

Abschlussbericht des
Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 7 SGB V

Methode:
Protonentherapie

Indikation:
Rektumkarzinom

1.	Einleitung	3
2.	Grundlagen des Rektumkarzinoms	3
3.	Informationsgewinnung	13
4.	Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens	15
5	Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	17
6	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	19
7	Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext	20
8	Anlagen	22

1. Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation Rektumkarzinom, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V¹ 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“² fortgesetzt.

Mit Schreiben vom 20.10.2003 wurde vom Bundesverband der Deutschen Privatkrankeanstalten e. V. die Prüfung der „Voxel-to-Voxel Modulated Scanning“ Protonentherapie (VVM-SPT) nach § 137 c SGB V beantragt. Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V hat mit Annahme des Antrages beschlossen, die VVM-SPT nicht als eigenständige Methode zu beraten, sondern diese in das bereits aufgenommene Beratungsverfahren zur Protonentherapie zu integrieren.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, in 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 Protonentherapie bei der Indikation Rektumkarzinom in der Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V vom 19.12.2006 nach vorheriger Vorbereitung im Unterausschuss Methodenbewertung beraten. Für die Entscheidung war die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20.09.2005 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005) maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor In-Kraft-Treten der Verfahrensordnung bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser im Einklang stehen. Die Prüfung hat ergeben, dass keine weiteren Unterlagen einzubeziehen waren. Nach Abschluss der Überprüfung aller beantragten Indikationen der Protonentherapie erfolgt ein zusammenfassender Gesamtbericht.

2. Grundlagen des Rektumkarzinoms

2.1 Definition und Epidemiologie

Bösartige Neubildungen des Epithels im Dickdarm unterhalb von 16 cm ab der Anokutanlinie (mit dem starren Rektoskop gemessen) werden als Rektumkarzinome bezeichnet (Fielding et al. 1991).

Epidemiologisch werden die Karzinome des Kolons und des Rektums aufgrund derselben Ätiologie gemeinsam behandelt. In Europa wird mit 190.000 Todesfällen wegen Kolon- oder Rektumkarzinom pro Jahr gerechnet. Nach Daten des Statistischen Bundesamtes verstarben im Jahr 2004 in Deutschland 19.420 Menschen am kolorektalen Karzinom (Statistisches Bundesamt 2006).

Am häufigsten tritt die Erkrankung in sozio-ökonomisch weit entwickelten Ländern auf. So beträgt nach Daten des SEER Krebsregisters aus den Jahren 2000-2003 die Inzidenz für das Rektumkarzinom in den USA 61,7 pro 100.000 Männer und 45,3 pro 100.000 Frauen, im Senegal z. B. liegt sie hingegen bei nur 1,9 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Für Deutschland sind keine ausreichend sicheren Angaben zur Inzidenz des Rektumkarzinoms verfügbar. Die Inzidenz für das kolorektale Karzinom insgesamt liegt bei etwa 81/100.000. Der Häufigkeitssgipfel liegt um das 65. Lebensjahr mit einem steilen Anstieg ab dem 45.

¹ 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)

² i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

Lebensjahr. Das Lebenszeitrisiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken liegt bei ca. 6 %, das Risiko an dieser Erkrankung zu sterben liegt bei 2,5-3 %. Das kolorektale Karzinom ist nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste durch Krebs bedingte Todesursache in Deutschland. Die Mortalität liegt derzeit bei 34/100.000 für Männer und 36,4/100.000 für Frauen (Schmoll & Arnold 2006). Die Mortalität an kolorektalen Karzinomen hat in den vergangenen 40 Jahren abgenommen; dies wird erfolgreichen Maßnahmen der Früherkennung und der damit verbundenen Vorverlegung der Diagnosestellung, der Therapie früherer Stadien sowie einer erfolgreicherer Behandlung zugeschrieben.

Eine entscheidende Bedeutung für die Karzinomentstehung kommt sowohl genetischen Faktoren als auch Umwelteinflüssen zu. Prädisponierend für das Auftreten des kolorektalen Karzinoms sind neben positiver Familienanamnese auch das Vorhandensein präkanzeröser Läsionen (Adenome) sowie eine persönliche Anamnese mit Ovarial-, Endometrium- oder Mammakarzinom (Hemminki & Chen 2004).

2.2 Pathologie und Klassifikation

In Europa wird die überwiegende Zahl der kolorektalen Karzinome im Rektum festgestellt (40-60 %), gefolgt von den Sigmakarzinomen (20-30 %) und den übrigen Kolonabschnitten (1-4 %) (Sauer & Rödel 2004).

Patienten mit einem kolorektalen Karzinom haben in etwa 4 % der Fälle gleichzeitig einen zweiten oder mehrere Primärtumoren im Dickdarm, so genannte synchrone Karzinome. Zusätzliche Polypen im Kolon und Rektum kommen neben einem Karzinom in 30-35 % der Fälle vor.

Bei Karzinomen des Rektums handelt es sich meistens um ein Adenokarzinom. Gemäß den Vorschlägen der WHO (WHO 1967ff) werden im Kolon und Rektum folgende sechs Karzinomtypen unterschieden:

Karzinomtyp	Bemerkungen
Adenokarzinom	85 %, davon in 45 % mit lymphogenen Metastasen
Muzinöses Adenokarzinom	10-15 %, davon in 50 % mit lymphogenen Metastasen
Siegelringzell-Karzinom	1 %, davon in 70 % mit lymphogener Metastasierung
Plattenepithelkarzinom	Rarität
Adenosquamöses Karzinom	Rarität
Undifferenziertes Karzinom	< 1 %, in etwa 70 % mit lymphogener Metastasierung

Neben diesen Karzinomen gibt es im Kolorektum Lymphome, Leiomyosarkome und andere, die weniger als 1 % aller malignen Tumoren ausmachen und hier nicht weiter berücksichtigt werden. Seitens des Pathologen müssen bei der Präparataufarbeitung der orale, der aborale und der laterale Resektionsrand des Primärtumors und auch die regionären Lymphknotenstationen ausführlich untersucht und beschrieben werden.

Die Grenze zwischen Sigma und Rektum liegt gewöhnlich am Oberrand des 3. Sakralwirbels und entspricht einer präoperativ mit dem starren Rektoskop gemessenen Entfernung von der Anokutanlinie von 16 cm. Das obere Drittel umfasst dabei den Bereich von 12-16 cm, das mittlere Drittel jenen von 7,5-12 cm und das untere Drittel den Bereich unter 7,5 cm bis zum oberen Ende der Columnae anales (Columnae rectales, Morgagnische Falten). Hier beginnt der Analkanal, der mit 3,5 cm Länge angegeben wird.

Für die Beurteilung der chirurgischen Radikalität spielt das so genannte Mesorektum eine entscheidende Rolle (Heald 1998). Das Mesorektum bezeichnet einen Sack aus Binde- und Fettgewebe, Lymphknoten und – beim Rektumkarzinom – potenziellen Mikrometastasen, der den Muskelschlauch des Rektums zirkulär umschließt. Die unteren 2-3 cm des Rektums sind frei vom Mesorektum.

Der Tumor führt zu einer lokalen Infiltration des umgebenden Gewebes und metastasiert hauptsächlich lymphogen. Hämatogene Metastasen treten vorwiegend in der Leber (portaler Abfluss), aber auch – wenngleich seltener – in den Lungen (cavalier Abfluss) auf. Das Rektum steht zu einer Reihe von Organen in topographischer Beziehung. So können bei weit fortgeschrittenen Tumoren Harnblase, Harnleiter, Uterus und Adnexe, Vagina bzw. Prostata befallen bzw. infiltriert sein. Im Hinblick auf den Lymphabfluss und auf das spätere Bestrahlungsvolumen werden im Rektum drei Etagen unterschieden.

Besondere prognostische Bedeutung kommt dem Tumorstadium zu. In den 30er-Jahren hat Cuthbert Dukes vom St. Mark's Hospital in London gleichzeitig mit Westhues in Erlangen eine Klassifikation der Rektumkarzinome entwickelt, die später analog auch auf Karzinome des Kolons angewandt wurde (Dukes 1932). In ihrer ursprünglichen Version wird zwischen A-, B- und C-Fällen unterschieden. Sie wurde durch die TNM-Einteilung der WHO abgelöst (Union internationale contre le cancer, UICC 2002), da sich aus der Duke Klassifikation u. a. die Prognose nur ungenau abschätzen lässt (z. B. setzt sich Dukes B-Stadium aus einer Gruppe mit besserer (T3N0M0) und schlechterer (T4N0M0) Prognose zusammen). Im Klinischen Alltag täglichen Umgang findet sie allerdings immer noch Verwendung.

TNM-Stadieneinteilung (vereinfacht nach UICC 2002)

Kategorie	Beschreibung
T-Kategorie	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht-peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen ^a und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
	^a Direkte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektum auf dem Weg über die Serosa ein, z.B. die Infiltration des Sigma durch ein Zökalkarzinom
N-Kategorie	
NX	Regionäre ^b Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen (12 LK müssen untersucht werden)
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten geführt, die nach einer definitiven chirurgischen Therapie festlegt, ob lokoregional Resttumorgewebe zurückgeblieben ist oder nicht
	^b Regionäre Lymphknoten sind die perikolischen, perirektalen Lymphknoten und jene entlang der Aa. ileocolica, colica dextra, colica sinistra, mesenterica inferior, rectalis superior und iliaca interna. Im Gegensatz dazu werden metastatische Knoten im peritumoralen Fettgewebe als Gefäßinfiltration angesehen und in der T-Kategorie und zusätzlich als V1 (mikroskopische Gefäßinfiltration) oder V2 (makroskopische Gefäßinfiltration) klassifiziert.
M-Kategorie	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Grading	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert

G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
R-Klassifikation	
R0	kein Residualtumor
R1	nur mikroskopisch nachzuweisender Residualtumor
R2	schon makroskopisch feststellbarer Residualtumor (auch Lokal- oder Fernmetastasen)

Stadiengruppierung

Stadium UICC	T	N	M	Dukes
Stadium 0	Tis	N0	M0	Dukes A
Stadium I	T1	N0	M0	Dukes A
	T2	N0	M0	Dukes A
Stadium II	T3	N0	M0	Dukes B
	T4	N0	M0	Dukes B
Stadium III	Jedes T	N1	M0	Dukes C
	Jedes T	N2	M0	Dukes C
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	Dukes D

Hinsichtlich Infiltrationstiefe und lymphogener Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose verhalten sich Siegelringzell- und undifferenzierte Karzinome wesentlich aggressiver als Adenokarzinome. Um eine einheitliche Beurteilung zu ermöglichen, empfiehlt die UICC die Bestimmung von vier histologischen, semiquantitativ zu bestimmenden Malignitätsgraden. So lassen sich sog. Low-risk-Karzinome (Malignitätsgrade 1 und 2, L0 = keine Lymphgefäßinvasion) von High-risk-Karzinomen (Malignitätsgrade 3 und 4 oder L1 = Lymphgefäßinvasion) unterscheiden.

5-Jahres Überleben (%) bei einem Rektumkarzinom nach dem SEER Cancer Statistics Review des amerikanischen NCI (1996-2002).

UICC Stadium	Frauen (%)	Männer (%)
Lokal (St.I / II)	87,9	88,3
Lokal fortg. (St.III)	63,8	63,7
Metastasiert (ST IV)	8,8	7,4
Gesamt:	65,6	64,7

2.3 Klinisches Bild und Diagnostik

Beim Rektumkarzinom ist das alarmierendste Symptom in 75-80 % die rektale Blutung. Das Karzinom kann sich durch Blutauflagerungen auf dem Stuhl frühzeitig bemerkbar machen. Häufig wird man jedoch erst durch unregelmäßigen Stuhlgang mit dünnerem Stuhl (bis hin zur paradoxen Diarrhö), einem Wechsel von dünnerer und festerer Konsistenz oder ungewöhnlichem Stuhlverhalt aufmerksam. Die Leitsymptome wie perianale Blutung, Änderung der Stuhlgewohnheiten, Bauchschmerzen, Obstipation und Diarrhö sind leider bereits Spätsymptome. Blutauflagerungen auf dem Stuhl, Änderung der Stuhlgewohnheiten und Stuhlnunregelmäßigkeiten werden oft als Hämorrhoiden fehlgedeutet.

Im fortgeschrittenen Stadium kommen Passagebehinderungen hinzu. Bei Infiltration des Os sakrum treten Schmerzen in dieser Region auf. Nach erfolgtem Befall der Harnblase oder der Prostata dominieren Symptome der infiltrierten Organe. Tiefsitzende Rektumkarzinome können zur Sphinkterinsuffizienz führen. Schmerzen im Mastdarm sprechen für eine Infiltration des sakralen Plexus (Law et al. 2000).

