cancers	Lung Cancer	Ocular Melanoma	Pediatric Cancers	Prostate Cancer
PICO	Population	Gliomas, chondrosarcomas, pituitary adenomas, acoustic neuromas	Localized or invasive disease	Esophagus, stomach, pancreas, liver, colorectal	Tumors of the lip, oral cavity, pharynx, larynx and paranasal sinuses	Small cell or non-small cell lung cancer, any stage	Uveal and other ocular melanomas	Medulloblastoma, ependymoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma	Clinically-localized and advanced disease
	Intervention	PBT alone, as combination therapy, or adjuvant therapy	PBT alone, as boost therapy, or adjuvant therapy	PBT alone, as combination therapy, or adjuvant therapy	PBT alone, as combination therapy, or adjuvant therapy	PBT alone, as combination therapy, or adjuvant therapy	PBT alone, as combination therapy, or adjuvant therapy	PBT alone, as combination therapy, or adjuvant therapy	PBT alone or as boost therapy
	Comparators	<ul style="list-style-type: none"> •Surgery •Brachytherapy •EBRT •Chemotherapy •Observation 	<ul style="list-style-type: none"> •Surgery •Brachytherapy •EBRT •Chemotherapy •Hormone therapy 	<ul style="list-style-type: none"> •Surgery •EBRT •Endoscopy •Chemotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> •Surgery •EBRT 	<ul style="list-style-type: none"> •Surgery •EBRT •Radiofrequency ablation •Chemotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> •Brachytherapy •EBRT •Enucleation •Local resection •Photocoagulation 	Will vary but may include chemotherapy, surgery and EBRT	<ul style="list-style-type: none"> •Prostatectomy •Brachytherapy •EBRT •Hormone therapy •Active surveillance
	Outcomes*	•Neurocognitive and motor function	•Cosmetic preservation	•Gastric, digestive or bowel function	•Neurocognitive function	•Pulmonary function	•Visual acuity	•Neurocognitive and motor function	•Freedom from biochemical failure
Toxicities	•Temporal lobe damage	•Cardiotoxicity •Pneumonitis	•Nutritional deficiencies •Bowel incontinence	•Dysphagia •Mucositis	•Pneumonitis •Esophagitis	•Secondary enucleation •Glaucoma	•Impaired growth and development	•Incontinence (bladder, bowel) •Urinary retention •Erectile dysfunction	

* Outcomes across all cancer types include survival, all-cause and cancer-related mortality, local tumor control and recurrence, metastases, and health-related quality of life.

EBRT: external beam radiation therapy; PBT: proton beam therapy

**strahlentherapeutisches
Gesamtkonzept und
universitäre Anbindung**

Neben der Einbettung der Protonen- und C-Ionentherapie in ein strahlentherapeutisches Gesamtkonzept wird international vor allem aber die Notwendigkeit für universitäre Anbindung diskutiert,

**Doppelstrukturen bei
Diagnostik**

- ✦ da der Transport, resp. Unterbringung der PatientInnen notwendig und aufwändig ist,
- ✦ da multimodale Therapien und personelle Betreuung notwendig und Doppelstrukturen ineffizient sind,

**Infrastruktur für
Notfälle**

- ✦ da begleitende Diagnostik notwendig und Doppelstrukturen ineffizient sind,

Studienbetreuung

- ✦ da Infrastruktur durch Klinikanbindung und Strukturqualität etwa in der Notfall- und intensivmedizinischen Versorgung notwendig sind,
- ✦ da Studienführung und Betreuung durch Studienzentren gefordert sind.

Der vorliegende Bericht stellt eine Übersicht über den Stand des Wissens dar und hat damit aber auch Limitationen.

**Limitationen
des Berichts**

Die größte Limitation liegt durch die gewählte Methode der „Übersicht von Übersichtsarbeiten“ vor. Aufgrund des Aggregationsniveaus der Datenaussagen kommt es zu einem Verlust an Detailtreue. Aufgrund der relativ homogenen Aussagen aller publizierten Übersichtsarbeiten, dass die Hadronentherapie eine Forschungs- und keine breite Versorgungsanwendung ist, ist das Risiko, Informationen fehl interpretiert zu haben, gleichwohl eher gering. Hingegen sind die vorliegenden Primärstudien, so die Aussagen der Übersichtsarbeiten, derart heterogen, dass Dateilaussagen zu Therapieschemata, Dosierungen etc. selbst in einer Primärevidenzübersicht kaum/nicht möglich sind.

**Übersicht von
Übersichten: Details
gehen verloren**

6 Fazit

Die Planung von Einrichtungen für Hadrontherapie steht noch im Zeichen starker Unsicherheit. Die Evidenzbasis für einen Zusatznutzen ist nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin nur sehr moderat, wenn auch eine hohe theoretische Plausibilität besteht. Da vornehmlich Surrogatendpunkte gemessen wurden und keine/kaum prospektiv vergleichende Studienergebnisse mit zeitgemäßer Photonentherapie vorliegen, besteht kein gesichertes Wissen, ob das Versprechen der theoretischen Vorteile sich in patientenrelevante Vorteile (längeres Überleben, Lebensqualität durch geringere Nebenwirkungen) übersetzen lassen. Das gilt sowohl für die Protonentherapie wie für die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen/C-Ionen.

- ❖ Die Literatur ist stark von ForscherInnen und MitarbeiterInnen von Hadrontherapiezentren geprägt (Publikationsbias: nur positive Publikationen von WissenschaftlerInnen mit Enthusiasmus oder Interessenskonflikten).
- ❖ Die Frage der vergleichenden relativen Effektivität und Kosteneffektivität ist weitgehend unklar, wird nicht berührt, ist aber bei – alternativen – Ressourcenallokationsentscheidungen ganz wesentlich.
- ❖ Chirurgische und medizin-technische Innovationen unterliegen keinem Zulassungsverfahren wie Arzneimittel. Dadurch fehlt auch der Anreiz für die Anbieter entsprechende Studien rechtzeitig durchzuführen. Das Interesse an evaluativen Studien ist beschränkt. Hier ist es eine explizite Verpflichtung der öffentlichen Förderungsgeber vergleichende Forschung zu finanzieren.
- ❖ Erst der Druck der Finanziere des Gesundheitswesens führt nun – allzu spät – dazu, dass vergleichende Studien der Hadrontherapie mit modernen Techniken der Photonentherapie in die Wege geleitet werden und es muss (und wird) in Europa mehr Zusammenarbeit und Register geben [127].
- ❖ Damit werden auch die Grundlagen für Planungen, für Investitionsentscheidungen und für die Aufnahme in die Leistungskataloge der Zahler verbessert werden.

