



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Protonentherapie**

## **Indikation: Prostatakarzinom**

Abschlussbericht des  
Unterausschusses „Methodenbewertung“ des  
Gemeinsamen Bundesausschusses

16.05.2006

29.05.2008 (3. Update-Recherche)

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
2	Grundlagen des Prostatakarzinoms .....	4
2.1.	Epidemiologie.....	4
2.2.	Ätiologie und Pathologie.....	4
2.3.	Therapieverfahren .....	5
2.4.	Behandlung unter Beratung .....	8
2.5.	Anlagen zu den Grundlagen des Prostatakarzinoms .....	9
2.6.	Literatur zu den Grundlagen des Prostatakarzinoms .....	13
3	Informationsgewinnung .....	14
4	Entscheidungsfindung und –begründung .....	17
5	Anlagen .....	25
5.1	Anlage 1: Stellungnahmen .....	25
5.2	Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie.....	26
5.3	Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie beim Prostatakarzinom.....	34
5.4	Anlage 4: Bewertung der eingeschlossenen Studien .....	56
5.5	Anlage 5: Primärliteratur, die nach Durchsicht des Volltextes ausgeschlossen wurde.....	82

## 1 Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation Prostatakarzinom, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V<sup>1</sup> wurde mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“<sup>2</sup> fortgesetzt.

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 § 137c 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 11933 vom 04.06.2002, der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seines Rechtsnachfolgers wurde die Protonentherapie bei der Indikation Prostatakarzinom vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V am 16.05.2006 und am 19.06.2008 nach vorheriger Vorbereitung im Unterausschuss Methodenbewertung beraten. Dabei war dieser Abschlussbericht mit Stand 16.05.2006 Grundlage für die Beratung am 16.05.2006, bei der der Gemeinsame Bundesausschuss die Einleitung der Aussetzung gemäß § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung beschlossen und den Unterausschuss Methodenbewertung mit der Erarbeitung der Anforderungen an die Qualität beauftragt hat. Vor Abschluss der Beratungen wurde im Mai 2008 eine 3. Update-Recherche durchgeführt; deren Ergebnisse sind in den entsprechenden Kapiteln jeweils ergänzend dargestellt. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 19.06.2008 die Aussetzung der Beschlussfassung für die Protonentherapie bei der Indikation Prostatakarzinom beschlossen.

---

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

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

## 2 Grundlagen des Prostatakarzinoms

### 2.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mittlerweile der häufigste bösartige Tumor beim Mann. Jährlich werden ca. 31.500 Prostatakarzinome diagnostiziert. Die jährliche Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter stark an und liegt bei den unter 60-Jährigen bei 34/100.000 und bei den über 75-Jährigen bei 810/100.000. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren.

Mortalität<sup>\*)</sup> und geschätzte Inzidenz<sup>\*)</sup> 1996 – 98 in Deutschland nach Altersgruppen (pro 100.000):

Alter (Männer)	Inzidenz	Mortalität
bis unter 45	0,0	0,1
45 bis unter 60	34,0	5,3
60 bis unter 75	277,7	68,5
75 und älter	810,1	467,3
Insgesamt	72,5	28,0

<sup>\*)</sup>Europa-Standard

(Quelle: Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002).

Die derzeit hohe Inzidenz des Prostatakarzinoms ist u. a. durch die Einführung der Untersuchung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms für Männer ab dem 45. Lebensjahr sowie durch die zunehmende Lebenserwartung bedingt. Gleichzeitig zeigt sich eine so genannte Stadienverschiebung („stage migration“) mit erhöhter Detektion von Karzinomen in frühen Stadien, die teilweise nie klinisch relevant würden.

### 2.2. Ätiologie und Pathologie

Ätiologisch sind nur wenige Faktoren bekannt, die für das Auftreten eines Prostatakarzinoms relevant sind. Als gesichert gelten ethnische Unterschiede mit einem erhöhten Risiko für Afroamerikaner sowie eine positive Familienanamnese (Aprikian et al. und Steinberg et al. in Boehmer et al. 2000).

Bei der Klassifikation des Prostatakarzinoms werden folgende Parameter berücksichtigt, die auch prognostische Bedeutung haben: Histologie, Malignitätsgrad, Ausbreitung.

- Histologie:  
Ca. 95 % aller Prostatakarzinome sind Adenokarzinome. Bei den restlichen 5 % handelt es sich um undifferenzierte Karzinome oder andere ungewöhnliche Karzinome wie muzinöses Adenokarzinom, papillär-duktales Karzinom, adenoid-zystisches Karzinom, Karzinoide, Transitionalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom.
- Stadieneinteilung:  
Zur Beschreibung der Ausbreitung sind mehrere Klassifikationssysteme gebräuchlich: TNM - klinische Klassifikation, pTNM - pathologische Klassifikation, in den USA das Stagingssystem des American Joint Committee on Cancer (AJCC) sowie das Jewett Staging System. Die im deutschsprachigen Raum gebräuchlichste TNM-Klassifikation ist in Anlage 1 zur Einleitung dargestellt.
- Grading:  
Unter Grading versteht man die Einteilung des Tumors aufgrund seines Malignitätsgrades, der von der Differenzierung der Tumorzelle abhängt. Zur Bestimmung des Gradings sind derzeit drei Systeme gebräuchlich (Anlage 2 zur Einleitung).

Der wichtigste prognostische Faktor ist neben dem Tumorstadium und dem Grading bzw. Gleason-Score die Höhe des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen). Mit steigendem Gleason-Score und steigendem PSA-Level steigt das Risiko für ein extrakapsuläres Wachstum bzw. einen Samenblasenbefall und einen Befall der pelvinen Lymphknoten. So findet sich bei klinisch lokal begrenzten Tumoren (T1/T2) in etwa 25 % bereits ein positiver Lymphknotenbefall und in ca. 20 % ein Samenblasenbefall (vgl. Zusammenstellung verschiedener Studien in Boehmer et al. 2000).

Durch bildgebende Verfahren (transrektaler Ultraschall, Computer-, Magnetresonanztomographie) ist es nicht möglich, ein extrakapsuläres Wachstum oder einen Lymphknotenbefall sicher auszuschließen. Das klinische Tumorstadium führt deshalb häufig zu einer Stadienunterschätzung. Es mussten 30-66 % der T2-Tumore nach radikaler Prostatektomie als T3-Tumore (kapselüberschreitend) eingestuft werden (vgl. Zusammenstellung verschiedener Studien in Boehmer et al. 2000).

Um die Wahrscheinlichkeit eines Kapseldurchbruchs, eines Samenblasenbefalls oder Lymphknotenbefalls vorherzusagen, werden statistische Modelle, die Partin-Tabellen, benutzt. In den letzten Jahren geht man dazu über, die Tumore auf der Grundlage der Prognosefaktoren in Prognosegruppen einzuteilen. Eine allgemein verbindliche Definition existiert jedoch nur für die günstige Prognosegruppe:  $\leq T2a$  und  $PSA < 10$  ng/ml und Gleason Score  $\leq 6$  (American Brachytherapy Society, DEGRO 1998). Von vielen Zentren wird angenommen dass, ein  $PSA \geq 10$  ng/ml, Gleasonscore  $\geq 7$  und  $T > 2b$  eine ungünstige Prognosegruppe darstellen (Nilsson et al. 2004). Dabei kann unterschieden werden zwischen einer mittleren Risikokonstellation ( $T2b$  oder  $PSA 10-20$  ng/ml oder Gleason Score 7) und einer hohen Risikokonstellation ( $T2c$  oder  $PSA >20$ ng/ml oder Gleason Score  $\geq 8$ ) (D'Amico et al. 1998).

Diese Einteilung in Prognosegruppen soll insgesamt eine bessere Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse ermöglichen, aber auch die Entscheidungsfindung für die optimale Therapiestrategie erleichtern.

### 2.3. Therapieverfahren

Bis zum Tumorstadium T2c gilt das Prostatakarzinom als lokal begrenzt. Die Therapie erfolgt unter kurativen Gesichtspunkten mit dem Ziel, das krankheitsfreie Überleben zu verlängern. Die Therapiemöglichkeiten schließen folgende Verfahren ein:

- die radikale Prostatovesikulektomie
- radiotherapeutische Verfahren (perkutane Strahlentherapie, interstitielle Brachytherapie)

Es gibt bisher keine Daten, die eine klare Überlegenheit einer dieser Therapieformen dokumentieren. Bei der Therapieentscheidung sind deshalb neben dem Tumorstadium auch das Lebensalter, der Allgemeinzustand, individuelle Präferenzen, die prognostischen Faktoren sowie die Vor- und Nachteile der jeweiligen Behandlungsform zu berücksichtigen (American Urological Association AUA 1995 und National Cancer Institute NCI 2003). Kommt ein kuratives Vorgehen nicht in Betracht, ist auch ein kontrolliertes Abwarten möglich (NCI 2003).

Ab dem Tumorstadium T3 liegt ein organüberschreitendes Wachstum vor, bei dem in vielen Fällen bereits eine Mikrometastasierung stattgefunden hat und eine lokal auf die Prostata begrenzte Therapie unter kurativen Gesichtspunkten in der Regel nicht ausreicht (Weißbach und Miller 1998). Das Therapieziel ist die lokale Tumorkontrolle. Die Therapiemöglichkeiten umfassen radiotherapeutische Verfahren und Hormondeprivation. Operative Verfahren erfolgen symptomorientiert.

Der tabellarischen Zusammenstellung der Behandlungsergebnisse nach konformierender Strahlentherapie, die sich in der systematischen Übersichtsarbeit von Nilsson et al. (2004) findet, ist zu entnehmen, dass das Überleben ohne biochemischen Hinweis auf ein Rezidiv nach 5 bzw. 10 Jahren bei T3/T4 Tumoren und ungünstigen Prognosefaktoren (PSA > 10 ng/ml, Gleason-Score > 7) nach einer Gesamtdosis von 68-72 Gy bei 37-48 % bzw. 18 % liegt. Nach einer Gesamtdosis von > 72 Gy bzw. einer Hormondeprivation kann die 5-Jahresrate ohne biochemischen Hinweis auf ein Rezidiv auf 75 % (Lyons et al. 2000) bzw. 85 % (Bolla et al. 1997) verbessert werden.

### **Perkutane Strahlentherapie**

Empfehlungen zur perkutanen Strahlentherapie finden sich in der S1-Leitlinie der AWMF (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO) von 1998 und den evidenzbasierten kanadischen Leitlinien von 2000 (Alberta Heritage Foundation for Medical Research AHFMR).

Die perkutane Strahlentherapie wird an einem Linearbeschleuniger mit Photonenenergien von mindestens 6 MeV durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgt fünfmal wöchentlich in Einzelfraktionen von 1,5 bis 2 Gy.

Bei gut bis mäßig differenzierten T1/T2-Tumoren erfolgt die Bestrahlung nach dreidimensionaler Planung in konformierender Technik. Bei dieser konformierenden Technik erfolgt die Bestrahlung über mehrere (3-6) isozentrische Stehfelder, wobei das gesunde Gewebe durch maßgeschneiderte, individuelle Abschirmblöcke oder Multileafkollimatoren weitgehend geschont wird. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist eine Fortentwicklung der konformierenden Radiotherapie, von der eine bessere Erfassung des Zielvolumens und eine Schonung des Normalgewebes erwartet wird (AHFMR 2000, DeVita et al. 2001).

Bei der Planung des Zielvolumens sind die Beweglichkeit der Prostata und die an die Prostata angrenzenden strahlenempfindlichen Organe (Harnblase, Rektum) zu berücksichtigen. Bei Patienten mit günstigen Prognosefaktoren und einer geringen Wahrscheinlichkeit für ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum ist in der Regel das Zielvolumen auf die Prostata mit einem Sicherheitssaum von 5-10 mm begrenzt. Bei Patienten mit höherem Risiko für ein extrakapsuläres Wachstum werden das periprostatiche Gewebe und auch die Samenblasen in das klinische Zielvolumen miteinbezogen (Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative CCOPGI 2002).

Aufgrund der bekannten Dosis-Wirkungsbeziehung werden Patienten mit günstigen Prognosefaktoren (z.B. PSA < 4 ng/ml oder PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score < 7 ohne perineurale Infiltration) mit einer Gesamtdosis von 70 Gy bestrahlt. Bei dieser Patientengruppe wird eine Dosissteigerung über 70 Gy nicht empfohlen (siehe Kanadische Leitlinien). Dagegen sollten Patienten mit einem mittleren Risiko (PSA 10-20 ng/ml) mit einer Gesamtdosis von 75-78 Gy bestrahlt werden. Eine solche Dosiserhöhung ist nur möglich, wenn eine konformierende Bestrahlungstechnik angewandt wird. Wie sich eine Dosiserhöhung bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (z. B. PSA > 20 ng/ml) auswirkt, ist noch nicht geklärt (CCOPGI 2002). Eine adjuvante Bestrahlung von nicht befallenen Lymphknoten führt zu keiner Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens (DEGRO 1998).

Bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall kann die lokoregionäre Bestrahlung unter Einschluss des pelvinen Lymphabflusses eine Tumorkontrolle erreichen (DEGRO 1998). In diesem Fall erfolgt zunächst eine Bestrahlung des kleinen Beckens bis zu einer Dosis von 45-50 Gy. Nach erneuter Bestrahlungsplanung wird das klinische Zielvolumen verkleinert und die Bestrahlung unter Einschluss der Prostata und der Samenbläschen bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy fortgesetzt (Boehmer et al. 2000). Es fehlen bislang sichere Hinweise auf einen positiven Einfluss der Bestrahlung der pelvinen Lymphbahnen bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle oder des Überlebens (DEGRO 1998) und auch der Nutzen einer postoperativen Strahlentherapie nach einer inkompletten Tumorresektion im Hinblick auf das Überleben ist noch nicht geklärt.

## **Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie**

Risikoorgane bei einer strahlentherapeutischen Behandlung der Prostata sind das Rektum und die Harnabflusswege (Blase, Urethra), die sich in unmittelbarer Nachbarschaft der Prostata befinden.

Bei den unerwünschten Folgen einer radiotherapeutischen Behandlung unterscheidet man zwischen akuten und späten Strahlenreaktionen. Definitionsgemäß sind akut alle strahlenbedingten Folgen, die bis zum 90. Tag nach Beginn der radiotherapeutischen Behandlung auftreten. Radiogene Folgen nach dem 90. Tag oder über den 90. Tag hinaus persistierende akute Reaktionen werden den späten Strahlenreaktionen zugerechnet.

Das Ausmaß der akuten und späten Strahlenreaktionen wurde von der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, in DeVita et al. 2001) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC, in DeVita et al. 2001) organbezogen klassifiziert und in Schweregrade eingeteilt (Anlage 3 zur Einleitung).

Akute Strahlenreaktionen treten bei nahezu 60 % aller Patienten auf und klingen nach Beendigung der Bestrahlung ab (DeVita et al. 2001). Späte Strahlenreaktionen entwickeln sich meist 3-6 Monate nach Beendigung der Bestrahlung (DeVita et al. 2001). Ihre Inzidenz nimmt mit zeitlichem Abstand von der Bestrahlung zu. Für die Zeit bis zum Auftreten von rektalen Blutungen (Grad > 2) werden im Mittel 12 bis 18 Monate angegeben.

Das Ausmaß und die Häufigkeit von Spätfolgen werden im Wesentlichen von der Bestrahlungstechnik, der Gesamtdosis, aber auch von Begleiterkrankungen (z. B. Hämorrhoiden, Diabetes mellitus) oder vorausgegangenen Operationen (transurethrale Resektion) beeinflusst.

Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen des Harntraktes und des Rektosigmoids wird in der Literatur mit 3-5 % für schwere und 7–10 % für mäßige Spätnebenwirkungen angegeben (Boehmer et al. 2000). Bei dreidimensional geplanter konformierender Bestrahlung oder intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) – einer technischen Weiterentwicklung der konformierenden Bestrahlungstechnik – kann die Toxizität weiter gesenkt werden (AHFMR 2000, DeVita et al. 2001).

Zur Orientierung werden die Toxizitätsraten aus einigen Veröffentlichungen der letzten Jahre zusammengestellt, wobei die Toxizitätsraten in Abhängigkeit von der Tumordosis angegeben werden. Eine getrennte Auswertung der Toxizitätsraten für lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Tumorstadien erfolgt in den Publikationen nicht.

### Konformierende Technik

Autor	Dosis	GI (RTOG Grad 2)	GI (RTOG Grad 3)	GU (RTOG Grad 2)	GU (RTOG Grad 3)	Medianes Follow-up
Dearnaley et al. 1999 (T1-T3)	64 Gy	5 %	0 %	20 %	5 %	3,6 Jahre
Zelevsky et al. 1999 (T1-T3)	65-81 Gy	9 %	< 1 %	7 %	1,5 %	42 Monate
Perez et al. 2000 (T1-T2)	68-74 Gy	Keine Angaben	1,7 %	Keine Angaben	1-2 %	nicht angegeben
Michalski et al. 2000 (T1-T2)	< 70 Gy > 70 Gy	3-5 % 7-8 %	0 % 0 %	6 –11 % 7-10 %	0 % 0 %	3,1-3,4 J. 2,2-2,5 J.
Ryu et al. 2002 (T1-T2)	79 Gy	8 %	1-2 %	10 %	2 %	3,3 Jahre
Michalski et al. 2004 (T1-T2)	74 Gy	Keine Angaben	< 1 %	Keine Angaben	2 %	nicht angegeben

### IMRT

Zelevsky et al. 2002	81 Gy	1,5 %	0,1 %	9 %	0,5 %	24 Monate
----------------------	-------	-------	-------	-----	-------	-----------

Erektile Funktionsstörungen nehmen mit zeitlichem Abstand zur Bestrahlung zu. Nur bei 30-61 % der Patienten treten 5 Jahre nach Bestrahlung keine Potenzstörungen auf (DeVita et al. 2001).

## 2.4. Behandlung unter Beratung

Es soll über den Stellenwert der Protonentherapie bei Behandlung des Prostatakarzinoms beraten werden. Die Protonenbestrahlung wird entweder als Mixed-beam-Bestrahlung (Protonen und Photonen) oder als alleinige Protonenbestrahlung eingesetzt. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften kann mit Protonen im Vergleich zu Photonen ein steilerer Dosisgradient zwischen Zielvolumen und Risikoorganen erreicht werden. 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.