Der apparativen Diagnostik geht eine genaue Anamnese (Stuhlgangsunregelmäßigkeiten, perianale Blutung) sowie eine digitale Untersuchung des Rektums voraus. Dabei sollte nicht nur die Größe des Tumors, sondern auch seine exakte Lage, Verschieblichkeit und

Ausbreitung bestimmt werden. Hierauf beruht das klinische Staging von Rektumkarzinomen (Mason 1970). In der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ der AWMF (Schmiegel et al. 2004) werden bei den diagnostischen Maßnahmen die Koloskopie mit Biopsie und histologischer Sicherung, der Kolonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren, die Endosonographie des Rektumkarzinoms, die abdominelle Sonographie, abdominelle Computertomographie oder die Kernspintomographie (MR) sowie Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen ebenso als obligat angesehen wie die Bestimmung des Tumormarkers CEA (zur Verlaufsbeurteilung), der LDH, der alkalischen Phosphatase und der absoluten Leukozytenzahl. Als fakultativ gelten die Computertomographie des Thorax sowie die Zystoskopie, die gynäkologische Untersuchung und die Bestimmung der Tumormarker CA 19-9 und CA 125.

Im fortgeschrittenen Stadium entscheidet man über den Umfang der Diagnostik symptomorientiert.

2.4 Therapieverfahren

Bei kurativem Therapieansatz ist die Operation die Therapie der Wahl. Die chirurgische Therapie ist unter Einhaltung der onkologischen Radikalitätsprinzipien für die Prognose der Rektumkarzinome von entscheidender Bedeutung. Oberstes Therapieziel stellt die R0-Resektion dar, die zugleich Voraussetzung aller adjuvanten Therapiemaßnahmen ist. Die Senkung der Lokalrezidivrate hat einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (Tveit et al. 1997). Strahlentherapie und Chemotherapie werden als neoadjuvante und adjuvante Verfahren eingesetzt. In palliativer Situation ist das Therapiekonzept von der Lokalisation der Tumormanifestation abhängig. Detaillierte Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen beim Rektumkarzinom wurden in der interdisziplinären S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ der AWMF zusammengefasst und veröffentlicht (Schmiegel et al. 2004).

Operation des Rektumkarzinoms

Abhängig von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors kommen unterschiedliche Operationsverfahren zum Einsatz, wie z. B.:

- (tiefe) anteriore Rektumresektion,
- abdomino-perineale Rektumexstirpation sowie
- intersphinkteräre Rektumresektion.

Auch beim primär metastasierten Rektumkarzinom kann die Resektion des Primärtumors sinnvoll sein, um Komplikationen wie Stenosen, Blutungen oder Tumoreinbruch in die Nachbarorgane zu vermeiden.

Chemotherapie des Rektumkarzinoms

Kolorektale Karzinome zählen zu den chemotherapiesensiblen Tumoren. Das Ziel der Chemotherapie ist in erster Linie die Verhinderung der Fernmetastasierung. Diese prinzipielle Chemotherapiesensibilität wird insbesondere in der neoadjuvanten und adjuvanten (nach erfolgter R0-Resektion) Situation in den Stadien UICC II und III ausgenutzt. Hierbei zeigt das Konzept einer kombinierten Radio-Chemotherapie (mit Verabreichung von 5-FU als Chemotherapeutikum) gegenüber der unimodalen Therapie Vorteile. Eine palliative Chemotherapie wird, unter Berücksichtigung von Kontraindikationen, bei nachgewiesenen inoperablen Metastasen empfohlen. Hierbei sollte in der Regel eine Kombinationstherapie einer Monotherapie vorgezogen werden (Porschen & Nehls 2000).

Strahlentherapie (mit Photonen) des Rektumkarzinoms

Eine zusätzliche lokale Strahlentherapie nach kurativer Resektion mit ausreichend breitem Resektionsrand ist im UICC-Stadium I (pT1/2, pN0) aufgrund der durch die alleinige

Operation erzielten 5-Jahres-Überlebensraten von teilweise > 90 % nicht indiziert. Lokalrezidive sind in der Regel nicht mehr kurativ behandelbar. Daher gilt es, das Auftreten eines Lokalrezidivs in den höheren Tumorstadien sowie nach nur marginaler Tumorresektion zu verhindern. Dies bildet die Rationale für den Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie. Standard für die adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms ist die kombinierte Radiochemotherapie. Eine Indikation für eine alleinige (adjuvante) Chemo- oder Radiotherapie beim Rektumkarzinom besteht nicht. Eine Ausnahme stellt nur die Kontraindikation gegen eine der beiden Therapieformen dar. So konnte für Patienten in Stadium II und III in randomisierten Vergleichstudien ein Überlebensvorteil durch die adjuvante Radiochemotherapie nachgewiesen werden (Schmiegel et al. 2004). Die Radiotherapie kann prinzipiell postoperativ oder auch präoperativ zur Anwendung gelangen. Eine randomisierte Studie zum Vergleich der postoperativen mit der präoperativen Radiochemotherapie ergab hierbei eine signifikante Reduktion sowohl der Lokalrezidivrate als auch der Strahlentoxizität, jedoch bisher keinen Überlebensvorteil durch den präoperativen Ansatz (Sauer et al. 2004). Um die optimale Therapiemodalität in Bezug auf den funktionellen Erhalt der Darmfunktion, die Lokalrezidivrate und das Gesamtüberleben zu finden, ist daher der Zeitpunkt des Einsatzes der Strahlentherapie eine der wichtigen Fragen in derzeit laufenden Vergleichsstudien.

Unabhängig von der T-Kategorie und dem N-Status wird die adjuvante Strahlentherapie auch bei spontanem oder intraoperativem Tumoreinriss und nach R1- oder R2-Resektion angewandt.

Auch kann mittels neoadjuvanter Radiotherapie eine Tumorverkleinerung erreicht werden, so dass zunächst nicht oder nicht sicher kurativ operable Tumore operiert werden können.

Für eine Subgruppe von Patienten mit frühen, auf die Darmwand begrenzten Tumoren (pT1/pT2, Durchmesser < 3 cm, weniger als ein Drittel der Rektumzirkumferenz befallen) mit histopathologisch günstigen Kriterien (G1/G2, keine vaskuläre, lymphatische oder perineurale Invasion) wurden als Alternative zu einer Exstirpation bzw. einer radikalen Chirurgie mit Lymphonodektomie die lokale Vollwandexzision oder die endokavitäre Kontaktbestrahlung als konservative und sphinktererhaltende Verfahren angewandt und gegebenenfalls mit einer perkutanen Bestrahlung kombiniert (Sauer & Rödel 2004).

Die Definition der Zielvolumina und die individuelle Form der Strahlenbündelung (Kollimation) werden von der Topographie des Rektumkarzinoms, seiner je nach Lage und Ausdehnung des Primärtumors unterschiedlichen Lymphabflussgebiete, der in der Nachbarschaft liegenden Risikoorgane sowie von der häufigsten Lokalisation der nach alleiniger Chirurgie auftretenden lokoregionären Rezidive bestimmt (Gunderson & Sosin 1974). Zielvolumen der Bestrahlung stellen die Primärtumorregion mit einem entsprechenden Sicherheitsabstand, die iliakal-internen sowie die präsakralen Lymphknoten dar.

Bei Tumoren, die weniger als 6 cm vom Analsphinkter entfernt sind, wird der Anus in das Bestrahlungsfeld inkludiert. Nach abdominoperinealer Resektion wird das gesamte Perineum in das Bestrahlungsfeld einbezogen (Sauer & Rödel 2004). Präoperativ werden verschiedene Strahlungsfraktionierungsschemata angewandt: hypofraktioniert 5 x 5 Gy oder konventionell fraktioniert 50,4 Gy. Gemäß der S3-Leitlinie werden postoperativ im Bereich des pelvinen Lymphabflussgebietes bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy und fünf Mal wöchentlicher Bestrahlung 45 Gy appliziert. Anschließend erfolgt eine kleinvolumige Dosisaufsättigung im Gebiet des größten Lokalrezidivrisikos bis 50,4 Gy („NCI –Schema“).

Durch die Verwendung moderner Beschleunigeranlagen, irregulärer individueller Abschirmblöcke, spezieller Bestrahlungstechniken ("belly-board" = Lochbrett für eine Bestrahlung in Bauchlage) und CT- oder MRT-gestützter dreidimensionaler Bestrahlungsplanungssysteme konnte das Ausmaß an therapieinduzierten Nebenwirkungen, bei identischen Tumorkontrollraten, in den letzten Jahren deutlich reduziert werden. Die Radiotherapie erfolgt standardmäßig über isozentrische, koplanare 3- bzw. 4-Felder-

Anordnungen mit irregulären individuellen Abschirmblöcken. Die Bestrahlung mit Gegenfeldern ist wegen der ungünstigen Dosisverteilung und der in Studien nachgewiesenen hohen akuten und chronischen Toxizität obsolet. „Eine weitere Verfeinerung der strahlentherapeutischen Technik ist durch individualisierte dreidimensionale Bestrahlungsplanung unter Einsatz optimierter nonkoplanarer Einstrahlwinkel und irregulärer Feldbegrenzungen durch die „Beam's eye-view“-Technik sowie intensitätsmodulierte Bestrahlungstechniken möglich“ (Van Kampen et al. 1995 in Sauer & Rödel 2004, S. 612-14).

Strahlentherapie beim Rezidiv und/oder bei Inoperabilität

Bei jedem lokoregionären Rezidiv sollte zunächst die erneute Operation in kurativer Intention angestrebt werden. Bei intraluminalen, auf die Anastomose oder das Perineum beschränkten Rezidivtumoren kann die sofortige Operation zumeist eine R0-Situation erreichen. Die meisten Rezidive entstehen jedoch extraluminal, nicht selten multilokulär und befallen benachbarte Strukturen und Organe, oft den Plexus lumbosacralis. Auch ausgedehnte En-bloc-Resektionen bis hin zur totalen pelvinen Exenteration erreichen hier häufig keine R0-Resektabilität und bei alleiniger Operation keine lokale Kontrolle. Durch eine aggressive, präoperative, möglichst multimodale Therapie kann die Rate kurativer Resektionen und dauerhafter lokaler Kontrollen erhöht werden. (Rödel et al. 2000).

Auch bei schon mit kurativer Dosis vorbestrahlten Patienten mit primär inoperablen lokoregionären Rezidiven kann eine erneute präoperative Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie als Therapieoption in Betracht kommen.

Ist der Patient aus medizinischen Gründen inoperabel oder besteht Inoperabilität durch kompletten Befall des Kreuzbeins mit Infiltration der ersten beiden Sakralwirbel oder Befall der Glutealmuskulatur, kann durch eine Strahlentherapie (evtl. in Kombination mit einer Chemotherapie) in über 60 % der Fälle eine deutliche Symptomverbesserung und Schmerzreduktion erreicht werden, die im Mittel 5 bis 9 Monate anhält (Frykholm et al. 1993). Eine definitive lokale Kontrolle durch die Radiotherapie stellt jedoch die Ausnahme dar.

Andere Strahlentherapieverfahren beim Rektumkarzinom

Der Einsatz der Brachytherapie als Boost (lokaler Strahlendosiserhöhung) mittels endoluminaler Sonden oder in Form interstitieller Applikationen kommt in ausgewählten Fällen zum Einsatz. Das gleiche gilt für die intraoperative Radiotherapie (IORT) mittels hochenergetischer Elektronen eines Linearbeschleunigers oder mittels HDR-Flab-Methode (= temporäre Brachytherapie über Applikatorschläuche, die auf gewebeäquivalentem Bolusmaterial fixiert sind). Die intraoperative Radiotherapie ermöglicht eine selektive und hochdosierte Bestrahlung im Bereich intraoperativ gesicherter R1/R2-Lokalisationen sowie an Orten hohen Rezidivrisikos bei gleichzeitig maximaler Schonung der außerhalb des Zielvolumens liegenden Normalstrukturen, insbesondere des Dünndarms. Voraussetzung sind spezialisierte Einrichtungen vor Ort (Bestrahlungsgerät im oder in der Nähe des Operationssaals, mobiler Beschleuniger oder Afterloading-Einrichtung). Valide Ergebnisse in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte liegen zu diesen Verfahren bisher noch nicht vor.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Art und Ausprägung der Toxizität bei der Radiotherapie der Beckenorgane wird durch eine Fülle von Faktoren beeinflusst. Neben therapiebezogenen Parametern (Einzel- und Gesamtdosis, Zielvolumen, prä- oder postoperative Radiotherapie, Kombination mit Chemotherapie, supportive Begleitbehandlung) spielen auch patientenbezogene Faktoren (Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, entzündliche Darmerkrankungen, vorangegangene Bauchoperationen, Alter, individuelle Strahlensensibilität) eine wichtige Rolle.

Akutreaktionen der Strahlentherapie oder kombinierten Radio-Chemotherapie umfassen hauptsächlich schwere Diarrhoe (11-41 %), Übelkeit (4-48 %), Erbrechen (2-11 %) und radiogene Zystitis (6-12 %) (Chao et al. 2004).