Betont soll sein, dass die wissenschaftliche Faszination für eine neue Therapieform eine anderer Perspektive einnimmt und damit anderen Bedingungen als der Versorgungsfinanzierung unterliegt.

Die Schlussfolgerungen sind:

- ❖ MedAustron ist von seiner Struktur her in erster Linie als wissenschaftliches Projekt zur Durchführung entsprechender Studien konzipiert. Daher sollte auch die Finanzierung entsprechend erfolgen.
- ❖ eine Teilrefundierung (ausschließlich) von Standardindikationen auf Basis von Plausibilität unter der Bedingung von vergleichenden Studien ist zu empfehlen da auch Standardindikationen auf wissenschaftlichen Nachweisen beruhen müssen.
- ❖ mit der Einbettung der Hadronentherapie in die ÖSG-Großgeräteplanung ist zuzuwarten, bis der Mehrwert der Hadronentherapie bewiesen ist.

große Unsicherheiten

hohe theoretische Plausibilität, geringe Evidenz

hoher Publikationsbias

med. Technik gelangt ohne Zulassungsverfahren auf den Markt

Finanziere müssen Druck für Evidenz schaffen

öffentliche Forschungsförderung

vergleichende geÖK Studien

Forschungsfaszination vs. Versorgungsfinanzierung

Finanzierung von MedAustron aus Forschungsgeldern (Teil-)Refundierung (nur) von Standardindikationen

keine Einbettung in Großgeräte ÖSG-Planung VOR sicherer Evidenz

**Intensive internationale
Zusammenarbeit bei
Bewertung und
Entscheidung zu
Refundierung
Refundierung
von Norm-Tarifen für
nicht-Standardindikation
StudienpatientInnen
unter Bedingungen und
Zeitplanung**

- ✿ eine intensive Zusammenarbeit mit anderen Regulatoren-nahen Wissenschaftsinstitutionen und Sozialversicherungen bei Sekundäranalysen zur Entscheidungsfindung, welche Teilindikationen – auf Basis vorliegender Studien – in einem Leistungskatalog refundiert werden sollten, sollte stattfinden.
- ✿ ein aktiver Beitrag zur „Evidenz-Generierung“ sollte geleistet werden: da PatientInnen für Studien notwendig sind, ist zu überlegen, ob – optional – interimistische Refundierung für StudienteilnehmerInnen in potentiellen Indikationen unter der Bedingung von prospektiv geplanten vergleichenden Studien mit versorgungsrelevanten Fragestellungen und unter Verwendung des Tarifs für herkömmliche Standardstrahlentherapie ermöglicht wird [128]. Angelehnt an den G-BA, sollten Zeiträume definiert werden, bis wann Evidenz vorliegen muss.

Keinesfalls darf es durch MedAustron zu einer Einschränkung der Grundversorgung durch Photonentherapie kommen.

7 Literatur

- [1] Bamberg, M., M. Molls, and H. Sack, *Klinik*. 2. Aufl. ed. Radioonkologie 2009, München: Zuckschwerdt. XIII, 1128 S.
- [2] Bamberg, M. and F. Nüsslin, *Grundlagen*. 2. Aufl. ed. Radioonkologie 2009, München Zuckschwerdt. XIV, 373 S.
- [3] Hulstaert, F., et al., *Innovative radiotherapy techniques: a multicentre time-driven activity-based costing study in KCE Reports 198C*. 2013, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE): Brussels.
- [4] BHTC/Belgian Hadron Therapy Centre, *Feasibility study of a Hadron Therapy Centre in Belgium – Cancer Plan Action 30*, 2013, The Belgian Hadron Therapy Centre (BHTC) Foundation.
- [5] WPE/Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen. 2013; available at: <http://www.uk-essen.de/wpe/index.php>.
- [6] Ärzteblatt, *Dresdner Uniklinikum eröffnet Neubau für Protonentherapie*. 2013 (Mittwoch, 18. September 2013).
- [7] Ärzteblatt, *Uniklinik Marburg: Siemens beantragt Abbau der Partikeltherapie-Anlage*. 2013 (Donnerstag, 26. September 2013).
- [8] Ärzteblatt, *Aus für Partikeltherapiezentrum in Kiel*. 2011 (Mittwoch, 14. September 2011).
- [9] Regler, M., U. Haverkamp, and E. Griesmayer, *Med-AUSTRON – Ein Österreichisches Krebsforschungs- und Behandlungszentrum zur Hadronentherapie in Europa. Machbarkeitsstudie. Der Med-AUSTRON Beschleuniger – ein europäisches Konzept zur Protonen- und Ionentherapie – Aspekte der Beschleunigerphysik und der Medizinphysik*, Band II: 1998: Wiener Neustadt.
- [10] Pötter, R. and T. Auberger, *Med-AUSTRON- Ein Österreichisches Krebsforschungs- und Behandlungszentrum zur Hadronentherapie in Europa. Machbarkeitsstudie, Die Bedeutung der Hadronentherapie für die Krebsbehandlung*, Band I, 1998: Wiener Neustadt.
- [11] Auberger, T., R. Pötter, and K. Poljanc, *Med-AUSTRON – Ein Österreichisches Krebsforschungs- und Behandlungszentrum zur Hadronentherapie in Europa. Machbarkeitsstudie, Konzept zur Realisierung eines österreichischen Hadronentherapiezentums*, Band III, 1998: Wiener Neustadt.
- [12] Auberger, T., et al., *Motivation und medizinischer Bedarf für ein österreichisches Krebsforschungs- und Behandlungszentrum zur Therapie mit Wasserstoff- und Kohlenstoffionen*. MedAustron Note 3, 2003.
- [13] Mayer, R., et al., *Epidemiological aspects of hadron therapy: a prospective nationwide study of the Austrian projects MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO)*. Radiother Oncol, 2004. 73(Suppl 2): p. 24-8.
- [14] Rechnungshof, *Bericht des Rechnungshofes: MedAustron*, 2011.
- [15] Meyer, J.J., A.K. Lee, and T.F. DeLaney, *Proton and ion beams in cancer therapy*, B. Kavanagh, Editor 2013, UpToDate: Waltham, MA.
- [16] GR/Gezondheidsraad, *Proton radiotherapy. Horizon scanning report*, 2009, Health Council of the Netherlands: The Hague.
- [17] DEGRO/Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, *Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland*, 2008.
- [18] IQWiG/Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie – Rapid Report*, 2011, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Köln.
- [19] HCA/Washington State Health Care Authority, *Proton Beam Therapy: Draft Key Questions*, 2013.
- [20] Trikalinos, T., et al., *Particle Beam Radiation Therapies for Cancer*, 2009, AHRQ/Agency for Healthcare Research and Quality.