## 2.5. Anlagen zu den Grundlagen des Prostatakarzinoms

### Anlage 1:

#### T Kategorien der TNM klinischen Klassifikation (UICC 1992, 1997, 2002) bei Prostatakarzinomen

TNM-Klassifikation	4 <sup>th</sup> Ed. Rev. 2 1992	5 <sup>th</sup> Ed. 1997	6 <sup>th</sup> Ed. 2002
<b>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</b>	<b>TX</b>	<b>TX</b>	<b>TX</b>
<b>Kein Anhalt für Primärtumor</b>	<b>T0</b>	<b>T0</b>	<b>T0</b>
<b>Tumor weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar</b>	<b>T1</b>	<b>T1</b>	<b>T1</b>
Zufälliger Befund, ≤ 5% des resezierten Gewebes	T1a	T1a	T1a
Zufälliger Befund, > 5% des resezierten Gewebes	T1b	T1b	T1b
Diagnose durch Nadelbiopsie	T1c	T1c	T1c
<b>Tumor begrenzt auf Prostata</b>	<b>T2</b>	<b>T2</b>	<b>T2</b>
≤ Hälfte eines Lappens	T2a	T2a	T2a
> Hälfte eines Lappens	T2b	T2b	T2b
Beide Lappen	T2c	T2c	T2c
<b>Extrakapsuläre Ausbreitung</b>	<b>T3</b>	<b>T3</b>	<b>T3</b>
<b>Einseitig extrakapsulär, Samenblasen frei</b>	T3a	T3a	T3a
Beidseitig extrakapsulär, Samenblasen frei	T3b	T3a	T3a
Samenblase(n) befallen	T3c	T3b	T3b
<b>Tumor fixiert oder mit Infiltrationen anderer Nachbarstrukturen als Samenblasen</b>	<b>T4</b>	<b>T4</b>	<b>T4</b>
Infiltration von Blasenhalshals, Sphincter externus und/oder Rektum	T4a	T4	T4
Infiltration des Levatormuskels oder Fixation an Beckenwand	T4b	T4	T4

## Anlage 2:

### Grading bei Prostatakarzinom nach Gleason u. VACURG (1977) bzw. Gleason (1992) in Weißbach & Miller (1998)

Vergebene Punkte	Morphologische Kriterien
1	Runde bis ovale gleich große Einzeldrüsen, dicht nebeneinander liegend, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt
2	Etwas weniger uniforme Einzeldrüsen, getrennt durch geringe Mengen von Stroma, weniger scharf begrenzter Tumorrand
3	a) Unregelmäßig große und unregelmäßig gestaltete Drüsen mit gewöhnlich reichlicherem Stroma, gelegentlich auch dicht gelagert, unregelmäßige und unscharfe Tumorgrenze
4	b) Papilläre oder kribriforme Strukturen, z.T. in großen gangähnlichen Bildungen
	a) Große unregelmäßige Epithelformationen durch Drüsenverschmelzung („fused glands“) sowie verzweigte Drüsen mit unregelmäßiger Infiltration in die Umgebung
	b) Adenokarzinom mit ausgeprägt klarem Zytoplasma ähnlich hellzelligem Adenokarzinomen der Niere
5	a) Scharf begrenzte runde Epithelhaufen mit meist solidem und kribriformem Bau, gewöhnlich mit zentraler Nekrose (komedo-karzinomähnlich)
	b) Unregelmäßig begrenzte Formationen eines undifferenzierten Karzinoms, das nur durch gerade noch erkennbare Drüsenbildung oder Vakuolen (siegelringähnlich) als Adenokarzinom zu identifizieren ist

**Beurteilung erfolgt durch Gesamtpunktzahl (sog. Gleason-Score)**

Berechnung der Gesamtpunktzahl:

- Einheitlich strukturierte Tumoren: Vergebene Punkte nach obiger Tabelle x 2
- Unterschiedlich strukturierte Tumoren: Punkte für überwiegenden Anteil (sog. primäres Grading) + Punkte für Anteil, der zweitgrößte Komponente bildet (sog. sekundäres Grading); wenn bei Standbiopsien mehr als 2 unterschiedliche Anteile vorhanden sind, wird für das sekundäre Grading der Anteil mit dem ungünstigsten Anteil benutzt.

Die Gesamtpunktzahl (Score) kann zwischen 2 und 10 liegen. Die Prognose ist günstig bei einem Score bis 6 und ungünstig bei einem Score ab 7.

### Grading des Prostatakarzinoms nach WHO

A.	<b>Drüsige Differenzierung</b>
	G1: Einfache (kleine oder große) Drüsen, z.T. mit papillären Strukturen
	G2: Verschmolzene Drüsen und kribriforme Muster
	G3-4: Nur wenig oder abortive Drüsenbildung (fehlt die Drüsenbildung völlig, liegt ein undifferenziertes Karzinom vor)
B.	<b>Kernanplasie (Größe und Gestalt der Kerne, Chromatinverteilung, Nukleolen)</b>
	G1: Gering
	G2: Mäßig
	G3-4: Stark
C.	Gesamtbeurteilung: Einordnung in G1, G2 oder G3-4 nach dem ungünstigsten Grad bei A oder B, z.B. Tumor mit drüsiger Differenzierung G1 und Kernanplasie G2 wird definitiv als G2 eingestuft.

**Grading nach Pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom (DGU in Weißbach & Miller (1998))**

<b>A. Histologisches Grading</b>		Kernatypien	
Histologische Differenzierung			
Hochdifferenziert – glandulär	0	Gering	0
Wenig differenziert – glandulär	1	Mäßig	1
Kribriform	2	Stark	2
Solid – trabekulär	3		
Summe der Bewertungsziffern	Grading	Subgrading	Prognose
0		1a	günstig
1	G1	1b	günstig
2		2a	günstig
3	G2	2b	ungünstig
4		3a	ungünstig
5	G3	3b	ungünstig
<b>B. Zytologisches Grading</b>		Bewertungsziffer	
Berücksichtigte Kriterien			
	Gering	Mäßig	Stark
Mittlere Kerngröße	1	2	3
Kerngrößenvariabilität	1	2	3
Mittlere Nukeolengröße	2	2	3
Nukeolenvariabilität (Größe, Form, Zahl)	1	2	3
Zell- und Kerndissoziation	1	2	3
Kernordnung	1	2	3
Summe der Bewertungskriterien	Malignitätsgrad		
6 – 10	G1		
11 – 14	G2		
15 – 18	G3		

**Anlage 3:**

**Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) / European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Scoring Scheme for Acute and Late Rectal and Bladder Morbidity in DeVita et al. 2001**

<b>Grade</b>	<b>Rectal</b>	<b>Bladder</b>
<b>Acute disease</b>		
<b>0</b>	No toxicity	No toxicity
<b>1</b>	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication; rectal discomfort not requiring analgesic	Frequency of urination or nocturia less frequent than every hour; urgency, bladder spasm requiring local anesthetic
<b>2</b>	Diarrhea requiring parasympatholytic drugs (e. g. diphenoxylate [Lomotil]); mucous discharge necessitating sanitary pads; rectal or abdominal pain requiring analgesics	Frequency of urination or nocturia less frequent than every hour; dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic
<b>3</b>	Diarrhea requiring parenteral support; severe mucous or bloody discharge; necessitating sanitary pads; abdominal distended bowel loops	Frequency with urination and nocturia hourly or frequently; dysuria, pelvic pain, or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic; gross hematuria with or without clot passage
<b>4</b>	Acute or subacute obstruction, fistula, or perforation; gastrointestinal bleeding requiring transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring tube decompression or bowel diversion	Hematuria requiring transfusion; acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration, or necrosis
<b>Chronic disease</b>		
<b>0</b>	No toxicity	No toxicity
<b>1</b>	Mild diarrhea; mild cramping; bowel movement 5 times daily; slight rectal discharge or bleeding	Slight epithelial atrophy; minor telangiectasia; microscopic hematuria
<b>2</b>	Moderate diarrhea and colic; bowel movement > 5 times daily; excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Moderate frequency; generalized telangiectasia; intermittent microscopic hematuria
<b>3</b>	Obstruction or bleeding requiring surgery	Severe frequency and dysuria; severe generalized telangiectasia (often with petechiae); frequent hematuria; reduction in bladder capacity (<150 mL)
<b>4</b>	Necrosis; perforation; fistula	Necrosis; contracted bladder (capacity <100 mL); severe hemorrhagic cystitis

## 2.6. Literatur zu den Grundlagen des Prostatakarzinoms

- Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR).** Intensity-modulated radiation therapy. Edmonton, Alberta: AHFMR. May 2000.
- American Urological Association (AUA).** The management of clinically localized prostate cancer. Linthicum, MD: AUA. June 1995.
- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.),** Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2002
- Boehmer D, Buchali A, Deger S, Loening SA, Budach V.** Stellenwert der Strahlentherapie in der Urologie. *Der Urologe (A)* 2000; 39 (2): 120-5.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M.** Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337 (5): 295-300.
- Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative (CCOPGI).** The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 prostate cancer. Toronto: CCOPGI. October 2002
- D'Amico A, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer *JAMA* 1998; 280 (11): 969-974.
- Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A.** Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9149): 267-72.
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Leitlinien der Radioonkologie. Radiotherapie des Prostatakarzinoms. AWMF online, September 1998.
- DeVita VC, Hellman S, Rosenberg SA.** Principles and practice of oncology. 6<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: JB Lippincott. 2001; p. 1446-54.
- Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, Reddy CA, Klein EA.** Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2000; 55 (1): 85-90.
- Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M, III, Vijayakumar S, Sandler HM, Markoe AM, Ritter MA, Russell KJ, Sailer S, Harms WB, Perez CA, Wilder RB, Hanks GE, Cox JD.** Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (2): 391-402.
- Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Perez CA, Ryu JK, Parliament MB, Valicenti RK, Roach M, III, Sandler HM, Markoe AM, Cox JD.** Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (3): 735-42.
- National Cancer Institute (NCI).** Prostate cancer (PDQ Summary). NCI. June 2003
- Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A.** A systematic overview of the radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43 (4): 316-381.
- Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA.** Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (3): 629-37.
- Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD, Perez CA, Roach M, III, Sandler HM, Pollack A, Cox JD.** Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (4): 1036-46.
- UICC.** TNM Classification of Malignant Tumours. Sobin LH, Wittekind C.(Eds.) 6th edition Hoboken: John Wiley & Sons, 2002
- Weißbach L, Miller K.** Diagnostische und therapeutische Standards in der urologischen Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft, 1998.
- Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, Shike M, Burman C, Jackson A, Venkatraman ES, Leibel SA.** Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (11): 2460-8.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA.** High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (5): 1111-6.

### 3 Informationsgewinnung

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

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

Stellungnahmen erfolgten durch die in Anlage 5.1 genannten Organisationen. Speziell zur Indikation Prostatakarzinom wurden keine Stellungnahmen eingereicht. Die in den Stellungnahmen zitierte Literatur ist in Anlage 5.3c aufgeführt.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Prostatakarzinom, erstellt und im Juli 2002 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 diejenigen Literaturstellen identifiziert, welche sich mit der Indikation Protonentherapie bei Prostatakarzinom befassen. Während des Beratungsprozesses wurden im Februar 2004 und im Oktober 2005 Update-Recherchen durchgeführt, um auch aktuelle Publikationen zu berücksichtigen. Der Recherchezeitraum erstreckte sich von 1990 bis 2005. Der zwischenzeitlich gestellte weitere Antrag zur Voxel-to-Voxel-Modifikation der Protonenbestrahlung führte zu einer erneuten Überprüfung der Strategie. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Recherche ohne Modifikation auch Daten zu dieser Modifikation zu finden geeignet war, so dass eine Änderung deswegen nicht erforderlich war. Die genaue Recherchestrategie ist in Anlage 5.2 dokumentiert.

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

Insgesamt wurden 44 Dokumente zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom identifiziert. Diese Literaturstellen wurden dann im Volltextdokument auf die Relevanz bezüglich der beratenden Indikation überprüft.

Nach Durchsicht der Volltexte der eingeschlossenen Literatur wurden 12 Publikationen für die weitere Bewertung eingeschlossen, die aus zwei Bestrahlungszentren in den USA stammen. Aus den beiden Zentren wurden eine fortgeschriebene, gut dokumentierte Fallserie sowie zwei randomisierte Studien zur Protonentherapie veröffentlicht. Bei den anderen Publikationen handelt es sich überwiegend um Subgruppenanalysen aus diesen beiden Zentren. Eine tabellarische Übersicht der Auswertung findet sich in Abschnitt 5.4.

Als relevant für die Protonentherapie des Prostatakarzinoms eingestufte Publikationen:

1. **Benk VA, Adams JA, Shipley WU, Urie MM, McManus PL, Efird JT, Willett CG, Goitein M.** Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26 (3): 551-7.
2. **Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P.** Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002; 167 (1): 123-6.
3. **Rossi CJ.** Conformal proton beam therapy of prostate cancer--update on the Loma Linda University medical center experience. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 82-4.
4. **Rossi CJ, Slater JD, Slater JM.** Conformal proton beam therapy of prostate cancer-report of long-term PSA-based outcomes in over twelve hundred patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (3 Suppl): 227.
5. **Rossi CJ, Jr., Slater JD, Yonemoto LT, Jabola BR, Bush DA, Levy RP, Grove R, Slater JM.** Influence of patient age on biochemical freedom from disease in patients undergoing conformal proton radiotherapy of organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004; 64 (4): 729-32.
6. **Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Slater JM.** Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (1): 3-8.
7. **Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, Young RH, Shipley JW, Zietman AL, Biggs PJ, .** Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (1): 3-12.
8. **Slater JD, Yonemoto LT, Rossi CJ, Jr., Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, Loredano LN, Schulte RW, Teichman SL, Slater JM.** Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 (2): 299-304.
9. **Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, Miller DW, Teichman SL, Slater JM.** Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology* 1999; 53 (5): 978-84; discussion 984-5.
10. **Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, Grove RI, Preston W, Slater JM.** Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59 (2): 348-52.
11. **Yonemoto LT, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Antoine JE, Loredano L, Archambeau JO, Schulte RW, Miller DW, Teichman SL, Slater JM.** Combined proton and photon conformal radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (1): 21-9.
12. **Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, Shipley WU.** Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294 (10): 1233-9.

### **Dritte Update-Recherche (2005 – 6. Mai 2008):**

Vor Abschluss des Beratungsverfahrens wurde nochmals eine (dritte) Update-Recherche durchgeführt. Aus 143 den Suchkriterien entsprechenden Arbeiten wurden in einem ersten Screening 32 potentiell relevante Studien ausgewählt und im Volltext gesichtet. Zwei weitere Arbeiten, deren Relevanz sich aus einer der vorliegenden Studien ergab, wurden zusätzlich eingeschlossen und bewertet. Als relevant erwiesen sich insgesamt 6 Arbeiten, welche durch die Arbeitsgruppe bewertet wurden.

Als relevant im Rahmen der 3. Update-Recherche für die Protonentherapie des Prostatakarzinoms eingestufte Publikationen:

1. **Abe M.** Charged particle radiotherapy at the Hyogo Ion Beam Medical Center: Characteristics, technology and clinical results. Proceedings of the Japan Academy Series B Physical and Biological Sciences 2007; 83 (6): 151-63.
2. **Galbraith ME, Ramirez JM, Pedro LW.** Quality of life, health outcomes, and identity for patients with prostate cancer in five different treatment groups. Oncol Nurs Forum 2001;28:551-60
3. **Galbraith ME, Arechiga A, Ramirez J, Pedro LW.** Prostate cancer survivors' and partners' self-reports of health-related quality of life, treatment symptoms, and marital satisfaction 2.5-5.5 years after treatment. Oncol Nurs Forum 2005;32:E30-41.
4. **Mayahara H, Murakami M, Kagawa K, Kawaguchi A, Oda Y, Miyawaki D, Sasaki R, Sugimura K, Hishikawa Y.** Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69 (2): 434-43.
5. **Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Kawashima M, Nishimura H, Arahira S, Onozawa M.** Phase II feasibility study of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy: first clinical trial of proton beam therapy for prostate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol 2005; 35 (12): 745-52.
6. **Shah SK, Lui PD, Baldwin DD, Ruckle HC.** Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostate cancer. J Urol 2006; 175 (6): 2063-6.



## 4 Entscheidungsfindung und –begründung

Basis der Entscheidungsfindung bildet gemäß § 137c SGB V die Fragestellung, ob die Protonentherapie beim Prostatakarzinom - alleine oder in Ergänzung einer Standardtherapie - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Methoden für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Für Patienten mit Prostatakarzinom bestehen im deutschen Versorgungskontext mehrere Therapieoptionen einschließlich der Kombination verschiedener Therapieverfahren. Am häufigsten angewandt werden die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie (EBRT), die Brachytherapie und die Hormontherapie. In Bezug auf andere Methoden, die bereits zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden, beschränkt sich eine vergleichende Bewertung der Protonentherapie gemäß § 137c SGB V im Wesentlichen auf den Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie mittels Photonen. Die Photonentherapie erfolgt mittels Linearbeschleunigern als 4-Felder-Box-Bestrahlung, dreidimensional geplante konformierende Technik oder als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), wobei letztere bisher nicht standardmäßig verwendet wird.

Unabhängig von der Strahlenart hängt das Therapieergebnis aller angewandten perkutanen Bestrahlungstherapien entscheidend von der Dosis, der Zielvolumenerfassung und dem Ausmaß der Normalgewebeschonung ab. Faktoren die jeweils erheblich variieren in Abhängigkeit vom diagnostizierten Tumorstadium. Beim Prostatakarzinom besteht unter anderem das Problem, dass trotz neuerer bildgebender Verfahren die Bestimmung des klinischen T-Stadiums, d. h. eine Stadienbestimmung ohne Operation, mit einer großen Unsicherheit verbunden ist. Daher werden heutzutage für die Therapieplanung zusätzliche Parameter wie der Gleason-Score und die Höhe des PSA-Spiegels herangezogen, um Risikoprofile für Patienten zu erstellen. Aufgrund dieser Parameter kann das Risiko für das Bestehen einer Metastasierung abgeschätzt werden. Entsprechend des Risikos werden Prostatakarzinome je nach Befundkonstellation in solche mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko eingeteilt.