Im Vordergrund der Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie stehen chronische Diarrhoe, Dünndarmobstruktion bis hin zum operationspflichtigen Obstruktionsileus sowie chronische Veränderungen am Enddarm in Form einer verminderten Sphinkterfunktion und Ausbildung von Strikturen, Stenosen und Fisteln. Die genannten Spättoxizitäten unterliegen einer unterschiedlichen Ausprägung in Abhängigkeit vom Therapieregime.

So treten z. B. Dünndarmobstruktionen häufiger im Rahmen postoperativer Behandlungskonzepte auf (postoperativ 3-11 %, präoperativ 1-5 %). Eine Strahlendosis über 45 Gy erhöht das Risiko für die Ausbildung eines Ileus oder einer Darmperforation (Chao et al. 2004).

In einer Studie von Sauer et al. 2004 zur präoperativen versus postoperativen Radio-Chemotherapie zeigte sich hinsichtlich der Entwicklung einer chronischen Diarrhoe und der Entwicklung von Anastomosenstrikturen eine geringgradigere Ausprägung der genannten Faktoren in der präoperativ bestrahlten Patientengruppe (z. B. Anastomosenstriktur präoperative/ postoperative Radiatio 4 % versus 12 %).

Neuere Behandlungskonzepte beinhalten eine hypofraktionierte präoperative Raditio mit 5x5 Gy. Anhand der bisher vorliegenden Daten finden sich bis auf eine höhere Rate perinealer Wundinfektionen nach abdominoperinealer Rektumexzision keine Unterschiede in der Nebenwirkungsrate zwischen einer präoperativen hypofraktionierten und konventionell fraktionierten Radiatio (Chao et al. 2004).

2.5 Behandlung unter Beratung

Die Behandlung unter Beratung ist Bestrahlung des Rektumkarzinoms mittels Protonen mit kurativem, adjuvantem, neoadjuvantem oder palliativem Ansatz. Theoretisch kann die Protonentherapie – unter der Annahme einer Dosiswirkungsbeziehung – aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften den Vorteil bieten, auch größere und irregulär konfigurierte Zielvolumina homogen und mit einer ausreichenden Dosis unter bestmöglicher Schonung der benachbarten Gewebsstrukturen zu bestrahlen. Ob dieser theoretische Vorteil von klinischer Relevanz ist, ist ein Gegenstand dieser Beratung.

Für die Anpassung des Bestrahlungsfeldes an die jeweilige Tumorgeometrie kommen verschiedene Verfahren der Strahlformung zum Einsatz. Bei der Protonentherapie werden passive Verfahren, die so genannte Scattering-Methode, und aktive Verfahren der Strahlformung, das so genannte Scanning, verwendet. Die aktive Strahlformung erfolgt durch Magnete, die den schmalen Protonenstrahl von Punkt zu Punkt (voxel-to-voxel) lenken und damit das Volumen schrittweise nacheinander bestrahlt wird. Das Voxel-to-Voxel-Bestrahlungsverfahren stellt somit eine Unterform der Protonenbestrahlung dar. Gegenüber dem klassischen Scattering Verfahren ist das Scanning Verfahren eine Weiterentwicklung zur Anpassung der Protonentherapie an unregelmäßig geformte Zielvolumina. Daher ist der Einsatz des Voxel-to-Voxel-Verfahrens bei allen modernen Protonenanlagen eingeplant. Eine grundsätzliche Notwendigkeit, das Voxel-to-Voxel-Verfahren getrennt zu beraten, besteht somit nicht.

2.6 Literatur zur Einleitung

Chao MWT, Tjandra JJ, Gibbs P, McLaughlin S. How safe is adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy for Rectal Cancer? *Asian Journal of Surgery* 2004; 27 (2): 147-61.

Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932; 35: 323-32.

Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol.* 1991; 6 (4): 325-44.

Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36 (6): 564-72.

Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer.* 1974; 34 (4): 1278-92.

Heald, RJ. Total mesorectal excision. *Acta Chir Jugosl.* 1998; 45 (2 Suppl): 37-8.

Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13 (7):1253-6.

Law WL, Chu KW, Choi HK. Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg.* 2000; 190 (1): 78–83.

Mason AY. The place of local resection in the treatment of rectal carcinoma. *Proc R Soc Med.* 1970; 63 (12): 1259-62.

Porschen R, Nehls O. Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms – ein Update. *Chir Gastroenterol.* 2000; 16: 267–72.

Rödel C, Grabenbauer GG, Matzel KE, Schick C, Fietkau R, Papadopoulos T, Martus P, Hohenberger W, Sauer R. Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43 (3): 312-9.

Sauer R, Becker, H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351 (17): 1731-40.

Sauer R, Rödel C. Kolon und Rektum. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg): *Radioonkologie Band 2 Klinik.* W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York 2004: S. 612-40.

Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Folsch UR, Fruhmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kuhlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Sauer R, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK. S3-Leitlinien-Konferenz "Kolarektales Karzinom" 2004. *Z Gastroenterol.* 2004; 42 (10): 1129-77.

Schmoll HJ, Arnold D. *Kolarektales Karzinom, 4. Auflage,* In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompendium Internistische Onkologie,* Springer Berlin Heidelberg New York 2006.

SEER Cancer Statistics Review 1975-2003.

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_06_colon_rectum.pdf

Statistisches Bundesamt. <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>

Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, Nilsen JB, Wist E, Hannisdal E.. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *Br J Surg.* 1997; 84 (8): 1130-35.

UICC 2002. TNM classification of malignant tumours, 6th ed, Sobin LH, Wittekind Ch, eds. JohnWiley & Sons, New York 2002.

WHO (1967ff) International histological classification of tumours, 1st edn, vol 1-25 (1967-1981). WHO, Geneva. 2nd edn, vol 1 and 2 (1981) WHO, Geneva; further volumes (1988-99) and 3rd edn, (1999). Springer, Berlin Heidelberg New York.

3. Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 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 Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V eine umfassende aktuelle Literaturrecherche durch.

Stellungnahmen erfolgten durch die in Anlage 1 genannten Organisationen.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Rektumkarzinom, erstellt und in folgenden Standarddatenbanken angewendet: The Cochrane Library, HSTAT, ISTAHC Database, TRIP Database, CCMed, AWMF-Leitliniendatenbank, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cancerlit 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 Rektumkarzinom befassen. Der zwischenzeitlich gestellte weitere Antrag zur Voxel-to-Voxel-Modifikation der Protonenbestrahlung führte zu einer erneuten Überprüfung der Strategie. Dabei konnte festgestellt werden, dass mit der ursprünglichen Recherchestrategie zur Protonentherapie auch Publikationen zur Voxel-to-Voxel-Modifikation gefunden werden konnten, so dass eine Änderung der Strategie deswegen nicht erforderlich war. Die genaue Recherchestrategie ist in Anlage 2 beigefügt.

Basierend auf der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 eingeschlossenen Literaturstellen sind in Anlage 3 beigefügt. Diese Literaturstellen wurden dann im Volltextdokument auf die Relevanz bezüglich der zu beratenden Indikation überprüft (vgl. Abb. 1).

Als relevant für die Protonentherapie bei der Indikation Rektumkarzinom wurden 5 Publikationen eingestuft (s. a. Anlage 4).

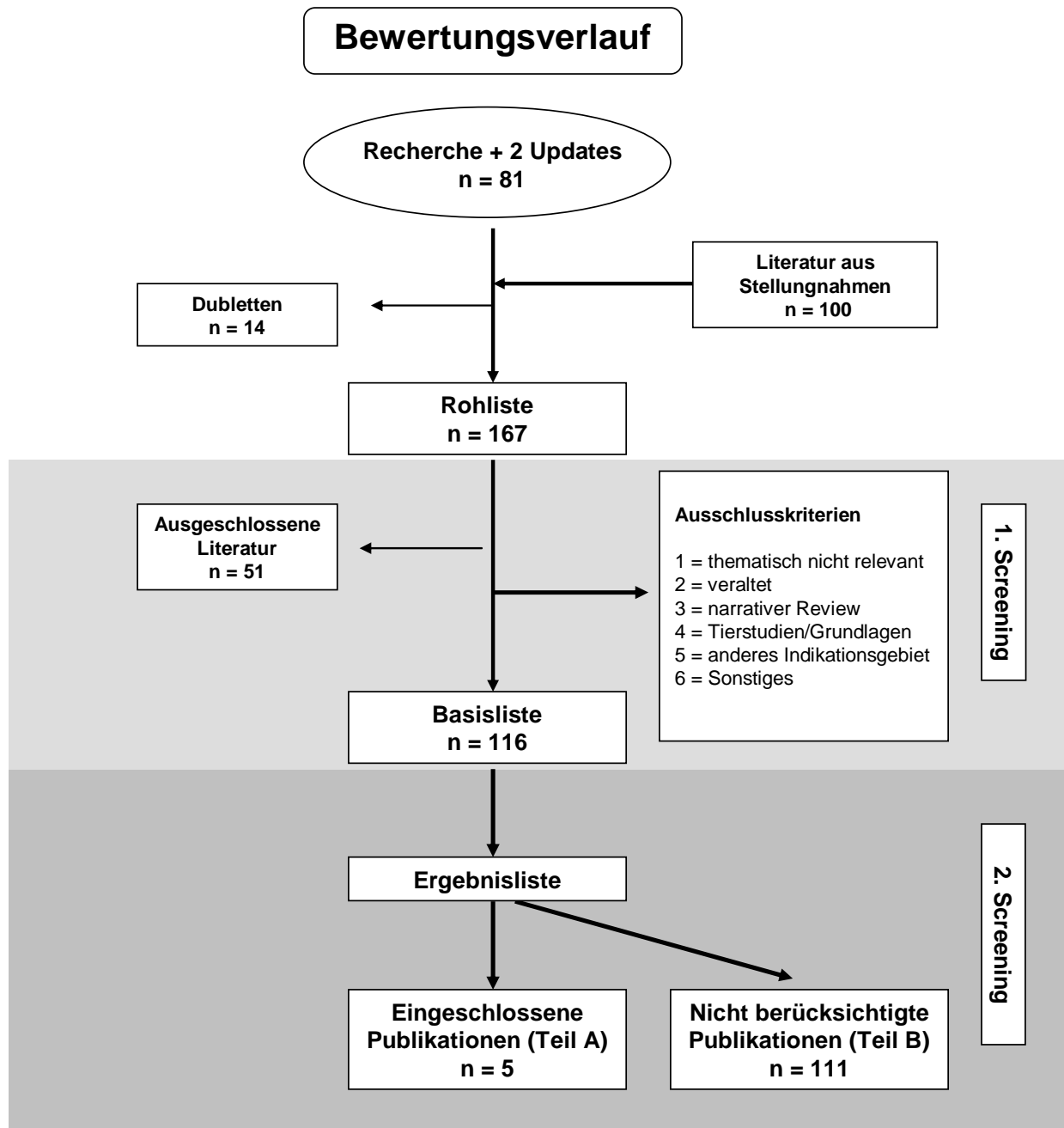
Fallserien, LOE IV (gem. Verf.O. G-BA)

1. **Munzenrider JE, Austin-Seymour M., Blitzer PJ, Gentry R, Goitein G, Gragoudas ES, Johnston K, Koehler AM, McNulty P, Moulton G, Osborne E, Seddon JM, Suit HD, Urie M, Verhey LJ, Wagner M.** Proton Therapy at Harvard. *Strahlentherapie* 1985; 161 (12): 756-63.
2. **Suit H, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Blitzer P, Gragoudas E, Koehler AM, Urie M, Gentry R, Shipley W, Urano M, Duttenhaver J, Wagner M.** Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8 (12): 2199-205.

Planungsstudien

3. **Santoni R, Scoccianti S, Galardi A, Nicolais R, Benassi M, Russo S, Bucciolini M.** Comparison of different external beam treatment techniques to deliver high-dose irradiation to local recurrent rectal carcinoma. *Tumori* 2004; 90 (3): 310-6.
4. **Isacsson U, Montelius A, Jung B, Glimelius B.** Comparative treatment planning between proton and X-ray therapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41 (3): 263-72.
5. **Tatsuzaki H, Urie MM, Willett CG.** 3-D comparative study of proton vs. x-ray radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (2): 369-74.

Abbildung 1:



4. Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens

4.1 Relevante Studien und Informationssynthesen

Munzenrider et al. (1985)

Es handelt sich um eine Fallserie über 17 Patienten mit tiefsitzendem anorektalen Karzinom. Bei 9 von 17 Patienten konnte eine lokale Kontrolle mit Erhalt der Analfunktion erreicht werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ausgewählte Patienten, insbesondere wenn der Tumor chirurgisch entfernt werden konnte, mit akzeptablem funktionellen Ergebnis konservativ behandelt werden können, indem ein auf den Damm gerichteter (perinealer) Protonenboost appliziert wird, der einen Teil des Analkanals aus dem Hochdosis-Volumen ausschließt.

Es ist unklar, ob die Patienten zusätzlich einer Operation unterzogen wurden. Darüber hinaus lässt sich nicht ersehen, ob und wie viele Analkarzinome (mit bekanntlich sehr guter Prognose) sich im behandelten Patientenkollektiv befinden.