- [21] Eisenhauer, E., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer, 2009. 45: p. 228-247.
- [22] RTOG/Radiation Therapy Oncology Group. *RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema*. 2013 [cited 2013 30.06.2013]; available at: <http://www.rtog.org/>.
- [23] Bölling, T., A. Schuck, and N. Willich, *RiSK – Register zur Erfassung strahlentherapiebedingter Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen*. Klinik + Forschung, 2005. 4.
- [24] Schenk, M., et al., *Spätfolgen von Krebs im Kindesalter – Langzeit-Nachsorge muss noch besser strukturiert werden*. Dtsch. Med. Wochenschrift 2012. 137: p. 7-10.
- [25] Foote, R.L., et al., *The clinical case for proton beam therapy*. Radiat Oncol, 2012. 7: p. 174.
- [26] De Ruyscher, D., et al., *Charged particles in radiotherapy: a 5-year update of a systematic review*. Radiother Oncol, 2012. 103: p. 5-7.
- [27] AGENAS/Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, *Hadrontherapy for cancer treatment: overview of the evidence on safety and effectiveness*, 2012, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas).
- [28] Huybrechts, M., et al., *Hadrontherapie*, in in *KCE Reports 67A*. 2013, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE): Brussels.
- [29] Allen, A.M., et al., *An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO`s emerging technology committee*. Radiotherapy and Oncology, 2012. 103(1): p. 8-11.
- [30] Pritzkeleit, R., F. Beske, and A. Katalinic, *Demographischer Wandel und Krebserkrankungen in der Zukunft*. Onkologie 2010. 33(Suppl 7): p. 19-24.
- [31] Royal Australian and New Zealand College of Radiologists, *Planning for the Best: Tripartite National Strategic Plan for Radiation Oncology 2012-2022, version 1*, 2012: Sydney, Australia.
- [32] Canadian Partnership Against Cancer, *The 2012 Cancer System Performance Report*, 2012: Toronto, Ontario, Canada.
- [33] Rosenblatt, E., et al., *Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database*. Lancet Oncol. Lancet Oncol, 2013. 14: p. e79-86.
- [34] ÖBIG/Gesundheit Österreich GmbH, *Österreichischer Strukturplan Gesundheit 2008. ÖSG 2008 (inkl. Großgeräteplan)*, in gemäß Beschluss der Bundesgesundheitskommission vom 6. März 2009, BMG/Bundesministerium für Gesundheit: Wien.
- [35] Frakt, A., *Pushback Against Covering Proton Beam Therapy*. JAMA Forum, 2013.
- [36] DOH/Department of Health, *Radiotherapy in England 2012*, 2012: London.
- [37] CCO/Cancer Care Ontario, *The Future of Radiation Treatment in the 21st Century*, 2007.
- [38] Olasolo, J.J., et al., *Evidence-based estimation and radiotherapy utilisation rate in Andalusia*. Clin Transl Oncol, 2007. 9: p. 789-96 (Abstr.).
- [39] IAEA/International Atomic Energy Agency, *Planning National Radiotherapy Services: A Practical Tool*, in *IAEA Human Health Series 14*. 2011: Wien.
- [40] Delaney, G., et al., *The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines*. Cancer, 2005. 104: p. 129-37.
- [41] Delaney, G.P., et al. *Radiotherapy in cancer care: estimating optimal utilisation from a review of evidence-based clinical guidelines*. 2003.
- [42] Round, C., et al., *The malthus programme: developing radiotherapy demand models for breast and prostate cancer at the local, regional and national level*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013. 25: p. 538-45.
- [43] Royal College of Radiologists, *Radiotherapy Dose-Fractionation*, 2006: London.
- [44] GR/Gezondheidsraad, *De radiotherapie belicht. Een vooruitblik tot 2015*, 2008, Health Council of the Netherlands: Den Haag.