Die aktuellste, systematische Übersichtsarbeit zur strahlentherapeutischen Verfahren des Prostatakarzinoms berücksichtigt Studiendaten von insgesamt 152.614 Patienten und wurde nach der Methodik der schwedischen HTA-Institution SBU durchgeführt (Nilsson 2004). Von diesen Patienten wurden 0,7 % (1012) mit Protonen behandelt. Randomisierte Vergleichsstudien zwischen operativer Therapie und jedweder Art der Radiotherapie konnten nicht identifiziert werden. Die Schlussfolgerungen dieser umfassenden Analyse basieren daher im wesentlichen auf Daten aus großen Fallserien. Um den Stellenwert der Protonentherapie in Bezug auf mögliche Vergleichsinterventionen einordnen zu können, werden die relevanten Schlussfolgerungen des Berichtes im folgenden kurz dargestellt:

Für Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Karzinom {PSA <10, GS ≤ 6, < cT2b) sind die Ergebnisse von EBRT, Brachytherapie und Chirurgie vergleichbar.

Patienten mit einem Prostatakarzinom mit mittlerem und hohem Risikoprofil, die normalerweise nicht für eine Operation geeignet sind (PSA > 10ng/ml und/oder Gleason-Score ≥ 7 und/oder > cT2), können hinsichtlich der Rezidivfreiheit von einer Dosiserhöhung profitieren, die durch Photonen, Brachytherapie oder Protonen erfolgen kann. Trotz einer erhöhten Rate von strahlenbedingten urogenitalen und rektalen Nebenwirkungen kann die Dosisescalation in der Regel mit allen drei Techniken sicher durchgeführt werden. Allerdings konnte bisher nicht gezeigt werden, dass eine Dosiserhöhung zu einer Verlängerung des Überlebens führt.

Es existiert einige Evidenz dafür, dass durch 3D-konformale Radiotherapie Spättoxizitätsschäden am Rektum im Vergleich zu nicht-konformalen Techniken reduziert werden können.

Es besteht eine mittlere bis hohe Evidenz dafür, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom oder Prostatakarzinom mit Hochrisikoprofil von einer adjuvanten Hormontherapie in Hinblick auf metastasenfreies Überleben oder Gesamtüberleben profitieren.

Die Ergebnisse aus der Primärliteratur zur Protonentherapie des Prostatakarzinoms sind differenziert zu betrachten und werden abhängig von der Zielpopulation und der jeweiligen Fragestellung im Folgenden zusammengefasst:

### **Randomisierte Dosisvergleichsstudie der Evidenzkategorie I von Zietman et al. 2005**

Bei der Studie von Zietman et al. (2005) handelt es sich um eine randomisierte Dosiseskala-tionsstudie, bei der zwei unterschiedlich kombinierte Protonen-Photonen-Gesamtdosen (bei gleicher Photonendosis) miteinander verglichen wurden. Die Studie zeigt, dass bei Patienten mit einem Prostatakarzinom im Tumorstadium T1b-2b und PSA < 15ng/ml nach einer Dosis von 79,2 CGyE nach 5 Jahren eine Lokalkontrollrate von 67,2 % und nach einer Dosis von 70,2 CGyE von 47,6 % erreicht wird. Der Anteil an Männern, bei denen ein biochemischer Hinweis auf ein Rezidiv (biochemical failure) nach fünf Jahren festgestellt wurde, konnte hochsignifikant von 38,6 % auf 19,6 % durch die dosiseskalierte Protonentherapie gesenkt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens fand sich zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht, allerdings war die Studie angesichts der Fallzahlplanung für diesen Endpunkt nicht konzipiert und die Nachbeobachtungszeit nicht ausreichend. Die leicht- und mittelgradige gastrointestinale Früh- und Spättoxizität (RTOG Grad 2) war im Hochdosisarm statistisch signifikant erhöht. Schwere Toxizitäten an Rektum oder Harntrakt (RTOG Grad 3 und 4) unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsarmen und lagen bei 1-2 %.

Die Daten erlauben eine Aussage über die Wirksamkeit einer höheren Strahlendosis auf die Tumorkontrollrate und bestätigen damit die Ergebnisse einer randomisierten Studie mit perkutaner Photonentherapie aus 2002<sup>3</sup>. Auch für Photonen wird in der evidenzbasierten Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie aus 2007 eine Dosis unter 72 Gy nicht mehr empfohlen.<sup>4,5</sup>

Der Nutzen der Protonen im Vergleich zu einer Strahlentherapie mit Photonen kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden.

---

<sup>3</sup> Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Aug 1; 53 (5):1097-105.

<sup>4</sup> Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥ 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58:25-33.

<sup>5</sup> Guidelines on Prostate Cancer A. Heidenreich, G. Aus, C.C. Abbou, M. Bolla, S. Joniau, V. Matveev, H-P. Schmid, F. Zattoni European Association of Urology 2007

## **Retrospektive Fallserien aus Loma Linda (LLUMC) der Evidenzkategorie III (siehe Tabelle unter 5.4 Anlage 4)**

### Slater et al. 2004

Die Arbeitsgruppe um Slater (Rossi, Schulte, Yonemoto) berichtet über Patienten mit Prostatakarzinom überwiegend im Stadium T1/T2 (T3 nur 4 %). Angewandt wurden zwei unterschiedliche Bestrahlungskonzepte (alleinige, auf die Prostata unter Einschluss der Samenbläschen begrenzte Protonenbestrahlung oder kombinierte Protonen-/Photonenbestrahlung unter Einschluss der Lymphabflusswege) bei einer Gesamtdosis von 74 CGyE. Die Wahl des jeweiligen Bestrahlungskonzepts erfolgte entsprechend der Risikofaktoren. Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit < 15 % (entsprechend der Partin-Kalkulation) für einen Lymphknotenbefall erhielten eine alleinige Protonenbestrahlung, Patienten mit einem Risiko > 15 % für einen Lymphknotenbefall erhielten die kombinierte Protonen-/Photonentherapie. Die Behandlungsergebnisse werden sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die einzelnen Prognosefaktoren berichtet und zeigen einen Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und dem biochemisch krankheitsfreien Überleben. Sie liegen im Rahmen der Ergebnisse, die sich nach dreidimensional geplanter konformierender Strahlentherapie bei entsprechender Dosis in der Literatur finden. Die Studie gibt einen Hinweis, dass sowohl die kombinierte Photonen-/ Protonentherapie als auch die alleinige Protonentherapie in ihrer jeweiligen Indikation ein wirksames Therapieverfahren ohne Häufung gravierender (RTOG Grad 3) Nebenwirkungen darstellen.

Da es sich nicht um eine Vergleichstudie handelt, sind die Daten nicht geeignet, unmittelbar den Nutzen der Protonentherapie im Vergleich zu anderen Therapieoptionen zu definieren. Auch die Frage der Spättoxizität kann nicht abschließend beantwortet werden. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften der Protonen mit steilem Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens wird die Hypothese aufgestellt, dass eine geringere Spättoxizität erwartet werden könnte. Hinsichtlich dieser Hypothese zeigte sich in der Studie jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Spättoxizität zwischen den Patienten, die mit einer kombinierten Protonen-Photonentherapie behandelt wurden und Patienten, die eine alleinige Protonentherapie erhielten. Die fehlende statistische Signifikanz ist auch auf die insgesamt sehr geringe Ereignisrate von Grad 3/4 Nebenwirkungen zurückzuführen (Protonen 6/524; Protonen + Photonen 11/731). Die Rate der Spättoxizität nach Protonentherapie liegt in derselben Größenordnung wie bei aktuellen Photonentherapieverfahren (3D-konformierend, IMRT) (s. a. Abschnitt 2.3), Mangels vergleichender Studien kann derzeit eine Präferenz für ein Verfahren nicht durch Bewertung der Toxizitäten gerechtfertigt werden.

### Rossi et al.1999

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (cT1b - cT2b: PSA > 15 oder cT2c - cT4, PSA < 50)

In einer dieser Subgruppenanalysen von zwischen 1991 und 1995 mit kurativer Intention behandelter Patienten berichtet Rossi über die Ergebnisse von 252 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor. Alle diese Patienten erhielten einen Protonenboost von 30 CGE gefolgt von 45 Gy Photonenbestrahlung des kleinen Beckens. Eine adjuvante Hormontherapie wurde nicht durchgeführt. Es wurde eine biochemische Rezidivfreiheit von 68 % nach 5 Jahren erreicht. Die Autoren vergleichen dieses Ergebnis mit amerikanischen Daten zur Operation und zur permanenten Brachytherapie und schließen, dass sie gleichwertig seien. Der Vergleich mit publizierten Ergebnissen zur Operation und zur Brachytherapie entspricht der Evidenzklasse III und ist kein Beleg für den Nutzen der Protonentherapie im Vergleich zu einer anderen Therapieform. Mit unter 1 % waren die Grad 3 Toxizitätsraten sehr niedrig. Es wird allerdings berichtet, dass 21 % der Patienten unter rektalen Blutungen litten, die allerdings in der Regel selbstlimitierend waren.

Die multiplen Subgruppenanalysen des in Loma Linda behandelten Patientenkollektivs schränken die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

### **Randomisierte Dosisvergleichsstudie der Evidenzkategorie I, Shipley et al. 1995**

Bei der Studie von Shipley et al. (1995) handelt es sich um eine randomisierte Studie der Phase III, bei der bei Patienten mit Prostatakarzinom im klinischen Tumorstadium T3-T4 (10/202 Patienten mit T4) eine kombinierte Photonen-/Protonentherapie mit einer alleinigen Protonentherapie verglichen wurde - jedoch mit unterschiedlichen Gesamtdosen. Trotz höherer Gesamtdosis im Protonenarm konnte weder ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil noch eine statistisch signifikante höhere Tumorkontrollrate gefunden werden. In einer nicht geplanten Subgruppenanalyse gab es Hinweise auf einen Überlebensvorteil für Patienten mit G-3-Tumoren. Diese Hinweise wurden jedoch durch Folgestudien nicht weiter überprüft. Die bei der kombinierten Photonen-/Protonentherapie erfolgte Dosiserhöhung führte zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Nebenwirkungsrate im Vergleich zu einer Photonen-therapie mit geringerer Dosis. Auch die Langzeitberichte dieser Studie zeigen eine sehr hohe Spättoxizität im Protonenarm (Gardner 2002). Die Daten zur Toxizität sind jedoch nur eingeschränkt verwertbar, da die gewählte perineale Applikationsform nicht mehr der heute üblichen Applikationstechnik entspricht.

Die vorliegende Studie ist die zweite der beiden identifizierten randomisierten Studien (RCT) zur Dosisfindung. Sie zeigt, dass die Durchführung von randomisierten Studien zum Vergleich einer Photonen-therapie mit einer Protonentherapie möglich ist.

### **3. Update-Recherche (siehe Tabelle unter 5.4 Anlage 4, 3. Update-Recherche)**

#### **Fallserien der Evidenzkategorie IV nach VerFO G-BA**

##### Abe 2007

In dieser Übersichtsarbeit der Gruppe aus dem Bestrahlungszentrum in Kobe (Japan) werden die Erfahrungen mit der Protonentherapie bei verschiedenen Indikationen dargestellt. Diese Fallserie stellt die Anwendung der Protonentherapie bei Prostatakarzinomen der Stadien T1-4 mit einer relevanten Fallzahl dar. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen bewegt sich in dem in anderen Arbeiten geschilderten Bereich.

Die von den Autoren berichteten Ergebnisse wurden bisher nicht im Volltext veröffentlicht und sind daher nicht ausreichend nachvollziehbar.

##### Mayahara et al. 2007

In dieser Arbeit erfolgt eine Darstellung der Inzidenz von akut (innerhalb von 90 Tagen) aufgetretenen urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Anwendung der Protonentherapie beim Prostatakarzinom. Relevante Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkungen werden untersucht. Insgesamt 287 Patienten wurden in Abhängigkeit des T-Stadiums, des PSA-Wertes und der Ergebnisse der Prostatabiopsie 3 Gruppen zugeordnet, die Bestrahlung erfolgte über 7,4 Wochen mit einer Dosis von 74 GyE in 37 Fraktionen. Höhergradige urogenitale Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad 3) traten nur bei Patienten mit höherem Tumorstadium (T3 und T4) auf. Als Risikofaktoren hierfür konnten das Patientenalter, die Größe des Zielvolumens und eine begleitende Hormontherapie eruiert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen größer Grad 1 traten nicht auf.

Die vorliegende Studie zeigt eine vergleichbare Inzidenz der Nebenwirkungen mit denen der modernen Photonenbestrahlung und der Brachytherapie, war jedoch nicht als Äquivalenzstudie angelegt und betrachtet nur die Nebenwirkungen, die in den ersten 90 Tagen auftraten.

### Nihei et al. 2005

In dieser unkontrollierten, prospektiven Phase-II-Studie wurde das Auftreten von gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen bei der Anwendung der kombinierten Photonen- (50 Gy) und Protonentherapie (26 GyE Boost) bei Patienten mit Prostatakarzinom (n=39) der Tumorstadien T1c bis T3a untersucht. Das Follow-Up betrug im Mittel 30 Monate. Weder akut ( $\leq 90$  Tage) noch spät traten Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 auf.

An einer relativ kleinen Patientengruppe (n=30) wird das Nebenwirkungsspektrum, das Gesamtüberleben und das PSA-rezidivfreie Überleben dargestellt. Der Zeitpunkt des Auftretens der späten Nebenwirkungen wird nicht ausreichend aufgeschlüsselt. Aufgrund dieser Limitierungen ergeben sich aus diesen Daten keine neuen Erkenntnisse.

### Shah et al. 2006

In dieser Arbeit wird das Auftreten eines Urothelkarzinoms im Anschluss an eine Strahlentherapie (alleinige Protonentherapie und in Kombination mit Photonen) an einem Kollektiv einer urologischen Klinik untersucht. Hierbei zeigte sich, dass von 126 Patienten, bei denen sowohl ein Prostata- als auch ein Blasenkarzinom bestand, sich letzteres bei 11 Patienten nach einer Bestrahlung der Prostata entwickelte. Hierbei erhielten 4 der 11 Patienten eine alleinige Protonentherapie, 7 eine kombinierte Bestrahlung. Die Autoren schildern die als kurz bezeichnete zeitliche Latenz des Auftretens des Blasenkarzinoms nach Bestrahlung der Prostata sowie das histologische Grading.

Rein deskriptive Darstellung, aus der insbesondere zur (vergleichenden) Epidemiologie der Nebenwirkungen bei Protonenbestrahlung und Photonenbestrahlung sowie zur Kausalität keine Aussage abgeleitet werden kann. Der Anteil der betroffenen Patienten nach Protonentherapie der Prostata fällt auf, wegen der nicht bekannten Bezugsgrößen können hieraus keine kausalen Zusammenhänge geschlussfolgert werden. Der Empfehlung der Autoren zum Abklärungsbedarf einer Hämaturie ist zuzustimmen.

## **Längsschnittstudien der Evidenzkategorie IIb nach VerFO G-BA**

### Galbraith et al. 2001 und 2005

In dieser prospektiven vergleichenden Kohortenstudie werden die Auswirkungen verschiedener Therapieverfahren auf die Lebensqualität und die sexuelle Rollenidentität bei Patienten mit Prostatakarzinom untersucht, die Nachfolgestudie von 2005 untersucht zusätzlich die Auswirkungen auf die Partnerbeziehung. Die betrachteten Therapieverfahren sind das „Watchful waiting“, die chirurgische Therapie, die konventionelle Bestrahlung (Photonen), die Protonentherapie und die kombinierte Bestrahlung mit Protonen und Photonen. In der Publikation von 2005 wurde zusätzlich zur Arbeit von 2001 in der Gruppe der kombinierten Photonen-/Protonenbestrahlung zwischen 3 Dosisbereichen unterschieden (standard, low und high dose). Dabei stimmen die Patientenzahlen in den beiden Publikationen nicht überein (2001: n=185, 2005: n=192). Verschiedene validierte Fragebögen kommen zum Einsatz, das Follow-up beträgt 2001 18 Monate, 2005 werden die Ergebnisse nach 2,5 bis 5 Jahren angegeben. Es werden bezüglich der Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen berichtet. Unterschiede bestanden bzgl. der gastrointestinalen Nebenwirkungen (in allen Bestrahlungsgruppen höher) und der Sexualfunktion (häufigere Störungen in der Gruppe mit chirurgischer Therapie). Störungen der Harntraktfunktionen (Miktion und Kontinenz) traten in allen Gruppen in vergleichbaren Raten auf. Die sexuelle Rollenidentität (Maskulinität) wurde durch die verschiedenen Behandlungsarten nicht signifikant unterschiedlich beeinflusst.

Es handelt sich um die bisher einzigen vergleichenden Studien zur Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom, die die unterschiedlichen Behandlungsoptionen einschließlich

Protonentherapie vergleichen. Es fehlt eine nachvollziehbare Darstellung der erhobenen Daten und der Statistik, objektive medizinische Parameter werden nicht erhoben. Durch die hohe Anzahl der Testinstrumente, Behandlungsgruppen und Zeitpunkte bei vergleichsweise kleinen Gruppen besteht eine eingeschränkte Validität der einzelnen Ergebnisse. Insbesondere sind die post-hoc durchgeführten Auswertungen der Unterdimensionen der Tests und Testzeitpunkte nicht valide. Es erfolgte keine Risikoadjustierung bei relevanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Die statistische Auswertung ist nicht nachvollziehbar, da keine Werte und auch nicht die gruppenspezifischen Drop-out-Raten angegeben werden. Die Unklarheit über das Ausmaß von Therapien, die nach der initialen Behandlung stattfanden, schließt die Möglichkeit von Confounding nicht aus. Die berichteten Patientenzahlen der beiden Studien decken sich nicht, in der Nachfolgestudie von 2005 wird eine zusätzliche Untergruppe berichtet, nur 3 der initialen Testinstrumente werden wiederholt. Die Daten in der Studie von 2005 werden erst ab dem 2,5-Jahres-Zeitpunkt dargestellt (nur grafische Darstellung), die Studie von 2001 berichtet ausschließlich über die ersten 18 Monate. Daher erlaubt diese Nachfolgestudie keine Betrachtung der Patienten über die gesamte Nachbeobachtungszeit.

