

Abschlussbericht des

Ausschusses Krankenhaus
nach §137c SGB V

Methode:
Protonentherapie

Indikation:
Hirnmetastasen

Laut Bekanntmachung im
Bundesanzeiger Nr. 240, Seite 26 001 vom 23. Dezember 2003

1. Einleitung	3
2. Grundlagen der Hirnmetastasen	3
3. Informationsgewinnung	6
4. Entscheidungsfindung und -begründung	7
5. Anlagen	8
5.1 Anlage 1: Suchstrategie Protonentherapie	8
5.2 Anlage 2: Literaturliste Protonentherapie bei Hirnmetastasen	12
5.3 Anlage 3: Kurzbewertung der primär eingeschlossenen Studien	16

1. Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation Protonentherapie bei Hirnmetastasen, gemäß § 137c SGB V im Ausschuss Krankenhaus ist mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt worden.

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 Geschäftsführung des Ausschusses Krankenhaus ist die Beratung über die Indikation Protonentherapie bei Hirnmetastasen in der Sitzung des Ausschusses Krankenhaus vom 16.12.2003 nach vorheriger Vorbereitung im Arbeitsausschuss Methodenbewertung erfolgt. Einzelheiten des Verfahrens sind in den Verfahrensrichtlinien des Ausschusses Krankenhaus (Bundesanzeiger Nr. 77, Seite 8893 vom 24.04.2002) festgelegt. Nach Abschluss der Überprüfung aller beantragter Indikationen der Protonentherapie erfolgt ein zusammenfassender Gesamtbericht.

2. Grundlagen der Hirnmetastasen

2.1 Definition und Pathologie

Folgende Tumoren zeigen eine häufige Metastasierung ins ZNS:

TUMOR	HÄUFIGKEIT (%)
• BRONCHIAL-CA	30-60
• MAMMA-CA	15-40
• MALIGNES MELANOM	10
• UROGENITAL-CA	8
• KOLON-CA	5
• HNO-TUMOREN	3
• UNBEKANNTER PRIMARIUS	15

Die Metastasierung des ZNS erfolgt hämatogen.

2.2 Epidemiologie

Offizielle Daten sind nicht erhältlich. Hochgerechnete GKV-Daten identifizieren etwa 85.000 Fälle pro Jahr in Deutschland. Genaue Zahlen über Prävalenz und Inzidenz sind ebenfalls nicht verfügbar.

2.3 Klinik

Das klinische Bild wird durch folgende Symptome geprägt:

- KOPFSCHMERZEN
- KRAMPFANFÄLLE
- WESENSVERÄNDERUNGEN
- FOKAL-NEUROLOGISCHE STÖRUNGEN
- HIRNDRUCKSYMPTOMATIK

Die Symptome äußern sich lokalisationsbezogen und nicht bezogen auf die Histologie.

2.4 Behandlungsformen

Operation: Die Indikation zur Operation soll bei singulären/solitären Metastasen gestellt werden, die chirurgisch gut erreichbar sind. Folgende weitere Bedingungen sollten gegeben sein: guter Allgemeinzustand des Patienten, geringe neurologische Defizite, keine oder stabile (>3 Monate) extrakranielle Tumormanifestation, strahlenresistenter Tumor, unbekannter Primärtumor, neuroradiologisch nicht sicher als Metastase einzuordnende Läsion und kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation.

Auch bei Patienten mit zwei oder drei Metastasen können - bei guter Zugänglichkeit und bei Vorliegen der o. g. Kriterien - einer Operation zugeführt werden. Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom oder Lymphomen sollten nicht operiert werden, da diese Tumoren i.d.R. strahlen- und chemosensitiv sind und diese Tumoren zudem zu disseminierter Aussaat neigen.

Fraktionierte Strahlentherapie: Die Ganzhirnbestrahlung stellt die Standardtherapie bei Patienten mit nicht resektablen solitären/singulären Metastasen, multiplen Hirnmetastasen sowie adjuvant, nach Resektion einzelner Hirnmetastasen dar. In der adjuvanten Indikation verbessert die Bestrahlung die lokale Kontrolle, ohne das mediane Überleben zu verbessern. Weiterhin erfolgt die Bestrahlung auch prophylaktisch bei kleinzelligem Bronchialkarzinom oder Lymphomen.

