

**Abschlussbericht des**

**Ausschusses Krankenhaus**  
**nach §137c SGB V**

**Methode:**  
**Protonentherapie**

**Indikation:**  
**Oropharynxtumore**

**Laut Bekanntmachung im**  
**Bundesanzeiger Nr. 240, Seite 26001 vom 23. Dezember 2003**

<b>1. Einleitung</b> .....	3
<b>2. Grundlagen der Oropharynx Tumoren</b> .....	3
<b>3. Informationsgewinnung</b> .....	5
<b>4. Entscheidungsfindung und -begründung</b> .....	6
<b>5. Anlagen</b> .....	7
5.1 Anlage 1: Suchstrategie Protonentherapie .....	7
5.2 Anlage 2: Literaturliste Protonentherapie bei Oropharynx Tumoren .....	10
5.3 Anlage 3: Kurzauswertung der eingeschlossenen Studien .....	11

## **1. Einleitung**

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation Protonentherapie bei Oropharynx-tumoren, 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 Oropharynx-tumoren 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 Oropharynx-tumoren**

### 2.1 Definition und Pathologie

Der Oropharynx bildet mit Lippen und Mundhöhle, Nasopharynx, Hypopharynx, Larynx, Kopfspeicheldrüsen, Nasenhaupt- und -nebenhöhlen sowie Gehörgang und Mittelohr den oberen Aerodigestivtrakt. Der Oropharynx wird anatomisch in Vorderwand (Zungengrund, Valleculae, linguale Epiglottisfläche), Seitenwand (Tonsillen, Gaumenbögen, Glossotonsillarfurche), Hinterwand (Rachenhinterwand) und Oberwand (Vorderfläche weicher Gaumen und Uvula) gegliedert. Häufigste Prädilektionsstelle von malignen Tumoren im Oropharynx sind die Tonsillen. Auf den gesamten oberen Aerodigestivtrakt bezogen wird das Tonsillenkarcinom als der zweithäufigste maligne Tumor angegeben (3). Unter den histopathologischen Typen der malignen Tumoren des Oropharynx sind die Plattenepithelkarzinome allgemein am häufigsten anzutreffen (1), ihr Anteil an den Fällen maligner Oropharynx-tumoren wird mit bis zu 90 % angegeben (2). Adenokarzinome, maligne Lymphome u. a. werden dagegen nur sehr selten beobachtet. Karzinome des Aerodigestivtrakts sind häufig mit dem Auftreten von Zweitkarzinomen assoziiert, entweder bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder nach Therapie (5).

### 2.2 Epidemiologie

Maligne Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes stellen in Deutschland die sechsthäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen dar (1), die geschätzte Anzahl von Neuerkrankungen an einem malignen Tumor in Mundhöhle oder Rachen in Deutschland wird vom Robert Koch Institut für das Jahr 1998 mit 7.881 Fällen für die männliche Bevölkerung und 2.965 Fällen für die weibliche Bevölkerung angegeben. Der Altersgipfel liegt bei beiden Geschlechtern zwischen dem 45. bis 60. Lebensjahr, 55 % der Krebserkrankungen des Oropharynx treten bei Männern schon im Alter unter 60 Jahren auf (2). Als Risikofaktoren für diese Tumoren werden insbesondere Alkohol und Nikotinkonsum genannt, daneben werden auch eine genetische Disposition, das Lebensalter, Virusinfektionen, Fehl- und Mangelernährung, Exposition gegenüber karzinogenen Schadstoffen u. a. diskutiert (1).

### 2.3 Therapie

Als Standard der Primärtherapie für maligne Tumoren des Oropharynx gilt die chirurgische Resektion mit dem Ziel einer vollständigen Entfernung des Tumors (R0-Resektion) einschließlich der regionären Lymphknoten. Je nach Befund wird die chirurgische Therapie kombiniert mit einer neoadjuvanten oder postoperativen Radio- und/oder Chemotherapie. Alternativ zur chirurgischen Primärtherapie kann bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine operative Vorgehensweise für die Stadien I und II (T1N0 bzw. T2N0) eine primäre alleinige Radiotherapie erwogen werden (1). Eine adjuvante postoperative Strahlentherapie wird fakultativ bei nodalnegativem Status, aber Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa im Primärtumor empfohlen, sowie grundsätzlich bei Karzinomen von Uvula und Gaumenbogen jeglichen Stadiums (pT1-4) (1). Eine weitere Domäne der Radiotherapie ist die Palliativbehandlung inoperabler fortgeschrittener Tumoren.

### 2.4 Prognose

Frühes Tumorstadium und lokale Tumorkontrolle, die durch die Vulnerabilität der eng benachbarten anatomischen Strukturen im Oropharynx erschwert ist, sind bestimmende Faktoren der Prognose. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wird jedoch bereits in bis zu 50 bis 75 % der Fälle über eine Lymphknotenbeteiligung berichtet, auch bei frühen Tumorstadien (4). Das häufige Auftreten von Zweitkarzinomen nach Behandlung ist ebenfalls ein limitierender Faktor.

