

**Abschlussbericht des**

**Gemeinsamen Bundesausschusses**

**nach § 91 Abs. 7 SGB V**

**„Krankenhausbehandlung“**

**Methode:**

**Protonentherapie**

**Indikation:**

**Mammakarzinom**

<b>1. Einleitung</b> .....	3
<b>2. Grundlagen des Mammakarzinoms</b> .....	3
<b>3. Informationsgewinnung</b> .....	8
<b>4. Entscheidungsfindung und -begründung</b> .....	9
<b>5. Anlagen</b> .....	10
5.1 Anlage 1: Stellungnahmen .....	10
5.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie .....	11
5.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie beim Mammakarzinom.....	16
5.4 Anlage 4: Bewertung der primär eingeschlossenen Studien .....	22

## 1. Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation Mammakarzinom, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V<sup>1</sup> wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“<sup>2</sup> fortgesetzt.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11933 vom 04.06.2002, der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seines Rechtsnachfolgers wurde die Indikation Protonentherapie beim Mammakarzinom in der Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V vom 16.11.2004 nach vorheriger Vorbereitung im Unterausschuss Methodenbewertung beraten. Einzelheiten des Verfahrens sind in den Verfahrensrichtlinien des ehemaligen Ausschusses Krankenhaus (Bundesanzeiger Nr. 77, Seite 8893 vom 24.04.2002) festgelegt. - Die Verfahrensrichtlinien sind kraft Gesetzes gemäß Art. 35, § 6 Abs. 4 GMG weiterhin gültig und wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner konstituierenden Sitzung vom 13.01.2004 bestätigt. - Nach Abschluss der Überprüfung aller beantragter Indikationen der Protonentherapie erfolgt ein zusammenfassender Gesamtbericht.

## 2. Grundlagen des Mammakarzinoms

### 2.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist die häufigste Tumorart bei Frauen in Deutschland sowie in der weiblichen westeuropäischen Bevölkerung (WHO-Report 2001), weltweit erkrankt jede zehnte Frau an Brustkrebs. In Deutschland wird die Inzidenz mit 100 Erkrankungen pro 100.000 Frauen angegeben (jährlich 46.000 neu erkrankte Frauen), mit steigender Tendenz. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, die Altersgipfel liegen zwischen dem 45. und 50 sowie zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr. Die relative 5-Jahre-Überlebensrate wird mit 73 % angegeben. Bei der Mortalität wird der Anteil des Mammakarzinoms an den Krebstodesfällen bei Frauen mit 18 % angegeben (1, 2).

### 2.2 Ätiologie, Histologie, Stadieneinteilung, Prognosefaktoren

Als Ursachen des Mammakarzinoms werden u.a. genetische und hormonelle Faktoren diskutiert.

Neben der pTNM-Klassifikation ist insbesondere die Einteilung nach der Joint American UICC Staging Classification (Stadium I-IV) gebräuchlich.

Nach der WHO-Klassifikation werden folgende histologische Typen des Mammakarzinoms unterschieden:

- Nicht-invasive Karzinome: Intraduktales Carcinoma in situ (DCIS) und lobuläres Carcinoma in situ (LCIS). Bei den DCIS handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen mit teils erheblich unterschiedlicher Prognose. Der Anteil der DCIS an den neu diagnostizierten Mammakarzinomen wird zwischen 10 und 20 % angegeben (11).
- Invasive Karzinome: Hierzu zählen das invasive duktales Karzinom (IDC), das am häufigsten vorkommt (65-80 %), das invasive lobuläre Karzinom (6-15 %), sowie das

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

<sup>2</sup> i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

medulläre, tubuläre, muzinöse und papilläre Karzinom u.a. (11). Das Paget-Karzinom der Mamille wird den duktalem Karzinomen zugeordnet.

Zwischen invasiven duktalem und invasiven lobulären Karzinomen lässt sich prognostisch kein Unterschied nachweisen. Das muzinöse, das medulläre und das tubuläre Karzinom scheinen dagegen eine günstigere Prognose zu haben (11).

Neben den Steroidhormonrezeptoren (HR), die für die weitere Behandlungsplanung von Bedeutung sind, lassen sich beim Mammakarzinom weitere prognoserelevante, tumorbiologische Merkmale nachweisen. Dazu zählen u.a. die Onkogene (erbB2 und Her-2/neu) sowie genetische Determinanten (BRCA1 und BRCA2). Eine abschließende Evaluation der Bedeutung dieser Prognosefaktoren liegt größtenteils noch nicht vor, weshalb die Bestimmung dieser Faktoren mit Ausnahme von Her-2/neu nicht obligat gefordert wird.

Mammakarzinome des Stadiums I und II nach UICC werden auch als „early stage breast cancer“ bezeichnet. Die Prognose der Patientin hängt jedoch entscheidend nicht nur von Tumorausdehnung und Lymphknotenstatus, sondern von weiteren Prognosefaktoren wie Hormonrezeptorstatus, histologisches Grading, Menopausenstatus u. a. ab. Den Empfehlungen der Konsensuskonferenz von St. Gallen entsprechend werden bei Patientinnen mit Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall folgende Risikogruppen unterschieden (7):

- niedriges Risiko (N0, Tumorgröße  $\leq 1$  cm, G 1, HR pos., Alter  $> 35$  Jahre),
- mittleres Risiko (N0, Tumorgröße 1,1-2 cm, G 1-2, HR pos., Alter  $> 35$  Jahre) und
- hohes Risiko (N0, Tumorgröße  $\geq 2,1$  cm, G 2-3, HR neg., Alter  $< 35$  Jahre).

### 2.3 Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapie des Mammakarzinoms bestimmt sich primär nach den Prognosefaktoren Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus sowie Alter der Patientin. 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. Die Ausdehnung der axillären Lymphknotendissektion wird ggf. vom Nachweis bzw. Befall des „sentinal node“ abhängig gemacht, diese Vorgehensweise ist jedoch nicht obligat gefordert oder standardisiert. Das axilläre Lymphknotensampling sollte im Ergebnis 10 Lymphknoten, die histopathologisch untersucht werden können, nicht unterschreiten.

Bei den Frühstadien des Mammakarzinoms (Stadium I und II nach UICC) hat sich zunehmend anstelle der modifizierten radikalen Mastektomie (unter Mitnahme der Pektoralisfaszie und Erhaltung der Brustwandmuskulatur) 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 im Gesunden entfernt wurde (R0).

Die brusterhaltende Therapie ist nach heutigem internationalen Standard immer eine kombinierte Therapie aus lokaler operativer Sanierung und Strahlentherapie. In der interdisziplinären Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft radiologischer Onkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft (Update 2001) wird der Anteil der an Brustkrebs erkrankten Patientinnen, die brusterhaltend behandelt werden können, mit 70 % angegeben (4).

### 2.4 Strahlentherapie bei Mammakarzinom

Die unterschiedlichen Therapieregime sowie der Wandel der Behandlungsmethoden während des von den eingeschlossenen Studien abgedeckten Gesamtzeitraums (zwischen 1970 und 1989) erschweren eine Generalisierbarkeit der einzelnen Studienergebnisse. In Kombination mit Chemotherapie führt die postoperative Strahlentherapie nach Mastektomie bei prämenopausalen Frauen mit hohem Risiko nicht nur zu einer Senkung der Lokalrezidivrate, sondern auch zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (12).