Radiochirurgie: Sie wird zunehmend als Alternative zur chirurgischen Resektion eingesetzt. Die Radiochirurgie kommt bei einzelnen oder multiplen Läsionen mit einem Durchmesser bis 3 cm bzw. einem Volumen bis zu 15 ml oder als Rezidivbehandlung bei Patienten zum Einsatz, die ein Rezidiv in einem zuvor bestrahlten Areal aufweisen. Die Praxis der zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung wird – wie auch nach Resektion – kontrovers diskutiert.

Chemotherapie: Sie kommt beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und Lymphomen primär zur Anwendung, ist aber bei allen anderen Histologien ebenfalls zu erwägen.

Supportive Therapie: Im Vordergrund steht die Behandlung des perifokalen Ödems und die Verhütung von Krampfanfällen.

2.5 Prognose

Die mediane Überlebenszeit ohne Therapie beträgt einen Monat. Die gesamte mediane Überlebenszeit (inkl. der o. a. Therapie) beträgt 3-6 Monate. Die 1-Jahresüberlebensrate liegt bei ca. 10 %. Dabei versterben ca. 50 % der Erkrankten an den Folgen der Metastasen. Die anderen 50 % versterben aufgrund der Auswirkung des Primärtumors.

2.6 Literatur

Tumorzentrum Tübingen (2003):

- Weller M. et al. Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

<http://www.itz-tuebingen.de/>

Tumorzentrum München - Manual Hirntumore und primäre Tumore des Rückenmarks (2001):

- Grosu AL. et al. Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa. P. 121-127
- Muacevic A. et al. Mikrochirurgie und Radiotherapie versus Gamma-Knife-Radiochirurgie in der Behandlung singulärer zerebraler Metastasen mit einem Durchmesser ≤ 3 cm. P. 187-188.

<http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/hirntumoren/homepage.html>

American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria (1999):

- Pre-irradiation evaluation and management of brain metastases
- Solitary brain metastases
- Multiple brain metastases
- Follow-up and retreatment of brain metastases

http://www.acr.org/dyna/?id=appropriateness_criteria

3. Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung des Ausschusses Krankenhaus 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.

Externe Stellungnahmen zur Indikation Hirnmetastasen wurden dem Ausschuss nicht vorgelegt.

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

Die genaue Recherchestrategie ist in Anlage 5.1 beigefügt.

Die entsprechend aufbereiteten Rechercheergebnisse wurden von einer, durch den Arbeitsausschuss Methodenbewertung eingesetzten Arbeitsgruppe zum Thema Protonentherapie geprüft. Basierend auf den Verfahrensabläufen des Ausschusses Krankenhaus 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 5.2 beigefügt.

Diese Literaturstellen wurden dann im Volltextdokument auf die Relevanz bezüglich der beratenden Indikation überprüft. Dabei konnte nur eine Studie identifiziert werden, die die Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen mittels Protonentherapie zum Inhalt hat. Diese bezieht sich jedoch nicht auf klinische Endpunkte, sondern nur auf die Dosis-Verteilung im Zielgebiet, und ist deshalb für die Fragestellung im Sinne des Antrages nicht relevant.

Die Kurzbewertungen der primär eingeschlossenen Literaturstellen sind in Anlage 5.3 beigefügt.

4. Entscheidungsfindung und -begründung

Basis der Entscheidungsfindung bildet die Fragestellung, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 137c SGB V ergibt: Erfüllt die Protonentherapie bei Hirnmetastasen 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 konnte lediglich eine Publikation gefunden werden, die sich mit dem Einsatz von Protonentherapie bei Hirnmetastasen beschäftigt. Diese Studie (Verhey et al. 1998) ist eine Studie zur Dosis-Verteilung bei unterschiedlichen Arten der Radiochirurgie und beschreibt keine klinisch relevanten Endpunkte.