- [45] Royal College of Radiologists, *Guidance on the management and governance of additional radiotherapy capacity.*, 2013: London.
- [46] Lievens, Y. and M. Pijls-Johannesma, *Health Economic Controversy and Cost-Effectiveness of Proton Therapy.* Semin Radiat Oncol, 2013. 23(2): p. 134-141.
- [47] Epstein, K., *Is spending on proton beam therapy for cancer going too far, too fast?* BMJ, 2012. 344: p. e2488.
- [48] Peeters, A., et al., *How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons.* Radiother Oncol, 2010. 95: p. 45-53.
- [49] Bortfeld, T. and L. Marks, *Hype cycle in radiation oncology* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 86: p. 819-21.
- [50] Yu, J.B., et al., *Proton Versus Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: Patterns of Care and Early Toxicity.* Journal of the National Cancer Institute, 2012. 105(1): p. 31-32.
- [51] Lawrence, T.S. and M. Feng, *Protons for Prostate Cancer: the Dream Versus the Reality.* Journal of the National Cancer Institute, 2013. 105(1): p. 7-8.
- [52] Hegemann, N., et al., *Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Therapieentscheidung und -durchführung.* Onkologe, 2013. 19: p. 737-746.
- [53] Coen, J.J., A.L. Zietman, and C.J. Rossi, *Comparison of high-dose proton radiotherapy and brachytherapy in localized prostate cancer: a casematched analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82(1): p. e25-e31.
- [54] Los Angeles Times *Blue Shield of California to curb coverage of pricey cancer therapy* 2013.
- [55] ASTRO/American Society for Radiation Oncology. *Five Things Physicians and Patients should Question.* 2013; available at: <http://www.choosingwisely.org/>.
- [56] Neumann, P.J. and M.C. Weinstein, *Legislating against Use of Cost-Effectiveness Information.* N Engl J Med, 2010. 363: p. 1495.
- [57] Krengli, M. and R. Orecchia, *Medical aspects of the National Centre For Oncological Hadrontherapy (CNAO-Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) in Italy.* Radiother Oncol, 2004. 73(Suppl 2): p. 21-3.
- [58] Orecchia, R., et al., *Clinical and research validity of hadrontherapy with ion beams.* Crit Rev Oncol Hematol, 2004. 51: p. 81-90.
- [59] Orecchia, R., P. Fossati, and S.T. Rossi, *The National Center for Oncological Hadron Therapy: status of the project and future clinical use of the facility.* Tumori, 2009. 95: p. 169-76.
- [60] Glimelius, B., et al., *Number of patients potentially eligible for proton therapy.* Acta Oncol, 2005. 44(8): p. 836-49.
- [61] Baron, M., et al., *A „one-day survey“: as a reliable estimation of the potential recruitment for proton- and carbon-ion therapy in France.* Radiother Oncol, 2004. 73(Suppl 2): p. 15-7.
- [62] Ligtenberg, G. and P. Staal, *Indicaties voor Protontherapie (deel 2): hoofd-halstumoren, mamma carcinoom, longcarcinoom, prostaatacarcinoom*, 2011, College voor zorgverzekeringen (CVZ): Diemen.
- [63] Ligtenberg, G., P.C. Staal, and S. Kleijnen, *Indications for proton therapy (part 1): Intraocular tumours, Chordomas/chondrosarcomas, Paediatric tumours*, 2010, College voor zorgverzekeringen (CVZ): Diemen.
- [64] Grau, C., *The model-based approach to clinical studies in particle radiotherapy – A new concept in evidence based radiation oncology?* Radiotherapy and Oncology 2013. 107: p. 265-266.
- [65] Langendijk, J.A., et al., *Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: The model-based approach.* Radiotherapy and Oncology, 2013. 107: p. 267-273.
- [66] DOH/Department of Health, *A Framework for the Development of Proton Beam Therapy Services in England*, 2009: London.
- [67] DOH/Department of Health, *National Proton Beam Therapy Service Development Programme. Strategic Outline Case*, 2012: London.
- [68] DOH/Department of Health, *National Proton Beam Therapy Service Development Programme. Strategic outline case Value for Money Addendum to the Strategic Outline Case*, 2012: London.

- [69] Aarhus University Hospital, *The Danish National Center for Particle Radiotherapy*, 2012.
- [70] DHMA/Danish Health and Medicines Authority, *The establishment of a national center for particle radiotherapy in Denmark*, 2012: Kopenhagen
- [71] Columbia Department of Health, *Sibley Memorial Hospital's Certificate of Need (CON) application on the District of Columbia Department of Health* 2012.
- [72] Flynn, K., *Brief overview: Proton Therapy for Cancer (VATAP)*, 2010, Veterans Health Administration Office of Patient Care Services, Technology Assessment Program.
- [73] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie beim Uveamelanom*, 2003, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [74] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie bei Oropharynxkarzinom*, 2003, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [75] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie beim Chordom und Chondrosarkom der Schädelbasis*, 2004, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [76] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie bei Hirnmetastasen*, 2003, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [77] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie des Rektumkarzinoms*, 2007, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [78] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie des Mammakarzinoms*, 2004, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [79] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie des Prostatakarzinoms*, 2008, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [80] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom*, 2009, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [81] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)*, 2010, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [82] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie bei Lebermetastasen*, 2011, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [83] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom*, 2012, Ausschuss Krankenhaus nach §137c SGB V.
- [84] ANZHSN/Australian and New Zealand Horizon Scanning Network, *Proton beam therapy for the treatment of neoplasms involving (or adjacent to) cranial structures*, in *Horizon Scanning Report 2007*: Canberra.
- [85] ANZHSN/Australian and New Zealand Horizon Scanning Network, *Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma*, in *Horizon Scanning Report 2007*: Canberra.
- [86] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie bei altersabhängiger Makuladegeneration*, 2009, Gemeinsamer Bundesausschuss nach § 137c SGB V.
- [87] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Protonentherapie bei Zerebrale arteriovenöse Malformationen (AVM)*, 2005, Gemeinsamer Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“.
- [88] Creutzig, U., et al., *Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren*. Deutsches Ärzteblatt, 2003. 100(13): p. A 842-52.
- [89] Statistik Austria. *Krebsinzidenz im Überblick*. available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebsinzidenz_im_ueberblick/index.html.
- [90] Pschyrembel, W. and M. Bilic, *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013*. 264., überarb. Aufl. ed 2012, Berlin: De Gruyter. XXVII, 2320 S.