Die Strahlentherapie kommt im Rahmen der Behandlung des Mammakarzinoms bei folgenden Indikationen zur Anwendung:

- Adjuvante Bestrahlung der Brust und ggf. der Lymphabflussgebiete im Rahmen der brusterhaltenden Therapie (BET): Hier ist die Strahlentherapie grundsätzlich indiziert (4, 5, 7, 8, 9).
- Adjuvante Bestrahlung der Brustwand und ggf. der Lymphabflussgebiete nach modifiziert radikaler Mastektomie: Zur Rezidivvermeidung bei Befall der Pektoralisfaszie oder Infiltration der Brustwandmuskulatur, bei Tumoren größerer Ausdehnung (ab pT3), bei Lymphknotenbefall fortgeschrittener Stadien (mehr als 10 positive Lymphknoten), bei ausgedehnter Lymphangiosis carcinomatosa, sowie bei fraglich tumorfreien Resektionsrändern oder trotz Mastektomie positiver Resektionsränder (5). Als weitere Indikation der Bestrahlung der Brustwand nach modifizierter radikaler Mastektomie werden folgende Kriterien diskutiert: Multifokalität, Multizentrität, extensive intraduktale Komponente u.a. (7).
- Rezidivbestrahlung von lokalen oder regionären Tumorrezidiven, je nach Primärtherapie im Einzelfall.
- Palliative Strahlentherapie im metastasierten Stadium zur Behandlung von Knochenmetastasen, Hirnmetastasen und anderen Fernmetastasen.

#### **2.4.1 Strahlentherapie im Rahmen der brusterhaltenden Therapie**

Das strahlentherapeutische Zielvolumen nach brusterhaltender Operation umfasst die gesamte Brustdrüse mit einem allseitigen Sicherheitsaum (2 cm) einschließlich der darunter liegenden Thoraxwand mit einem Lungensaum von maximal 2 cm. Dieses Zielvolumen (PTV) sollte unter Schonung der benachbarten Organe möglichst homogen bestrahlt werden. In der Regel beträgt die Gesamtdosis für das gesamte Zielvolumen 50 Gy, aufgeteilt in 25 Einzeldosen zwischen 1,8 bis 2 Gy. Neuere Studien haben gezeigt, dass eine Reduzierung der Gesamtdosis auf 42,5 Gy, aufgeteilt auf 16 Fraktionen, dem üblichen Schema nicht unterlegen ist (3, 13).

Zur Anwendung kommen in jüngerer Zeit wegen der Strahlengeometrie bevorzugt Linearbeschleuniger, wahlweise mit hochenergetischer Photonen- oder Elektronenbestrahlung. Daneben ist auch die Bestrahlung mit geeigneten Kobalt-Geräten möglich.

In einer Cochrane-Metaanalyse von 2003 wird dargelegt (6), dass der Einsatz der Strahlentherapie bei Bestrahlung von Frühstadien des Mammakarzinoms („early breast cancer“) das Risiko eines Lokalrezidivs im Vergleich zu Therapieregimes ohne Einsatz der Strahlentherapie absenkt. Die Metaanalyse basiert auf der Auswertung bzw. Aggregation von 40 randomisierten Studien zur Strahlentherapie bei Frühstadien des Mammakarzinoms.

Im Update der kanadischen Clinical Practice Guideline von 2003 (13) wird die Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation wie in den deutschen Leitlinien als integraler Bestandteil der brusterhaltenden Therapie gefordert. Die Lokalrezidivrate kann hierdurch selbst bei Patientinnen, bei denen die Strahlentherapie ansonsten verzichtbar erscheint (Low risk-Patientinnen mit Tumorgröße unter 2 cm, ER pos., älter als 50 Jahre) gesenkt werden. Allerdings ließ sich in den von der kanadischen Practical Guideline (3, 13) ausgewählten Studien bei den Patientinnen, die Tamoxifen erhielten, kein Unterschied feststellen - im Hinblick auf die Überlebenszeit (overall survival) - zwischen der Gruppe, die zusätzlich zur brusterhaltenden Operation noch eine Strahlentherapie erhalten hatte, und der ohne Strahlentherapie.

#### **2.4.2 Kontraindikationen, Komplikationen**

Als Kontraindikation für die Strahlentherapie werden in den deutschsprachigen sowie internationalen Leitlinien übereinstimmend neben Schwangerschaft, Vorbestrahlung der Brust (z. B. wegen Morbus Hodgkin), die Unfähigkeit flach zu liegen oder eine

eingeschränkte Abduktionsfähigkeit des Arms genannt, als relative Kontraindikationen gelten die Sklerodemie oder ein systemischer Lupus erythematodes (13). Die unerwünschten Nebeneffekte sind größer, je ausgedehnter die Lymphabflussgebiete mitbestrahlt werden oder je näher das Tumorbett an vulnerablen Nachbarorganen lokalisiert ist. Die „Early Breast Cancer Trialist’s Collaborative Group“ kommt in ihrem Bericht zu dem Schluss, dass die Nebenwirkungen der Strahlentherapie, die gegen die Vorteile durch die Senkung der Lokalrezidivrate aufgefangen werden müssen, noch nicht ausreichend untersucht wurden (9).

### **2.4.3 Boost-Bestrahlung**

Die deutschsprachigen radioonkologischen Leitlinien (5) empfehlen, zusätzlich zu der bereits beschriebenen Gesamtdosis von 50 Gy für das gesamte Zielvolumen, das Tumorbett mit einem zusätzlichen Boost zu bestrahlen. Die Höhe der Boost-Dosis wird in Abhängigkeit vom R-Status ausgewählt und beträgt bei Tumoren, die sicher im Gesunden entfernt wurden, 10 Gy, die in Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy appliziert werden. Die lokale Dosiserhöhung erfolgt üblicherweise mit Elektronen über ein direktes Feld (5). In einer amerikanischen radioonkologischen Leitlinie (8) wird die Boost-Dosis mit 16 Gy angegeben, aufgeteilt auf acht Fraktionen (14).

### **2.5 Behandlung unter Beratung**

Bisher wird der Einsatz der Protonentherapie, in Kombination mit der Photonenbestrahlung oder als alleinige radiotherapeutische Methode, in den relevanten evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung des Mammakarzinoms nicht erwähnt (3, 6, 8, 10, 13). Auch in die neu erschienene - Juni 2004 - interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurde die Protonentherapie als Therapieoption nicht aufgenommen (16).

1954 wurde die Protonentherapie erstmals im Rahmen der Behandlung des Mammakarzinoms eingesetzt, und zwar zur Bestrahlung der Hypophyse (15). Zur ablativen Hormontherapie haben sich jedoch zwischenzeitlich medikamentöse Therapieoptionen (Antöstrogene, Aromatasehemmer, GnRH-Analoga) etabliert, die Ausschaltung der Hypophyse durch Radiotherapie im Rahmen der Behandlung des Mammakarzinoms ist heute obsolet.