Basierend auf dieser Situation, dass es in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur zum Thema Protonentherapie bei Hirnmetastasen derzeit keine Erkenntnisse über die klinische Wertigkeit des Verfahrens gibt, kommt der Ausschuss Krankenhaus zu der Auffassung, dass es sich bei der Methode der Protonentherapie bei Hirnmetastasen derzeit nicht um eine Methode handelt, die den Kriterien des § 137c SGB V gerecht wird.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend der Ziffer 5.4. der Verfahrensregeln kommt der Ausschuss Krankenhaus daher zu folgender Entscheidung:

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

5. Anlagen

5.1 Anlage 1: Suchstrategie Protonentherapie

Suchstrategie "Protonentherapie"

Recherchierte Datenbanken

The Cochrane Library (einschl. NHS Datenbanken)

HSTAT

ISTAHC Database

TRIP Database

MEDLINE

EMBASE

BIOSIS

CancerLit

CCMed

AWMF

Recherchierte Institutionen

FDA

GAO

NIH

Medicare

Allgemeine Recherche (indikationenspezifisch)

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 03.07.2002

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	#5 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: 03.07.2002

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: 03.07.2002

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.

5.2 Anlage 2: Literaturliste Protonentherapie bei Hirnmetastasen

Anlage 2a: primär eingeschlossene Literaturstellen

1. **Debus J, Pirzkall A, Schlegel W, Wannemacher M.** Stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie). Methodik, Indikationen, Ergebnisse. [Stereotactic one-time irradiation (radiosurgery). The methods, indications and results] *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (2): 47-56.
2. **Douglas RM, Beatty J, Gall K, Valenzuela RF, Biggs P, Okunieff P, Pardo FS.** Dosimetric results from a feasibility study of a novel radiosurgical source for irradiation of intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36 (2): 443-50.
3. **Engenhart R, Wowra B, Kimmig B, Höver KH, Kunze S, Wannemacher M.** Stereotaktische Konvergenzbestrahlung: Aktuelle Perspektiven auf der Grundlage klinischer Ergebnisse. Stereotactic convergent-beam irradiation: its current prospects based on clinical results. *Strahlentherapie und Onkologie* 1992; 168 (5): 245-59.
4. **Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S, Chatel M, Figarella-Branger D, Guegan Y, Guyotat J, Hoang-Xuan K, Jouanneau E, Keime-Guibert F, Laforet C, Linassier C, Loiseau H, Maire JP, Menei P, Rousmans S, Sanson M, Sunyach MP.** Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). *British Journal of Cancer* 2003; 89 (Suppl 1): S73-S83.
5. **Management Decision and Research Center.** Stereotactic radiosurgery for metastases to the brain: A systematic review of published studies of effectiveness. MDRC: Boston. 2000.
6. **Mazeron JJ.** Radiosurgery in brain metastasis. *Oncologia* 2003; 26 (3): 128.
7. **Miyanaga N, Tsukamoto S, Hattori K, Kawai K, Shimazui T, Uchida K, Akaza H.** [Chemotherapy and radiotherapy for urological cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29 (5): 709-16.
8. **Schlienger M, Touboul E.** Le point de vue du radiothérapeute. [The point of view of the radiotherapist]. *Cancer Radiother* 1998; 2 (2): 228-36.
9. **Verhey LJ, Smith V, Serago CF.** Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1998; 40 (2): 497-505.
10. **Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La MS, Ojeman RG, Munzenrider JE.** Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1363-70.
11. **Westphal M, Heese O, de Wit M.** Intracranial metastases: Therapeutic options. *Annals of Oncology* 2003; 14 (Suppl 3): iii4-iii10.