- [91] AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DKG/Deutschen Krebsgesellschaft, and DKH/Deutschen Krebshilfe, *S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms*, in *Leitlinienprogramm Onkologie 2013*: Berlin.
- [92] Adler, G., et al., *S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007. Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.-14.10.2006)*. Gastroenterol, 2007. 45: p. 487-523.
- [93] AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DKG/Deutschen Krebsgesellschaft, and DKH/Deutschen Krebshilfe, *S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom*, in *Leitlinienprogramm Onkologie 2013*: Berlin.
- [94] AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DKG/Deutschen Krebsgesellschaft, and DKH/Deutschen Krebshilfe, *S3 Leitlinie Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs in Leitlinienprogramm Onkologie 2012*: Berlin.
- [95] Scholz, M., et al., *Leitlinie Blasenkarzinom*. Journal für Urologie und Urogynäkologie, 2010. 17(3): p. 22-30.
- [96] DKG/Deutschen Krebsgesellschaft and Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), *Interdisziplinäre S2k Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms (Gültigkeit abgelaufen)*, 2008.
- [97] AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DKG/Deutschen Krebsgesellschaft, and DKH/Deutschen Krebshilfe, *S3 Leitlinie: Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien*, in *Leitlinienprogramm Onkologie 2011*: Berlin.
- [98] DKG/Deutschen Krebsgesellschaft and DGP/Deutsche Gesellschaft für für Pneumologie und Beatmungsmedizin, *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft*, 2010.
- [99] AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DKG/Deutschen Krebsgesellschaft, and DKH/Deutschen Krebshilfe, *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, in *Leitlinienprogramm Onkologie 2012*: Berlin.
- [100] AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DKG/Deutschen Krebsgesellschaft, and DKH/Deutschen Krebshilfe, *Mundhöhlenkarzinom: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms*, in *Leitlinienprogramm Onkologie 2012*: Berlin.
- [101] Jäkel, A., et al., *Therapie des metastasierten malignen Uveamelanoms*. Der Hautarzt, 2001. 52: p. 98-103.
- [102] Snyderman, C. and D. Lin, *Chordoma and chondrosarcoma of the skull base*, 2013, UpToDate.
- [103] Nikoghosyan, A., et al. *Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with chordoma of the skull base, clinical phase III study HIT-1-Study*. BMC Cancer, 2010. 10.
- [104] Nikoghosyan, A., et al. *Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with low and intermediate grade chondrosarcoma of the skull base, clinical phase III study*. BMC Cancer, 2010. 10.
- [105] Combs, S.E., et al. *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.
- [106] Combs, S.E., et al. *Randomised phase I/II study to evaluate carbon ion radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with recurrent or progressive gliomas: the CINDARELLA trial*. BMC Cancer, 2010. 10.
- [107] DEGRO/Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, *Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland*, 2005, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie: Münster.
- [108] Timmermann, B., *Positionspapier der GPOH, DEGRO und APRO zur Partikeltherapie bei Kindern*, 2011, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO), Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DGRÖ), Gesellschaft für Pädiatrische für Radioonkologie Onkologie und Hämatologie (GPOH).
- [109] NSCT/National Specialised Commissioning Team, *Guidance for the Referral of Patients Abroad for NHS Proton Treatment*, 2011.

- [110] Charous, S.J. and B.E. Brockstein, *Head and neck sarcomas*, 2013, UpToDate.
- [111] Gelderblom, A.J. and J. Bovée, *Chondrosarcoma*, 2013, UpToDate.
- [112] Shih, H.A. and T. Batchelor, *Adjuvant radiation therapy for malignant gliomas*, 2013, UpToDate.
- [113.] NCCN/National Comprehensive Cancer Network, *Soft Tissue Sarcoma*, in *NCCN Clinical Practice Guidelines* 2013.
- [114] NCCN/National Comprehensive Cancer Network, *Hodgkin Lymphoma. Version 2*, in *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2013.
- [115] NCCN/National Comprehensive Cancer Network, *Head and Neck Cancers*, in *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2013.
- [116] NCCN/National Comprehensive Cancer Network, *Prostate Cancer*, in *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2013.
- [117] NCCN/National Comprehensive Cancer Network, *Bone Cancer. Version 2*, in *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2013.
- [118] AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DKG/Deutschen Krebsgesellschaft, and DKH/Deutschen Krebshilfe, *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Langversion)*, in *Leitlinienprogramm Onkologie* 2011, AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.: Berlin.
- [119] EDI/Eidgenössisches Department des Inneren, *Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV)* 2013. p. 88.
- [120] Beschlussorgan der HSM/hochspezialisierten Medizin, *Interkantonalen Vereinbarung: Entscheid zur Planung der hochspezialisierten Medizin (HSM) im Bereich der Protonentherapie*. 2010.
- [121] RPTC/Rinecker Proton Therapy Center, *Vierter Jahresbericht: The State of the Art in Radio Oncology: Erfahrungen aus der Behandlung der ersten 1.500 Patienten*, 2013: München.
- [122] Freeman, T., *Kick start for protons in the Netherlands*. MedicalPhysicsWeb, 2013. Aug 28.
- [123] DOH/Department of Health, *National Proton Beam Therapy Service Development Programme Strategic Outline Case*, 2012: London.
- [124] Gornall, J., *Proton beam therapy: more than a leap of faith?* BMJ, 2012. 345(e4917, 5 Sept).
- [125] Kim, S., et al., *Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer*. *European Urology*, 2011(60): p. 908-916.
- [126] GBA/Gemeinsamer Bundesausschuss, *Verfahrensordnung*. 2009.
- [127] Kessel, K.A., et al., *Connection of European particle therapy centers and generation of a common particle database system within the European ULICE-framework*. *Radiat Oncol.*, 2012. 7: p. 115.
- [128] Storz-Pfennig, P., M. Schmedders, and M. Dettloff, *Trials are needed before new devices are used in routine practice in Europe*. *BMJ*, 2013. 2013 Mar 18(346): p. f1646.