### **2.6 Literatur zur Einleitung**

- (1) Statistisches Bundesamt, Gesundheitsbericht für Deutschland. Stuttgart, 1998: 173-7.
- (2) Deutschland AbKi. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends, Saarbrücken, 2002: 44-51.
- (3) Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative, Breast Cancer Disease Site Group, Practice Guideline report No. 1-2, Breast Irradiation in Women with early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving Surgery, Update January 2002
- (4) Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft. Prinzipien der modernen Strahlentherapie (Radioonkologie), Update 2001. AWMF online. 2002
- (5) AWMF, Leitlinien in der Radioonkologie, Radiotherapie des Mammakarzinoms. AWMF online. 1999
- (6) Early Breast Cancer Trialist’s Collaborative Group, Radiotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). Oxford, 2003
- (7) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Evidenzbasierte Empfehlungen zur Primärbehandlung von Mammakarzinomen: Der Konsensus der AGO-Organ-kommission. 2001

- (8) American College of Radiology. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. 2001.
- (9) National Health and Medical Research Council, Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer, 2001.
- (10) National Breast Cancer Centre, Radiotherapy Breast Cancer, Report of the effectiveness of post-mastectomy radiotherapy and risk factors for local recurrence in early breast cancer.
- (11) Lebeau A, Nathrath W, Permanetter W. Pathomorphologie des Mammakarzinoms. Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München, 2001.
- (12) Overgaard M, Hansen P S, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 1997, 337(14):949-55.
- (13) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 6. Breast radiotherapy after breast-conserving surgery (update 2003).
- (14) Bartelink H, Horiot J C, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001; 345(19): 1378-87.
- (15) Tobias C A, Roberts J E, Lawrence, J H, Low-Beer, et al. Irritation hypophysectomy and related studies using 340-MeV protons and 190-MeV deuterons. Peaceful uses of atomic energy. 1956, 10: 95-106.
- (16) Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft . Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. AWMF online. 2004

### 3. Informationsgewinnung

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

Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Ausschuss Krankenhaus eine umfassende aktuelle Literaturrecherche durch.

Stellungnahmen erfolgten durch die in Anlage 5.1 genannten Organisationen.

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

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

Diese Literaturstellen wurden dann im Volltextdokument auf die Relevanz bezüglich der zu beratenden Indikation überprüft.

Es wurden 16 Literaturstellen ausgewertet, wobei drei experimentelle Studien über den Einsatz der Protonenstrahlung zur Bestrahlung der Brust bzw. der Brustwand bei Mammakarzinom identifiziert wurden (Fogliata et al 2002, Johansson et al 2002, Lomax et al 2003). Eine neuere Primärstudie (Monzul & Riabubukhin 1990) betrifft das metastasierende Mammakarzinom, die Protonenstrahlung wird hier ausschließlich zur Ausschaltung der Hypophyse, nicht zur adjuvanten oder palliativen Bestrahlung der Brust oder der Brustwand eingesetzt.

Bei den Studien von Fogliata, Johansson und Lomax handelt sich jeweils um Vergleiche verschiedener Bestrahlungstechniken beim Mammakarzinom im Hinblick auf die Dosisverteilung im geplanten Zielvolumen und die Strahlendosis in den Nachbarorganen, hier insbesondere in Herz und Lunge. 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. Johansson et al. weisen in ihrer Studie selbst darauf hin, dass es zum Nachweis etwaiger klinischer Vorteile der Protonenbestrahlung im Vergleich zu anderen Bestrahlungstechniken randomisierter kontrollierter Studien bedarf.

In einer weiteren Übersichtsarbeit von Noel & Mazon aus dem Jahr 2000 (Postmastectomy locoregional radiotherapy for breast cancer: literature review) werden verschiedene RCT und weitere Studien zum Stellenwert der Radiotherapie nach Mastektomie analysiert. Die Autoren kommen u. a. zu dem Ergebnis, dass sowohl durch Radiotherapie als auch durch Chemotherapie nach Mastektomie die krankheitsfreie Überlebenszeit sowie Gesamt-Überlebenszeit verlängert werden kann und dass im Hinblick auf die Senkung der



Lokalrezidivrate die Radiotherapie nach Mastektomie der Chemotherapie nach Mastektomie überlegen ist. Schlussfolgerungen im Hinblick auf Vorteile eines bestimmten Strahlentherapieprotokolls können jedoch nicht gezogen werden. Über Studien oder eigene Daten zur Protonentherapie beim Mammakarzinom wird in der Übersichtsarbeit nicht berichtet.

#### **4. Entscheidungsfindung und -begründung**

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

Im vorbeschriebenen Ablauf der Informationsgewinnung konnten drei experimentelle Studien identifiziert werden, die sich mit dem Einsatz von Protonentherapie beim Mammakarzinom beschäftigen. Weitere Studien über den Einsatz der Protonenstrahlung zur radiotherapeutischen Ausschaltung der Hypophyse wurden identifiziert, diese Behandlungsform entspricht jedoch nicht dem etablierten Behandlungsstandard bei metastasierendem Mammakarzinom. Aus den Modellanalysen von Fogliata et al. (2002), Johansson et al. (2002) und Lomax et al. (2003) lässt sich eine klinische Relevanz der theoretisch günstigeren Dosisverteilung bei der Protonenbestrahlung nicht ableiten. Zusammenfassend ist festzustellen, dass keine klinischen Daten über den Einsatz der Protonentherapie beim Mammakarzinom vorliegen.

Im Gegensatz hierzu ist die klinische Wertigkeit der konventionellen Strahlentherapie bei den meisten Teilindikationen auf hohem Evidenzniveau gesichert (s. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. 2004).

Basierend auf dieser Situation, dass es in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur zum Thema Protonentherapie beim Mammakarzinom derzeit keine klinische Daten über die Wirksamkeit und Toxizität des Verfahrens gibt, kommt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V zu der Auffassung, dass es sich bei der Methode der Protonentherapie beim Mammakarzinom derzeit nicht um eine Methode handelt, die den Kriterien des § 137 c SGB V gerecht wird.

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

Die Protonentherapie bei der Indikation Mammakarzinom erfüllt derzeit weder alleine noch in Kombination mit einer anderen Therapie die Kriterien des §137 c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit nicht Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

## 5. Anlagen

### Anlage 1: Stellungnahmen

Stellungnahmen zur Indikation Mammakarzinom

Stellungnehmende Organisation	Zusammenfassung der Empfehlung	Literaturangaben
DEGRO - Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.	Keine dezidierte Aussage zum Mammakarzinom	Keine Literaturangaben beigefügt.
IBA Technology Group	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostrukturen liegen. Keine dezidierte Aussage zum Mammakarzinom	Keine Literaturangaben beigefügt.
Pro Health AG	Keine dezidierte Aussage zum Mammakarzinom	Auswahl an relevanter Literatur (Aussage des Stellungnehmenden), nicht nach Indikation geordnet. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.
Verband der Privaten Krankenanstalten Deutschlands	Keine dezidierte Aussage zum Mammakarzinom	Literaturangaben und Originalliteratur beigefügt. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.