Anlage 2b: primär ausgeschlossene Literaturstellen

1. **Becker G, Major J, Christ G, Duffner F, Bamberg M.** Stereotaktische Konvergenzbestrahlung. Erste Erfahrungen mit dem System SRS 200. [Stereotactic convergent-beam irradiation. Initial experiences with the SRS 200 system]. *Strahlenther Onkol* 1996; 172 (1): 9-18.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
2. **Bizzi A, Movsas B, Tedeschi G, Phillips CL, Okunieff P, Alger JR, Di Chiro G.** Response of non-Hodgkin lymphoma to radiation therapy: Early and long- term assessment with H-1 MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1995; 194 (1): 271-6.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
3. **Blond S, Coche-Dequeant B, Castelain B.** Stereotactically guided radiosurgery using the linear accelerator. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 124 (1): 40-3.
Ausschlussgrund: Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material
4. **Burtscher IM, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Stahlberg F, Holtas S.** Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21 (1): 84-93.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
5. **Byrd SE, Tomita T, Palka PS, Darling CF, Norfray JP, Fan J.** Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the evaluation of pediatric brain tumors, Part II: Clinical analysis. *J Natl Med Assoc* 1996; 88 (11): 717-23.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
6. **Chumas P, Condon B, Oluoch-Olunya D, Griffiths S, Hadley D, Teasdale G.** Early changes in peritumorous oedema and contralateral white matter after dexamethasone: a study using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62 (6): 590-5.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
7. **Clark BG, McKenzie MR.** Radiation techniques for the 21st century. *Canadian Medical Association Journal* 1999; 161 (10): 1292.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
8. **Esteve F, Rubin C, Grand S, Kolodie H, Le Bas J-F.** Transient metabolic changes observed with proton MR spectroscopy in normal human brain after radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1998; 40 (2): 279-86.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
9. **Falini A, Calabrese G, Origgi D, Lipari S, Triulzi F, Losa M, Scotti G.** Proton magnetic resonance spectroscopy and intracranial tumours: Clinical perspectives. *Journal of Neurology* 1996; 243 (10): 706-14.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
10. **Felber SR.** 1-H-Magnetresonanzspektroskopie bei intrakraniellen Tumoren und zerebralen Ischämien. [1H magnetic resonance spectroscopy in intracranial tumors and cerebral ischemia]. *Radiologe* 1993; 33 (11): 626-32.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
11. **Gober JR.** Noninvasive tissue characterization of brain tumors and radiation therapy using magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimaging Clinics of North America* 1993; 3 (4): 779-802.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
12. **Gollard R, Kosty M, Cheney C, Copeland B, Bordin G.** Prolactin-secreting pituitary carcinoma with implants in the cheek pouch and metastases to the ovaries: A case report and literature review. *Cancer* 1995; 76 (10): 1814-20.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
13. **Gridley DS, Loredó LN, Slater JD, Slater JM.** Cytokine evaluation in adult cancer patients receiving brain irradiation(Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: A4184.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

14. **Gridley DS, Loredano LN, Slater JD, Archambeau JO, Bedros AA, Andres ML, Slater JM.** Pilot evaluation of cytokine levels in patients undergoing radiotherapy for brain tumor. *Cancer Detect Prev* 1998; 22 (1): 20-9.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
15. **Ikehira H, Miyamoto T, Yasukawa T, Obata T, Katoh H, Koga M, Yoshikawa K, Yoshida K, Tateno Y.** Differences in metabolic and morphological reactions after radiation therapy: Proton NMR spectroscopy and imaging of patients with intracranial tumors. *Radiation Medicine - Medical Imaging and Radiation Oncology* 1995; 13 (5): 199-204.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
16. **Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K.** Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001; 11 (9): 1784-91.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
17. **Jenkins JR, Robinson JW, Sisk L, Fullerton GD, Williams RF.** Proton relaxation enhancement associated with iodinated contrast agents in MR imaging of the CNS. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13 (1): 19-27.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
18. **Jones DTL, Schreuder AN, Symons JE, Yudelev M.** The NAC particle therapy facilities. *International Congress Series Hadrontherapy in Oncology* 1994; (1077): 307-328.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
19. **Kadota O, Kohno K, Ohue S, Kumon Y, Sakaki S, Kikuchi K, Miki H, Marino R, Jr., Ushio Y, Will BE, Naegele T, Duffner F, Freudenstein D, Grote EH.** Discrimination of brain abscess and cystic tumor by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurologia Medico-Chirurgica* 2001; 41 (3): 121-6.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
20. **Kimura T.** In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in brain lesions with ring-like enhancement. *NMR in Biomedicine* 2001; 14 (6): 339-49.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
21. **Koga H, Mukawa J, Miyagi K, Ishikawa Y, Samura M, Ishikawa K, Kudaka M.** [Intraosseous meningioma associated with lung cancer: a case of multiple neoplasms]. *No Shinkei Geka* 1993; 21 (6): 539-43.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
22. **Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, Bunke J, du MR, Friedmann G.** Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 183 (3): 701-9.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
23. **Lombardi V, Valko L, Valko M, Scozzafava A, Morris H, Melnik M, Svitel J, Budesinsky M, Pelnar J, Steno J, Liptaj T, Zalibera L, Budinska J, Zlatos J, Giuliani A, Mascolo L, Leibfritz D, Troncone A, Marzullo F, Mazur M, Klener J, Zverina E.** ¹H NMR ganglioside ceramide resonance region on the differential diagnosis of low and high malignancy of brain gliomas. *Cell Mol Neurobiol* 1997; 17 (5): 521-35.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
24. **McBride DQ, Miller BL, Nikas DL, Buchthal S, Chang L, Chiang F, Booth RA.** Analysis of brain tumors using ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Surg Neurol* 1995; 44 (2): 137-44.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
25. **Morita S, Sato S, Nakano T, Furukawa S, Tsunemoto H, Kaneko A, Mizuguchi T.** Proton radiotherapy for retinoblastoma. *Journal of Japan Society for Cancer Therapy* 1994; 29 (4): 677-84.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
26. **Nistri M, Mascalchi M, Moretti M, Tessa C, Politi LS, Orlandi I, Pellicano G, Villari N.** [Diffusion weighted MR: principles and clinical use in selected brain diseases]. *Radiol Med (Torino)* 2000; 100 (6): 470-9.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