8 Anhang

Tabelle 8-1: (Pädiatrische) Tumore

Chordom	zu den primären Knochentumoren zählender, etwa kirschgroßer (selten maligner) Tumor an der Schädelbasis (meist am Clivus Blumenbachii) u. am Kreuzbein, von Resten der Chorda dorsalis ausgehend; vgl. Hirntumoren
Chondrosarkom	zweithäufigster maligner Knochentumor (nach dem Osteosarkom), der sich aus embryonalem od. ausgereiftem knorpeligem Gewebe entwickelt
Osteosarkom	hochmaligner Knochentumor mit frühzeitiger Bildung von intramedullären Metastasen u. Fernmetastasen (Nachw. von Lungenmetastasen in 80 % der Fälle)
Rhabdomyosarkom (Lokalisation: Augenhöhle, Kopf-Hals)	Weichteilsarkom, ausgehend von undifferenziertem mesenchymalem Gewebe mit variabler Ausbildung einer skelettmuskelzelligen Differenzierung
Ewing-Sarkom	undifferenziertes, vom Knochen (selten vom Weichteilgewebe) ausgehendes hochmalignes Sarkom, das meist zw. 10. u. 30. Lj. auftritt u. früh hämatogen metastasiert, v. a. in die Lungen
Para-/spinales Sarkom	von mesenchymalem Gewebe ausgehender maligner Tumor, der häufig frühzeitig hämatogen metastasiert, entlang der Wirbelsäule, zum Rückenmark gehörend
PNET/primitive neuroektodermale Tumoren	Bez. für eine Gruppe undifferenzierter, embryonaler Tumoren, die im zentralen Nervensystem z. B. als Ependyoblastom, Pineoblastom, zerebrales Neurozytom, Medulloblastom od. außerhalb des ZNS als Neuroblastom, Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom od. Lymphom vorkommen
Ependyom	vom Ependym ausgehender glialer Tumor
Gliome (Sehban-Gliom)	Sammelbez. für alle von der Neuroglia ausgehenden, echten Tumoren des ZNS unterschiedl. Differenzierung (Grading)
Kraniopharyngeom	dysontogenetischer Tumor aus Resten des embryonalen Ductus craniopharyngicus (Rathke-Tasche); langsam wachsend mit Zystenbildung u. (oft) Verkalkungen sowie Kompression der Hypophyse
Medulloblastom (PNET)	klinische Bezeichnung für intrakranielle Tumoren
Hodgkin	Hodgkin-Lymphom: malignes Lymphom, das durch das Auftreten einkerniger Hodgkin-Zellen u. mehrkerniger Sternberg-Reed-Riesenzellen in Infiltraten mit einer variablen Mixtur aus neoplast. u. nichtneoplast. Zellen, u. a. kleinen Lymphozyten, charakterisiert ist
Retinoblastom	im Kindes- u. (seltener) Jugendalter auftretender maligner Netzhauttumor, ausgehend von embryonalen Retinazellen; histologisch ähnlich dem Medulloblastom u. Neuroblastom; direktes Einwachsen in den N. opticus und die Meningen mit Metastasierung in die Liquorräume od. hämatogen über die Aderhaut in Lunge, Knochen u. Gehirn;
Meningeom	langsam wachsender, in der Regel benigner Tumor, von den Meningen (Deckzellen der Arachnoidea mater) des Gehirns u. Rückenmarks (hier von den Ligg. denticulata) ausgehend;
Intrakraniales Germinom	maligner Tumor des Keimgewebes
Nasopharynx-tumoren	Tumoren des Nasen-Rachen-Raums (Plattenepithelkarzinome, undifferenzierte Karzinome)
Neurinom (akustisches Neurinom)	klinische Bez. für einen benignen Tumor, der von Zellen der Schwann-Scheide (Neurolemm) ausgeht; histopathologisch genauer als Schwannom oder Neurilemmom bezeichnet
Neuroblastom	hochmaligner, von unreifen Zellen des sympath. Nervengewebes ausgehender häufigster solider Tumor bei Kleinkindern; häufigste Lokalisation: Nebenniere; zum Diagnosezeitpunkt bei >50 % der Fälle bereits Metastasen (bes. im Knochen)

Tabelle 8-2: Häufigkeiten von DEGRO für für Protonentherapie empfohlenen Tumoren in Österreich ((Durchschnitt 2007-2009): Kinder [8])

Durchschnitt 2007/2009								
	Indikationen	ICD10	ICD-O-3	HISTO	Alle	0 bis unter 5 Jahre	5 bis unter 10 Jahre	10 bis unter 15 Jahre
1	Tumore Kindern				125,33			
	Gliome		ICCC3: III.a+III.b		14,7	4,0	5,0	3,0
	Ependymome		ICCC3: III.a.1		2,3	0,0	0,7	0,7
	Keimzelltumoren		ICCC3: X		19,3	1,3	0,7	3,3
	Lymphome		ICCC3: II		43,3	1,3	4,3	13,7
	Medulloblastome		ICCC3: III.c.1		6,3	1,7	1,3	2,3
	Nephroblastome		ICCC3: VI.a.1		8,0	6,0	2,0	0,0
	Neuroblastome		ICCC3: IV.a		7,3	5,7	1,3	0,3
	Retinoblastome		ICCC3: V		2,0	2,0	0,0	0,0
	Sarkome Hirn und Rückenmark		ICCC3: VIII.c.1+VIII.c.2+IX		22,0	4,0	3,3	6,7

Tabelle 8-3: Häufigkeiten von DEGRO für für Protonentherapie empfohlenen Tumoren in Österreich (Durchschnitt 2007-2009): Erwachsene [8]