Aufgrund der zahlreichen methodischen Schwächen der Publikation und der nicht mehr zeitgemäßen Applikationstechnik lassen sich für die Bewertung keine relevanten Schlussfolgerungen ziehen und lässt sich das Fazit der Autoren nicht nachvollziehen.

Suit et al. (1982)

Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie über 14 Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Rektums und Anus, die eine kombinierte Protonen/ Photonenbestrahlung erhielten. Insgesamt überlebten 3 von 14 Patienten mehr als 24 Monate. Das Rektumkarzinom wird in der allgemeinen Schlussfolgerung nicht explizit angesprochen, jedoch wird das Rektumkarzinom im Vergleich zu anderen Neoplasien allgemein der Gruppe mit weniger gesicherten Ergebnissen für die Protonentherapie zugeordnet.

Die Schwächen der Studie sind die geringe Fallzahl, keine getrennte Betrachtung von Rectum- und Analkarzinom, fehlende Beschreibung der Tumorstadien sowie fehlende Angaben, ob Patienten primär inoperabel waren. Aus heutiger Sicht ist die Relevanz der Ergebnisse in Frage zu stellen, da sich die Operationstechnik grundlegend geändert hat (TME) und die Strahlentherapie in der Regel mit einer simultanen Chemotherapie kombiniert wird. Aus der Studie lassen sich daher keine tragfähigen Schlussfolgerungen zum Stellenwert der Protonentherapie als adjuvante Strahlentherapie im Rahmen der Standardtherapie des Rektumkarzinoms ziehen.

Santoni et al. (2004)

Es handelt sich um eine Bestrahlungsplanungsstudie über 5 Patienten mit einem Lokalrezidiv. Die Autoren schließen aus den gewonnenen Ergebnissen, dass die Protonenbehandlung keine Vorteile gegenüber der Photonenbestrahlung bringt.

Die Stärke der Studie liegt in der Abwägung nicht nur der physikalischen, sondern auch der praktischen und klinischen Aspekte der Strahlenbehandlung.

Eine Schwäche der Studie ist, dass die Selektionskriterien für das Patientenkollektiv nicht nachvollziehbar sind.

Isacsson et al. (1996)

Es handelt sich um eine sorgfältig durchgeführte Bestrahlungsplanungsstudie bei 6 Patienten mit inoperablen großen T4 Rektumkarzinom.

Die Autoren kommen zum Schluss, dass Protonenbestrahlung potenzielle Vorteile bei der Behandlung großer inoperabler Rektumkarzinome bietet, ohne dass dieser mit Daten aus Patientenbehandlungen belegt wird. Die Notwendigkeit randomisierter Studien wird befürwortet. Die Autoren deuten darauf hin, dass allen künftigen prospektiven Studien adäquate Kosten-Nutzen-Analysen vorausgehen sollten.

Die Stärke der Studie liegt in der Abwägung nicht nur der physikalischen, sondern auch der strahlenbiologischen Aspekte der Applikation höherer Dosen am Tumor.

Eine Schwäche der Studie ist, dass es sich um eine Auswahl von 6 Patienten handelt.

Tatsuzaki et al. (1992)

Es handelt sich um eine Bestrahlungsplanungsstudie an einem Patienten mit einem R1 (präsakraler Resttumor) reseziertes Adenokarzinom (10 cm ab ano). Die Bestrahlung mit Protonen zeigte Dosierungsvorteile als alleinige Modalität und als Boost-Bestrahlung. Die Gesamtdosen am Tumor waren bei Anwendung von Protonen deutlich höher im Vergleich zu Photonen bei gleicher Belastung der Risikoorgane.

Die Autoren schließen aus den gewonnenen Ergebnissen, dass die Protonenbehandlung die Gesamtdosis im Bereich des Dünndarms deutlich herabsetzen kann. Demzufolge ist eine Erhöhung der Dosis am Tumor selbst möglich. Die Autoren vermuten eine Erhöhung der lokalen Kontrolle mit Hilfe der Protonenbestrahlung. Sie betonen allerdings, dass unabhängig von der Strahlenqualität eine CT-gestützte 3-dimensionale Bestrahlungsplanung das bestrahlte Volumen des Normalgewebes, insbesondere des Dünndarmes reduzieren kann.

Die Stärke der Studie liegt in der Abwägung nicht nur der physikalischen, sondern auch der strahlenbiologischen Aspekte der Applikation höherer Dosen am Tumor.

Eine Schwäche der Studie ist, dass z. T. Techniken berücksichtigt werden, die heute nicht mehr üblich sind.

Die Studie regt zur Durchführung von klinischen Studien an.

4.2 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Die vorliegenden klinischen Daten zur Protonentherapie beim Rektumkarzinom sind über 20 Jahre alt und beschränken sich auf retrospektive Behandlungsergebnisse, über die in zwei Übersichtsartikeln aus einem Zentrum berichtet wird. Die Gesamtzahl der behandelten Patienten bleibt unklar, da einerseits eine nicht definierte Anzahl von Patienten mit Analkarzinomen gleichzeitig bestrahlt wurde, und andererseits sich beide Berichte wahrscheinlich auf teilweise identische Patienten beziehen. Die Daten betreffen im Wesentlichen Patienten mit tiefsitzendem, fortgeschrittenem Rektumkarzinom, die im Rahmen einer kombinierten Protonen-Photonen-Bestrahlung mit einem perinealem Protonenboost behandelt wurden. Aufgrund der nicht mehr angewendeten Applikationstechnik, der erheblichen Weiterentwicklung des Gesamttherapiekonzeptes und der methodischen Schwächen der Publikationen können auf dieser Basis in Bezug auf die Beurteilung des medizinischen Nutzens der Protonentherapie keine aussagekräftigen Schlüsse gezogen werden. Klinische Daten zum Einsatz der Protonentherapie im Rahmen einer standardisierten adjuvanten oder neoadjuvanten Radiochemotherapie liegen somit nicht vor.

Die Ergebnisse von drei neueren planungstheoretischen Studien zur Protonenbestrahlung sind darüberhinaus uneinheitlich. Einerseits werden keine konzeptionellen Vorteile der Protonentherapie gefunden, und andererseits wird eine Verringerung der Dosis am strahlensensiblen Dünndarm postuliert. In der Studie von Santoni wird darauf hingewiesen, dass auch durch spezielle Lagerungstechniken bei Photonenbestrahlung eine entsprechende Dosisreduktion am Dünndarm erreicht werden kann. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine breitere Patientenpopulation sowie die Bedeutung der klinischen Relevanz sind noch ungeklärt.

Bei primär nicht kurativen, inoperablen Einzelindikationen können aufgrund einer Planungsstudie theoretische Vorteile der Protonentherapie abgeleitet werden.

5 Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

5.1 Relevanz der medizinischen Problematik

Nach Daten des statistischen Bundesamtes verstarben im Jahr 2004 19.420 Menschen am kolorektalen Karzinom. Dies stellt die 6-häufigste Todesursache dar und ist nach dem Bronchialkarzinom die 2-häufigste krebisbedingte Todesursache. Die Neuerkrankungsrate liegt in Deutschland für Männer bei über 27.000 pro Jahr, für Frauen bei nahezu 30.000 pro Jahr. Männer erkranken im Mittel mit etwa 67 Jahren, Frauen mit 72 Jahren. Genauere Daten explizit zum Rektumkarzinom wären nur mit größerem Aufwand zu ermitteln, jedoch können als Orientierung Daten der Deutschen Krankenhausstatistik von 2003 dienen, wo 75.246 vollstationäre Fälle pro Jahr mit Rektumkarzinom im Vergleich zu 109.510 Fälle mit Kolonkarzinom ausgewiesen werden. Überträgt man dieses Verhältnis auf die Neuerkrankungsrate so ist von einer Inzidenz von ca. 23.000 Rektumkarzinomen auszugehen. Die Erkrankung ist somit von hoher Relevanz.

5.2 Spontanverlauf und Behandelbarkeit

Das Rektumkarzinom führt in der Regel zunächst zu Stuhlunregelmäßigkeiten die mit Bauchschmerzen einhergehen können. Im fortgeschrittenen Stadium kommen Passagebehinderungen, Schmerzen und weitere Symptome ausgehend von Organinfiltrationen (z. B. Harnblasen- oder Prostatainfiltration) und bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen Inkontinenzprobleme hinzu. Unbehandelt verläuft die Erkrankung regelhaft tödlich. Abhängig vom Krankheitsstadium bei Diagnosestellung ist die Erkrankung grundsätzlich heilbar, wobei im Vordergrund der derzeit meist angewandten multimodalen Therapie die chirurgische Therapie steht. Ziel aller kurativen Konzepte ist die Heilung bei bestmöglichem Erhalt einer intakten Darm- und Sphinkterfunktion, die für die weitere Lebensqualität der Patienten von wesentlicher Bedeutung ist.

5.3 Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Für die Behandlung des Rektumkarzinoms liegt unter anderem eine deutsche evidenzbasierte S3-Leitlinie vor. Die standardisierten nationalen oder internationalen Empfehlungen basieren in der Regel auf großen randomisierten Vergleichsstudien. Ein möglicher Einsatz der Protonentherapie muss sich im Wesentlichen mit der bisherigen Therapie mit Photonen vergleichen lassen. Die Hauptindikation für die Strahlentherapie mittels Photonen besteht dabei in der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie in Kombination mit Chirurgie und Chemotherapie.

Die wesentlichen Erkenntnisse zum Stellenwert der konventionellen Strahlentherapie des Rektumkarzinoms sind auf Basis eines systematischen Review³ aus dem Jahr 2003 im folgenden zusammengefasst:

- Als relevante Literatur zur Photonenbestrahlung des Rektumkarzinoms wurden 3 Meta-Analysen von randomisierten Studien mit 9371 Patienten, 42 randomisierte Studien mit 9238 Patienten, 36 prospektive Beobachtungsstudien mit 1832 Patienten und 7 retrospektive Analysen mit 4910 Patienten identifiziert. Insgesamt, abzüglich von Doppelungen, wurden 25.351 Patienten im Rahmen von Therapiestudien behandelt.

³ Glimelius B, Grönberg H, Järhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Rectal Cancer. Acta Oncologica 2003; 42: 476-492.

- Aufgrund der Ergebnisse von 27 randomisierten Studien ist davon auszugehen, dass durch eine präoperative Radiotherapie mit > 30 Gy das relative Lokalrezidivrisiko um 50-70 %, mittels postoperativer Radiotherapie um 30-40 % gesenkt werden kann. Mittels präoperativer Radiotherapie wurde des Weiteren ein verbessertes Gesamtüberleben erreicht, was sich für die postoperative Radiotherapie nur in Kombination mit einer Chemotherapie nachweisen ließ.
- Der wesentliche Anteil der radiotherapeutischen Ergebnisse bezieht sich jedoch auf Studien, in denen das chirurgische Konzept der TME (Totalen Mesorektalen Exzision) noch nicht durchgeführt wurde. Obwohl bisher nicht in randomisierten Studien bestätigt, wird davon ausgegangen, dass alleine durch das TME-Konzept die Lokalrezidivrate von ca. 28 % auf 10-15 % gesenkt werden konnte. Erste neoadjuvante Radiotherapiestudien mit TME bestätigen zumindest den fortbestehenden zusätzlichen Effekt einer reduzierten Lokalrezidivrate.
- Bei adäquater Bestrahlungstechnik kann sowohl die präoperative, als auch die postoperative Radiotherapie mit geringer Akuttoxizität verabreicht werden. Auch die langfristigen Nebenwirkungen scheinen limitiert zu sein, obwohl hierzu weniger valide Daten vorliegen.
- Auf der Grundlage von klinischer Erfahrung gilt es als sicher, dass Radiotherapie auch in der Lage ist bei inoperablen Patienten eine symptomatische Verbesserung zu erreichen.

5.4 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität

Das Rektumkarzinom betrifft in der Regel ältere Patientengruppen, ohne dass jedoch Alter, biologisches und soziales Geschlecht eine relevante Rolle bei der Therapieentscheidung spielen. Ob die Protonentherapie als kurative Therapiealternative in Zukunft unter veränderten epidemiologischen Bedingungen (z.B. wg. zunehmender altersbedingter Komorbidität u. verändertem Operationsrisiko) allein oder im Zusammenhang mit weiter verbesserten Therapieverfahren in Frage kommen kann und sich dadurch ein patientenrelevanter Vorteil ergeben wird, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht zu bewerten.