## 5.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie

### Recherchierte Datenbanken

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

### Recherchierte Institutionen

FDA  
GAO  
NIH  
Medicare

### Allgemeine Recherche (indikationenspezifisch)

#### Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Restriktionen  
Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	554
#2	"radiotherapy"[MESH] OR "Cranial Irradiation"[MESH] OR "Hemibody Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Radioimmunotherapy"[MESH] OR "Radiotherapy Dosage"[MESH] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MESH] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	123
#3	"radiotherapy" OR "Cranial Irradiation" OR "Hemibody Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Radioimmunotherapy" OR "Radiotherapy Dosage" OR "Radiotherapy, Adjuvant" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	7.149
#4	#2 OR #3	7.149
#5	#4 AND proton*	20
#6	#1 NOT "proton pump"	67
#7	#5 OR #6	70

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

- **The Cochrane Database of Systematic Reviews** ..... 7
  - Complete reviews..... 4
  - Protocols ..... 3
- **Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness**..... 1
  - Abstracts of quality assessed systematic reviews ..... 1
  - Other reviews: bibliographic details only..... 0
- **The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)**..... 56
- **The Cochrane Database of Methodology Reviews**..... 0

- **The Cochrane Methodology Register (CMR) ..... 0**
- **About the Cochrane Collaboration ..... 2**
- **Health technology assessment database (HTA) ..... 2**
- **NHS Economic evaluation database (NHS EED) ..... 2**
  - Critically appraised economic evaluations ..... 1
  - Other economic studies: bibliographic details ..... 1

**Datenbank: MEDLINE (PubMed)**

Recherchezeitraum: 1990-2002

Datum der Recherche: 07-2002

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

**Datenbank: CancerLit**

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 07-2002

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

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

## Indikationsspezifische Recherche

**Datenbank: MEDLINE (PubMed)**

Recherchezeitraum: 1990-2002

Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "radiotherapy"[MESH] OR "Cranial Irradiation"[MESH] OR "Hemibody Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Radioimmunotherapy"[MESH] OR "Radiotherapy Dosage"[MESH] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MESH] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted"[MESH] OR "Whole-Body Irradiation"[MESH]	67249
#2	Search #1 AND proton*	908
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	3163
#4	Search #3 NOT (proton pump) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1550
#5	Search #2 OR #4 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1611
#6	Search #5 AND meta-analy* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	5
#7	Search #5 AND guideline Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	5
#8	Search "Review Literature"[MESH] OR "Consensus Development Conferences"[MESH] OR "Meta-Analysis"[MESH] OR "Sensitivity and Specificity"[MESH] OR "Guidelines"[MESH] OR "Practice Guidelines"[MESH] OR "Randomized Controlled Trials"[MESH] OR "Controlled Clinical Trials"[MESH] OR "Random Allocation"[MESH] OR "Follow-Up Studies"[MESH] OR "Comparative Study"[MESH] OR "Evaluation Studies"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	724724
#9	Search #8 AND #5 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	427
#10	Search #5 AND (random* NEAR trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1
#11	Search #5 AND (randomized controlled trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	11
#12	Search #5 AND effica* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	86
#13	Search #5 AND effectiv* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	199
#14	Search #5 AND efficien* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	49
#15	Search #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #7 OR #6 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	659
#16	Search "Breast Neoplasms"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	58852
#17	Search #16 AND #15 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	11
#18	Search #16 AND proton* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	76
19	Search #18 NOT #15 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	65

Alle übrigen recherchierten Datenbanken wurden – je nach Möglichkeit - im Freitextmodus mit den Suchbegriffen „proton“, „proton therapy“ und/oder „proton radiation“ sowie („breast“

oder „mamma\*“) und („cancer“ oder neoplasm\*“ oder „tumor“ oder „tumour“ oder „carcinoma“) durchsucht.

### Update der Recherche

#### Datenbanken: Medline, Embase, Cancerlit, Biosis

Recherchezeitraum: 2002-2004

Datum der Recherche: 02-2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	ME0A; ME66; CL80; BA70; EM74; EA08	38837573
2	(((((CT D ("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOOTHERAPY") OR UT=("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOOTHERAPY") OR IT=("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOOTHERAPY") OR SH=("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOOTHERAPY")))) OR (CT D "CRANIAL IRRADIATION" OR UT="CRANIAL IRRADIATION" OR IT="CRANIAL IRRADIATION" OR SH="CRANIAL IRRADIATION")) OR (CT D ("WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") OR UT=("WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") OR IT=("WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") OR SH=("WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION")))) OR (CT D "RADIOOTHERAPY" OR UT="RADIOOTHERAPY" OR IT="RADIOOTHERAPY" OR SH="RADIOOTHERAPY"))	274297
3	((((CT D ("RADIOOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOOTHERAPY, ADJUVANT") OR UT=("RADIOOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOOTHERAPY, ADJUVANT") OR IT=("RADIOOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOOTHERAPY, ADJUVANT") OR SH=("RADIOOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOOTHERAPY, ADJUVANT")))) OR (CT D "RADIOOTHERAPY DOSAGE" OR UT="RADIOOTHERAPY DOSAGE" OR IT="RADIOOTHERAPY DOSAGE" OR SH="RADIOOTHERAPY DOSAGE")) OR (CT D ("COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY";"COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY";"RADIOOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"RADIOOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY") OR UT=("COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY";"COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY";"RADIOOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"RADIOOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY") OR IT=("COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY";"COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY";"RADIOOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"RADIOOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY") OR SH=("COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY";"COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY";"RADIOOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"RADIOOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED";"COMPUTER ASSISTED RADIOOTHERAPY"))	97937
4	2 OR 3	287054
5	S=4 AND Proton*	3062
6	Proton* AND (Therap* OR treat* OR radiat*)	37261
7	S=6 NOT (Proton pump)	26780
8	5 OR 7	27130

9	(CT D ("BREAST TUMOR";"BREAST CARCINOMA";"BREAST CANCER";"BREAST NEOPLASMS") OR UT=("BREAST TUMOR";"BREAST CARCINOMA";"BREAST CANCER";"BREAST NEOPLASMS") OR IT=("BREAST TUMOR";"BREAST CARCINOMA";"BREAST CANCER";"BREAST NEOPLASMS") OR SH=("BREAST TUMOR";"BREAST CARCINOMA";"BREAST CANCER";"BREAST NEOPLASMS"))	353774
10	(breast OR mamma) AND (cancer OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)	497372
11	9 OR 10	504584
12	9 AND 11	380
13	S=12 AND human	287
14	PY=2002 TO 2004	3195924
15	13 AND 14	67
16	check duplicates: unique in s=15	36

### 5.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie beim Mammakarzinom

#### Anlage 3a: primär eingeschlossene Literaturstellen

**Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft.**

Prinzipien der modernen Strahlentherapie (Radioonkologie). AWMF online. 2002  
([http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/on\\_radio.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/on_radio.htm) )

**Boyages J, Langlands AO.** Breast cancer: the role of radiation therapy after treatment by conservative surgery. Australian and New Zealand Journal of Surgery 1992; 62 (6): 422-8

**Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative.** Breast Irradiation in Women with Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving surgery. Toronto: CCOPGI. 2002  
([http://www.ccopecb.ca/guidelines/bre/full1\\_2.pdf](http://www.ccopecb.ca/guidelines/bre/full1_2.pdf) )

**Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Radiotherapie des Mammakarzinoms. AWMF online. 1998 (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/rado-r07.htm> )

Interdisziplinäre Leitlinie der **Deutschen Krebsgesellschaft** . Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. AWMF online. 2004  
(<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/onko-045.htm>)

**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Radiotherapy for early breast cancer (Cochrane Review) (2002). The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software

**Fogliata A.** Critical appraisal of treatment techniques based on conventional photon beams, intensity modulated photon beams and proton beams for therapy of intact breast. Radiotherapy and Oncology 2002; 62 (2): 137-45.