27. **Philippe JM, Dubois JM, Rouzaire-Dubois B, Cartron PF, Vallette F, Morel N.** Functional expression of V-ATPases in the plasma membrane of glial cells. *Glia* 2002; 37 (4): 365-73.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
28. **Poptani H, Gupta RK, Roy R, Pandey R, Jain VK, Chhabra DK.** Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (8): 1593-603.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
29. **Rutter A, Hugenholtz H, Saunders JK, Smith IC.** Classification of brain tumors by ex vivo ¹H NMR spectroscopy. *J Neurochem* 1995; 64 (4): 1655-61.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
30. **Sabatier J, Ibarrola D, Malet-Martino M, Berry I.** Néoformations intra-cérébrales: apport de la spectroscopie par résonance magnétique dans leur diagnostic et leur pronostic. [Brain tumors: interest of magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and the prognosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157 (8-9 Pt 1): 858-62.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
31. **Star-Lack JM, Adalsteinsson E, Adam MF, Terris DJ, Pinto HA, Brown JM, Spielman DM.** In vivo sup(1)H MR spectroscopy of human head and neck lymph node metastasis and comparison with oxygen tension measurements. *American Journal of Neuroradiology* 2000; 21 (1): 183-93.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
32. **Stubbs M, Griffiths JR.** Monitoring cancer by magnetic resonance. *British Journal of Cancer* 1999; 80 (Suppl 1): 86-94.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
33. **Tripathi RP.** Co-existence of dual intracranial pathology clinical relevance of proton MRS. *Neurology India* 2000; 48 (4): 365-9.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
34. **Vaidyanathan M, Clarke LP, Hall LO, Heidtman C, Velthuizen R, Gosche K, Phuphanich S, Wagner H, Greenberg H, Silbiger ML.** Monitoring brain tumor response to therapy using MRI segmentation. *Magn Reson Imaging* 1997; 15 (3): 323-34.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
35. **Villalona-Calero MA, Eckardt J, Burris H, Kraynak M, Fields-Jones S, Bazan C, Lancaster J, Hander T, Goldblum R, Hammond L, Bari A, Drengler R, Rothenberg M, Hadovsky G, Von Hoff DD.** A phase I trial of human corticotropin-releasing factor (hCRF) in patients with peritumoral brain edema. *Ann Oncol* 1998; 9 (1): 71-7.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
36. **Weber AL, Liebsch NJ, Sanchez R, Sweriduk ST.** Chordomas of the skull base. Radiologic and clinical evaluation. *Neuroimaging Clinics of North America* 1994; 4 (3): 515-27.
Ausschlussgrund: anderes Indikationsgebiet, Chordome
37. **Weber M-A, Lichy MP, Thilmann C, Guenther M, Bachert P, Maudsley AA, Delorme S, Schad LR, Debus J, Schlermmer H-P.** Verlaufsbeobachtung bestrahlter Hirnmetastasen mittels MR-Perfusionsbildgebung und (¹H-MR-Spektroskopie. [Monitoring of irradiated brain metastases using MR perfusion imaging and (sup(1)H MR spectroscopy]. *Radiologe* 2003; 43 (5): 388-95.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
38. **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)H-magnetic resonance spectroscopy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 1996; 66 (Suppl 1): 240-59.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
39. **Yue NC.** Advances in brain tumor imaging. *Curr Opin Neurol* 1993; 6 (6): 831-40.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