Bei Patienten mit Lokalrezidiv, die im Rahmen der Primärtherapie bereits mit kurativer Intention bestrahlt wurden, werden erneute Bestrahlungsmöglichkeiten oft durch die zu erwartenden Nebenwirkungen limitiert. Hier könnte eine Hochpräzisionsbestrahlung mit Protonen ggf. zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten eröffnen. Zudem kann beispielsweise bei primär nicht operablen Lokalrezidiven durch die Bestrahlung ein operationsfähiges Stadium erreicht werden und somit der Patient mit erneuter kurativer Zielsetzung therapiert werden. Wenngleich diese Therapieempfehlungen zur Strahlentherapie nicht auf hohem Evidenzniveau belegt sind, so besteht dennoch wissenschaftlicher Konsens für ein solches Vorgehen (siehe deutsche S3-Leitlinie). Die angewandten Bestrahlungskonzepte beinhalten zudem häufig eine Dosisescalation. Da es sich bei dieser Patientengruppe um ein sehr heterogenes Kollektiv handelt, sind Ergebnisse aus Bestrahlungsplanungsstudien nicht generalisierbar. So kann in Einzelfällen, trotz des nicht nachgewiesenen planungstheoretischen Vorteils (Santoni et al. 2004), bei einer gewünscht gezielteren und höher dosierten Bestrahlung die Bestrahlungsplanung eine bessere Schonung des umgebenden Gewebes zeigen woraus sich eine Indikation für eine Protonentherapie ableiten ließe.

Die medizinische Wertigkeit dieser Optionen in der klinischen Praxis ist durch Studien zu belegen.

Ist die Entfernung eines Rektumkarzinoms aufgrund der Infiltration von Nachbarorganen oder aufgrund der klinischen Gesamtsituation nicht möglich, besteht eine palliative

Therapiesituation. Bei palliativer Therapiesituation stehen supportive Maßnahmen, insbesondere eine ausreichende Schmerztherapie, im Vordergrund. Neben der medikamentösen Schmerztherapie und gegebenenfalls einer Chemotherapie kann eine Symptomverbesserung und Schmerzreduktion auch durch Strahlentherapie erreicht werden. Insbesondere für Patienten mit Befall des Os sacrum und ausgeprägter Schmerzsymptomatik, bei denen aufgrund des im Strahlenfeld liegenden Spinalkanals keine ausreichende Dosis appliziert werden kann, könnte die Protonentherapie bei nicht ausreichender Schmerztherapie (WHO Grad 3) eine Behandlungsoption darstellen. Da es bisher keine Hinweise dafür gibt, dass durch Protonen eine bessere oder länger anhaltende Schmerzreduktion als durch Photonen erzielt werden kann, sollte die Behandlung mit Protonen nur unter Studienbedingungen erfolgen.

Die Lebensqualität von Patienten mit kurativ behandeltem Rektumkarzinom wird maßgeblich durch eine mögliche Einschränkung von Darmfunktion und Kontinenz beeinträchtigt. Obwohl hierzu die Datenlage weniger aussagekräftig ist, gibt es Hinweise, dass die Bestrahlung unter anderem zu einer Mukosaatrophie und in Folge zu einer deutlichen Funktionseinschränkung der Enddarmfunktion führen kann. Außerdem kann die Sphinkterfunktion sowohl durch die Chirurgie als auch durch die Strahlentherapie beeinträchtigt werden. Bestrahlte Patienten klagen häufiger über unkontrollierte Stuhlabgänge und benutzen häufiger Vorlagen als nicht bestrahlte Patienten⁴. Da die Ursache dieser Einschränkungen jedoch häufig in der direkten Strahlenwirkung im Bereich des Zielvolumens liegt, ist es eher unwahrscheinlich, dass diese Nebenwirkung mittels gezielterer Protonentherapie relevant reduziert werden könnte. Allenfalls im Rahmen grundsätzlich neuer multimodaler Therapiekonzepte wären mögliche Lebensqualitätsverbesserungen durch die Protonentherapie zukünftig denkbar.

6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Protonenbestrahlung zur adjuvanten präoperativen/postoperativen Primärtherapie

Auf Basis der vorliegenden klinischen Daten (siehe Kapitel 4) gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keinen ausreichenden Hinweis dafür, dass der Einsatz der Protonenbestrahlung im adjuvanten (postoperativen) oder neoadjuvanten (präoperativen) Primärtherapieansatz für die Patienten von Vorteil ist.

Im Vergleich dazu ist der Nutzen der Photonentherapie mittels großer randomisierter Vergleichsstudien in weiten Bereichen sehr gut belegt, wobei zur Zeit weitere Studienergebnisse in Bezug auf Therapiemodifikationen zu erwarten sind.

Das Fehlen von klinischen Studien zur Protonentherapie seit 1985 lässt darüber hinaus vermuten, dass von Seiten der klinischen Experten in der adjuvanten Situation auch kein relevanter konzeptioneller Vorteil dieser Therapie angenommen wird. Ferner sollten theoretische Vorzüge in Bezug auf eine geringere Strahlentoxizität bei bestehender adjuvanter Bestrahlungsindikation alleine keine Therapieentscheidung für Protonen begründen. Da einerseits ein breites Feld bestrahlt wird, und andererseits z.B. die Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund einer Mitbestrahlung des Dünndarms durch lagerungstechnische Möglichkeiten und verbesserte Bestrahlungsplanung (z. B. CT-gestützte 3-D-Planung) erreicht werden kann.

Gegebenenfalls lässt sich durch die Protonentherapie in Zukunft eine höhere Dosis sicher verabreichen. Andere denkbare Therapiemodifikationen z. B. im Rahmen von hypofraktionierten präoperativen Boostbestrahlungen könnten im Rahmen neuer

⁴ Lundby L, Krogh K, Jensen VJ, Gandrup P, Qvist N, Overgaard J, Laurberg S. Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1343-9.

therapeutischer Gesamtstrategien ebenfalls eine Indikation für die Protonentherapie eröffnen. Ob solche Konzepte jedoch für die Patienten von Relevanz sein werden, insbesondere in Anbetracht der Ergebnisse neuerer operativer Verfahren, bleibt derzeit noch unklar.

Obwohl eine prinzipielle medizinische Wirksamkeit der Protonenbestrahlung besteht, ist aktuell weder klinisch noch theoretisch ein besonderer Nutzen der Protonentherapie bei der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms anzunehmen. Insbesondere fehlen bisher Hinweise für eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte. In Anbetracht des gut gesicherten Stellenwertes der Photonentherapie im therapeutischen Gesamtkonzept besteht auch unter Berücksichtigung von Aspekten der Lebensqualität für diese besonders versorgungsrelevante Patientengruppe keine eindeutig erkennbare medizinische Notwendigkeit für eine Protonenbestrahlung

Protonenbestrahlung zur palliativen Therapie

Bei der palliativen Therapie steht die Schmerzpalliation im Vordergrund. Hier liegen auch für die konventionelle Strahlentherapie im wesentlichen nur Erfahrungswerte vor. Es gibt bisher keine Hinweise, dass mit Protonen eine bessere oder länger anhaltende Schmerzreduktion erreicht werden kann als mit Photonen. Obwohl zu dieser Indikation keine Daten vorliegen, könnte mit Blick auf die ggf. erheblichen Beschwerden einzelner Patienten die Protonentherapie bei klinisch relevantem Tumorbefall des Sacrums und nicht ausreichender Schmerztherapie (WHO Grad 3) eine weitere Behandlungsoption erschließen. Eine solche palliative Protonenstrahlung wäre eingebunden in einem interdisziplinären Tumorzentrum, an dem sowohl Protonen als auch Photonen (Linearbeschleuniger) verfügbar sind, im Rahmen von Studien denkbar.

Protonenbestrahlung zur kurativen Therapie bei Lokalrezidiv

Zu dieser Indikation liegen Daten von Bestrahlungsplänen vor, bei denen mit Photonen eine bessere Doisisverteilung als mit Protonen erzielt werden konnte. Wenngleich bisher keine klinischen Daten vorliegen, könnte bei der erneuten Strahlentherapie eines extraluminale gelegenen lokoregionären Rezidivs mit beabsichtigter kurativer Resektion die Protonentherapie im individuellen Fall aufgrund der bei der Primärbehandlung bereits verabreichten Strahlendosis eine mögliche strahlentherapeutische Option darstellen. Da aufgrund theoretischer Überlegungen ein potenzieller Vorteil der Protonen bestehen könnte, obgleich zu dieser Indikation nur Planungsdaten vorliegen, die keinen Vorteil für Protonen ergeben, ist eine solche Therapie im Rahmen von klinischen Studien vertretbar.

7 Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die bislang veröffentlichten Daten zur Behandlung des Rektumkarzinoms mit Protonen zeigen weder für die Erstbehandlung noch für die Behandlung des Lokalrezidivs noch in der palliativen Therapiesituation einen Nutzen dieses Behandlungsverfahrens. Die auf Grund physikalischer Überlegungen aufgestellte Hypothese, dass in besonderen Situationen, neben, nach oder ersetzend zu den vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten, ein Nutzen für den Patienten erreicht werden kann, bleibt nach heutiger Erkenntnislage ohne belastbaren Beleg.

Ohne einen Nutznachweis ist eine Patientenbehandlung nur unter Studienbedingungen und den damit verbundenen kontrollierten Bedingungen und Patientenschutz vertretbar. Um einen Nutznachweis zu erbringen, bedarf es eines wissenschaftlichen Vorgehens unter Studienbedingungen. Wissenschaftliche Studien zu Verfahren, deren patientenbezogener Nutzen nicht belegt ist, können nicht im Rahmen der Regelversorgung zu Lasten der Versichertengemeinschaft erfolgen.

Da ein Nachweis des medizinischen Nutzens der zur Diskussion stehenden Methode in der hier betrachteten Indikation gegenwärtig nicht vorliegt, erübrigt sich eine sektorspezifische Betrachtung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Protonentherapie beim Rektumkarzinom.

Für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist die Protonentherapie in der Indikation Rektumkarzinom nicht erforderlich.

Die Protonentherapie bei der Indikation "Rektumkarzinom" 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.

8 Anlagen

8.1 Anlage 1: Stellungnahmen

Stellungnahmen

Stellungnehmende Organisation	Indikationen, die in der Stellungnahme erwähnt sind	Literaturangaben
DEGRO – Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Aussage zum uvealen Melanom. Keine dezidierte Aussage zum Rektumkarzinom.	Keine Literaturangaben beigefügt.
IBA Technology Group	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostrukturen liegen. Keine dezidierte Aussage zum Rektumkarzinom.	Keine Literaturangaben beigefügt.
Pro Health AG	Schwer operable nicht kleinzellige Bronchialkarzinome, Maculadegenerationen, Metaplasien, solide Tumore Keine dezidierte Aussage zum Rektumkarzinom.	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	Chordom/Chondrosarkom, maligne Tumore des Auges. Keine dezidierte Aussage zum Rektumkarzinom.	Literaturangaben und Originalliteratur beigefügt. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.
Freie Universität Berlin Universitätsklinikum Benjamin Franklin Augenklinik	Orbitale und intraokulare Tumore am Auge Keine dezidierte Aussage zum Rektumkarzinom.	Ein Editorial als Studie beigefügt, keine weiteren Literaturangaben beigefügt.

8.2 Anlage 2: 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

Indikationsspezifische Recherche

Rektumkarzinom

Datenbank: Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Einschränkung

Datum der Recherche: 28.06.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	RADIOTHERAPY explode tree 1 (MeSH)	2346
#2	CRANIAL IRRADIATION explode tree 1 (MeSH)	107
#3	HEMIBODY IRRADIATION single term (MeSH)	5
#4	LYMPHATIC IRRADIATION single term (MeSH)	30
#5	RADIOIMMUNOTHERAPY single term (MeSH)	18
#6	RADIOTHERAPY DOSAGE explode tree 1 (MeSH)	1209
#7	RADIOTHERAPY ADJUVANT single term (MeSH)	325
#8	RADIOTHERAPY COMPUTER-ASSISTED explode tree 1 (MeSH)	53
#9	WHOLE-BODY IRRADIATION single term (MeSH)	129
#10	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9)	2346
#11	(radiotherapy or (cranial next irradiation) or (hemibody next irradiation) or (lymphatic next irradiation) or radioimmunotherapy)	8055
#12	((radiotherapy next dosage) or (radiotherapy next adjuvant) or (radiotherapy next computer-asisted) or (whole-body next irradiation))	1668
#13	(#11 or #12)	8125
#14	(#10 or #13)	8209
#15	(proton* and (therap* or treat* or radiation))	784
#16	(#15 and (not (proton next pump*)))	104
#17	(#14 and #16)	26
#18	(#14 and proton*)	29

#19	(#16 or #18)	107
#20	COLORECTAL NEOPLASMS explode tree 1 (MeSH)	2223
#21	RECTAL NEOPLASMS explode tree 1 (MeSH)	683
#22	(#20 or #21)	2223
#23	NEOPLASM RECURRENCE LOCAL single term (MeSH)	1780
#24	RECTUM explode tree 1 (MeSH)	873
#25	(#23 and #24)	17
#26	(#22 or #25)	2225
#27	(#19 and #26)	1

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

1 out of 405580

Datenbank: MEDLINE (PubMed)