### **Wirtschaftlichkeitsbetrachtung**

Basierend auf der Feststellung, dass medizinische Effektivität und Nebenwirkungen der verschiedenen strahlentherapeutischen Therapien in einem ähnlichen Rahmen liegen, wurde die Frage beraten, ob eine gesundheitsökonomische Analyse im Hinblick auf die Protonentherapie beim Prostatakarzinom für den Entscheidungsprozess hilfreich sein könnte. Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Protonentherapie sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Protonentherapie für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Hier war wesentlich zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der vorliegenden Daten evtl. Unterschiede oder Gleichheit des Nutzens der Verfahren nicht ausreichend valide darstellen lassen.

Aufgrund der in Deutschland in Kürze beginnenden Studien zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom werden validere Ergebnisse zur Wirkung und Nebenwirkung der Protonentherapie auch im Vergleich zur Strahlentherapie mit Photonen erwartet, so dass für eine gesundheitsökonomische Bewertung diese Daten abgewartet werden sollten. Eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens erscheint daher auch aus gesundheitsökonomischer Sicht sinnvoll.

### **Zusammenfassende Bewertung:**

Die Entscheidung für die optimale Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom ist insgesamt schwierig und Bedarf jeweils einer individuellen Abwägung.

Die bisherige Datenlage lässt eine eindeutige Präferenz für eine Therapieform alleine anhand von Heilungsraten nicht zu. Unter anderem ist es schwierig, Überlebenszeiten zu messen, da zumindest beim lokal begrenzten Prostatakarzinom Nachbeobachtungszeiten von 10-15 Jahren vorliegen müssten und die Stichprobengröße aufgrund der altersbedingten allgemeinen Sterblichkeitsrate der Patienten sehr hoch sein müsste. Um diesem Problem zu begegnen, wird in Studien in der Regel auf den Surrogat-Endpunkt PSA-Rezidiv zurückgegriffen, wobei hierzu unterschiedliche Grenzwerte nach Prostatavesikulektomie und Strahlentherapie gelten (ASTRO-Kriterien).

Ein PSA-Anstieg gilt als erster Hinweis darauf, dass eine erneute Krankheitsaktivität vorliegen kann, lange bevor andere klinische Zeichen auftreten. Es ist jedoch wenig bekannt, welche Restaktivität die bestrahlte Prostata aufweist. Man weiß nicht, ob und wie viel PSA das

bestrahlte Prostatagewebe oder nach Bestrahlung regeneriertes normales Prostatagewebe produzieren kann. Um diesem Problem zu begegnen, wurde von der ASTRO eine spezifische PSA-Rezidiv-Definition, die die Restaktivität berücksichtigt, für strahlentherapeutische Verfahren festgelegt. Eine PSA-Erhöhung ist deshalb nicht gleichzusetzen mit einem klinisch manifesten Rezidiv und kann harte Endpunkte wie das manifeste Rezidiv oder das Überleben nicht ersetzen.

Aufgrund des teilweise für eine Krebserkrankung vergleichsweise langsamen Verlaufs und angesichts der Tatsache, dass für spezielle Patientengruppen auch eine Strategie des „watchful waiting“ angemessen sein kann, rücken Faktoren wie Lebensqualität, Nebenwirkungen und die Patientenpräferenzen in das Zentrum der Entscheidungsfindung. Die vorliegenden Daten der retrospektiven Fallserien liefern Hinweise darauf, dass sowohl die kombinierte Protonen-Photonen-Therapie als auch Protonen alleine bezüglich einer erwünschten lokalen Strahlenwirkung und einer unerwünschten regionalen Strahlentoxizität im Rahmen der Ergebnisse liegen, die sich nach dreidimensional geplanter konformierender Strahlentherapie bei entsprechender Dosis in der Literatur finden. Ein Vorteil der Protonentherapie hinsichtlich der Nebenwirkungsrate lässt sich durch die bislang vorliegenden klinischen Daten nicht belegen, so dass sich anhand des Nebenwirkungsprofils keine Präferenz für eines der beiden radiotherapeutischen Verfahren ableiten lässt.

Neuere Daten einer retrospektiven Kohortenstudie (Baxter et al. 2005)<sup>6</sup> bei über 30.000 Patienten weisen darauf hin, dass das Risiko für die Entwicklung eines Rektumkarzinoms nach perkutaner Strahlentherapie des Prostatakarzinoms bisher deutlich unterschätzt wurde. So fand sich bei den zwischen 1973 und 1994 bestrahlten Patienten ein bis zu 70 % erhöhtes Rektumkarzinomrisiko im Vergleich zu ausschließlich operierten Patienten. Somit bedarf der Aspekt der Mitbestrahlung von Nicht-Risikogewebe besonderer Aufmerksamkeit. Allerdings stützen sich diese Daten weitestgehend auf Patienten, die nicht mit aktuell angewandten Bestrahlungstechniken bestrahlt wurden und sind deshalb nicht übertragbar auf Photonentherapie in konformierender Technik. So kann durch moderne konformierende Photonentherapie die Mitbestrahlung von Nicht-Risikogewebe reduziert werden, jedoch ist zu berücksichtigen, dass insbesondere durch die IMRT eine deutlich höhere Volumendosis im Vergleich zur nicht-konformalen Bestrahlung und zur Protonenbestrahlung appliziert wird (Hug 2004).<sup>7</sup> Inwiefern die Induktion von Zweitkarzinomen auch für moderne Bestrahlungstechniken von klinischer Relevanz ist, kann derzeit nicht beurteilt werden

Unter Berücksichtigung einer Risikostratifizierung nach klinischem Stadium, PSA-Spiegel und Gleason-Score lassen die Daten zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom sowohl für Patienten mit hohem als auch niedrigem Risiko die Aussage zu, dass die Protonentherapie ebenso wie die konformale Photonentherapie ohne schwere Nebenwirkungen wirksam ist.

Berücksichtigt man die erheblich längeren Beobachtungszeiten aus den Protonentherapiestudien, die allerdings aus nur zwei Behandlungszentren stammen, so ist in Bezug auf die langfristigen Nebenwirkungsraten eine höhere Ergebnissicherheit im Vergleich zu den modernen Photonentherapieverfahren gegeben, wenngleich derzeit keine wesentlichen Unterschiede zu erkennen sind. Der Stellenwert der Protonentherapie im direkten Vergleich zur konformalen Photonentherapie kann anhand der vorliegenden Studien jedoch derzeit noch nicht abschließend bestimmt werden.

Aus der im Mai 2008 durchgeführten dritten Update-Recherche ergibt sich keine Änderung dieser Bewertung.

<sup>6</sup> Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005 Apr; 128(4):819-24.

<sup>7</sup> Hug EB. Protons versus photons: a status assessment at the beginning of the 21st Century. *Radiother Oncol*. 2004 Dec; 73 Suppl 2:S35-7.

Angesichts der dargestellten Datenlage und des komplexen Abwägungsprozesses kann zum aktuellen Zeitpunkt keine generelle Präferenz für eine Therapieoption ausgesprochen werden.

Für lokal fortgeschrittene (T3 N0 M0) und lokal begrenzte Prostatakarzinome (< T3) mit intermediate oder high risk (T2c und/oder PSA >10 und /oder Gleason Score >6) werden in Kürze 3-armige Studien in Deutschland aufgelegt, so dass hier mittelfristig aussagekräftige Ergebnisse zu erwarten sind. Somit erscheint es gerechtfertigt, das Bewertungsverfahren zunächst auszusetzen.



## 5 Anlagen

### 5.1 Anlage 1: Stellungnahmen

<b>Stellungnehmende Organisation</b>	<b>Indikationen, die in der Stellungnahme erwähnt sind</b>	<b>Literaturangaben</b>
DEGRO - Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Aussage zum uvealen Melanom.  Keine dezidierte Aussage zum Prostatakarzinom.	Keine Literaturangaben beigelegt.
IBA Technology Group	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostrukturen liegen.  Keine dezidierte Aussage zum Prostatakarzinom.	Keine Literaturangaben beigelegt.
Pro Health AG	Schwer operable nicht kleinzellige Bronchialkarzinome, Maculadegenerationen, Metaplasien, solide Tumore  Keine dezidierte Aussage zum Prostatakarzinom.	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 Prostatakarzinom.	Literaturangaben und Originalliteratur beigelegt. 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 Prostatakarzinom.	Ein Editorial als Studie beigelegt, keine weiteren Literaturangaben beigelegt

## 5.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie

### Recherchierte Datenbanken

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

### Recherchierte Institutionen

FDA  
GAO  
NIH  
Medicare

### Allgemeine Recherche (indikationenunspezifisch)

Datenbank: The Cochrane Library  
Recherchezeitraum: keine Restriktionen  
Datum der Recherche: 03.07.2002

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

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

- **The Cochrane Database of Systematic Reviews** ..... 7
  - Complete reviews..... 4
  - Protocols..... 3
- **Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness**..... 1
  - Abstracts of quality assessed systematic reviews ..... 1
  - Other reviews: bibliographic details only..... 0
- **The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)**..... 56
- **The Cochrane Database of Methodology Reviews**..... 0
- **The Cochrane Methodology Register (CMR)** ..... 0
- **About the Cochrane Collaboration**..... 2
- **Health technology assessment database (HTA)**..... 2
- **NHS Economic evaluation database (NHS EED)** ..... 2
  - Critically appraised economic evaluations ..... 1
  - Other economic studies: bibliographic details..... 1

Datenbank: MEDLINE (PubMed)

Recherchezeitraum: 1990-2002

Datum der Recherche: 03.07.2002

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

#10	Search #5 AND (random* NEAR trial)	1
#11	Search #5 AND (randomized controlled trial)	11
#12	Search #5 AND effica*	84
#13	Search #5 AND effectiv*	195
#14	Search #5 AND efficien*	49
#15	Search #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #7 OR #6	647

Datenbank: CancerLit  
Recherchezeitraum: keine Restriktionen  
Datum der Recherche: 03.07.2002

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

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

## Indikationsspezifische Recherche

### Indikation Prostatakarzinom

Datenbank: MEDLINE (PubMed)  
Recherchezeitraum: 1990-2002  
Datum der Recherche: 22.07.2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "radiotherapy"[MESH] OR "Cranial Irradiation"[MESH] OR "Hemibody Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Radioimmunotherapy"[MESH] OR "Radiotherapy Dosage"[MESH] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MESH] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted"[MESH] OR "Whole-Body Irradiation"[MESH]	67249
#2	Search #1 AND proton*	908
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	3163
#4	Search #3 NOT (proton pump) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1550
#5	Search #2 OR #4 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1611
#6	Search #5 AND meta-analy* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	5
#7	Search #5 AND guideline Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	5
#8	Search "Review Literature"[MESH] OR "Consensus Development Conferences"[MESH] OR "Meta-Analysis"[MESH] OR	724724

	<b>"Sensitivity and Specificity"[MESH] OR "Guidelines"[MESH] OR "Practice Guidelines"[MESH] OR "Randomized Controlled Trials"[MESH] OR "Controlled Clinical Trials"[MESH] OR "Random Allocation"[MESH] OR "Follow-Up Studies"[MESH] OR "Comparative Study"[MESH] OR "Evaluation Studies"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	
#9	<b>Search #8 AND #5 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	427
#10	<b>Search #5 AND (random* NEAR trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	1
#11	<b>Search #5 AND (randomized controlled trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	11
#12	<b>Search #5 AND effica* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	86
#13	<b>Search #5 AND effectiv* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	199
#14	<b>Search #5 AND efficien* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	49
#15	<b>Search #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #7 OR #6 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	659
#16	<b>Search "Prostatic Neoplasms"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	22241
#17	<b>Search #16 AND proton* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human</b>	75

Alle übrigen recherchierten Datenbanken wurden – je nach Möglichkeit – im Freitextmodus mit den Suchbegriffen „proton“, „proton therapy“ und/oder „proton radiation“ sowie „prostat“ und („cancer“ oder neoplasm\*“ oder „tumor“ oder „tumour“ oder „carcinoma“) durchsucht.

## 1. Update der Recherche

Datenbanken: Medline, Embase, Cancerlit, Biosis

Recherchezeitraum: 2002-2004

Datum der Recherche: 13.02.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	Medline Alert; Medline; Cancerlit; Biosis; Embase Alert; Embase	38837573
2	("RADIOTHERAPY";"LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"CRANIAL IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY IRRADIATION") / (CT;UT;IT;SH)	274297
3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOTHERAPY DOSAGE";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT;UT;IT;SH)	97937
4	2 OR 3	287054
5	S=4 AND proton*	3062
6	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	37261
7	S=6 NOT (proton pump*)	26780
8	5 OR 7	27130
9	("PROSTATE CARCINOMA";"PROSTATE TUMOR";"PROSTATE CANCER") / (CT;UT;IT;SH)	130724
10	prostat* AND (carcinom* OR cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)	185312
11	9 OR 10	186814
12	11 AND human	165521
13	8 AND 12	310
14	PY=2002 TO 2004	3195924
15	13 AND 14	60
16	check duplicates: unique in s=33	33

## 2. Update der Recherche

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: 2004-2005

Datum der Recherche: 20.10.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	MeSH descriptor <b>Prostatic Neoplasms</b> explode all trees in <b>MeSH products</b>	1668
#2	<b>prostat* AND (cancer OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)</b> in <b>All Fields</b> in <b>all products</b>	2641
#3	<b>(#1 OR #2)</b>	2641
#4	MeSH descriptor <b>Radiotherapy</b> explode all trees in <b>MeSH products</b>	2992
#5	<b>(#4 AND proton*)</b>	16
#6	<b>proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)</b> in <b>All Fields</b> in <b>all products</b>	987
#7	<b>(#6 AND NOT ( proton AND pump* ))</b>	198

#8	(#5 OR #7)	198
#9	(#8 AND #3)	12
#10	(#9), from 2004 to 2005	1

In der Cochrane Library wurde ein weiterer HTA-Bericht identifiziert.

Datenbank: PubMed (Medline)  
Recherchezeitraum: 2004-2005  
Datum der Recherche: 20.10.2005

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]	81668
#2	Search #1 AND proton*	1222
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	14833
#4	Search #3 NOT proton pump*	10273
#5	Search "prostatic neoplasms"[MeSH Terms]	47080
#6	Search prostat* AND (cancer OR neoplasm* OR carcinom* OR tumour* OR tumor*)	63249
#7	Search #5 AND #8 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2004 to 2005	20

Datenbanken: Medline, Embase, Cancerlit, Biosis  
Recherchezeitraum: 2004-2005  
Datum der Recherche: 20.10.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline; Medline Alert; Cancerlit; Biosis; Embase; Embase Alert	41837666
#2	("RADIOTHERAPY";"LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOTHERAPY";"CRANIAL IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") / (CT;UT;IT;SH)	284381
#3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOTHERAPY DOSAGE";"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT;UT;IT;SH)	113652
#4	2 OR 3	300783
#5	S=4 AND Proton*	3498
#6	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	58120
#7	S=6 NOT (proton pump)	43258
#8	5 OR 7	43509
#9	("PROSTATE CARCINOMA";"PROSTATE TUMOR";"PROSTATE CANCER") / (CT;UT;IT;SH)	151169
#10	prostat* AND (carcinom* OR cancer OR neoplasm* OR tumor* OR	220522

	tumour*)	
#11	9 OR 10	221936
#12	8 AND 11	485
#13	(s=12) AND PY=2004 to 2005 AND PPS=human	70
#14	check duplicates: unique in s=13	43
#15	S=14 NOT base=me66	26

### 3. Update der Recherche

Datenbank: The Cochrane Library  
Recherchezeitraum: 2005-2008  
Datum der Recherche: 06.05.2008

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	MeSH descriptor <b>Prostatic Neoplasms</b> explode all trees in <b>MeSH products</b>	2187
#2	<b>prostat* AND (cancer OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*) in All Fields in all products</b>	4300
#3	<b>(#1 OR #2)</b>	4300
#4	MeSH descriptor <b>Radiotherapy</b> explode all trees in <b>MeSH products</b>	3671
#5	<b>(#4 AND proton*)</b>	28
#6	<b>proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) in All Fields in all products</b>	1327
#7	<b>(#6 AND NOT ( proton AND pump* ))</b>	181
#8	<b>(#5 OR #7)</b>	181
#9	<b>(#8 AND #3)</b>	17
#10	<b>(#9), from 2004 to 2005</b>	5

In der Cochrane Library wurde zwei HTA-Bericht (Brief Records) identifiziert.