Durchschnitt 2007/2009												
	Indikationen	ICD10	ICD-O-3	HISTO	Alle	0 bis unter 15 Jahre	15 bis unter 40 Jahre	40 bis unter 60 Jahre	60 bis unter 70 Jahre	70 bis unter 80 Jahre	80 bis unter 90 Jahre	90 und mehr Jahre
2	Abdominale Tumore											
	MAGEN	C16			1.373,0	0,0	26,0	231,0	271,0	411,3	382,7	51,0
	DARM	C18-C21			4.824,7	0,3	65,0	835,0	1.250,3	1.433,0	1.105,0	136,0
	Kolon (Dickdarm)	C18			3.050,7	0,3	34,3	446,3	736,0	948,3	782,7	102,7
	Rektosigmoid, Übergang	C19			178,3	0,0	2,3	31,3	53,7	51,3	36,0	3,7
	Rektum	C20			1.469,0	0,0	22,7	314,3	423,7	412,0	268,7	27,7
	Anus und Analkanal	C21			126,7	0,0	5,7	43,0	37,0	21,3	17,7	2,0
	LEBER	C22			913,7	1,0	11,0	169,3	254,3	274,3	188,7	15,0
	Leberzellkarzinome/HCC		C22	8170-8180	457,3	0,0	4,7	94,7	130,7	141,0	80,3	6,0
	PANKREAS (Bauchspeicheldrüse)	C25			1.472,7	0,0	13,0	232,7	387,7	430,0	363,3	46,0
	Oberbauchtumore (cholangiozelluläre Ca)		C00-C09	8160	198,7	0,0	5,0	38,0	57,7	57,0	40,0	1,0
	Oberbauchtumore (retroperitoneale Sarkome)		C48	8800-8806	3,7	0,0	1,0	0,3	0,7	0,7	0,7	0,3
	WEIBLICHE GESCHLECHTSORGANE	C51-C58			2.286,3	2,3	128,0	646,3	561,3	501,3	396,0	51,0
	Zervix (Gebärmutterhals)	C53			391,7	0,0	76,3	163,3	58,7	47,3	40,0	6,0
	Uterus (Gebärmutterkörper)	C54-C55			944,7	0,0	14,3	235,7	291,0	240,0	149,3	14,3
	PROSTATA	C61			5.157,7	0,0	3,7	925,0	2.064,7	1.534,0	557,7	72,7
	HARNBLASE	C67			1.653,7	0,0	18,0	246,7	447,7	504,0	386,3	51,0
3	Thorakale Tumore											
	ÖSOPHAGUS (Speiseröhre)	C15			397,0	0,0	3,7	111,3	136,3	93,0	47,7	5,0
	LUNGE	C33-C34			4.307,7	0,0	32,3	1.087,0	1.432,7	1.104,3	603,7	47,7
	Trachea (Luftröhre)	C33			4,7	0,0	0,0	2,0	1,3	1,3	0,0	0,0
	Bronchus und Lunge	C34			4.303,0	0,0	32,3	1.085,0	1.431,3	1.103,0	603,7	47,7
	Small Cell Lung Cancer (SCLC)		C33-C34	8041-8045	504,3	0,0	38,7	316,0	113,7	35,7	0,3	0,0
	Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)		C33-C34	LUNGE minus SCLC	3.803,3	0,0	-6,3	771,0	1.319,0	1.068,7	603,3	47,7
	Pleuramesotheliome		C384	9050-9055	69,0	0,0	1,0	12,3	25,3	19,7	10,0	0,7
	MAMMA	C50			5.188,0	0,0	257,0	1.842,3	1.319,3	962,3	695,7	111,3

Durchschnitt 2007/2009												
	Indikationen	ICD10	ICD-O-3	HISTO	Alle	0 bis unter 15 Jahre	15 bis unter 40 Jahre	40 bis unter 60 Jahre	60 bis unter 70 Jahre	70 bis unter 80 Jahre	80 bis unter 90 Jahre	90 und mehr Jahre
4	Augentumore											
	Konjunktiva	C690			8,0	0,0	0,7	4,0	1,7	1,7	0,0	0,0
	Konjunktiva, Melanom		C690	8720-8790	2,7	0,0	0,0	1,0	0,7	0,0	1,0	0,0
	Kornea o.n.A.	C691			0,7	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0
	Retina	C692			3,0	2,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0
	Retinoblastome		C00-C809	9510-9515	2,3	2,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
	Choroidea	C693			67,0	0,3	10,0	33,7	15,0	7,3	0,7	0,0
	Choroidea, Melanom (Aderhautmelanom)		C693	8720-8790	63,3	0,0	2,0	24,0	15,7	14,7	6,7	0,3
	Bulbus oculi	C694			6,3	0,0	1,0	3,0	1,0	1,3	0,0	0,0
	Bulbus oculi, Melanom (inkl. Iris, Uvea)		C694	8720-8790	6,3	0,0	0,0	1,3	2,7	1,0	1,3	0,0
	Tränendrüse	C695			1,3	0,0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,0	0,0
	Orbita o.n.A.	C696			3,3	0,0	0,0	1,7	0,7	1,0	0,0	0,0
	Auge und Augenanhangsgebilde, überlappend	C698			0,3	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0
	Auge o.n.A	C699			2,0	0,0	0,0	0,3	0,3	1,0	0,3	0,0
5	Kopf-Hals-Tumoren											
	KOPF-HALS	C00-C10,C31-C32			1.155,0	1,0	23,3	484,0	369,0	175,7	89,0	13,0
	Ästhesioneuroblastom		C300	9521	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Oropharynx (Mundrachen)	C10			107,3	0,0	1,0	60,7	32,0	9,7	3,7	0,3
	Nasopharynx (Nasenrachen)	C11			43,0	0,3	3,7	17,7	8,7	8,3	3,7	0,7
6	Intrakranielle Tumore											
	GEHIRN und ZNS	C70-C72			584,3	33,3	56,0	161,3	133,3	125,3	70,3	4,7
	Meningiome der Schädelbasis	C700			4,3	0,0	1,0	1,7	0,0	1,0	0,7	0,0
7	Tumoren der Extremitäten											
	Weichteilsarkome der Extremitäten		C491- C492	8680-8713, 8800-8921, 8990-8991, 9040-9044, 9120-9125, 9130-9316, 9150-9252, 9370-9373	88,3	2,0	14,3	26,3	15,3	17,0	11,3	2,0

Tabelle 8-4: Indikationen für C-Ionen Therapie „Pathologische Nischen“ vorgeschlagen von französischen C-Ionen ExpertInnen [6]