Recherchezeitraum: 1990-2004

Datum der Recherche: 05.07.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "cranial irradiation"[MeSH Terms] OR "hemibody irradiation"[MeSH Terms] OR "lymphatic irradiation"[MeSH Terms] OR "radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy dosage"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, computer assisted"[MeSH Terms] OR "whole body irradiation"[MeSH Terms]	75569
#2	Search #1 AND proton*	1067
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	12917
#4	Search #3 NOT proton pump*	9191
#5	Search #2 OR #4	9270
#6	Search #2 OR #4 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2004	6204
#7	Search #6 AND systematic [sb]	36
#8	Search "colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR "rectal neoplasms"[MeSH Terms]	77324
#9	Search "neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms]	46369
#10	Search "neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms] AND "rectum"[MeSH Terms]	615
#11	Search #8 OR #10	77397
#12	Search #8 OR #10 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2004	48957
#13	Search #6 AND #12	30
#14	Search #13 AND human	29
#15	Search (rect* OR colorect*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*)	67499
#16	Search #8 OR #10 OR #15	96970
#17	Search #8 OR #10 OR #15 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2004	61851
#18	Search #6 AND #17	50
#19	Search #18 AND human	46

Datenbank: DIMDI Superbase (Medline, Embase, Biosis, Cancerlit)

Recherchezeitraum: 1990-2004

Datum der Recherche: 05.07.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline Alert; Medline; Cancerlit; Biosis; Embase; Embase Alert	39753937
#2	("RADIOTHERAPY";"CRANIAL IRRADIATION";"LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOTHERAPY";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") / (CT;UT;IT;SH)	282520
#3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOTHERAPY DOSAGE";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT;UT;IT;SH)	101479
#4	2 OR 3	295979
#5	S=4 AND Proton*	3194
#6	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	38805
#7	S=6 NOT (Proton pump)	27747
#8	5 OR 7	28117
#9	("RECTAL NEOPLASMS";"COLORECTAL TUMOR";"COLORECTAL NEOPLASMS";"RECTUM CANCER";"COLORECTAL CANCER";"RECTUM CARCINOMA";"COLORECTAL CARCINOMA") / (CT;UT;IT;SH)	191378
#10	("TUMOR RECURRENCE";"NEOPLASM RECURRENCE, LOCAL";"CANCER RECURRENCE") / (CT;UT;IT;SH)	119927
#11	"RECTUM" / (CT;UT;IT;SH)	43278
#12	10 AND 11	1238
#13	9 OR 12	191556
#14	8 AND 13	91
#15	S=14 AND human	85
#16	check duplicates: unique in s=15	53
#17	S=16 NOT base=ME66	14

Update-Recherche

Datenbank: Cochrane Library

Recherchezeitraum: 2004-2005

Datum der Recherche: 17.05.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees in MeSH products	2855
#2	MeSH descriptor Radioimmunotherapy explode all trees in MeSH products	24
#3	(#1 OR #2)	2855
#4	radiotherapy OR (cranial NEXT irradiation) OR (hemibody NEXT irradiation) OR (lymphatic NEXT irradiation) OR radioimmunotherapy in All Fields in all products	8815
#5	(radiotherapy NEXT dosage) OR (radiotherapy NEXT adjuvant) OR (radiotherapy NEXT computer-assisted) OR	1734

	(whole-body NEXT irradiation) in All Fields in all products	
#6	(#4 OR #5)	8904
#7	(#3 OR #6)	9008
#8	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) in All Fields in all products	919
#9	proton NEXT pump in All Fields in all products	773
#10	(#8 AND NOT #9)	187
#11	(#7 AND #10), from 2004 to 2005	5
#12	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees in MeSH products	2435
#13	MeSH descriptor Neoplasm Recurrence, Local explode all trees in MeSH products	1931
#14	MeSH descriptor Rectum explode all trees in MeSH products	960
#15	(#13 AND #14)	18
#16	(#12 OR #15)	2437
#17	(#7 AND #10)	33
#18	(#16 AND #17)	1

Die Dokumente in Suchschritt #11 verteilen sich wie folgt auf die Teildatenbanken:

Cochrane Reviews	[1]
HTA	[3]

Datenbank: PubMed (Medline)

Recherchezeitraum: 2004-2005

Datum der Recherche: 18.05.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search (((("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "cranial irradiation"[MeSH Terms] OR "hemibody irradiation"[MeSH Terms] OR "lymphatic irradiation"[MeSH Terms] OR "radioimmunotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy dosage"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "radiotherapy, computer assisted"[MeSH Terms] OR "whole body irradiation"[MeSH Terms]) AND proton*) OR ((proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)) NOT proton pump*)) AND (((("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR "rectal neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms] AND "rectum"[MeSH Terms])) OR ((rect* OR colorect*) AND (cancer OR carcinom* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*)))	70
#2	Search #1 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2004 to 2005	8

Datenbank: DIMDI Superbase (Medline, Embase, Biosis, Cancerlit)

Recherchezeitraum: 2004-2005

Datum der Recherche: 18.05.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline Alert; Medline; Cancerlit; Biosis; Embase; Embase Alert	41086466
#2	("RADIOTHERAPY";"CRANIAL IRRADIATION";"LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOTHERAPY";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") / (CT;UT;IT;SH)	275895
#3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOTHERAPY DOSAGE";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT;UT;IT;SH)	109545
#4	2 OR 3	291266
#5	S=4 AND Proton*	3287
#6	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	55972
#7	S=6 NOT (Proton pump)	42055
#8	5 OR 7	42292
#9	("RECTAL NEOPLASMS";"COLORECTAL TUMOR";"COLORECTAL NEOPLASMS";"RECTUM CANCER";"COLORECTAL CANCER";"RECTUM CARCINOMA";"COLORECTAL CARCINOMA") / (CT;UT;IT;SH)	199146
#10	("TUMOR RECURRENCE";"NEOPLASM RECURRENCE, LOCAL";"CANCER RECURRENCE") / (CT;UT;IT;SH)	126955
#11	"RECTUM" / (CT;UT;IT;SH)	38889
#12	10 AND 11	1256
#13	9 OR 12	199327
#14	8 AND 13	102
#15	S=14 AND human	73
#16	(s=14 AND human) AND PY=2004 to 2005	12
#17	check duplicates: unique in s=16	11
#18	s=17 NOT base=ME66	5

2. Update-Recherche

Datenbank: Cochrane Library

Recherchezeitraum: 2005-2006

Datum der Recherche: 03.04.2006

3 potenziell relevante HTA-Dokumente gefunden

Datenbank: PubMed (Medline)

Recherchezeitraum: 2005-2006

Datum der Recherche: 04.04.2006

2 potenziell relevante Dokumente gefunden

Datenbank: DIMDI Superbase (Medline, Embase, Biosis)

Recherchezeitraum: 2005-2006

Datum der Recherche: 04.04.2006

6 potenziell relevante Dokumente gefunden

8.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie beim Rektumkarzinom

Anlage 3a: Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde (Ergebnisliste Teil A)

Isacsson U, Montelius A, Jung B, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and X-ray therapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41 (3): 263-72.

Kommentar: Auswertung

Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Blitzer PJ, Gentry R, Goitein G, Gragoudas ES, Johnson K, Koehler AM, McNulty P, Moulton G, Osborne D, Seddon JM, Suit HD, Urie M, Verhey LJ, Wagner M. Proton therapy at Harvard. *Strahlentherapie* 1985; 161 (12): 756-63.

Kommentar: Auswertung

Santoni R, Scocianti S, Galardi A, Nicolais R, Benassi M, Russo S, Bucciolini M. Comparison of different external beam treatment techniques to deliver high-dose irradiation to local recurrent rectal carcinoma. *Tumori* 2004; 90 (3): 310-6.

Kommentar: Auswertung

Suit H, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Blitzer P, Gragoudas E, Koehler AM, Urie M, Gentry R, Shipley W, Urano M, Duttenhaver J, Wagner M. Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8 (12): 2199-205.

Kommentar: Auswertung

Tatsuzaki H, Urie MM, Willett CG. 3-D comparative study of proton vs. x-ray radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (2): 369-74.

Kommentar: Auswertung

Anlage 3b: Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde
(Ergebnisliste Teil B)

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, bilaterales Retinoblastom

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome der Schädelbasis

Anonymous. Strahlentherapie. Skript erarbeitet nach der Vorlesung von Prof. Gademann und Frau Dipl.-Phys. Griebach. Magdeburg: Universität Magdeburg. 1996, (http://isgnw.cs.uni-magdeburg.de/~regina/skript_strahlentherapie.html).

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Präsentation zur Funktionsweise der Strahlentherapie

Ask A, Johansson B, Glimelius B. The potential of proton beam radiation therapy in gastrointestinal cancer. *Acta Oncol* 2005; 44 (8): 896-903.

Kommentar: narrativer Review mit Relevanz für Abwägungsprozess in Bezug auf Rezidivtherapie bzw. inoperablen Patienten; kein Auswertungsbogen

Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1983; (62): 69-72.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, intraokuläre Tumore

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Linggood R, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, Crowell C. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (4): 327-30.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, AVM

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein G, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, McManus P, Skates S. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989; 70 (1): 13-7.

Stellungnahme Prof. Wenz

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

Austin JP, Urie MM, Cardenosa G, Munzenrider JE. Probable causes of recurrence in patients with chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (3): 439-44.

Stellungnahme Prof. Wenz

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

Banna M, Baker HL Jr, Houser OW. Pituitary and paraspinal tumours on computed tomography. A review article based on 230 cases. *Br J Radiol* 1980; 53 (636): 1123-43.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Hypophysentumoren

Bechrakis NE, Foerster MH. Where is the superiority of proton radiation for ocular tumors? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 513-4.

Stellungnahme

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumoren

Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Eford J, McManus P, Suit H. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (3): 577-81.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasis- und Halswirbelsäulenchordome bei Kindern

Bercher L, Zografos L, Egger E, Chamot L, Uffer S, Gailloud C, Ducrey N. Le traitement des melanomes exteriorises de la choroïde par faisceau de protons accelères. [Treatment of exterior extension of choroid melanomas by accelerated proton beams]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200 (5): 440-3.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Choroideamelanom

Berges O, Vignaud J, Aubin ML. Comparison of sonography and computed tomography in the study of orbital space-occupying lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1984; 5 (3): 247-51.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore im Bereich der Orbita

Berson AM, Castro JR, Petti P, Phillips TL, Gauger GE, Gutin P, Collier JM, Henderson SD, Baken K. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine: the Lawrence Berkeley Laboratory experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (3): 559-65.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome und Chondrosarkome von Schädelbasis und Halswirbelsäule

Castro JR, Char DH, Petti PL, Daftari IK, Quivey JM, Singh RP, Blakely EA, Phillips TL. 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (5): 989-96.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Castro JR, Linstadt DE, Bahary J-P, Petti PL, Daftari I, Collier JM, Gutin PH, Gauger G, Phillips TL. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (4): 647-55.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome der Schädelbasis und der Wirbelsäule

Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 1993; 100 (10): 1547-54.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet (Uveamelanom), thematisch nicht relevant (Heliumionen versus Iodine 125 Brachytherapie)

Char DH, Kroll SM, Castro J. Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95: 171-87; discussion 187-91.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet (Uveamelanom), thematisch nicht relevant

Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. Clin Radiol 1996; 51 (9): 625-31.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Colli B, Al Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. J Neurosurg 2001; 95 (6): 933-43.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasistumore

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, choroidales Melanom

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Allgemeines zur Strahlentherapie. Berlin: DEGRO 1999 (http://www.degro.org/therapie_idx.htm).

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Das Melanom - Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Heidelberg: DKFZ. 1999, (http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr03.htm#INH_V11).

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Dryja TP, Mukai S, Petersen R, Rapaport JM, Walton D, Yandell DW. Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. Nature 1989; 339 (6225): 556-8.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. Ophthalmology 1989; 96: 1377-83.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51 (1): 138-47.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Egger E, Zografos L, Munkel G, Bohringer T, Bercher L, Chamot L. Results of proton radiotherapy for uveal melanomas. Front Radiat Ther Oncol 1997; 30: 111-22.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, Seddon J, Tarbell N, Boice JD Jr. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. J Natl Cancer Inst 1993; 85 (14): 1121-8.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Fucci MJ. Skull base, petrous apex, tumors. eMedicine 2001, (<http://www.emedicine.com/ent/topic244.htm>).