Datenbank: PubMed (Medline)  
Recherchezeitraum: 2005-2008  
Datum der Recherche: 06.05.2008

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]	103141
#2	Search #1 AND proton*	1560
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	18604
#4	Search #3 NOT proton pump*	12969
#5	Search #2 Or #4	12975



#6	Search " <b>prostatic neoplasms</b> "[MeSH Terms]	58954
#7	Search <b>prostat* AND (cancer OR neoplasm* OR carcinom* OR tumour* OR tumor*)</b>	77987
#8	Search <b>#6 OR #7</b>	77987
#9	Search <b>#5 AND #8</b> Field: <b>All Fields</b> , Limits: <b>Publication Date from 2005 to 2008</b>	63

Datenbanken: Medline, Embase, Cancerlit, Biosis  
Recherchezeitraum: 2005-2008  
Datum der Recherche: 06.05.2008

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline;Biosis; Embase; Embase Alert	47561730
#2	("RADIOTHERAPY";"LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY";"HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOTHERAPY";"CRANIAL IRRADIATION";"WHOLE-BODY IRRADIATION";"WHOLE BODY RADIATION") / (CT;UT;IT;SH)	236697
#3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT";"RADIOTHERAPY DOSAGE";;"COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT;UT;IT;SH)	99605
#4	2 OR 3	288431
#5	S=4 AND Proton*	3829
#6	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	71534
#7	S=6 NOT (proton pump)	50442
#8	5 OR 7	50738
#9	("PROSTATE CARCINOMA";"PROSTATE TUMOR";"PROSTATE CANCER") / (CT;UT;IT;SH)	160849
#10	prostat* AND (carcinom* OR cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)	237409
#11	9 OR 10	237917
#12	8 AND 11	645
#13	(s=12) AND PY=2004 to 2005 AND PPS=human	258
#14	check duplicates: unique in s=13	171
#15	S=14 NOT base=me66	103

### 5.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie beim Prostatakarzinom

#### Anlage 3a: primär eingeschlossene Literaturstellen

- Abe M.** Charged particle radiotherapy at the Hyogo Ion Beam Medical Center: Characteristics, technology and clinical results. Proceedings of the Japan Academy Series B Physical and Biological Sciences 2007; 83 (6): 151-63.
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research.** Intensity-modulated radiation therapy. Edmonton, Alberta: AHFMR, 2000.
- Ask A, Berg G, Brorsson B, Ceberg A, Falkmer U, Flodgren P, Glimelius B, Gustavsson A, Nilsson S, Norlund A, Nylen U, Perfekt R, Rose C, Rutqvist LE, Sirzen F, Strander H, Turesson I, Tropé C, Widmark A, Wilking N, Zackrisson B.** Radiotherapy for cancer. Stockholm: SBU, 2003, (<http://www.sbu.se/www/Report.asp?ReportID=701&from=Subpage.asp?CatID%3D28%26PageID%3D64&typelD=1>), Zugriff am 20.10.2005.
- Benk VA, Adams JA, Shipley WU, Urie MM, McManus PL, Efid JT, Willett CG, Goitein M.** Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26 (3): 551-7.
- Boehmer D, Buchali A, Deger S, Loening SA, Budach V.** [Value of radiotherapy in urology]. Urologe A 2000; 39 (2): 120-5.
- Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, Markman BR, Charette M, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Genitourinary Cancer Disease Site Group.** The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 low or intermediate risk prostate cancer - a systematic review. Radiother Oncol 2002; 64 (3): 239-50.
- Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI).** The Use of Conformal Radiotherapy and the Selection of Radiation Dose in T1 or T2 Prostate Cancer. Toronto: CCOPGI 2002 (<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-11f.pdf>).
- Cox JD.** Dose escalation by proton irradiation for adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32 (1): 265-6.
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Radiotherapie des Prostatakarzinoms. AWMF online, 1998, (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/052-003.htm>).
- Didinger B, Schulz-Ertner D, Wannemacher M, Debus J.** Moderne Techniken in der Radiotherapie des Prostatakarzinoms. Nichtoperative Optionen bei lokalisierten Stadien. [Modern techniques in the radiotherapy of prostate cancer. Non-surgical treatment options for localized stages]. Radiologe 2003; 43 (6): 448-54.
- Fleurette F, Charvet-Protat S.** [Proton and neutron radiation in cancer treatment: clinical and economic outcomes]. Bull Cancer Radiother 1996; 83 (Suppl): 223s-7s.
- Gardner BL, Zietman AL, Shipley WU, McManus P.** Late GI and GU sequelae in the second decade following high dose conformal radiation to 77.4 Gy with combined photons/protons for T3-4 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (3 Suppl): 248-9.
- Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P.** Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. J Urol 2002; 167 (1): 123-6.
- Gastelblum P, Roelandts M, Van Houtte P.** External radiotherapy and prostate cancer. European Urology, Supplements 2006; 5 (6): 487-90.
- Glimelius B, Montelius A.** Proton beam therapy - Do we need the randomised trials and can we do them? Radiotherapy & Oncology 2007; 83 (2): 105-9.
- Goitein M, Cox JD.** Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? J Clin Oncol 2008; 26 (2): 175-6.
- Hara I, Murakami M, Kagawa K, Sugimura K, Kamidono S, Hishikawa Y, Abe M.** Experience with conformal proton therapy for early prostate cancer. Am J Clin Oncol 2004; 27 (4): 323-7.
- Hart KB, Porter AT.** A rational approach to the treatment of prostate cancer with radiation therapy: lessons for the future. Semin Oncol 1997; 24 (6): 745-55.
- Haute Autorite de Sante/French National Authority for Health (HAS).** Assessment of 3D conformal radiotherapy. Paris: Haute Autorite de Sante/French National Authority for Health (HAS), 2003.
- Hishikawa Y, Oda Y, Mayahara H, Kawaguchi A, Kagawa K, Murakami M, Abe M.** Status of the clinical work at Hyogo. Radiother Oncol 2004; 73 (Suppl 2): S38-S40.

- Hug EB.** Protons versus photons: A status assessment at the beginning of the 21 (sup(st)) century. *Radiother Oncol* 2004; 73 (Suppl 2): S35-S37.
- Huybrechts M, Obyn C, Gailly J, Mambourg F, Vinck I, Ramaekers D.** Hadronthérapie. Health Technology Assessment (HTA). KCE reports 67B. Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), 2007.
- Intracorp.** Prostate cancer. Philadelphia (PA): Intracorp, 2005.
- Jones B, Rosenberg I.** Particle Therapy Co-operative Oncology Group (PTCOG 40) meeting, Institute Curie 2004. *Br J Radiol* 2005; 78 (926): 99-102.
- Jones B, Burnet N.** Radiotherapy for the future. *BMJ* 2005; 330 (7498): 979-80.
- Kagan AR, Schulz RJ.** On the future of radiation therapy. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 2006; 29 (5): 427-9.
- Kondrat'ev BV, Vinogradov VM, Shalek RA, Ialynych NN, Kopaneva MV.** [Proton irradiation of the pituitary gland for alleviating pain in patients with disseminated prostate cancer]. *Vopr Onkol* 2006; 52 (1): 92-4.
- Konski A, Speier W, Hanlon A, Beck JR, Pollack A.** Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3603-8.
- Krengli M.** Review of current protocols for protontherapy in USA. *Tumori* 1998; 84 (2): 209-16.
- Krisch EB.** Deciding on radiation therapy for prostate cancer: The physician's perspective. *Semin Urol Oncol* 2000; 18 (3): 214-25.
- Lee AK, Kudchadker RJ, Amos RA, Johnson JL, Choi SL, Kuban DA, Cox JD, Mohan R, Gillin M, Dong L.** Proton therapy vs. IMRT for prostate cancer: A dosimetric comparison. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3, Suppl. S): S342.
- Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T.** A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiotherapy & Oncology* 2007; 83 (2): 110-22.
- Lomax AJ, Bohringer T, Bolsi A, Coray D, Emert F, Goitein G, Jermann M, Lin S, Pedroni E, Rutz H, Stadelmann O, Timmermann B, Verwey J, Weber DC.** Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: initial experiences. *Med Phys* 2004; 31 (11): 3150-7.
- Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jonsson B, Glimelius B.** Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol* 2005; 44 (8): 850-61.
- MacDonald SM, DeLaney TF, Loeffler JS.** Proton beam radiation therapy. *Cancer Invest* 2006; 24 (2): 199-208.
- Mayahara H, Murakami M, Kagawa K, Kawaguchi A, Oda Y, Miyawaki D, Sasaki R, Sugimura K, Hishikawa Y.** Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (2): 434-43.
- Miyana N, Akaza H.** Proton beam therapy. *Jpn J Clin Urol* 2005; 59 (7): 475-8.
- Miyana N, Ami Y, Ohtani M, Koiso K, Tsuji H, Arimoto T, Tsujii H, Inada T, Kitagawa T.** [Clinical study of proton radiotherapy in urological cancers]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1990; 81 (2): 251-7.
- Moyers MF, Pouliot J, Orton CG.** Point/Counterpoint. Proton therapy is the best radiation treatment modality for prostate cancer. *Med Phys* 2007; 34 (2): 375-8.
- Munzenrider JE.** Proton therapy with the Harvard cyclotron. *Int Congr Ser* 1994; 1077: (83): 100.
- 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.
- Murakami M, Miyawaki D, Demizu Y, Mayahara H, Oda Y, Nishimura H, Sasaki R, Hishikawa Y.** Proton radiotherapy for patients with prostate cancer - in the Hyogo Ion Beam Medical Center (HIBMC) experience. *EJC Supplements* 2007; 5 (4): 294.
- Murakami M, Kagawa K, Hishikawa Y, Abe M.** [Report on proton therapy according to good clinical practice at Hyogo Ion Beam Medical Center]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2002; 62 (2): 79-85.
- Murayama S, Fuji H, Yamashita H, Futami Y, Numano M, Harada H, Kamata M, Nishimura T.** [Initial clinical experience of proton therapy at Shizuoka Cancer Center]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2005; 65 (4): 424-31.

- Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Kawashima M, Nishimura H, Arahira S, Onozawa M.** Phase II feasibility study of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy: first clinical trial of proton beam therapy for prostate cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35 (12): 745-52.
- Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A.** A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43 (4): 316-81.
- Ogino T.** [Heavy charged particle radiotherapy--proton beam]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30 (13): 2030-5.
- Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN.** Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. *Radiotherapy & Oncology* 2007; 83 (2): 123-32.
- Palm Å, Johansson K-A.** A review of the impact of photon and proton external beam radiotherapy treatment modalities on the dose distribution in field and out-of-field; implications for the long-term morbidity of cancer survivors. *Acta Oncol* 2007; 46 (4): 462-73.
- Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Lambin P.** Cost-effectiveness of particle therapy: current evidence and future needs. *EJC Supplements* 2007; 5 (4): 128.
- Pijls-Johannesma MC, de Ruyscher DK, Dekker AL, Lambin P.** Protonen en ionen in de behandeling van kanker; systematisch literatuuroverzicht. [Protons and ions in the treatment of cancer; a systematic review of the literature]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150 (44): 2435-41.
- Rinecker H.** Protonenbestrahlung von Tumoren schont umliegendes Gewebe: eine neue Ära in der Krebstherapie? [Proton irradiation of tumors spares the surrounding tissues: A new era in cancer therapy?]. *MMW-Fortschritte der Medizin* 2002; 144 (46): 20.
- Rossi CJ, Slater JD, Slater JM.** Conformal proton beam therapy of prostate cancer-report of long-term PSA-based outcomes in over twelve hundred patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (3 Suppl): 227.
- Rossi CJ.** Conformal proton beam therapy of prostate cancer--update on the Loma Linda University medical center experience. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 82-4.
- Rossi CJ, Jr., Slater JD, Yonemoto LT, Jabola BR, Bush DA, Levy RP, Grove R, Slater JM.** Influence of patient age on biochemical freedom from disease in patients undergoing conformal proton radiotherapy of organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004; 64 (4): 729-32.
- Schneider U, Lomax A, Besserer J, Pemler P, Lombriser N, Kaser-Hotz B.** The impact of dose escalation on secondary cancer risk after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68 (3): 892-7.
- Schneider U, Lomax A, Pemler P, Besserer J, Ross D, Lombriser N, Kaser-Hotz B.** The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence. *Strahlenther Onkol* 2006; 182 (11): 647-52.
- Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Slater JM.** Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (1): 3-8.
- Shah SK, Lui PD, Baldwin DD, Ruckle HC.** Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175 (6): 2063-6.
- Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, Young RH, Shipley JW, Zietman AL, Biggs PJ.** Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (1): 3-12.
- Slater JD.** Clinical applications of proton radiation treatment at Loma Linda University: Review of a fifteen-year experience. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2006; 5 (2): 81-9.
- Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, Grove RI, Preston W, Slater JM.** Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59 (2): 348-52.
- Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, Miller DW, Teichman SL, Slater JM.** Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology* 1999; 53 (5): 978-84; discussion 984-5.
- Slater JD, Yonemoto LT, Rossi CJ, Jr., Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, Loredano LN, Schulte RW, Teichman SL, Slater JM.** Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 (2): 299-304.
- Smyslov AI, Konchili IN, Lebedev LA, Khmelevskii EB.** [Comparative analysis of dose distribution in photon and proton therapy of prostate cancer]. *Med Tekh* 2006; (5): 16-20.

**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.

**Suit H, Delaney T, Bortfeld T, Trofimov A, Kooy H, Munzenrider J, Paganetti H.** E21: Protons vs photons. *Strahlenther Onkol* 2008; 183 (Suppl 2): 80-1.

**Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, DeLaney TF, Shipley WU.** Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (2): 444-53.

**Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, McKenzie C, Lawlor P, Henderson R, Li Z, Lin L, Olivier K, Keole S.** Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70 (3): 744-51.

**Vargas C, Mahajan C, Fryer A, Indelicato D, Henderson RH, McKenzie C, Horne D, Chellini A, Lawlor P, Li Z, Oliver K, Keole S.** Rectal dose-volume differences using proton radiotherapy and a rectal balloon or water alone for the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (4): 1110-6.

**Weber DC, Mirimanoff RO, Miralbell R.** La radiothérapie par faisceaux de protons: bases physiques, indications et expérience suisse. [Proton beam therapy: clinical indications and summary of the Swiss experience]. *Bull Cancer* 2007; 94 (9): 807-15.

**Yonemoto LT, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Antoine JE, Loredó L, Archambeau JO, Schulte RW, Miller DW, Teichman SL, Slater JM.** Combined proton and photon conformal radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (1): 21-9.

**Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, Shipley WU.** Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294 (10): 1233-9.

**Zietman AL.** Proton beam therapy in localized prostate cancer. *Prostate J* 2000; 2 (2): 62-7.

**Zietman AL.** Randomized trials in loco-regionally confined prostate cancer: Past, present, and future. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3 (3): 210-20.

### Anlage 3b: primär ausgeschlossene Literaturstellen

9th Biennial Meeting on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy, Barcelona, SPAIN, September 08 -13, 2007. Radiotherapy & Oncology 2007; 84 (Suppl. 1): S1-S123.

**Ausschlussgrund:** Abstractband, Protonentherapie und Prostata-Ca nicht in Abstract erwähnt

Medical memo: high-dose radiotherapy for prostate cancer. Harv Mens Health Watch 2007; 11 (9): 6.

**Ausschlussgrund:** Kurzbericht (Memo), keine klinischen Daten

**Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwala ZM.** Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. Cancer Res 2001; 61 (9): 3599-603.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, diagnostische Studie zur MR-Spektroskopie

**Aigner F, Pallwein L, Pelzer A, Schaefer G, Bartsch G, Nedden D, Frauscher F.** Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. World J Urol 2007; 25 (4): 351-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Albertini F, Lomax AJ, Hug EB.** In regard to Trofimov et al.: Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:444-453). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69 (4): 1333-4.

**Ausschlussgrund:** Leserbrief

**Aleksandrov VP, Kondratyeva EA, Karelin M, I, Konnov BA, Zharinov GM, Metelev V, V, Pechersky A, V.** Proton hypophysectomy and subtotal body radiation in combined treatment of stage IV prostatic cancer. [Russian]. Urol Nefrol (Mosk) 1999; 6: 26-8.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Alonzi R, Hoskin P.** Functional Imaging in Clinical Oncology: Magnetic Resonance Imaging- and Computerised Tomography-based Techniques. Clin Oncol 2006; 18 (7): 555-70.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Amichetti M, Lombardi A, Algranati C, Schwarz M, Cianchetti M, Widesott L.** A review of the current role of proton therapy in modern oncology. Current Drug Therapy 2007; 2 (2): 105-9.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten

**Antonios D.** Extra-axial brain tumors. Eur Radiol 2005; 15 (3): 453-67.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Austin-Seymour M, Urie M, Munzenrider J, Willett C, Goitein M, Verhey L, Gentry R, McNulty P, Koehler A, Suit H.** Considerations in fractionated proton radiation therapy: clinical potential and results. Radiother Oncol 1990; 17 (1): 29-35.

**Ausschlussgrund:** Überblick zu Möglichkeiten der Protonentherapie bei unterschiedlichen Tumorentitäten

**Avelino A, Cruz F.** TRPV1 (vanilloid receptor) in the urinary tract: expression, function and clinical applications. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2006; 373 (4): 287-99.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Bai R, Bates RB, Hamel E, Moore RE, Nakkiew P, Pettit GR, Sufi BA.** Lyngbyastatin 1 and Ibutylyngbyastatin 1: synthesis, stereochemistry, and NMR line broadening. J Nat Prod 2002; 65 (12): 1824-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Bosserman LD.** Many viewpoints, one view: Improving outcomes. Community Oncology 2007; 4 (4):

**Ausschlussgrund:** Editorial

**Boyages J, Langlands AO.** Breast cancer: the role of radiation therapy after treatment by conservative surgery. Aust N Z J Surg 1992; 62 (6): 422-8.

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

**Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D.** Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence. J Clin Oncol 2007; 25 (8): 965-70.

**Ausschlussgrund:** Review, keine eigenen Daten zu erwarten

**Breul J, Zimmermann F, Dettmar P, Paul R.** Prostatakarzinom. München: TZM 2003, (<http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/uro/820-1-Breul.pdf>), Zugriff am 19.10.2005.