**Johansson J, Isacson U, Lindman H, Montelius A, Glimelius B.** Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques. Radiother Oncol 2002; 65 (2): 89-98.

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

**Levitt S H.** Irradiation of the lymphatics in the primary treatment of breast cancer. Strahlentherapie und Onkologie 1991; 167 (9): 505-8.

**Levitt SH, McHugh RB, Song CW.** Radiotherapy in the postoperative treatment of operable cancer of the breast. Part II. A re-examination of Stjernsward's application of the Mantel-Haenszel statistical method. Evaluation of the effect of the radiation on immune response and suggestions for. Cancer 1977; 39 (2 Suppl): 933-40.

**Lomax AJ, Cella L, Weber D, Kurtz JM, Miralbell R.** Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55 (3): 785-92.

**Monzul GD, Riabukhin I.** [Treatment of disseminated breast cancer with combined irradiation of the hypophysis by protons and zone gamma irradiation of the skeleton]. Vopr Onkol 1990; 36 (4): 427-33.

**Noel G, Mazon JJ.** [Postmastectomy locoregional radiotherapy for breast cancer: literature review]. Cancer Radiother 2000; 4 (1): 3-26.

**The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer.** Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. Guidelines for Physicians. 6. Breast radiotherapy after breast-conserving surgery (2003 update). CAN MED ASSOC J 1998; 158 (3 Suppl). (<http://www.cmaj.ca/cgi/data/158/3/DC1/21> )

**Whelan TJ, Lada BM, Laukkanen E, Perera FE, Shelley WE, Levine MN.** Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conservation surgery. Provincial Breast Disease Site Group. Cancer Prev Control 1997; 1 (3): 228-40.

#### Anlage 3b: primär ausgeschlossene Literaturstellen

Second International Conference on Translational Research and Preclinical Strategies in Radiation Oncology, Lugano, Switzerland, March 16-19, 2003. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2003; 55 (2): 437-554.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Bakken IJ, Axelson D, Kvistad KA, Gribbestad IS.** Classification of in vivo 1H MR spectra from breast tissue using artificial neural networks. Anticancer Research 2001; 21 (2B): 1481-1486.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant



**Bakken IJ, Gribbestad IS, Singstad TE, Kvistad KA.** External standard method for the in vivo quantification of choline-containing compounds in breast tumors by proton MR spectroscopy at 1.5 tesla. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001; 46 (1): 189-192.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Berger F.** Recent advances in imaging endogenous or transferred gene expression utilizing radionuclide technologies in living subjects: Applications to breast cancer. *Breast Cancer Research* 2001; 3 (1): 28-35.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Bogin L, Degani H.** Hormonal regulation of VEGF in orthotopic MCF7 human breast cancer. *Cancer Research* 2002; 62 (7): 1948-51.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Bolan PJ, Meisamy S, Baker EH, Lin J, Emory T, Nelson M, Everson LI, Yee D, Garwood M.** In Vivo Quantification of Choline Compounds in the Breast with <sup>1</sup>H-MR Spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003; 50 (6): 1134-43.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Brown MS, Simon JH, Stemmer SM, Stears JC, Scherzinger A, Cagnoni PJ, Jones RB.** MR and proton spectroscopy of white matter disease induced by high-dose chemotherapy with bone marrow transplant in advanced breast carcinoma. *American Journal of Neuroradiology* 1995; 16 (10): 2013-2020.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Brown MS, Stemmer SM, Simon JH, Stears JC, Jones RB, Cagnoni PJ, Sheeder JL.** White matter disease induced by high-dose chemotherapy: Longitudinal study with MR imaging and proton spectroscopy. *American Journal of Neuroradiology* 1998; 19 (2): 217-221.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Cecil KM, Schnall MD, Siegelman ES, Lenkinski RE.** The evaluation of human breast lesions with magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68 (1): 45-54.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Cooper WA, Bartier WA, Rideout DC, Delikatny EJ.** <sup>1</sup>H NMR visible lipids are induced by phosphonium salts and 5-fluorouracil in human breast cancer cells. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001; 45 (6): 1001-1010.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Davies AM, Malone ME, Martin EA, Jones RM, Jukes R, Lim CK, Smith LL, White IN.** Peroxidase activation of 4-hydroxytamoxifen to free radicals detected by EPR spectroscopy. *Free Radical Biology and Medicine* 1997; 22 (3): 423-431.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Dussmann H, Kogel D, Rehm M, Prehn JH.** Mitochondrial membrane permeabilization and superoxide production during apoptosis. A single-cell analysis. *J Biol Chem* 2003; 278 (15): 12645-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Eng TY, Thomas CR, Herman TS.** Primary radiation therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2002; 7 (6): 239-57.