Localisation	Further criteria selection
Meningioma (all localisations)	inoperable benign meningioma or with risks of surgical sequelae (high surgical risk)
	malignant meningioma Gr 2-3
Neurinoma	inoperable risks of surgical sequelae++
Low grade glioma with bad prognosis: 40 year old, voluminous tumour, symptoms inoperable	post RT tumour relapse with progression under chemotherapy or inoperable tumour not previously irradiated and progressive under chemotherapy
	3 rd step: post-operative RT
Gliomas (grade 3 or B)	1 st step: post RT tumour relapse with progression under chemotherapy
	2 nd step: non operable tumour not previously irradiated and progressive under chemotherapy
	3 rd step: post-operative RT
Glioblastoma (grade 4)	1 st step: post RT tumour relapse with progression under chemotherapy
	2 nd step: non operable tumour not previously irradiated and progressive under chemotherapy
	3 rd step: post-operative RT
Intra-cranial Ependymoma	anaplastic
	non aplastic
Medullar Ependymoma	R2 resection or non-operated operated relapse
Medulloblastoma	when brain and spinal cord irradiation are needed
Choroid melanoma	MO
Pituitary adenoma	somatotropic residual symptomatic secretion
	large residual post-op or inoperable tumour (optical chiasma, cavernous sinus)
Pituitary adenoma	post-radiotherapy relapses
OTHERS	
Sarcoma of soft tissues	inoperable or R2 resection of sarcoma grade 1
	inoperable or R2 resection of sarcoma grade 2-3
	MO inoperable relapses (all grades)
	MO relapses of irradiated and inoperable site (all grades)
Retroperitoneal sarcoma	inoperable or R2 resection of sarcoma
Bones and articular cartilage sarcoma of limbs	amputation refused
Other bone and articular cartilage sarcoma (limbs excluded)	inoperable or R2 resection
	relapses inoperable or R2 resection – relapses with risks of unacceptable functional sequelae in case of surgery (particularly for pelvis)
Chordoma	cervical, dorsal and lumbar spine
	clivus
	sacrum
Chondrosarcoma	near to organ at risk or in axial skeleton
Ewing Sarcoma	inoperable
Face rhabdomyosarcoma	inoperable or R2 resection
Malignant tumour of parotid gland	inoperable tumour, R2 resection, or surgery refused:
	adenoid cystic carcinoma
	adenocarcinoma
	mucoepidermoid carcinoma
	acinar cell carcinoma

Localisation	Further criteria selection
Other & Unspecified major salivary gland	inoperable or R2 resection
Cavum Advanced	undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type
	epidermoid carcinoma
Oral cavity Oropharynx Hypopharynx (larynx)	locally advanced non resectable epidermoid carcinoma stages III (hypoxia)
Oral cavity Oropharynx Hypopharynx (larynx)	inoperable localised post RCT relapse (hypoxia)
	relapse with risks of major surgical sequelae (hypoxia)
	inoperable or R2 resection malignant melanoma
Localised recurrence of head and neck	Mo inoperable relapse of primitive tumours or cervical nodes (hypoxia)
Face sinus & Nasal cavity and Cavum	operated adenocarcinoma
Face sinus & Nasal cavity	non operated adenocarcinoma
	non operated epidermoid carcinoma
	non operated malignant melanoma
	operated malignant melanoma
	non operated Adenoid cystic carcinoma
	operated Adenoid cystic carcinoma
	non operated sarcoma (PNET)
	operated sarcoma (PNET)
	non operated esthesioneuroblastoma
operated esthesioneuroblastoma	
Carinal & bronchial carcinoma	stage I: T1T2 No, (CT scan + PET) Mo (Cerebral MRI + PET). exclusive endobronchial tumours excluded; non-small cell carcinoma, surgery rejected
	stage IIA: T1T2N1, (CT scan + PET) Mo, (Cerebral MRI + PET). non-small cell carcinoma, surgery rejected
	second cancers (after radiotherapy and/or surgery)-stages I and II; non operable non-small cell carcinoma. If past history of radiotherapy of mediastinum then include only less than or equal to stage IIA. If no past history of radiotherapy of mediastinum then include all stages II.
Trachea	adenoid cystic carcinoma, R2 resection or surgery rejected
	epidermoid carcinoma (non-small cell carcinoma),T4NO surgery rejected
Malignant tumour of thymus	non operable or R2 resection tumour
Rectum and other pelvic carcinoma (bladder, uterus, prostate)	local and regional relapse of irradiated sites
Hepato-carcinoma	If surgery or radiofrequency treatment impossible
Cholangiocarcinoma	rejected surgery
Exocrine pancreas	locally advanced tumour, NoMo, rejected surgery
Endocrine pancreas	slowly non resectable tumour
Cardia	adenocarcinoma non-resectable or non-operable, Mo.
Malignant tumours of thyroid	inoperable or R2 resection carcinoma anaplastic
	inoperable or R2 resection medullary carcinoma
	inoperable or R2 resection of differentiated carcinoma (iodine resistant)
Malignant tumour of corpus uteri	stage III, inoperable pNOMO
Malignant tumour of prostate gland	stage III, inoperable pNOMO
	adenocarcinoma T3T4pNO, Gleason >=8
	unresectable sarcoma
Rare endocrine tumours	cortico-surrenalomes, stromal endocrine gonadic tumours, local relapse or unique metastase seminal vesicles
Paediatrics	

Localisation	Further criteria selection
Brain stem glioma	histologically proven or progressive disease
Ependymoma	residual or inoperable tumour, non-anaplastic
Craniopharyngioma	residual or inoperable tumour, non-anaplastic
Optic glioma	?
Medulloblastoma	post-operative, treatment of brain and spinal cord
	with CNS metastasis
Intracranial Primitive Neuroectodermic Tumour	inoperable tumour and MO
Retinoblastoma	?
Rhabdomyosarcoma	para -meningeal for child above 3 years
Pelvic sarcoma (Ewing or osteosarcoma)	large tumours without sacral involvement with risks of incomplete surgery or severe sequelae
Osteosarcoma	bone metastases of osteosarcoma
	local relapse
Chondrosarcoma	Mo and?
Ewing sarcoma	local relapse
	primary ewing sarcoma of iliac and sacral bone
Supratentorial primitive neuroectodermic tumour	local relapse
Rhabdomyosarcoma	local relapse
Neuroblastoma	inoperable tumours and MO
	inoperable relapse and MO