**Ausschlussgrund:** keine Aussage zur Protonentherapie

**Carnell AJ, Hale I, Denis S, Wanders RJ, Isaacs WB, Wilson BA, Ferdinandusse S.** Design, synthesis, and in vitro testing of alpha-methylacetyl-CoA racemase inhibitors. J Med Chem 2007; 50 (11): 2700-7.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

- Carvalho ML, Magalhaes T, Becker M, von Bohlen A.** Trace elements in human cancerous and healthy tissues: A comparative study by EDXRF, TXRF, synchrotron radiation and PIXE. *Spectrochimica Acta Part B Atomic Spectroscopy* 2007; 62 (9, Sp. Iss. SI): 1004-11.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)
- Casciani E, Gualdi GF.** Prostate cancer: Value of magnetic resonance spectroscopy 3D chemical shift imaging. *Abdom Imaging* 2006; 31 (4): 490-9.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)
- Celda B, Monleon D, Martinez-Bisbal MC, Esteve V, Martinez-Granados B, Pinero E, Ferrer R, Piquer J, Marti-Bonmati L, Cervera J.** MRS as endogenous molecular imaging for brain and prostate tumors: FP6 project "eTUMOR". *Adv Exp Med Biol* 2006; 587 285-302.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)
- Cella L, Lomax A, Miralbell R.** Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (1): 217-23.  
**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit zu Bestrahlungsplanung, Vergleich von unterschiedlichen Dosisplänen
- Chan D, Cleverley J, Searle B.** American Society of Clinical Oncology - 42nd Annual Meeting. *IDrugs* 2006; 9 (8): 517-9.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, anderes Verfahren (Arzneimittel)
- Chan I, Wells IW, Mulkern RV, Haker S, Zhang J, Zou KH, Maier SE, Tempny CMC.** Detection of prostate cancer by integration of line-scan diffusion, T2-mapping and T2-weighted magnetic resonance imaging; a multichannel statistical classifier. *Med Phys* 2003; 30 (9): 2390-8.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, Diagnostik
- Chen GT, Rosenthal S, Goitein M, Roeske JC.** Quantitation of water equivalent pathlength variations from serial CT for prostate treatment with proton beams. 42nd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Boston, Massachusetts, USA, October 22-26, 2000 Meeting Sponsor American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (3 Suppl): 339.  
**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit zur Bestrahlungsplanung
- Cheng LL, Burns MA, Taylor JL, He W, Halpern EF, McDougal WS, Wu CL.** Metabolic characterization of human prostate cancer with tissue magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res* 2005; 65 (8): 3030-4.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant
- Cheng LL, Wu C, Smith MR, Gonzalez RG.** Non-destructive quantitation of spermine in human prostate tissue samples using HRMAS 1H NMR spectroscopy at 9.4 T. *FEBS Lett* 2001; 494 (1-2): 112-6.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, NMR-Spektroskopie
- Coia LR.** The role of radiation therapy in gastrointestinal bleeding. *J Support Oncol* 2005; 3 (2): 111-2.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant
- Cox J.** Current and future status of proton-beam radiation therapy in radiation oncology. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2007; 5 (4): 303-5.  
**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten
- de Boer SF, Kumek Y, Jaggernauth W, Podgorsak MB.** The effect of beam energy on the quality of IMRT plans for prostate conformal radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6 (2): 139-46.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, anderes Verfahren
- De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Lambin R.** Critical review of the clinical evidence. *EJC Supplements* 2007; 5 (4): 24.  
**Ausschlussgrund:** Vollpublikation vorhanden (Pijls-Johannesma, 2006)
- Deutsche Krebsgesellschaft.** Prinzipien der modernen Strahlentherapie (Radioonkologie). Kurzfassste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage 2002. AWMF online, 2002, (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-003.htm>), Zugriff am 19.10.2005.  
**Ausschlussgrund:** keine Aussage zur Protonentherapie
- DeWeese TL, Song DY.** Radiation dose escalation as treatment for clinically localized prostate cancer: Is more really better? *Journal of the American Medical Association* 2005; 294 (10): 1274-6.  
**Ausschlussgrund:** Editorial
- Dhanasekaran M, Ren J.** The emerging role of coenzyme Q-10 in aging, neurodegeneration, cardiovascular disease, cancer and diabetes mellitus. *Current Neurovascular Research* 2005; 2 (5): 447-59.  
**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**ECRI.** Proton beam radiation therapy for prostate cancer (Brief record). 1998;

**Ausschlussgrund:** Aufgrund der Tatsache, dass bis zum Publikationszeitpunkt des HTAs die gesamte Primärliteratur gesichtet wurde, sind keine zusätzlichen Informationen zu erwarten.

**Fan J, Li J, Luo W, Lin T, Chen Z, Ma C.** Dose painting using energy and intensity modulated proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006; 66 (3, Suppl. S): S691-S692.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Fourkal E, Li JS, Xiong W, Nahum A, Ma C-M.** Intensity modulated radiation therapy using laser-accelerated protons: A Monte Carlo dosimetric study. *Phys Med Biol* 2003; 48 (24): 3977-4000.

**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit ohne eigene klinische Daten

**Fowler JF.** What can we expect from dose escalation using proton beams? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15 (1): S10-S15.

**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit ohne eigene klinische Daten

**Fueterer JJ, Heijmink SWTP, Scheenen TWJ, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Krabbe PFM, Heerschap A, Barentsz JO.** Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 241 (2): 449-58.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Fütterer JJ.** MR imaging in local staging of prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007; 63 (3): 328-34.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Golder W.** Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology. *Onkologie* 2004; 27 (3): 304-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Greco C, Wolden S.** Current status of radiotherapy with proton and light ion beams. *Cancer* 2007; 109 (7): 1227-38.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Übersicht über Schwerionentherapie und Protonentherapie)

**Gridley DS, Slater JM.** Combining gene therapy and radiation against cancer. *Curr Gene Ther* 2004; 4 (3): 231-48.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Guntupalli JNR, Padala S, Gummuluri AVR, Muktineni RK, Byreddy SR, Sreerama L, Kedarisetti PC, Angalakuduru DP, Satti BR, Venkatathri V, Pullela VBRL, Gavarasana S.** Trace elemental analysis of normal, benign hypertrophic and cancerous tissues of the prostate gland using the particle-induced X-ray emission technique. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16 (2): 108-15.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Gürsoy E, Güzeldemirci NU.** Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2007; 42 (3): 320-6.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Habrand JL, Schlienger P, Schwartz L, Pontvert D, Lenir-Cohen-Solal C, Helfre S, Haie C, Mazal A, Cosset JM.** Clinical applications of proton therapy. Experiences and ongoing studies. *Radiat Environ Biophys* 1995; 34 (1): 41-4.

**Ausschlussgrund:** narrativer Review zu Uvea-Melanom, Chondrosarkom

**Hall EJ.** The impact of protons on the incidence of second malignancies in radiotherapy. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2007; 6 (4 Suppl): 31-4.

**Ausschlussgrund:** Kongressbeitrag, thematisch nicht relevant

**Halperin EC.** Particle therapy and treatment of cancer. *Lancet Oncology* 2006; 7 (8): 676-85.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten

**Hartford AC.** Conformal irradiation of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36 (3): 721-30.

**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit zur Beziehung zwischen Spätfolgen einer Radiotherapie und Dosis

**Hayes Inc.** Proton beam therapy for prostate cancer. Lansdale, PA: Hayes Inc., 2004.

**Ausschlussgrund:** keine neuen Ergebnisse zu erwarten

**Hayes Inc.** Proton beam therapy for prostate cancer (Brief record). Lansdale, PA: Hayes Inc., 2006.

**Ausschlussgrund:** Aufgrund der Tatsache, dass bis zum Publikationszeitpunkt des HTAs die gesamte Primärliteratur gesichtet wurde, sind keine zusätzlichen Informationen zu erwarten.

**Heerschap A.** In vivo proton MR spectroscopy reveals altered metabolite content in malignant prostate tissue. *Anticancer Res* 1997; 17 (3 A): 1455-60.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, NMR-Spektroskopie



**Higashi T.** Trace determination of steroids causing age-related diseases using LC/MS combined with detection-oriented derivatization. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2006; 54 (11): 1479-85.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Hishikawa Y, Murakami M.** [Ion beam treatment: a new medical treatment system]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35 (3): 377-81.

**Ausschlussgrund:** Review als Übersicht, kein Schwerpunkt auf Prostatakarzinom

**Hishikawa Y.** Prostate cancer and radiology. III. Ion-beam therapy for prostate cancer. *Radioisotopes* 2004; 53 (11): 621-7.

**Ausschlussgrund:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Hricak H.** MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer. *Br J Radiol* 2005; 78 (Spec No 2): S103-S111.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Hsi RA, Corman J.** Dose-response in external-beam radiotherapy for prostate cancer: The evidence grows: Commentary. *Nature Clinical Practice Urology* 2007; 4 (1): 18-9.

**Ausschlussgrund:** Kommentar

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

**Ausschlussgrund:** Grundlagenforschung an Zellkulturen zu einer zytotoxischen Substanz

**Hurwitz MD, Kaplan ID, Hansen JL, Prokopios-Davos S, Topulos GP, Wishnow K, Manola J, Bornstein BA, Hynynen K.** Association of rectal toxicity with thermal dose parameters in treatment of locally advanced prostate cancer with radiation and hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4): 913-8.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Kombination von Radiotherapie und Hyperthermie)

**Johansson B, Ridderheim M, Glimelius B.** The potential of proton beam radiation therapy in prostate cancer, other urological cancers and gynaecological cancers. *Acta Oncol* 2005; 44 (8): 890-5.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**John SS, Zietman AL, Shipley WU, Harisinghani MG.** Newer Imaging Modalities to Assist With Target Localization in the Radiation Treatment of Prostate Cancer and Possible Lymph Node Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 (1 Suppl.): S43-S47.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Jones B, Green S, Dale RG, Peach K, Kirkby K.** Particle Radiotherapy in the UK. *Clin Oncol* 2008; 20 (1): 67-8.

**Ausschlussgrund:** Editorial

**Kagei K, Tokuyue K, Sugahara S, Hata M, Igaki H, Hashimoto T, Ohara K, Akine Y.** [Initial experience of proton beam therapy at the new facility of the University of Tsukuba]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2004; 64 (4): 225-30.

**Ausschlussgrund:** zu kurze Nachbeobachtungszeit

**Kang JH, Wilkens JJ, Oelfke U.** Demonstration of scan path optimization in proton therapy. *Med Phys* 2007; 34 (9): 3457-64.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (technische Aspekte der Protonentherapie)

**Karasawa K, Chang TC, Kuga G, Hanyu N, Yoshida D.** [How to select the treatment options in prostate cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34 (7): 1006-10.

**Ausschlussgrund:** andere Sprache (Japanisch)

**Kelloff GJ, Sullivan DC, Baker H, Clarke LP, Nordstrom R, Tatum JL, Dorfman GS, Jacobs P, Berg CD, Pomper MG, Birrer MJ, Tempero M, Higley HR, Petty BG, Sigman CC, Maley C, Sharma P, Wax A, Ginsberg GG, Dannenberg AJ, Hawk ET, Messing EM, Grossman HB, Harisinghani M, Bigio IJ, Griebel D, Henson DE, Fabian CJ, Ferrara K, Fantini S, Schnall MD, Zujewski JA, Hayes W, Klein EA, DeMarzo A, Ocaik I, Ketterling JA, Tempny C, Shtern F, Parnes HL, Gomez J, Srivastava S, Szabo E, Lam S, Seibel EJ, Massion P, McLennan G, Cleary K, Suh R, Burt RW, Pfeiffer RM, Hoffman JM, Roy HK, Wang T, Limburg PJ, El-Deiry WS, Papadimitrakopoulou V, Hittelman WN, MacAulay C, Veltri RW, Solomon D, Jeronimo J, Richards-Kortum R, Johnson KA, Viner JL, Stratton SP, Rajadhyaksha M, Dhawan A.** Workshop on imaging science development for cancer prevention and preemption. *Cancer Biomarkers* 2007; 3 (1): 1-33.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Khoo VS, Joon DL.** New developments in MRI for target volume delineation in radiotherapy. *Br J Radiol* 2006; 79 (Spec. Iss.): S2-S15.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Kiessling F, Huber PE, Grobholz R, Heilmann M, Meding J, Lichy MP, Fink C, Krix M, Peschke P, Schlemmer HP.** Dynamic magnetic resonance tomography and proton magnetic resonance spectroscopy of prostate cancers in rats treated by radiotherapy. *Invest Radiol* 2004; 39 (1): 34-44.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Protonen MR-Spektroskopie)

**Kiessling F, Lichy M, Grobholz R, Heilmann M, Huber PE, Meding J, Peschke P, Kauczor HU, Schlemmer HP.** Haemodynamische und metabolische Charakterisierung orthotoper Prostatakarzinome der Ratte mittels dynamischer MRT und Protonen-MR-Spektroskopie. [Hemodynamic and metabolic characterization of orthotopic rat prostate carcinomas using dynamic MRI and proton magnetic resonance spectroscopy]. *Radiologe* 2003; 43 (6): 489-94.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Protonen MR-Spektroskopie)

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

**Ausschlussgrund:** diagnostische Arbeit zu PET

**Kline EE, Treat EG, Averna TA, Davis MS, Smith AY, Sillerud LO.** Citrate concentrations in human seminal fluid and expressed prostatic fluid determined via <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy outperform prostate specific antigen in prostate cancer detection. *J Urol* 2006; 176 (5): 2274-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Kline RP, Wu EX, Petrylak DP, Szabolcs M, Alderson PO, Weisfeldt ML, Cannon P, Katz J.** Rapid in vivo monitoring of chemotherapeutic response using weighted sodium magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (6): 2146-56.

**Ausschlussgrund:** Therapiemonitoring mittels MRT

**Konski A.** Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? (Provisional record). *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3603-8.

**Ausschlussgrund:** nur Vorveröffentlichung

**Krengli M, Orecchia R.** Medical aspects of the national centre for oncological hadrontherapy (CNAO - Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) in Italy. *Radiother Oncol* 2004; 73 (Suppl 2): S21-S23.

**Ausschlussgrund:** Tierstudien / Grundlagenforschung

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

**Ausschlussgrund:** Übersichtsarbeit zu physikalischen Grundlagen und biologischer Wirksamkeit der Protonen, unter bes. Berücksichtigung des Uvea-Melanoms, Chondrosarkoms

**Kuhl CK, Traeber F, Gieseke J, Drahanowsky W, Morakkabati-Spitz N, Willinek W, Von Falkenhäuser M, Manka C, Schild HH.** Whole-body high-field-strength (3.0-T) MR imaging in clinical practice - Part II. Technical considerations and clinical applications. *Radiology* 2008; 247 (1): 16-35.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Kumar V, Kumar R, Jindal L, Duttagupta S, Thulkar S, Hemal AK, Gupta NP, Jagannathan NR.** 3D H-1 MRSI directed TRUS-guided biopsy for detecting prostate cancer in men with PSA 4-10 ng/mL. *Eur Biophys J* 2005; 34 (6): 762.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (anderes Verfahren)

**Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ.** Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging of brain and prostate cancer. *Neoplasia* 2000; 2 (1-2): 166-89.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, MR-Spektroskopie zur Bestrahlungsplanung und zum Therapiemonitoring

**Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Parivar F, Nelson SJ, Shinohara K, Carroll PR.** Prostate cancer: metabolic response to cryosurgery as detected with 3D H-1 MR spectroscopic imaging. *Radio-logy* 1996; 200 (2): 489-96.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, MR-Spektroskopie zum Therapiemonitoring nach Kryotherapie

**Kuruma H, Egawa S, Oh-Ishi M, Kodera Y, Maeda T.** Proteome analysis of prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2005; 8 (1): 14-21.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Kwock L, Smith JK, Castillo M, Ewend MG, Collichio F, Morris DE, Bouldin TW, Cush S.** Clinical role of proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: brain, breast, and prostate cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7 (10): 859-68.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Lean CL, Bourne R, Thompson JF, Scolyer RA, Stretch J, Li L-X, Russell P, Mountford C.** Rapid detection of metastatic melanoma in lymph nodes using proton magnetic resonance spectroscopy of fine needle aspiration biopsy specimens. *Melanoma Res* 2003; 13 (3): 259-61.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Protonen MR-Spektroskopie)

**Lee AK, Frank SJ.** Update on radiation therapy in prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20 (4): 857-78.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten

**Lee M, Wynne C, Webb S, Nahum AE, Dearnaley D.** A comparison of proton and megavoltage X-ray treatment planning for prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 33 (3): 239-53.

**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit, Vergleich von Bestrahlungsplänen des Prostatakarzinoms zur Abschätzung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit und der Spätfolgen in Normalgewebe

**Leonova NS.** [Computerized tomography in the planning of radiotherapy of prostatic cancer]. *Med Radiol (Mosk)* 1991; 36 (1): 8-10.

**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit zur Bestrahlungsplanung

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

**Ausschlussgrund:** andere Indikation, Mammakarzinom

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

**Ausschlussgrund:** andere Indikation. Review zur postop. Bestrahlung des Mammakarzinoms

**Li S.Y., Chen M, Wang R, Zhou C.** Differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer in the transitional zone evaluated by H-1 magnetic resonance spectroscopic imaging. *Chin Med Sci J* 2007; 22 (4): 238-42.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Lichy MP, Anastasiadis AG, Aschoff P, Sotlar K, Eschmann SM, Pfannenbergs C, Stenzl A, Claussen CD, Schlemmer HP.** Morphologic, functional, and metabolic magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy in a patient with prior negative transrectal ultrasound-guided biopsies and persistently elevated prostate-specific antigen levels. *Urology* 2007; 69 (6):

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Lichy MP, Pintaske J, Kottke R, Machann J, Anastasiadis A, Roell S, Hennenlotter J, Diergarten T, Schick F, Stenzl A, Claussen CD, Schlemmer H-P.** 3D proton MR spectroscopic imaging of prostate cancer using a standard spine coil at 1.5 T in clinical routine: A feasibility study. *Eur Radiol* 2005; 15 (4): 653-60.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Lievens Y, Van den Bogaert W.** Proton beam therapy: too expensive to become true? *Radiother Oncol* 2005; 75 (2): 131-3.

**Ausschlussgrund:** Editorial

**Lobb KL, Hipskind PA, Aikins JA, Alvarez E, Cheung Y-Y, Considine EL, De Dios A, Durst GL, Ferritto R, Grossman CS, Giera DD, Hollister BA, Huang Z, Iversen PW, Law KL, Li T, Lin H-S, Lopez B, Lopez JE, Martin Cabrejas LM, McCann DJ, Molero V, Reilly JE, Richett ME, Shih C, Teicher B, Wikel JH, White WT, Mader MM.** Acyl sulfonamide anti-proliferatives: Benzene substituent structure-activity relationships for a novel class of antitumor agents. *J Med Chem* 2004; 47 (22): 5367-80.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Maceiras-Rozas C, Garcia-Caeiro A, Rey-Liste T, Castro-Bermudez M.** [Intensity modulated radiotherapy]. Santiago de Compostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T), 2005

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (IMRT)

**Mantyh PW, Hunt SP.** Mechanisms that generate and maintain bone cancer pain. *Novartis Found Symp* 2004; 260: 221-38; discussion 238-40, 277-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Mason MD.** *Oncology. Medicine (Baltimore)* 2006; 34 (12): 557-60.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten

**Mayer R, Mock U, Jager R, Vutuc C, Eiter H, Krugmann K, Hammer J, Hirn B, Hawliczek R, Knocke-Abulesz TH, Lukas P, Nechville E, Pakisch B, Papauschek M, Raunik W, Rhomberg W, Sabitzer H, Schratte-Sehn A, Sedlmayer F, Wedrich I, Auberger T.** Epidemiological aspects of hadron therapy: A prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO). *Radiother Oncol* 2004; 73 (Suppl 2): S24-S28.