**Ausschlussgrund:** gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet

**Engan T.** Plasma changes in breast cancer patients during endocrine therapy - Lipid measurements and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. *Breast Cancer Research and Treatment* 1995; 36 (3): 287-297.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Ernst T, Chang L, Cooray D, Salvador C, Jovicich J, Walot I, Boone K, Chlebowski R.** The effects of tamoxifen and estrogen on brain metabolism in elderly women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (8): 592-7.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Furman E, Rushkin E, Margalit R, Bendel P, Degani H.** Tamoxifen induced changes in MCF7 human breast cancer: In vitro and in vivo studies using nuclear magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1992; 43 (1-3): 189-195.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Ganz PA, Castellon SA, Silverman DHS.** Estrogen, tamoxifen, and the brain. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94 (8): 547-549.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Gatenby RA, Gawlinski ET.** The glycolytic phenotype in carcinogenesis and tumor invasion: insights through mathematical models. *Cancer Res* 2003; 63 (14): 3847-54.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Georgopapadakou NH.** A diversity of therapeutic targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2002; 6 (3): 255-6.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Glunde K, Ackerstaff E, Natarajan K, Artemov D, Bhujwala ZM.** Real-time changes in and <sup>31</sup>P-NMR spectra of malignant human mammary epithelial cells during treatment with the anti-inflammatory agent indomethacin. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002; 48 (5): 819-25.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Gribbestad IS, Sitter B, Lundgren S, Krane J, Axelson D.** Metabolite composition in breast tumors examined by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Anticancer Res* 1999; 19 (3A): 1737-46.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Hakimelahi GH, Shia K-S, Pasdar M, Hakimelahi S, Khalafi-Nezhad A, Soltani MN, Mei N-W, Mei H-C, Saboury AA, Rezaei-Tavirani M, Moosavi-Movahedi AA.** Design, synthesis, and biological evaluation of a cephalosporin-monohydroguaiaretic acid prodrug activated by a monoclonal antibody-beta-lactamase conjugate. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2002; 10 (9): 2927-32.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Hu K, Yao X.** The cytotoxicity of methyl protoneogracillin (NSC-698793) and gracillin (NSC-698787), two steroidal saponins from the rhizomes of *Dioscorea collettii* var. *hypoglauca*, against human cancer cells in vitro. *Phytother Res* 2003; 17 (6): 620-6.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Hu K, Yao X.** The cytotoxicity of protoneodioscin (NSC-698789), a furostanol saponin from the rhizomes of *Dioscorea collettii* var. *hypoglauca*, against human cancer cells in vitro. *Phytomedicine* 2002; 9 (6): 560-5.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Hu K, Yao XS.** The cytotoxicity of methyl protoneodioscin (NSC-698791) against human cancer cell lines in vitro. *Anticancer Res* 2002; 22 (2A): 1001-5.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Hussey SL.** Efficient delivery of streptavidin to mammalian cells: Clathrin-mediated endocytosis regulated by a synthetic ligand. *Journal of the American Chemical Society* 2002; 124 (22): 6265-6273.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Jagannathan NR, Kumar M, Seenu V, Coshic O, Dwivedi SN, Julka PK, Srivastava A, Rath GK.** Evaluation of total choline from in-vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *British Journal of Cancer* 2001; 84 (8): 1016-1022.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Jagannathan NR, Seenu V, Kumar M, Yeung DKW, Cheung HS, Tse GMK.** Potential of in vivo proton MR spectroscopy in the assessment of breast lesions without the use of contrast agent [1] (multiple letters). *Radiology* 2002; 223 (1): 281-2.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Jagannathan NR.** Volume localized in vivo proton MR spectroscopy of breast carcinoma: Variation of water-fat ratio in patients receiving chemotherapy. *NMR in Biomedicine* 1998; 11 (8): 414-422.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Kaplan O.** Metabolism of breast cancer cells as revealed by non-invasive magnetic resonance spectroscopy studies. *Breast Cancer Research and Treatment* 1994; 31 (2-3): 285-299.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Kaplan O.** Role of nuclear magnetic resonance spectroscopy (MRS) in cancer diagnosis and treatment: <sup>31</sup>P, <sup>23</sup>Na, and <sup>1</sup>H MRS studies of three models of pancreatic cancer. *Cancer Research* 1997; 57 (8): 1452-1459.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Kim EE.** Metabolic imaging in oncology. *Kakuigaku* 1995; 32 (8): 866.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, MR Spektroskopie in der Onkologie

**Kim JK, Park SH, Lee HM, Lee YH, Sung NK, Chung DS, Kim OD.** In vivo <sup>1</sup>H-MRS evaluation of malignant and benign breast diseases. *Breast* 2003; 12 (3): 179-82.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Kurtz B, Audretsch W, Rezai M, Achten C, Zocholl G.** [Initial experiences with MR-mammography in after-care following surgical flap treatment of breast carcinoma]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 164 (4): 295-300.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Kvamme E, Torgner IA, Roberg B.** Kinetics and localization of brain phosphate activated glutaminase. *J Neurosci Res* 2001; 66 (5): 951-8.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Lark MW.** Novel bone antiresorptive approaches. *Current Opinion in Pharmacology* 2002; 2 (3): 330-337.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Lehenkari P, Parikka V, Rautiala TJ, Weckström M, Dahllund J, Härkönen PL, Väänänen HK.** The effects of tamoxifen and toremifene on bone cells involve changes in plasma membrane ion conductance. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003; 18 (3): 473-81.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Levitt SH, McHugh RB.** Early breast cancer and postoperative irradiation (letter). *Lancet* 1975; 2 (7947): 1258-9.

**Ausschlussgrund:** Älterer Diskussionsbeitrag zum Thema Stellenwert der Radiotherapie im Rahmen der Mammakarzinom-Behandlung

**Lirk P, Bodrigi F, Rieder J.** Analysis of compounds in human breath: A new approach in cancer detection and risk factor assessment? *International Journal of Molecular Medicine* 2002; 10 (Supplement 1): 80.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Luo D, Sanka SC, Rojas JD, Martinez G, [a], Watts MY, Martinez-Zaguilan R.** Intracellular pH gradient in metastatic breast cancer cells is determined by plasmalemmal vacuolar type proton ATPase. *FASEB Journal* 2001; 15 (4): A444.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Madden A, Leach MO, Collins DJ, Payne GS.** The water resonance as an alternative pH reference: relevance to in vivo <sup>31</sup>P NMR localized spectroscopy studies. *Magn Reson Med* 1991; 19 (2): 416-21.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Mardor Y, Kaplan O, Sterin M, Ruiz-Cabello J, Ash E, Roth Y, Ringel I, Cohen JS.** Noninvasive real-time monitoring of intracellular cancer cell metabolism and response to lonidamine treatment using diffusion weighted proton magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res* 2000; 60 (18): 5179-86.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Nahum AE.** Biological models applied to the comparison of proton and photon treatments. *Physica Medica* 2001; 17 (Suppl 2): 126-130.

**Ausschlussgrund:** Grundlagenforschung

**Natarajan K, Mori N, Artemov D, Bhujwala ZM.** Exposure of human breast cancer cells to the anti-inflammatory agent indomethacin alters choline phospholipid metabolites and Nm23 expression. *Neoplasia* 2002; 4 (5): 409-16.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Noel G, Habrand JL, Helfre S, Mammar H, Kalifa C, Ferrand R, Beaudre A, Gaboriaud G, Mazon JJ.** Proton beam therapy in the management of central nervous system tumors in childhood: the preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40 (5): 309-15.

**Ausschlussgrund:** gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet

**Noel G, Habrand JL, Mammar H, Haie-Meder C, Pontvert D, Dederke S, Ferrand R, Beaudre A, Gaboriaud G, Boisserie G, Mazon JJ.** Highly conformal therapy using proton component in the management of meningiomas. Preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay. *Strahlenther Onkol* 2002; 178 (9): 480-5.

**Ausschlussgrund:** gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet

**Nurenberg P, Sartoni-D'Ambrosia G, Szczepaniak LS.** Magnetic resonance spectroscopy of renal and other retroperitoneal tumors. *Curr Opin Urol* 2002; 12 (5): 375-80.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Pang LJ.** Radiation oncology update. *Hawaii Med J* 2003; 62 (5): 109-10.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Pupa SM, Invernizzi AM, Forti S, Di Carlo E, Musiani P, Nanni P, Lollini PL, Meazza R, Ferrini S, Menard S.** Prevention of spontaneous neu-expressing mammary tumor development in mice transgenic for rat protoneu by DNA vaccination. *Gene Therapy* 2001; 8 (1): 75-79.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Reshkin SJ, Bellizzi A, Cardone R, Casavola V, De Lena M, Paradiso A.** Paclitaxel induces apoptosis via a p38 MAP kinase-dependent inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange in the human breast cancer cell line, MDA-MB-435. *Proceedings American Association for Cancer Research Annual Meeting* 2001; 42: 641.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Reshkin SJ, Bellizzi A, Cardone RA, Tommasino M, Casavola V, Paradiso A.** Paclitaxel induces apoptosis via protein kinase A- and p38 mitogen-activated protein-dependent inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger (NHE) NHE isoform 1 in human breast cancer cells. *Clinical Cancer Research* 2003; 9 (6): 2366-73.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Schindler M, Grabski S, Hoff E, Simon SM.** Defective pH regulation of acidic compartments in human breast cancer cells (MCF-7) is normalized in adriamycin-resistant cells (MCF-7adr). *Biochemistry* 1996; 35 (9): 2811-7.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Schorneck PA, Gillies RJ.** Contributions of cell metabolism and H<sup>+</sup> diffusion to the acidic pH of tumors. *Neoplasia* 2003; 5 (2): 135-45.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Schwarz AJ, Maisey NR, Collins DJ, Cunningham D, Huddart R, Leach MO.** Early in vivo detection of metabolic response: a pilot study of 1H MR spectroscopy in extracranial lymphoma and germ cell tumours. *Br J Radiol* 2002; 75 (900): 959-66.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