5.3 Anlage 3: Kurzbewertung der primär eingeschlossenen Studien

Studientitel	Ausschlussgrund
Debus, J., Pirzkall, A., Schlegel, W., and Wannemacher, M. [Stereotactic one-time irradiation (radiosurgery). The methods, indications and results] Stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie). Methodik, Indikationen, Ergebnisse. Strahlenther Onkol 1999; 175 (2): 47-56	Narratives Review ohne eigene Daten. Protonentherapie wird nur in der Einleitung als mögliches Verfahren erwähnt, jedoch im Weiteren nicht mehr diskutiert.
Douglas, R. M., Beatty, J., Gall, K., Valenzuela, R. F., Biggs, P., Okunieff, P., and Pardo, F. S. Dosimetric results from a feasibility study of a novel radiosurgical source for irradiation of intracranial metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36 (2): 443-50	Dosimetriestudie für ein Brachytherapiesystem ohne klinisch relevante Endpunkt
Engenhart, R., Wowra, B., Kimmig, B., Höver, K. H., Kunze, S., and Wannemacher, M. Stereotaktische Konvergenzbestrahlung: Aktuelle Perspektiven auf der Grundlage klinischer Ergebnisse. Stereotactic convergent-beam irradiation: its current prospects based on clinical results. Strahlentherapie und Onkologie 1992; 168 (5): 245-59	Darstellung einiger Studien zur stereotaktischen Konvergenz. Über die Primärstudien wird wenig ausgesagt. Die Protonentherapie wird nur in der Einleitung erwähnt, jedoch im Weiteren nicht mehr diskutiert.
Frappaz, D., Chinot, O., Bataillard, A., Ben Hassel, M., Capelle, L., Chanalet, S., Chatel, M., Figarella-Branger, D., Guegan, Y., Guyotat, J., Hoang-Xuan, K., Jouanneau, E., Keime-Guibert, F., Laforet, C., Linassier, C., Loiseau, H., Maire, J. P., Menei, P., Rousmans, S., Sanson, M., and Sunyach, M. P. Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). British Journal of Cancer 2003; 89 (Suppl 1): S73-S83	Thema: intrakranielle Gliome; Hirnmetastasen werden nicht besprochen.
Management Decision and Research Center. Stereotactic radiosurgery for metastases to the brain: A systematic review of published studies of effectiveness. MDRC: Boston.2000	Nur in der Einleitung wird die Protonentherapie erwähnt. Die Einzelstudien geben keinen Anhalt für den Einsatz von Protonen.
Mazon, J. J. Radiosurgery in brain metastasis. Oncologia 2003; 26 (3): 128	Konferenzpapier, Vollstudie nicht zu eruieren
Miyayama, N., Tsukamoto, S., Hattori, K., Kawai, K., Shimazui, T., Uchida, K., and Akaza, H. [Chemotherapy and radiotherapy for urological cancer]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29 (5): 709-16	Japanisches Journal, in Europa nicht erhältlich, zudem in japanischer Sprache
Schlienger, M. and Touboul, E. Le point de vue du radiothérapeute. The point of view of the radiotherapist. [The point of view of the radiotherapist]. Cancer Radiother 1998; 2 (2): 228-36	Keine Erwähnung der Protonentherapie
Verhey, L. J., Smith, V., and Serago, C. F. Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 1998; 40 (2): 497-505	Dosisfindungs-/ Dosis-Verteilungsstudie ohne Untersuchung klinischer Endpunkte.
Wenkel, E., Thornton, A. F., Finkelstein, D., Adams, J., Lyons, S., De La, Monte S., Ojeman, R. G., and Munzenrider, J. E. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (5): 1363-70	Fallserie mit dem Thema: benigne Meningeome
Westphal, M., Heese, O., and de Wit, M. Intracranial metastases: Therapeutic options. Annals of Oncology 2003; 14 (Suppl 3): iii4-iii10	Keine Erwähnung der Protonentherapie. Erwähnt werden als radiochirurgische Verfahren das Gamma knife und Linearbeschleuniger.