**Ausschlussgrund:** Übersichtsarbeit über zukünftigen Bedarf an Therapieplätzen

**Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, Fine SW, Zhang J, Inurrigarro G, Moskowitz CS, Ishill NM, Reuter VE, Touijer K, Zakian KL, Koutcher JA.** Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging--correlation with pathologic findings. *Radiology* 2008; 246 (2): 480-8.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Mazeron JJ, Noel G, Feuvret L, Calugaru V, Racadot S.** Clinical complementarities between proton and carbon therapies. *Radiother Oncol* 2004; 73 (Suppl 2): S50-S52.

**Ausschlussgrund:** Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material

**Michalski JM.** Radiation therapy in the management of locally advanced prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2006; 7 (3): 217-24.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten. Doppelpublikation (vgl. Pijls-Johannesma, 2006)

**Michalski JM.** Radiation therapy in the management of locally advanced prostate cancer. *Current Prostate Reports* 2006; 4 (3): 116-23.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten. Doppelpublikation (vgl. Michalski, *Curr Urol Rep* 2006)

**Milkevitch M, Jeitner TM, Beardsley NJ, Delikatny EJ.** Lovastatin enhances phenylbutyrate-induced MR-visible glycerophosphocholine but not apoptosis in DU145 prostate cells. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 2007; 1771 (9): 1166-76.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Milkevitch M, Shim H, Pilatus U, Pickup S, Wehrle JP, Samid D, Poptani H, Glickson JD, Delikatny EJ.** Increases in NMR-visible lipid and glycerophosphocholine during phenylbutyrate-induced apoptosis in human prostate cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1734 (1): 1-12.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Miyanaga N, Tsukamoto S, Hattori K, Kawai K, Shimazui T, Uchida K, Akaza H.** [Chemotherapy and radiotherapy for urological cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29 (5): 709-16.

**Ausschlussgrund:** japanische Arbeit, Übersichtsarbeit (identisch mit Miyanaga 1990?)

**Mock U, Bogner J, Georg D, Auberger T, Potter R.** Comparative treatment planning on localized prostate carcinoma conformal photon- versus proton-based radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005; 181 (7): 448-55.

**Ausschlussgrund:** Planungsstudie

**Morakkabati-Spitz N, Bastian PJ, Meißner A, Träber F, Gieseke J, Schild HH, Müller SC.** MR-Techniken zur nicht-invasiven Diagnostik des Prostatakarzinoms. [MR techniques for noninvasive diagnosis of prostate cancer]. *Urologe - Ausgabe A* 2006; 45 (6): 702-6.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Mueller-Lisse UG, Scherr MK.** Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol* 2007; 63 (3): 351-60.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Mueller-Lisse UG, Scherr M.** MR-Spektroskopie der Prostata: ein Überblick. [Magnetic resonance spectroscopy of the prostate]. *Radiologe* 2003; 43 (6): 481-8.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Protonen MR-Spektroskopie)

**Mueller-Lisse UG, Vigneron DB, Hricak H, Swanson MG, Carroll PR, Bessette A, Scheidler J, Srivastava A, Males RG, Cha I, Kurhanewicz J.** Localized prostate cancer: effect of hormone deprivation therapy measured by using combined three-dimensional 1H MR spectroscopy and MR imaging: clinicopathologic case-controlled study. *Radiology* 2001; 221 (2): 380-90.

**Ausschlussgrund:** MR-Spektroskopie, Therapiemonitoring der Hormondeprivation

**Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB, Hricak H, Bessette A, Males RG, Wood PJ, Noworolski S, Nelson SJ, Barken I, Carroll PR, Kurhanewicz J.** Time-dependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001; 46 (1): 49-57.

**Ausschlussgrund:** MR-Spektroskopie, (identisch mit Mueller-Lisse 2001 in *Radiology*?)

**Munzenrider JE.** Uveal melanomas. Conservation treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15 (2): 389-402.

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

**Muzik J, Soukup M, Alber M.** Comparison of fixed-beam IMRT, helical tomotherapy, and IMPT for selected cases. *Med Phys* 2008; 35 (4): 1580-92.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Simulationsstudie)

**Nahum AE.** Biological models applied to the comparison of proton and photon treatments. *Phys Med* 2001; 17 (Suppl 2): 126-30.

**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit zur Bestrahlungsplanung, (identisch mit Lee 1994?)

**National Health and Medical Research Council (NHMRC).** Clinical Practice Guidelines: Evidence-based Information and Recommendations for the Management of Localised Prostate Cancer (CP 88). Canberra (Australia): NHMRC, 2002, (<http://nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp88syn.htm>), Zugriff am 19.10.2005.

**Ausschlussgrund:** keine Aussage zur Protonentherapie

**National Institute for Clinical Excellence (NICE).** Improving outcomes in urological cancers. The manual. London: NICE, 2002, ([http://www.nice.org.uk/pdf/Urological\\_Manual.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/Urological_Manual.pdf)), Zugriff am 20.10.2005.

**Ausschlussgrund:** keine Aussage zur Protonentherapie

**National Institute for Clinical Excellence (NICE).** Prostate cancer: diagnosis and treatment. Expected date of issue: November 2007. London: NICE, 2005, ([http://www.nice.org.uk/pdf/Prostatefinalscopev1\\_6\\_210905.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/Prostatefinalscopev1_6_210905.pdf)), Zugriff am 19.10.2005.

**Ausschlussgrund:** Publikationsankündigung

**Newhauser W, Fontenot J, Koch N, Dong L, Lee A, Zheng Y, Waters L, Mohan R.** Monte Carlo simulations of the dosimetric impact of radiopaque fiducial markers for proton radiotherapy of the prostate. *Phys Med Biol* 2007; 52 (11): 2937-52.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Simulationsstudie)

**Nguyen PL, Zietman AL.** High-dose external beam radiation for localized prostate cancer: current status and future challenges. *Cancer J* 2007; 13 (5): 295-301.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten

**Nihei K, Ogino T, Kawashima M, Nishimura H, Onozawa M, Arahira S.** Quantitative evaluation of the interfraction and intrafraction prostate motion using implanted fiducial markers during proton beam therapy. *EJC Supplements* 2005; 3 (2, Suppl. S): 238.

**Ausschlussgrund:** keine klinisch relevante Fragestellung

**Noel G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon JJ.** Le traitement par neutrons : hadrontherapie partie II : bases physiques et experience clinique. [Treatment with neutrons: hadrontherapy part II: physical basis and clinical experience]. *Cancer Radiother* 2003; 7 (5): 340-52.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Übersichtsarbeit zur Neutronentherapie)

**Ogino T.** [Heavy charged particle radiation therapy for prostate cancers]. *Nippon Rinsho* 2002; 60 (Suppl 11): 246-50.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Okunieff P, Zietman A, Kahn J, Singer S, Neuringer LJ, Levine RA, Evans FE.** Lack of efficacy of water-suppressed proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of plasma for the detection of malignant tumors. *N Engl J Med* 1990; 322 (14): 953-8.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, MR-Spektroskopie

**Orecchia R, Krengli M, Jereczek-Fossa BA, Franzetti S, Gerard JP.** Clinical and research validity of hadrontherapy with ion beams. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 51 (2): 81-90.

**Ausschlussgrund:** Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material

**Pakkala M, Hekim C, Soininen P, Leinonen J, Koistinen H, Weisell J, Stenman U-H, Vepsäläinen J, Närvänen A.** Activity and stability of human kallikrein-2-specific linear and cyclic peptide inhibitors. *Journal of Peptide Science* 2007; 13 (5): 348-53.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Patyal B.** Dosimetry aspects of proton therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6 (4 Suppl): 17-23.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Dosimetrie)

**Payne GS, Leach MO.** Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 2006; 79 (SPEC. ISS.): S16-S26.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Peehl DM.** Primary cell cultures as models of prostate cancer development. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12 (1): 19-47.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Pettersson A, Persson C, Johansson B, Turesson I.** Effects of dietary counselling on gastrointestinal complications and quality of life: a randomised controlled trial in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *EJC Supplements* 2007; 5 (4): 150.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (andere Fragestellung)

**Pickles T, Pollack A.** The case for dose escalation versus adjuvant androgen deprivation therapy for intermediate risk prostate cancer. *Can J Urol* 2006; 13 (Suppl 2): 68-71.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Pucar D, Koutcher JA, Shah A, Dyke JP, Schwartz L, Thaler H, Kurhanewicz J, Scardino PT, Kelly WK, Hricak H, Zakian KL.** Preliminary assessment of magnetic resonance spectroscopic imaging in predicting treatment outcome in patients with prostate cancer at high risk for relapse. *Clin Prostate Cancer* 2004; 3 (3): 174-81.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Ramakrishna NVS, Vishwottam KN, Manoj S, Koteswara M, Wishu S, Varma DP.** Rapid, simple and highly sensitive LC-ESI-MS/MS method for the quantification of tamsulosin in human plasma. *Biomed Chromatogr* 2005; 19 (10): 709-19.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Ronson BB, Yonemoto LT, Rossi CJ, Slater JM, Slater JD.** Patient tolerance of rectal balloons in conformal radiation treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (5): 1367-70.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (andere Fragestellung)

**Ross AB, Diederich CJ, Nau WH, Gill H, Bouley DM, Daniel B, Rieke V, Butts RK, Sommer G.** Highly directional transurethral ultrasound applicators with rotational control for MRI-guided prostatic thermal therapy. *Phys Med Biol* 2004; 49 (2): 189-204.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Rossi CJ, Jr.** Conformal proton beam radiation therapy for prostate cancer: Concepts and clinical results. *Community Oncology* 1920; 4 (4): 235-40.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, allgemeine Darstellung der Protonentherapie, keine eigenen Daten zu erwarten

**Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI).** Guidelines for the Management of Prostate Cancer. Dublin: RCSI, 2002, (<http://www.rcsi.ie/documents/pc.pdf>), Zugriff am 19.10.2005.

**Ausschlussgrund:** keine Aussage zur Protonentherapie, bezieht sich auf chirurgische Behandlungsformen

**Ruhl U, Albrecht MR, Lueders H, Marciniak H, Doerffel W.** The German multinational GPOH-HD 95 trial: Treatment results and analysis of failures in pediatric Hodgkins disease using combination chemotherapy with and without radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (1 Suppl S): S131-S132.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Rutz HP, Lomax AJ.** Radiotherapy for prostate cancer [8]. *N Engl J Med* 2007; 356 (3): 308-9.

**Ausschlussgrund:** Leserbrief

**Sahoo N, Zhu XR, Zhu M, Amos R, Kudchadker R, Johnson J, Arjomandy B, Lii M, Wu R, Gillin MT.** Analysis of the accuracy of a monitor unit calculation procedure for passively scattered proton therapy beams. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3, Suppl. S): S689-S690.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (technische Aspekte)

**Sandler HM.** Exploring dose-intensity: Carefully comparing high-dose with low-dose external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13): 1975-7.

**Ausschlussgrund:** Editorial

**Scheenen TWJ, Gambarota G, Weiland E, Klomp DWJ, Fuetterer JJ, Barentsz JO, Heerschap A.** Optimal timing for in vivo H-1-MR spectroscopic imaging of the human prostate at 3T. *Magn Reson Med* 2005; 53 (6): 1268-74.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Schiavina R, Farsad M, Testa C, Bertaccini A, Manferrari F, Garofalo M, Barbiroli B, Lodi R, D'errico-grigioni A, Martorana G.** 11-C-choline PET-CT for tumour localisation of primary prostate cancer: Comparison with 3-dimensional proton mr spectroscopic imaging using radical prostatectomy specimen as standard of reference. *European Urology Supplements* 2006; 5 (2): 208.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Schiavina R, Testa C, Corti B, Lodi R, Brunocilla E, Concetti S, Franceschelli A, Salizzoni E, Barbiroli B, Martorana G.** Prostate biopsy directed on the basis of 3-dimensional proton MR spectroscopic imaging findings in patients with prior negative biopsy. *European Urology Supplements* 2006; 5 (2): 200.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Schricker AA, Pauly JM, Kurhanewicz J, Swanson MG, Vigneron DB.** Dualband spectral-spatial RF pulses for prostate MR spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001; 46 (6): 1079-87.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, MR-Spektroskopie

**Schulte RW, Li T.** Innovative strategies for image-guided proton treatment of prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5 (2): 91-100.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten

**Schulz RJ, Smith AR, Orton CG.** Proton therapy is too expensive for the minimal potential improvements in outcome claimed. *Med Phys* 2007; 34 (4): 1135-8.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten

**Schulz RJ, Kagan AR, Zelefsky MJ, Leibel SA.** Commentary on IMRT and cancer of the prostate [4] (multiple letters). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (3): 851-3.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (IMRT)

**Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Gentilucci A, Lisi D, Passariello R, Gentile V, Di Silverio F.** Complete Response to the Combination Therapy with Androgen Blockade and Somatostatin Analogue in a Patient with Advanced Prostate Cancer: Magnetic Resonance Imaging with <sup>1</sup>H-Spectroscopy. *Eur Urol* 2008; 53 (3): 652-5.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Scientific Association of Swiss Radiation Oncology.** 6th Annual Meeting of the Scientific Association of Swiss Radiation Oncology (SASRO), Zurich, Switzerland, March 14-16, 2002. *Strahlenther Onkol* 2002; 178 (Spec Iss 1): 113-30.

**Ausschlussgrund:** Kongressbericht, keine Daten zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom

**Seitz M, Scher B, Graser A, Reich O, Gratzke C, Scherr M, Stief CG, Mueller-Lisse UG.** Advances in Metabolic Imaging in Patients with Elevated Prostate Specific Antigen (PSA). *EAU-EBU Update Series* 2006; 4 (1): 20-32.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Senczenko W, Bobek-Billewicz B, Rembak-Szynkiewicz J.** Prostate <sup>1</sup>H-MRS spectroscopy: Comparison of 1.5T endorectal three dimensional MRS vs. 3T MRS using a surface coil. *Polish Journal of Radiology* 2008; 73 (1): 7-15.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Serkova NJ, Spratlin JL, Eckhardt SG.** NMR-based metabolomics: Translational application and treatment of cancer. *Current Opinion in Molecular Therapeutics* 2008; 9 (6): 572-85.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Shi H, Wu L-B, Ding H-Y, Zhao B, Wang T, Yang Z-Z, Qiu X-L, Li H-H, Qu L, Wei Y-L.** Prostate cancer: Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI, diffusion weighted imaging and 3D <sup>1</sup>H-MR spectroscopy. *Chinese Journal of Radiology* 2006; 40 (7): 678-83.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Shigeno K, Igawa M, Yoshizako T, Kitagaki H, Kaji Y, Sugimura K.** Diagnosis of prostate cancer using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nishinohon J Urol* 2004; 66 (5): 393-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Shimizu M, Sasaki R, Miyawaki D, Nishimura H, Demizu Y, Akagi T, Suga D, Murakami M, Sugimura K, Hishikawa Y.** Confirmation of proton beam by positron emission tomography (PET) apparatus in patients with prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3, Suppl. S): S356.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Shulkla-Dave A, Hricak H, Eberhardt SC, Olgac S, Muruganandham M, Scardino PT, Reuter VE, Koutcher JA, Zakian KL.** Chronic prostatitis: MR imaging and <sup>1</sup>H MR spectroscopic imaging findings - Initial observations. *Radiology* 2004; 231 (3): 717-24.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Siest G, Bastien B, Benachour H, Herbeth B, Jeannesson E, Lambert D, Samara A, Visvikis-Siest S.** From human genetic variations to prediction of risks and responses to drugs and the environment. *Personalized Medicine* 2007; 4 (1): 95-104.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Siest G, Bastien B, Benachour H, Herbeth B, Jeannesson E, Lambert D, Samara A, Visvikis-Siest S.** Meeting report: From human genetic variations to prediction of risks and responses to drugs and the environment. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45 (3): 427-36.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Slater JM.** Considerations in identifying optimal particles for radiation medicine. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2006; 5 (2): 73-9.

**Ausschlussgrund:** Review, anderes Thema (Schwerionen)

**Smith A.** The Northeast Proton Therapy center at Massachusetts General Hospital. *J Brachytherapy Int* 1997; 13 (1): 137-9.

**Ausschlussgrund:** Beschreibung des 1998 eröffneten Protonenzentrums in Boston

**Smith AR.** Proton therapy. *Phys Med Biol* 2006; 51 (13): R491-R504.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel über die Protonentherapie im Allgemeinen

**Smyslov AY, Konchili IN, Lebedev LA, Khmelevskii EV.** Comparative analysis of dose distribution in photon and proton therapy of prostate cancer. *Biomed Eng (NY)* 2006; 40 (5): 229-32.

**Ausschlussgrund:** Doppelpublikation (siehe Smyslow et al. 2006, publiziert in *Med Tekh* 2006)

**Soukup M, Alber M.** Influence of dose engine accuracy on the optimum dose distribution in intensity-modulated proton therapy treatment plans. *Phys Med Biol* 2007; 52 (3): 725-40.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (technische Aspekte)

**Speight JL, Roach M, III.** Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: evolving standards, consensus, controversies and new directions. *J Clin Oncol* 2005; 23 (32): 8176-85.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten

**Steffan JJ, Duhon D, Welbourne T, Turturro F, Cardelli JA.** HGF induction of lysosome redistribution and invasion of DU-145 prostate cancer cells depends on the activity of the sodium-proton exchanger, NHE-1. *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting* 2007; 48 1167.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Thiry A, Dogné J-M, Masereel B, Supuran CT.** Targeting tumor-associated carbonic anhydrase IX in cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27 (11): 566-73.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Thomas SJ.** Margins for treatment planning of proton therapy. *Phys Med Biol* 2006; 51 (6): 1491-501.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Therapieplanung)

**Thornton AF, Fitzek M, Klein S, Dickey E, Sullivan M, O'Ryan-Blair A, Schreuder N, Allgower C, Mascia A, Farr J, Cameron J.** Proton beam radiotherapy: A specialized treatment alternative. *Community Oncology* 2007; 4 (10): 599-609.