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

**Ausschlussgrund:** Kongressbericht: keine Daten zur Protonentherapie beim Mammakarzinom

**Semenova NA, Dydykina IY, Dederer LY, Tikhomirov AG, Gorbunova VA, Laktionova KP, Gorbacheva LB.** The use of 1H-NMR spectroscopy for predicting the efficiency of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Bull Exp Biol Med* 2000; 130 (7): 701-4.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Sovak M, Seligson AL, Konas M, Hajduch M, Dolezal M, Machala M, Nagourney R.** Herbal composition PC-SPES for management of prostate cancer: identification of active principles. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (17): 1275-81.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Steer CB, Harper PG.** Gastro-oesophageal complications in patients receiving cancer therapy: The role of proton pump inhibitors. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002; 14 (Suppl): S17-S21.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Sterin M, Cohen JS, Mardor Y, Berman E, Ringel I.** Levels of phospholipid metabolites in breast cancer cells treated with antimetabolic drugs: A 31P-magnetic resonance spectroscopy study. *Cancer Research* 2001; 61 (20): 7536-7543.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Stubbs M, Griffiths JR.** Monitoring cancer by magnetic resonance. *British Journal of Cancer* 1999; 80 (Suppl 1): 86-94.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

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

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Tardi P, Choice E, Masin D, Redelmeier T, Bally M, Madden TD.** Liposomal encapsulation of topotecan enhances anticancer efficacy in murine and human xenograft models. *Cancer Res* 2000; 60 (13): 3389-93.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Valentin J, Cox R, Kellerer AM.** Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor. *Annals of the ICRP* 2003; 33 (4): 1-117.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Voltz JW, Weinman EJ, Shenolikar S.** Expanding the role of NHERF, a PDZ-domain containing protein adapter, to growth regulation. *Oncogene* 2001; 20 (44): 6309-6314.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, Zell-Metabolismus, verschiedene Onkogene u.a. bei Mamma-Ca

**Wong P, Kleemann H-W, Tannock IF.** Cytostatic potential of novel agents that inhibit the regulation of intracellular pH. *British Journal of Cancer* 2002; 87 (2): 238-45.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Yao D.** Synthesis and reactivity of potential toxic metabolites of tamoxifen analogues: Droloxifene and toremifene o-quinones. *Chemical Research in Toxicology* 2001; 14 (12): 1643-1653.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Yoshino E, Ohmori Y, Imahori Y, Higuchi T, Furuya S, Naruse S, Mori T, Suzuki K, Yamaki T, Ueda S, Tsuzuki T, Takai S.** Irradiation effects on the metabolism of metastatic brain tumors: analysis by positron emission tomography and <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996; 66 (Suppl 1): 240-59.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

## 5.4 Anlage 4: Bewertung der primär eingeschlossenen Studien

Kurzauswertung der eingeschlossenen Dokumente

### **Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) der Deutschen**

**Krebsgesellschaft.** Prinzipien der modernen Strahlentherapie (Radioonkologie).  
AWMF online.2002.

Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.

**Boyages J, Langlands AO.** Breast cancer: the role of radiation therapy after treatment by conservative surgery. Australian and New Zealand Journal of Surgery 1992; 62 (6): 422-8.

Übersichtsartikel über Ergebnisse zum Stellenwert der Radiotherapie im Rahmen der brusterhaltenden Therapie. Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.

**Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative.** Breast Irradiation in Women with Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving surgery. Toronto: CCOPGI.2002.

Die Protonentherapie wird nicht erwähnt

**Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Radiotherapie des Mammakarzinoms. AWMF online.1998.

Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.

Interdisziplinäre Leitlinie der **Deutschen Krebsgesellschaft** . Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. AWMF online. 2004

Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.

**Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group.** Radiotherapy for early breast cancer (Cochrane Review) (2002). The Cochrane Library, Issue 1, 2003.Oxford: Update Software.

Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.

**Fogliata A, Bolsi A, Cozzi, L.** Critical Appraisal of treatment techniques based on conventional photon beams, intensity modulated photon beams and proton beams for therapy of intact breast. Radiotherapy and Oncology 2002; 62(2): 137-45.

Therapieplanungsstudie zum Vergleich verschiedener Bestrahlungstechniken bei Mammakarzinom von 5 Patientinnen. Verglichen werden Photonenbestrahlung (konventionell und IM (intensitätsmoduliert)) und Protonenbestrahlung. In den Modellberechnungen zeigt sich die Protonenbestrahlung sowohl in Hinsicht auf die Dosisverteilung im Zielgebiet (z.B. V 95 % im PTV 99,8 ±0,2 % bei Protonenbestrahlung gegenüber 94,7 ±1,5 % bei der 3-Feld-IMRT), als auch im Hinblick auf die zu minimierende Strahlenbelastung der Lunge der Photonenbestrahlung rechnerisch überlegen

Aus Sicht der Autoren der Studie zeigt insbesondere auch die konventionelle 3-Feld-Photonenbestrahlung ausreichend befriedigende Planungsergebnisse, weshalb diese Methode wegen ihrer ubiquitären Verfügbarkeit von den Autoren sowohl gegenüber der intensitätsmodulierten Strahlentherapie, aber auch gegenüber der Protonenbestrahlung bevorzugt wird.

Abschließende Bewertung: Ob die dargelegte rechnerische Überlegenheit der Protonenbestrahlung mit klinischen Vorteilen (Senkung der Lungentoxizität, Früherkennung von Rezidiven oder Zweitkarzinomen, Prognose etc.) korreliert, kann anhand der Modellanalyse nicht beurteilt werden.

**Johansson J, Isacson U, Lindman H, Montelius A, Glimelius B.** Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques. Radioth and Oncol 2002; 65:89-98.

Vergleichende Therapieplanungsstudie auf der Basis der CT-Daten von 11 Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom nach brusterhaltender Chirurgie. Es werden vier Bestrahlungstechniken miteinander verglichen: a) tangential konventionelle Photonenbestrahlung, b) konventionelle Photonen-/Elektronenbestrahlung, c) IMRT sowie d) Protonenbestrahlung. Anhand eines Modells („normal tissue complication probability“, NTCP nach Källman) wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen in den Nachbarorganen jeweils in Prozentzahlen ausgedrückt.