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasistumore

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhardt-Cabillic R, Wannemacher M. Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (5): 1381-7.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Optikusgliome

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES. 1996 Jules Gonin Lecture of the Retina Research Foundation. Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 265-7.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, Li W, Judge HE, Munzenrider JE, Seddon JM, Egan KM. A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 (6): 773-8.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenrider JE. Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1992; 99 (5): 760-6.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology* 1980; 87: 571-81.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Harwood AR, Krajbich JI, Fornasier VL. Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1980; 45 (11): 2769-77.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom und Chondrosarkom der Schädelbasis

Hug EB. Proton radiation therapy for pediatric malignancies: Status report. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 89-91.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: lediglich Konferenzbericht (2 Seiten)

John-Mikolajewski V, Messmer E, Sauerwein W, Freundlieb O. Orbital computed tomography. Does it help in diagnosing the infiltration of choroid, sclera and/or optic nerve in retinoblastoma? *Ophthalmic Paediatr Genet* 1987; 8 (2): 101-4.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Jones B, Rosenberg I. Particle Therapy Co-operative Oncology Group (PTCOG 40) meeting, Institute Curie 2004. *Br J Radiol* 2005; 78 (926): 99-102

Kommentar: narrativer Review ohne Indikation Rektumkarzinom (nach Sichtung des Volltextes)

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Kincaid MC, Folberg R, Torczynski E, Zakov ZN, Shore JW, Liu SJ, Planchard TA, Weingeist TA. Complications after proton beam therapy for uveal malignant melanoma. A clinical and histopathologic study of five cases. Ophthalmology 1988; 95 (7): 982-91.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Koda K, Miyazaki M. [Evaluation of chemoradiotherapy for the treatment of rectal cancer]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29 (5): 703-8

Kommentar: Sprache Japanisch, nach engl. Abstract narrativer Review ohne eigene Daten

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagenarbeit über die Wirkungsweise der Protonentherapie, eigene Daten in Deutschland nicht wahrscheinlich

Krainer M, Brodowicz T, Auerbach L, Zielinski C. Strahlentherapie - Wirkungsweise, Bestrahlungsarten und Nebenwirkungen. Wien: Krebszentrum Universitätskliniken. 2003, (<http://server.krebszentrum.vip.at/index.html>).

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

Laramore GE, Griffith JT, Boespflug M, Pelton JG, Griffin T, Griffin BR, Russell KJ, Koh W, Parker RG, Davis LW. Fast neutron radiotherapy for sarcomas of soft tissue, bone, and cartilage. Am J Clin Oncol 1989; 12 (4): 320-6.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Latz D, Gademann G, Hawighorst H, Engenhart R, van Kaick G, Wannemacher M. Erste Ergebnisse bei der fraktionierten dreidimensionalen stereotaktischen Bestrahlung von Klivuschordomen. [The initial results in the fractionated 3-dimensional stereotactic irradiation of clivus chordomas]. Strahlenther Onkol 1995; 171 (6): 348-55.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Levin WP, Kooy H, Loeffler JS, DeLaney TF. Proton beam therapy. Br J Cancer 2005; 93 (8): 849-54

Kommentar: narrativer Review ohne Indikation Rektumkarzinom

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Retinoblastom

Linstadt D, Castro J, Char D, Decker M, Ahn D, Petti P, Nowakowski V, Quivey J, Phillips TL. Long-term results of helium ion irradiation of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19 (3): 613-8.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'hermies F, Schlienger P, Mammari H, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Desblancs C, Mazal A, Asselain B. Intraocular inflammation

after proton beam irradiation for uveal melanoma. Br J Ophthalmol 2001; 85 (1): 1305-8.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Mafee MF, Goldberg MF, Cohen SB, Gotsis ED, Safran M, Chekuri L, Raofi B. Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. Ophthalmology 1989; 96 (7): 965-76.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chondrosarkom

Meecham WJ, Char DH, Kroll S, Castro JR, Blakely EA. Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. Radiation cataract. Arch Ophthalmol 1994; 112 (2): 197-203.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

Messmer EP, Hopping W, Havers W. Die Wertigkeit von Ophthalmoskopie und Histologie für die Prognose der Patienten mit Retinoblastom. [Value of ophthalmoscopy and histology for the prognosis of patients with retinoblastoma]. Klin Padiatr 1987; 199 (3): 200-3.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom, Chondrosarkom

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom, Augentumore

Murphey MD, Andrews CL, Flemming DJ, Temple HT, Smith WS, Smirniotopoulos JG. From the archives of the AFIP. Primary tumors of the spine: radiologic pathologic correlation. Radiographics 1996; 16 (5): 1131-58.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: keine eigenen Daten, kein Abstrakt

Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudre A, Boisserie G, Gaboriaud G, Mazal A, Kerody K, Schlienger M, Mazon JJ.

Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (2): 392-8.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom, Chondrosarkom

Noel G, Mazon JJ. Compte rendu du 43e congres de l'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), San Francisco, 4-8 novembre 2001. [Report on the 43rd Congress of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), San Francisco, 4-8 November 2001]. *Cancer Radiother* 2002; 6 (1): 50-8

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon J-J. Le traitement par faisceaux de particules: hadronthérapie partie I - bases physiques et expérience clinique de la protonthérapie. [Treatment with charged particles beams: Hadrontherapy part I - Physical basis and clinical experience of treatment with protons]. *Cancer Radiother* 2003; 7 (5): 321-39

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efird JT, Munzenrider JE, Rosenberg AE. Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer* 1994; 74 (8): 2261-7.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Histologie

Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (2): 157-62.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: anderes Verfahren, Thermotherapie

Oot RF, Melville GE, New PF, Austin-Seymour M, Munzenrider J, Pile-Spellman J, Spagnoli M, Shoukimas GM, Momose KJ, Carroll R. The role of MR and CT in evaluating clival chordomas and chondrosarcomas. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151 (3): 567-75.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Pathologie

Saijo N. Summary of the ASCO-JSCO joint symposium. *Int J Clin Oncol* 2004; 9 (5): 343-5

Kommentar: Kongresszusammenfassung, nach Sichtung des Abstracts thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: keine separate Darstellung der Protonentherapie

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: allgemeine Übersicht

Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG, Albert DM. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97 (6): 769-77.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. Uveal melanomas near the optic disc or fovea. Visual results after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1987; 94 (4): 354-61.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, allgemeine Darstellung

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, allgemeine Darstellung

Smith AR, Loeffler JS, Adams JA, Lomax AJ, Niemierko A. The potential for proton therapy to improve clinical outcomes: Comparisons of proton and x-ray treatment plans for the purpose of tumor dose escalation and/or reduction of treatment-related morbidity (Abstract). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (3 Suppl): 338 Abs 2150.

Kommentar: Kongressabstract, thematisch nicht relevant, andere Indikation

Sobel DF, Kelly W, Kjos BO, Char D, Brant-Zawadzki M, Norman D. MR imaging of orbital and ocular disease. AJNR Am J Neuroradiol 1985; 6 (2): 259-64.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Davis KR, Koehler A, Linggood R, Ojemann RG. Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. J Neurosurg 1982; 56 (3): 377-85.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Falldarstellung (10 Fälle)

Suit HD. Local control and patient survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23 (3): 653-60.

Kommentar: thematisch nicht relevant, narrativer Review über den Stellenwert der Radiotherapie bei verschiedenen Tumorentitäten ohne eigene Daten und ohne Berücksichtigung der Protonentherapie

Svitra PP, Budenz D, Albert DM, Koehler AM, Gragoudas E. Proton beam irradiation for treatment of experimental human retinoblastoma. Eur J Ophthalmol 1991; 1 (2): 57-62.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Tiermodell

Sze G, Uichanco LS 3rd, Brant-Zawadzki MN, Davis RL, Gutin PH, Wilson CB, Norman D, Newton TH. Chordomas: MR imaging. Radiology 1988; 166 (1 Pt 1): 187-91.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, Orsay C, Church J, Otchy D, Cohen J, Place R, Denstman F, Rakinic J, Moore R, Whiteford M. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum 2005; 48 (3): 411-23.

Kommentar: thematisch nicht relevant (nach Sichtung des Volltextes)

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

Kommentar: Fallbericht über einen Patienten mit Rektumkarzinomrezidiv in Bezug auf die Sicherheit der neu in Betrieb genommenen Protonenanlage

Tsunemoto H, Yoo SY. Present status of fast neutron therapy in Asian countries. Bull Cancer Radiother 1996; 83 (Suppl): 93s-100s

Kommentar: narrativer Review über die Anwendung von schneller Neutronen-, Protonen- und Schwerionenbestrahlung in Asien

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, allgemeine Darstellung, Dosisfindung

Volle E, Treisch J, Claussen C, Kaufmann HJ. Lesions of skull base observed on high resolution computed tomography. A comparison with magnetic resonance imaging. Acta Radiol 1989; 30 (2): 129-34.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

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

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik, Bildgebung

Young JL, Smith MA, Roffers SD, Liff JM, Bunin GR. Retinoblastoma. In: **Glöckler Ries LA, Smith MA (Eds).** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1999, S. 73-78.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: Grundlagen, Epidemiologie

Zorlu F, Gurkaynak M, yildiz F, Oge K, Atahan IL. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. Neurol Sci 2000; 21 (4): 203-7.

Stellungnahme Prof. Wenz

Kommentar: konventionelle Bestrahlung nach Chirurgie

8.4 Anlage 4: Bewertung der primär eingeschlossenen Studien

1	Quelle	Isacsson U, Montelius A, Jung B, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and X-ray therapy in locally advanced rectal cancer. <i>Radiother Oncol</i> 1996; 41 (3): 263-72. Peer review Ja
2	Studientyp	Nicht eindeutig zuzuordnen
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Es besteht kein Anhalt für einen Interessenskonflikt.
5	Indikation	Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom.
6	Fragestellung Zielsetzung	Die Autoren führten eine virtuelle Analyse der Dosisverteilungen bei Protonen- und Photonenstrahlung mit dem Ziel, die Unterschiede in der Belastung der Risikoorgane zu demonstrieren.
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten, die innerhalb einer prospektiven Studie zur präoperativen Bestrahlung teilgenommen haben. Zur Verfügung standen CT-Schnitte von 6 repräsentativen Patienten. Genauere Kriterien wurden nicht beschrieben.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Es erfolgte keine Fallzahlplanung.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Schnittbildserien von sechs Patienten.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Virtueller Vergleich unterschiedlicher Therapieverfahren (Bestrahlungsplanungsstudie) bei denselben Patienten.
11	Prüfintervention	Protonentherapie als fraktionierte Bestrahlung, Protonentherapie als Boostbestrahlung nach Photonenbestrahlung, Photonenbestrahlung.
12	Vergleichsintervention	Entfällt.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
14	Studiendesign	Retrospektive Analyse.
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt.
19	Beobachtungsdauer	Entfällt.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Biologisch wirksame Dosis am Risikoorgan.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine eindeutige Definition von sekundären Zielkriterien.
22	Ergebnisse	Bestrahlung mit Protonen zeigte Dosierungsvorteile als alleinige Modalität und als Boost-Bestrahlung. Die Gesamtdosen am Tumor

		waren bei Anwendung von Protonen höher im Vergleich zu Photonen bei gleicher Belastung der Risikoorgane.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Entfällt.
24	Fazit der Autoren	<p>Die Autoren kommen zum Schluss, dass Protonenbestrahlung potentielle Vorteile bei Behandlung großer inoperabler Rektumkarzinome bietet. Die Notwendigkeit randomisierter Studien wird befürwortet. Autoren deuten darauf hin, dass allen künftigen prospektiven Studien adäquate Kosten-Nutzen-Analysen vorausgehen sollten.</p> <p>“Since the benefits are likely to be comparatively small, although still clinically worthwhile, large randomised studies are then needed. Model studies, like the present one and the study in prostatic carcinoma by Lee et al [1994] are then also needed to identify tumour types / tumour stages of most relevance and guide in the required number of patients. These studies should also be supplemented with appropriate cost-benefit analyses prior to decisions about future investments.”(S. 270)</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich, um eine sorgfältig durchgeführte Bestrahlungsplanungsstudie, die einen konzeptionellen Vorteil für die Protonenbehandlung zeigt, ohne dass dieser mit Daten aus Patientenbehandlungen belegt wird. Es handelt sich dabei um Patienten mit inoperablen großen T4 Rektumkarzinomen.</p> <p>Die Stärke der Studie liegt in der Abwägung nicht nur physikalischen, sondern auch der strahlenbiologischen Aspekte der Applikation höhere Dosis am Tumor.</p> <p>Eine Schwäche der Studie ist, dass es sich um eine Auswahl sechs Patienten handelt.</p> <p>Die ausgewählten Patienten würden auch nach der deutschen S3 Leitlinie bestrahlt. Die Bestrahlungsdaten der Studie sind auf die deutsche Bevölkerung übertragbar.</p> <p>Die Studie regt zur Durchführung von klinischen Studien an.</p>

1	Quelle	Munzenrider JE, Austin-Seymour M., Blitzer PJ, Gentry R, Goitein G, Gragoudas ES, Johnston K, Koehler AM, McNulty P, Moulton G, Osborne E, Seddon JM, Suit HD, Urie M, Verhey LJ, Wagner M. Proton Therapy at Harvard. Strahlentherapie 1985; 161 (12): 756-63. Peer review Ja
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Übersichtsartikel über die seit 1973 erfolgte Protonentherapie am Harvard Cyclotron Laboratory. Bei insgesamt 846 bestrahlten Patienten wurden auch 17 Patienten mit anorektalem Karzinom bestrahlt, über die in einem kurzen Absatz berichtet wird.
5	Indikation	„Low-lying“ anorektales Karzinom.
6	Fragestellung Zielsetzung	Nicht benannt.
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Entfällt.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Eine Fallzahlplanung erfolgte nicht
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	17 Patienten.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
11	Prüfintervention	20-40 % der Gesamtbestrahlungsdosis als Protonenbestrahlung über perineales Portal. Dosis bei 9 Patienten mit lokaler Kontrolle: 65 – 72 CGE über 60 – 128 Tage, Mean: 70 CGE über 67 Tage Dosis bei 8 Patienten mit „local failure“: 72 – 79 CGE über 71 – 130 Tage; Mean: 74 CGE über 82 Tage.
12	Vergleichsintervention	Keine.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine.
14	Studiendesign	Fallserie.
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	Keine.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt.
19	Beobachtungsdauer	Nicht angegeben.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Die Zielkriterien werden nicht explizit angegeben.