#### Literaturhinweise:

- (1) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/067.2
- (2) Robert Koch Institut, Gesundheitsberichterstattung, Schätzung Krebsneuerkrankungen 1998
- (3) O'Grady M, Doyle PJ, Flores AD. Cancer of the tonsil. J. Otolaryngol. 14:221-225;1984.
- (4) Wang CC. Improved local control for advanced oropharyngeal carcinoma following twice daily radiation therapy. Am. J. Clin. Oncol. 8:512-516; 1985.
- (5) Kotwall C, Razack MS, Sako K, Rao U. Multiple primary cancers in squamous cell cancer of the head and neck. J. Surg. Oncol. 40:97-99; 1989.

### 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 Oropharynxtumore wurden dem Ausschuss nicht vorgelegt.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Protonentherapie bei Oropharynxtumoren, 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 Oropharynxtumore 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.

Es wurde in der Recherche eine einzige Literaturstelle gefunden, die das Thema Protonentherapie und Oropharynxtumore beinhaltet.

Hierbei handelt es sich um folgende Literaturstelle:

<b>Primärstudien</b>	<b>Slater JM, Slater JD and Archambeau JO.</b> Carcinoma of the tonsillar region: potential for use of proton beam therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1992; 22 (2): 311-9. Journal Article.
----------------------	---

Die Kurzauswertung dieser Literaturstelle ist 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 Oropharynxtumoren 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 eine einzige Publikation gefunden werden, die sich mit dem Einsatz von Protonentherapie bei Oropharynxtumoren beschäftigt. Hierbei handelt es sich um einen narrativen Review, der keine relevanten Studiendaten enthält.

Basierend auf dieser Situation, dass derzeit nur die o.a. Publikation zum Thema Protonentherapie bei Oropharynxtumoren gefunden wurde und eine Standardtherapie etabliert ist (siehe 2.3), kommt der Ausschuss Krankenhaus zu der Auffassung, dass es sich bei der Methode der Protonentherapie bei Oropharynxtumoren 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 Oropharynxtumoren erfüllt derzeit weder allein 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 Oropharynxtumoren

1. **Slater JM, Slater JD, Archambeau JO.** Carcinoma of the tonsillar region: potential for use of proton beam therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1992; 22 (2): 311-9.

5.3 Anlage 3: Kurzauswertung der eingeschlossenen Studien

1	<b>Quelle</b>	<b>Slater JM, Slater JD and Archambeau JO.</b> Carcinoma of the tonsillar region: potential for use of proton beam therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1992; 22 (2): 311-9 Peer Review nicht bekannt.
2	<b>Dokumenttyp</b>	<input type="checkbox"/> HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse) <input type="checkbox"/> Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese <input type="checkbox"/> Evidenzbasierte Leitlinie <input checked="" type="checkbox"/> X Narrativer Review <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuordenbar
3	<b>Bewertung</b>	<p>Hierbei handelt es sich um einen auf Literaturvergleichen basierenden Übersichtsartikel aus dem Protonentherapie-Zentrum Loma Linda / USA, in dem auf der Grundlage von Literaturangaben über verschiedene Therapieoptionen bei Tonsillenkarzinom berichtet wird (Chirurgie, Radiotherapie allein, Chirurgie in Kombination mit Radiotherapie, Neutronentherapie und Protonentherapie), und mögliche Vorteile der einen oder anderen Methode für die lokale Tumorkontrolle diskutiert werden. Ergänzend hierzu werden die Ergebnisse zweier Modellanalysen dargestellt: Beispielhaft werden in zwei Fällen (ein Tonsillenkarzinom Stadium T2, ein Tonsillenkarzinom Stadium T3) die jeweils erreichbaren Zielvolumina (Dosisescalation) unter größtmöglicher Schonung des gesunden Nachbargewebes bei einer Photonenbestrahlung mit den Ergebnissen einer Protonenbestrahlung verglichen. Im Vergleich zur Photonenbestrahlung können lt. Aussage der Autoren bei der Protonentherapie größere Strahlendosen im Zielvolumen appliziert werden (Gesamtdosis im Zielvolumen im Vergleich zur Photonenbestrahlung im T3-Beispiel bei Protonentherapie steigerbar auf 85 CGE). Es handelt sich nach Aussage der Autoren jedoch um Demonstrationsbeispiele. Weitergehende Rückschlüsse, die über die allgemein diskutierte Annahme möglicher Vorteile der Protonentherapie gegenüber der konventionellen Strahlentherapie (größere lokale Tumorkontrolle durch höhere Dosis im Zielgebiet bei geringerer Bestrahlung des Nachbargewebes aufgrund des charakteristischen Bragg-Peaks der Protonenstrahlung) hinausreichen würden, lässt dieser narrative Übersichtsartikel nicht zu, insbesondere werden keine relevanten Studiendaten dargestellt.</p>