Ergebnisse: Nach dem NTCP-Modell wird die Wahrscheinlichkeit für pulmonale Komplikationen bei Protonenbestrahlung mit  $0,6 \pm 0,8$  %, bei IMRT mit  $28,2 \pm 9,7$  %, bei kombinierter Photonen-/Elektronenbestrahlung mit  $14,7 \pm 10,2$  % und bei tangentialer Photonenbestrahlung mit  $28,3 \pm 15,9$  % angegeben. Die Wahrscheinlichkeit für kardiale Komplikationen, die für die Langzeitprognose der Patientin noch wesentlich relevanter sind, wird bei Protonenbestrahlung mit  $0,5 \pm 0,5$  %, bei IMRT mit  $2,2 \pm 1,7$  %, bei kombinierter Photonen-/Elektronenbestrahlung mit  $2,1 \pm 1,1$  % und bei tangentialer Photonenbestrahlung mit  $6,7 \pm 2,7$  % angegeben.

Die Autoren der Studie weisen in ihrem Fazit selbst darauf hin, dass es randomisierter klinischer Studien bedarf um festzustellen, ob die im Modell darstellbare rechnerische Reduzierung der Strahlendosis in den Nachbarorganen mit klinischen Vorteilen für die Patientinnen korreliert.

Abschließende Bewertung: Ob die rechnerischen Unterschiede im Hinblick auf die Strahlenbelastung der Lunge mit klinischen Vorteilen der Protonentherapie für die Patientinnen korrelieren, kann anhand dieser Modellanalyse nicht beurteilt werden. Hinsichtlich der kardialen Belastung ist ein rechnerischer Unterschied aus den angegebenen Daten nicht abzuleiten.

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

Übersichtsartikel über den Einsatz der Protonentherapie bei Uveamelanom, Tumoren der Schädelbasis und Chondrosarkom sowie andere maligne und nicht maligne, insbesondere intrakranielle Tumoren (z.B. Hypophysenadenom), jedoch werden weder das Mammakarzinom noch die früher erprobte Bestrahlung der Hypophyse im Zusammenhang mit der Behandlung des Mammakarzinoms erwähnt.

**Levitt S H.** Irradiation of the lymphatics in the primary treatment of breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 1991; 167 (9): 505-8.

Übersichtsartikel zum Stellenwert der Strahlentherapie bei Mammakarzinom. Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.

**Levitt SH, McHugh RB, Song CW.** Radiotherapy in the postoperative treatment of operable cancer of the breast. Part II. A re-examination of Stjernsward's application of the Mantel-Haenszel statistical method. Evaluation of the effect of the radiation on immune response and suggestions for. *Cancer* 1976; 39 (2 Suppl): 933-40.

Keine Therapiestudie. Älterer Diskussionsbeitrag zum Thema „Stellenwert der Radiotherapie im Rahmen der Mammakarzinom-Behandlung“ vor Etablierung der brusterhaltenden Therapie. Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.

**Lomax AJ, Cella L, Weber D, Kurtz JM, Mirabell R.** Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 55(3): 785-92.

Vergleichende Therapieplanungsstudie bei einer Patientin mit linksseitigem Mammakarzinom. Verglichen werden die Planungsergebnisse von a) konventioneller Photonen-/Elektronenbestrahlung (6 MV Photonenbestrahlung in Kombination mit 12 MeV-Elektronenbestrahlung für die parasternalen Lymphknoten), b) 9-Feld-IMRT (15 MV Photonenbestrahlung) in zwei Varianten (IMX1 und IMX2) sowie c) Protonenbestrahlung (2-Feld-Technik).

Ergebnisse: Im Dosis-Volumen-Histogramm zeigt die Protonenbestrahlung eine homogenere Verteilung der Strahlendosis im Zielvolumen als die Photonen-/Elektronenbestrahlung bei gleichzeitiger Reduzierung der Strahlendosis in den Nachbarorganen. Mit der 9-Feld-IMRT kann eine der Protonenbestrahlung vergleichbare Homogenität der Dosisverteilung im Zielvolumen erreicht werden (Variante IMX1), allerdings nur unter Inkaufnahme einer höheren Strahlenbelastung der Nachbarorgane.

Abschließende Bewertung: Ob die von den Autoren in Dosis-Volumen-Histogrammen dargestellte rechnerische Überlegenheit der Protonenbestrahlung mit klinischen Vorteilen korreliert, kann anhand dieser Modellanalyse auf der Grundlage von CT-Daten einer einzigen Patientin nicht beurteilt werden.

**Monzul GD, Riabukhin I.** [Treatment of disseminated breast cancer with combined irradiation of the hypophysis by protons and zone gamma irradiation of the skeleton]. Vopr Onkol 1990; 36 (4): 427-33.

Es handelt sich um eine Studie zur Bestrahlung von ossären Metastasen in Kombination mit einer Protonenbestrahlung der Hypophyse. Die Bestrahlung der Hypophyse zur Ausschaltung der hormonellen Stimulation entspricht nicht dem „state of the art“ der hormonellen Ablation beim Mammakarzinom. Die Studie enthält keine primären Daten zum Mammakarzinom.

**Noel G, Mazon JJ.** [Postmastectomy locoregional radiotherapy for breast cancer: literature review]. Cancer Radiother 2000; 4 (1): 3-26.

Übersichtsartikel von Autoren des französischen Protonentherapiezentrum d'Orsay, eigene klinische Daten werden nicht präsentiert. Vergleich von RCT sowie anderen Studienergebnissen zum Stellenwert der Radiotherapie nach Postmastektomie. Verglichen werden insbesondere folgende Therapieregimes:

- RT (Radiotherapie) nach MS (einfache Mastektomie) oder MR (radikale Mastektomie) im Vergleich zur MS oder MR allein;
- RT plus Chemotherapie (CT) oder RT plus Tamoxifen im Vergleich zu RT allein (jeweils nach Mastektomie)

Vergleichsparameter: Auftreten von lokoregionären Rezidiven und Überlebenszeit. Die Autoren kommen u.a. zu dem Ergebnis, dass sowohl durch Radiotherapie als auch durch Chemotherapie nach Mastektomie die krankheitsfreie Überlebenszeit sowie Gesamt-Überlebenszeit verlängert werden kann und dass im Hinblick auf die Senkung der Lokalrezidivrate die Radiotherapie nach Mastektomie der Chemotherapie nach Mastektomie überlegen ist. Die Vorteile der Radiotherapie seien jedoch abhängig von der Qualität der Strahlentherapie (optimale Strahlendosis und Schonung von Lunge und Herz). Um dies zu erreichen, werde zum Beispiel die Photonenbestrahlung mit Elektronen(Protonen)-Strahlung kombiniert. Die in den ausgewählten RCT eingesetzten Radiotherapien unterscheiden sich hinsichtlich der Therapieprotokolle und auch der Bestrahlungstechniken (vgl. Tab. 6 des Artikels).

**The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer.** Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. Guidelines for Physicians. 6. Breast radiotherapy after breast-conserving surgery (2003 update). CAN MED ASSOC J 1998; 158 (3 Suppl).

Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.

**Whelan TJ, Lada BM, Laukkanen E, Perera FE, Shelley WE, Levine MN.** Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conservation surgery. Provincial Breast Disease Site Group. Cancer Prev Control 1997; 1 (3): 228-40.

Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.