21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Sekundäre Zielkriterien werden nicht angegeben.
22	Ergebnisse	9 / 17 Pat. mit lokaler Kontrolle und Erhalt der Analfunktion.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Nicht angegeben.
24	Fazit der Autoren	<p>“Thus selected patients with low ano-rectal carcinoma, particularly in whom gross disease has been removed, can be treated conservatively with acceptable functional result, using a perineal proton boost, which excludes a portion of the anal circumference from the high dose volume.” (S. 762)</p> <p>Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ausgewählte Patienten mit tiefsitzendem anorektalen Karzinom, insbesondere wenn der Tumor entfernt werden konnte, mit akzeptablem funktionellen Ergebnis konservativ behandelt werden können, indem ein auf den Damm gerichteter (perinealer) Protonenboost appliziert wird, der einen Teil des Analkanals aus dem Hochdosis-Volumen ausschließt.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um die Publikation einer Fallserie, die mehrere Entitäten betrifft. Die Rektumkarzinompatienten stellen nur einen Teil des ausgewerteten Patientenkollektives dar.</p> <p>Es ist unklar, ob die Patienten zusätzlich einer Operation unterzogen wurden. Darüber hinaus, lässt sich nicht ersehen, ob und wie viele Analkarzinome (mit bekanntlich sehr guter Prognose) sich im behandelten Patientenkollektiv befinden.</p> <p>Aufgrund der zahlreichen methodischen Schwächen der Publikation und der nicht mehr zeitgemäßen Applikationstechnik lassen sich für die Bewertung keine relevanten Schlussfolgerungen ziehen und lässt sich das Fazit der Autoren nicht nachvollziehen.</p>

1	Quelle	Santoni R, Scocciati S, Galardi A, Nicolais R, Benassi M, Russo S, Bucciolini M. Comparison of different external beam treatment techniques to deliver high-dose irradiation to local recurrent rectal carcinoma. Tumori 2004; 90 (3): 310-6. Peer review Ja
2	Studientyp	Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Es besteht kein Anhalt für Interessenskonflikte.
5	Indikation	Manifestes lokales Rezidiv des Rektumkarzinoms.
6	Fragestellung Zielsetzung	Evaluierung der Nützlichkeit verschiedener Varianten der perkutanen Bestrahlung, unter anderem der Protonen (Planungsdaten aus der französischen Bestrahlungsanlage in Orsay).
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Entfällt.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	5 Patienten, die wegen eines Lokalrezidivs in der Abteilung für Strahlentherapie an der Universität Florenz präoperativ in Kombination mit Chemotherapie zwischen 1998-2002 bestrahlt worden sind.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Siehe Punkt 8.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt, da keine weitere Behandlungsgruppe vorliegt.
11	Prüfintervention	Photonenbestrahlung.
12	Vergleichsintervention	Protonenbestrahlung.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine weiteren Behandlungsgruppen.
14	Studiendesign	Vergleich der Güte der Dosisverteilung unterschiedlicher Strahlenqualitäten bei 5 verschiedenen Patienten.
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt.
19	Beobachtungsdauer	Keine, da virtuelle Studie.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Dosishomogenität und Belastung der Risikoorgane. Anhand der Dosisvolumenhistogramme wurden die Dosisverteilungen der 3-Felder-Technik, multipler koplanarer Felder, nonkoplanarer Felder und der Protonenbestrahlung. Ergebnisse der Bestrahlungsplanung wurden akzeptiert, wenn > 90 % des Tumorzielvolumens die Dosis erhielten, sowie nicht mehr als 5 % des eingeschlossenen Dünndarmvolumens eine Dosis von mehr als 35 Gy erhielt.

21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine eindeutige Definition der sekundären Zielkriterien.
22	Ergebnisse	Bestrahlung mit Photonen in Kombination mit einer speziellen Lagerung der Patienten lieferte die besten Ergebnisse. Bestrahlung mit Protonen bei Anwendung der o. g. Kriterien brachte keine Vorteile im Vergleich zu Photonenbestrahlung.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine.
24	Fazit der Autoren	Die Autoren schließen aus den gewonnenen Ergebnissen, dass die Protonenbehandlung keine Vorteile gegenüber der Photonenbestrahlung bringt.
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich, um eine sorgfältig durchgeführte Bestrahlungsplanungsstudie, die keinen konzeptionellen Vorteil für die Protonenbehandlung zeigt. Die Stärke der Studie liegt in der Abwägung nicht nur physikalischen sondern auch der praktischen und klinischen Aspekte der Strahlenbehandlung.</p> <p>Eine Schwäche der Studie ist, dass die Selektionskriterien für das Patientenkollektiv nicht nachvollziehbar sind.</p> <p>Die ausgewählten Patienten würden auch nach der deutschen S3-Leitlinie bestrahlt. Die Bestrahlungsdaten der Studie sind auf die deutsche Bevölkerung übertragbar.</p>

1	Quelle	Suit H, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Blitzer P, Gragoudas E, Koehler AM, Urie M, Gentry R, Shipley W, Urano M, Duttenhaver J, Wagner M. Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8 (12): 2199-2205. Peer review Ja
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Autoren betreiben eine Protonenanlage.
5	Indikation	Fortgeschrittenes Rektum- und Analkarzinom.
6	Fragestellung Zielsetzung	Ziel der Studie war die Untersuchung des lokalen Ansprechens und des Überlebens nach einer Protonenbestrahlung.
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht exakt definiert.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Eine Fallzahlplanung erfolgte nicht. Ausgewertet wurden Daten von 14 Patienten.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Es wird nicht zwischen eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten differenziert.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Es liegt nur eine Behandlungsgruppe vor.
11	Prüfintervention	Appliziert wurde eine fraktionierte Photonenbestrahlung mit einem Protonenboost mit einer Gesamtdosis von 65-77 CGE. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug 67-131 Tage.
12	Vergleichsintervention	Keine.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine.
14	Studiendesign	Retrospektive Auswertung.
15	Zahl der Zentren	Monozentrische Studie, Boston Massachusetts
16	Randomisierung	Keine.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt, da keine Randomisierung erfolgte.
19	Beobachtungsdauer	Mindestens 6 Monate (6-60)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Die Zielkriterien werden nicht explizit angegeben.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Sekundäre Zielkriterien werden nicht angegeben.
22	Ergebnisse	14 Patienten aus einem Kollektiv von 317 Patienten mit verschiedenen Entitäten, die bis Januar 1982 am Massachusetts General Hospital in Boston behandelt wurden, erhielten eine Photonenbestrahlung sowie ein Protonenboost wegen eines primären

		<p>oder rezidivierenden Karzinoms des Rektums oder des Anus. 5 Patienten entwickelten kein Rezidiv, bei weiteren 6 ist es im Bereich des bestrahlten Volumens zum Tumorwachstum gekommen. 4 der 11 Patienten starben auf Grund des Lokalrezidivs. 2 Patienten erhielten Salvage-Surgery und blieben ohne Nachweis eines Rezidivs. Im Kollektiv der Patienten ohne Lokalrezidiv starben 2 auf Grund von Fernmetastasierung und einer auf Grund einer interkurrenten Erkrankung.</p> <p>Es gab nur 3 Patienten, die mehr als 24 Monate überlebten. Ihre Behandlungszeiten waren mit 67, 77 und 86 Tagen deutlich kürzer als das restliche Kollektiv mit anorektalen Karzinomen.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Nicht angegeben.
24	Fazit der Autoren	<p>Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass die Protonenbehandlung eine höhere Präzision der perkutanen Bestrahlung erlaubt. Die Autoren vermuten, dass die verlängerte Behandlungsdauer ein Grund für die Rezidiventwicklung sein kann. Das Rektumkarzinom wird in der allgemeinen Schlussfolgerung nicht explizit angesprochen, jedoch wird das Rektumkarzinom im Vergleich zu anderen Neoplasien allgemein der Gruppe mit weniger gesicherten Ergebnissen für die Protonentherapie zugeordnet.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie über 14 Patienten mit primärem oder rezidivierendem Karzinom des Rektum und Anus. Die Berichterstattung erfolgt im Rahmen eines Artikels über 317 Patienten mit verschiedenen Entitäten, die mit Protonen bestrahlt wurden.</p> <p>Die Stärke der Studie ist, dass es sich um den erstmaligen Bericht über die klinische Anwendung der Protonentherapie beim Rektumkarzinom handelt.</p> <p>Die Schwächen der Studie sind, geringe Fallzahl, keine getrennte Betrachtung von Rectum- und Analkarzinom, fehlende Beschreibung der Tumorstadien, fehlende Angaben ob Patienten primär inoperabel waren. Aus heutiger Sicht ist die Relevanz der Ergebnisse in Frage zu stellen, da sich die Operationstechnik grundlegend geändert hat (TME) und die Strahlentherapie in der Regel mit einer simultanen Chemotherapie kombiniert wird.</p> <p>Aus der Studie lassen sich keine Schlussfolgerungen zum Stellenwert der Protonentherapie als adjuvante Strahlentherapie im Rahmen der Standardtherapie des Rektumkarzinoms ziehen.</p>

1	Quelle	Tatsuzaki H, Urie MM, Willett CG. 3-D comparative study of proton vs. x-ray radiation therapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22 (2): 369-74. Peer review Ja
2	Studientyp	Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Es besteht kein Anhalt für Interessenskonflikte.
5	Indikation	65-jähriger Patient mit einem R1 (präsakraler Resttumor) reseziertes Adenokarzinom (10 cm ab ano).
6	Fragestellung Zielsetzung	Evaluierung der Nützlichkeit der Protonen bei Bestrahlung des Rektumkarzinoms.
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Entfällt.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	1
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Siehe Punkt 8.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt, da keine weitere Behandlungsgruppe vorliegt.
11	Prüfintervention	Protonenbestrahlung.
12	Vergleichsintervention	Photonenbestrahlung.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine weiteren Behandlungsgruppen.
14	Studiendesign	Vergleich der Güte der Dosisverteilung verschiedener Strahlenqualitäten bei einem Patienten.
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt.
19	Beobachtungsdauer	Keine, da virtuelle Studie.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Dosishomogenität und Belastung der Risikoorgane.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine eindeutige Definition der sekundären Zielkriterien.
22	Ergebnisse	Bestrahlung mit Protonen zeigte Dosierungsvorteile als alleinige Modalität und als Boost-Bestrahlung. Die Gesamtdosen am Tumor waren bei Anwendung von Protonen deutlich höher im Vergleich zu Photonen bei gleicher Belastung der Risikoorgane.

23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine.
24	Fazit der Autoren	Die Autoren schließen aus den gewonnenen Ergebnissen, dass die Protonenbehandlung die Gesamtdosis im Bereich des Dünndarms deutlich herabsetzen kann. Demzufolge ist eine Erhöhung der Dosis am Tumor selbst möglich. Die Autoren vermuten eine Erhöhung der lokalen Kontrolle mit Hilfe der Protonenbestrahlung. Sie betonen allerdings, dass unabhängig von der Strahlenqualität eine CT-gestützte 3-dimensionale Bestrahlungsplanung das bestrahlte Volumen des Normalgewebes, insbesondere des Dünndarmes reduzieren kann.
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich, um eine sorgfältig durchgeführte Bestrahlungsplanungsstudie, die einen konzeptionellen Vorteil für die Protonenbehandlung zeigt, ohne dass dieser mit Daten aus Patientenbehandlungen belegt wird. Es handelt sich dabei um einen Patienten mit einer besonders schwierigen Fragestellung.</p> <p>Die Stärke der Studie liegt in der Abwägung nicht nur physikalischen sondern auch der strahlenbiologischen Aspekte der Applikation höhere Dosis am Tumor.</p> <p>Eine Schwäche der Studie ist, dass z. T. Techniken berücksichtigt werden, die heute nicht mehr üblich sind.</p> <p>Der ausgewählte Patient würde auch nach der deutschen S3-Leitlinie bestrahlt. Die Bestrahlungsdaten der Studie sind auf die deutsche Bevölkerung übertragbar.</p> <p>Die Studie regt zur Durchführung von klinischen Studien an.</p>