**Ausschlussgrund:** unsystematischer Übersichtsartikel, keine eigenen Daten zu erwarten

**Thurman SA, Ramakrishna NR, DeWeese TL.** Radiation therapy for the treatment of locally advanced and metastatic prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15 (3): 423-43.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, Protonentherapie + AS(?) beim fortgeschrittenen PC

**Timmermann B, Schuck A, Niggli F, Weiss M, Lomax A, Goitein G.** Protonentherapie mit "Spot-Scanning" bei Rhabdomyosarkomen im frühen Kindesalter: Erste Erfahrungen am PSI. ["Spot-scanning" proton therapy for rhabdomyosarcomas of early childhood. First experiences at PSI]. *Strahlenther Onkol* 2006; 182 (11): 653-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Trabulsi EJ, Valicenti RK.** Dose escalation with proton-beam boost for low-risk prostate cancer: Commentary. *Nature Clinical Practice Urology* 2006; 3 (5): 256-7.

**Ausschlussgrund:** Kommentar

**Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, DeLaney TF, Shipley WU.** In Reply to Ms. Albertini et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (4): 1334-5.

**Ausschlussgrund:** Leserbrief

**Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, DeLaney TF, Shipley WU.** Treatment of prostate cancer with photon IMRT and proton therapy: a treatment planning comparison. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006; 66 (3, Suppl. S): S389-S390.

**Ausschlussgrund:** Vollpublikation vorhanden (Trofimov 2007, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: (2): 444-53)

**Tsuji H, Ishikawa H, Kamata T, Tsujii H.** Carbon-ion radiotherapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Radiol* 2005; 50 (5): 603-10.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

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

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, Neutronentherapie in Japan



**Tumorzentrum Tübingen (ITZ).** Prostatakarzinom. Tübingen: ITZ, 2004, (<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/pdfinhal/prostata.pdf>), Zugriff am 19.10.2005

**Ausschlussgrund:** keine Aussage zur Protonentherapie

**Vaarkamp J.** Partial boosting of prostate tumours: Forward planned conformal radiotherapy vs. inverse planned intensity modulated radiotherapy? *Radiother Oncol* 2002; 63 (2): 232.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**van Lin ENJT, Fütterer JJ, Heijmink SWTP, vanr Vight LP, Hoffmann AL, van Kollenburg P, Huisman HJ, Scheenen TWJ, Witjes JA, Leer JW, Barentsz JO, Visser AG.** IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: Gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and <sup>1</sup>H-spectroscopic MRI. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006; 65 (1): 291-303.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Vargas CE, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, McKenzie C, Lawlor P, Li Z, Keole S.** Dose-volume comparison of proton therapy and intensity modulated radiation therapy in the treatment of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3, Suppl. S): S338-S339.

**Ausschlussgrund:** Volltextpublikation vorhanden (Vargas, 2008)

**Vedani A, Dobler M, Lill MA.** The challenge of predicting drug toxicity in silico. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2006; 99 (3): 195-208.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Vicini FA, Horwitz EM, Kini VR, Stromberg JS, Martinez AA.** Radiotherapy options for localized prostate cancer based upon pretreatment serum prostate-specific antigen levels and biochemical control: a comprehensive review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (5): 1101-10.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (IMRT)

**Wambersie A, Hendry J, Gueulette J, Gahbauer R, Potter R, Gregoire V.** Radiobiological rationale and patient selection for high-LET radiation in cancer therapy. *Radiother Oncol* 2004; 73 (Suppl 2): S1-S14.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Wambersie A.** Is there any future for high-LET radiation? *Strahlenther Onkol* 1989; 165: 348-56.

**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit zu Protonen und Ionentherapie

**Warde P.** Radiotherapy: practical applications and clinical aspects. *Medicine (Baltimore)* 2008; 36 (1): 15-8.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Welsh JS.** Electron capture. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 2006; 29 (6): 540-2.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Woodbury BB, Broome DR, Holshouser BA, Sowers LC.** Predicting extracapsular extension of prostate cancer using magnetic resonance spectroscopy. *J Investig Med* 2006; 54 (1, Suppl. S): S145.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Bildgebung)

**Workman P, Aboagye EO, Chung Y-L, Griffiths JR, Hart R, Leach MO, Maxwell RJ, McSheehy PMJ, Price PM, Zweit J.** Minimally invasive Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Technologies in hypothesis-testing clinical trials of innovative therapies. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (9): 580-98.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Wroe A, Rosenfeld A, Schulte R.** Out-of-field dose equivalents delivered by proton therapy of prostate cancer. *Med Phys* 2007; 34 (9): 3449-56.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (Simulationsstudie)

**Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J.** Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches. *Int J Hyperthermia* 2006; 22 (3): 255-62.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Wuu CS, Zaider M.** A calculation of the relative biological effectiveness of <sup>125</sup>I and <sup>103</sup>Pd brachytherapy sources using the concept of proximity function. *Med Phys* 1998; 25 (11): 2186-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant, (Vergleich der RBW von <sup>125</sup>I und <sup>103</sup>Pd)

**Yeboah C, Sandison GA.** Optimized treatment planning for prostate cancer comparing IMPT, VHEET and 15 MV IMXT. *Phys Med Biol* 2002; 47 (13): 2247-61.

**Ausschlussgrund:** theoretische Arbeit ohne eigene klinische Daten

**Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, Muruganandham M, Eboral L, Kattan MW, Reuter VE, Scardino PT, Koutcher JA.** Correlation of proton MR spectroscopic

imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005; 234 (3): 804-14.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Zhang X, Dong L, Lee AK, Cox JD, Kuban DA, Zhu RX, Wang X, Li Y, Newhauser WD, Gillin M, Mohan R.** Effect of anatomic motion on proton therapy dose distributions in prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (2): 620-9.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (technische Aspekte)

**Zhang X, Li Y, Mohan R.** Use of intensity modulated proton therapy to reduce penumbra margin. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 69 (3, Suppl. S): S686.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (technische Aspekte)

**Zhao R, Goldman ID.** The molecular identity and characterization of a Proton-Coupled Folate Transporter - PCFT; biological ramifications and impact on the activity of pemetrexed-12 06 06. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26 (1): 129-39.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Zheng Y, Fontenot J, Taddei P, Mirkovic D, Newhauser W.** Monte Carlo simulations of neutron spectral fluence, radiation weighting factor and ambient dose equivalent for a passively scattered proton therapy unit. *Phys Med Biol* 2008; 53 (1): 187-201.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant (technische Aspekte)

**Zherbin EA, Konnov BA, Mel'nikov LA, Zargarova OP, Miagkov VP.** [Proton therapy: clinico-methodological aspects, treatment results]. *Med Radiol (Mosk)* 1987; 32 (8): 17-22.

**Ausschlussgrund:** russische Arbeit, Übersichtsarbeit, PC nur erwähnt

**Zhu J, Huang J-W, Tseng P-H, Yang Y-T, Fowble J, Shiau C-W, Shaw Y-J, Kulp SK, Chen C-S.** From the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib to a novel class of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 inhibitors. *Cancer Res* 2004; 64 (12): 4309-18.

**Ausschlussgrund:** thematisch nicht relevant

**Zietman A.** Active surveillance: A safe, low-cost prognostic test for prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101 (9): 1059-60.

**Ausschlussgrund:** Kommentar

**Zietman AL.** The Titanic and the Iceberg: prostate proton therapy and health care economics. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3565-6.

**Ausschlussgrund:** Editorial

### Anlage 3c: Literatur aus Stellungnahmen

- 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.
- Al Mefty O, Borba LA.** Skull base chordomas: a management challenge. *J Neurosurg* 1997; 86 (2): 182-9.
- Anonymous.** Strahlentherapie. Skript erarbeitet nach der Vorlesung von Prof. Gademann und Frau Dipl.-Phys. Grießbach. Magdeburg: Universität Magdeburg. 1996. ([http://isgnw.cs.uni-magdeburg.de/~regina/skript\\_strahlentherapie.html](http://isgnw.cs.uni-magdeburg.de/~regina/skript_strahlentherapie.html)).
- Augsburger JJ, Shields JA.** Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1983; (62): 69-72.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Banna M, Baker HL Jr, Houser OW.** Pituitary and parapituitary tumours on computed tomography. A review article based on 230 cases. *Br J Radiol* 1980; 53 (636): 1123-43.
- Bechrakis NE, Foerster MH.** Where is the superiority of proton radiation for ocular tumors? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 513-4.
- Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efirid 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.
- Bercher L, Zografos L, Egger E, Chamot L, Uffer S, Gailloud C, Ducrey N.** Le traitement des melanomes exterieurs 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Char DH.** Ophthalmic oncology: errors and shibboleths the 1997 dohlman lecture. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37 (4): 1-24.
- 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.
- Char DH, Kroll S, Phillips TL.** Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (8): 1014-8.

- Chong VF, Fan YF.** Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. *Clin Radiol* 1996; 51 (9): 625-31.
- Colli B, Al Mefty O.** Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg* 2001; 95 (6): 933-43.
- 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.
- Croxatto JO, Font RL.** Hemangiopericytoma of the orbit: a clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1982; 13 (3): 210-8.
- Cummings BJ, Hodson DI, Bush RS.** Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9 (5): 633-42.
- Debus J, Haberer T, Schulz-Ertner D, Jakel O, Wenz F, Enghardt W, Schlegel W, Kraft G, Wannemacher 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.
- Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, Wannemacher M.** Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (3): 591-6.
- Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efid J, Munzenreider JE.** Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (5): 967-75.
- 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.
- Desjardins L, Levy C, d'Hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL, Mammari H, Schwartz L, Mazal A, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Asselain B.** Résultats préliminaires de la protonthérapie 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.
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Allgemeines zur Strahlentherapie. Berlin: DEGRO. 1999. ([http://www.degro.org/therapie\\_idx.htm](http://www.degro.org/therapie_idx.htm)).
- 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>).
- 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\\_VI1](http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr03.htm#INH_VI1)).
- 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.
- Durden DD, Williams DW 3rd.** Radiology of skull base neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1043-64.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fucci MJ.** Skull base, petrous apex, tumors. *eMedicine*. 2001. (<http://www.emedicine.com/ent/topic244.htm>).
- Fuller DB, Bloom JG.** Radiotherapy for chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (2): 331-9.
- Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhart-Cabillie R, Wannemacher M.** Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1381-7.

- 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.
- Gailloud C, Zografos L, Uffer S, Egger E.** Melanomes de l'uvee et hemorrhagie vitreenne. Diagnostic et traitement. [Uveal melanomas and vitreous hemorrhage. Diagnosis and treatment]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991; 198 (5): 365-70.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Harwood AR, Krajchich JI, Fornasier VL.** Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1980; 45 (11): 2769-77.
- 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.
- Hug EB.** Proton radiation therapy for pediatric malignancies: Status report. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 89-91.
- 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.
- Kincaid MC.** Uveal Melanoma. *Cancer Control* 1998; 5 (4): 299-309.
- 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.
- Kraft G.** The radiobiological and physical basis for radiotherapy with protons and heavier ions. *Strahlenther Onkol* 1990; 166 (1): 10-3.
- Krainer M, Brodowicz T, Auerbach L, Zielinski C.** Strahlentherapie - Wirkungsweise, Bestrahlungsarten und Nebenwirkungen. Wien: Krebszentrum Universitätskliniken. 2003. (<http://server.krebszentrum.vip.at/index.html>).
- Krengli M.** Review of current protocols for protontherapy in USA. *Tumori* 1998; 84 (2): 209-16.
- 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.
- 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.
- Liekfeld A.** Retinoblastom. medicine worldwide. 2002. (<http://www.mw.de/krankheiten/krebs/retinoblastom.html>).
- 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.
- 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.
- Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'hermies F, Schlienger P, Mammar 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.

- 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.
- Margo CE, E HL, Mulla ZD.** Retinoblastoma. *Cancer Control* 1998; 5 (4): 310-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Miller DW.** A review of proton beam radiation therapy. *Med Phys* 1995; 22 (11 Pt 2): 1943-54.
- Munzenrider JE, Austin-Seymour M., Blitzer PJ, Gentry R, Goitein G, Gragoudas ES, Johnston K, Koehler AM, McNulty P, Moulton G.** Proton therapy at Harvard. *Strahlentherapie* 1985; 161 (12): 756-63.
- Munzenrider JE, Liebsch NJ.** Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 57-63.
- Munzenrider JE.** Proton therapy for uveal melanomas and other eye lesions. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 68-73.
- 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.
- 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.
- Nelson GM.** Chordoma. *eMedicine*. 200.1 (<http://www.emedicine.com/med/topic2993.htm> ).
- Noel G, Habrand JL, Mammari 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.
- O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efid 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.
- Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Keunen JE.** Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (2): 157-62.
- 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.
- Richardson MS.** Pathology of skull base tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1025-42.
- Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, Smith AR, O'Farrell D, Efid 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.
- Saxton JP.** Chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7 (7): 913-5.
- 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.
- 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.
- Sinson GP.** Skull base tumors. *eMedicine*. 2003. (<http://www.emedicine.com/med/topic2912.htm> ).
- Sisterson J.** World wide charged particle patient totals - July 2001. *Particles Newsletter* 2001; 28: 12.
- 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.
- Soo MY.** Chordoma: review of clinicoradiological features and factors affecting survival. *Australas Radiol* 2001; 45 (4): 427-34.

**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.

**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.

**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.

**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.

**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.

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

**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.

**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.

## 5.4 Anlage 4: Bewertung der eingeschlossenen Studien

<b>1. Loma Linda (LLUMC)</b>							
<b>Autor</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Pat.-Zahl</b>	<b>Tm.-Stad.</b>	<b>Follow up</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>NW Spättoxizität</b>	<b>Bemerkungen</b>
Rossi 1999	Kombinierte Protonen-(30 CGE)/Photonen (45 CGyE)-Therapie oder alleinige Protonentherapie (Gesamtdosis 74-75 CGyE) zwischen 10/91 und 12/95	643	T1b-2b, PSA <15  T1b-2b, PSA >15 T2c-T4, PSA < 50	43 Mon.	5 Jahre: bNED <sup>1</sup> : 89 %  5 Jahre: bNED: 68 %	2 Jahre: GU-Grad 2: 6% GU-Grad 3: < 1 %	Zusätzlich werden die Ergebnisse mit veröffentlichten Daten zur Prostatektomie, perkutanen Strahlentherapie verglichen. Pat. wahrscheinlich identisch mit Slater et al. 1998 (siehe Einzelauswertung).
Rossi et al. 2000	Kombinierte Protonen-(30 CGE)/Photonen (45 CGyE)-Therapie oder alleinige Protonentherapie (Gesamtdosis 74-75 CGyE) zwischen 10/91 und 12/97	1257	T1c-T3	42 Mon. 1-115	7 Jahre: bNED: 79 %	Grad >3: 0,3%	Abstract (42 <sup>nd</sup> ASTRO Meeting); Volltext siehe Slater et al. 2004
Rossi et al. 2004	Kombinierte Protonen-(30 CGE)/Photonen (45 CGyE)-Therapie oder alleinige Protonentherapie (Gesamtdosis 74-75 CGyE) zwischen 10/91 und 12/97	1038	T1-T2c	62 Mon. 1-128	5 Jahre bNED: < 60 J. 82% > 60 J 75% 8 Jahre bNED: < 60 J. 75% > 60 J 74%	Keine Angaben	Zweitpublikation der Slater 2004 Daten mit Altersgruppenauswertung
Schulte et al. 2000	Protonen -Therapie ggf. in Kombination mit Photonentherapie (Gesamtdosis 74-75 CGyE) zwischen 1991 und 12/96	911	T1-T3	39 Mon. (4-87)	5 Jahre: bNED 82,2 % (79,1-85,2)	3 Jahre: GI Grad 2: 3,5% Grad 3: 0 % GU Grad 2: 5,4% Grad 3: 0 %	Pat. wahrscheinlich in Publikation von Slater et al. 2004 berücksichtigt
Slater et al. 1998	Kombinierte Protonen - (30CGE) / Photonen (45CGyE)-Therapie oder alleinige Protonentherapie (Gesamtdosis 74-75CGyE) zwischen 12/91 und 12/95	643	T1-T3	43 Mon. (4-78)	5 Jahre: Ges.Überleben 89 %	3 Jahre GI Grad 2: 21% Grad 3: 0 % GU Grad 2: 5,4 % Grad 3: 0 %	Pat. wahrscheinlich in Publikation von Slater et al. 2004 berücksichtigt
Slater et al. 1999	Kombinierte Protonen-(30 CGE)/Photonen (45 CGyE)-Therapie oder alleinige Protonentherapie (Gesamtdosis 74-75 CGyE)	319	T1-T2b, PSA<15	43 Mon. (12-74)	5 Jahre: bNED: 88 % klinisch rezidivfrei 97 %	3 Jahre : GI-Grad 2: 6 % GU-Grad 2: 5 %	Subgruppe aus der Publikation von Slater et al. 1998
Slater et al. 2004	siehe Einzelauswertung						
Yonemoto et al. 1997	Kombinierte Protonen-(30 CGE)/Photonen (45 CGyE)-Therapie oder alleinige Protonentherapie (Gesamtdosis 74-75 CGyE) zwischen 1991 u. 1993	106 ausgewertet 100 bzw. 104	T2b-T3	20,2 Mon. (10-30)	2 Jahre: bNED Ausgangs-PSA 4-10: 96 % Ausgangs-PSA 10-20: 97 % Ausgangs-PSA > 20: 63 %	2 Jahre: GU-Grad 1-2: 4 % GI-Grad 1-2: 8 %	Pat. wahrscheinlich in der Publikation von Slater et al. 1998 enthalten
Zietman et al. 2004	siehe Einzelauswertung						

<sup>1</sup> bNED = biochemical no evidence of disease



1	<b>Quelle</b>	<b>Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, Grove RI, Preston W, Slater JM.</b> Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59 (2): 348-52.
2	<b>Studientyp betitelt als</b>	Analyse
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Fallserie
4	<b>Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers</b>	III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	<b>Bezugsrahmen</b>	Die Bestrahlungen erfolgten zwischen Oktober 1991 und Dezember 1997 im Loma Linda University Medical Center (LLUMC), USA. Es handelt sich um ein Update von Daten, über die bereits früher berichtet worden ist.
6	<b>Indikation</b>	Klinisch lokalisiertes Prostatakarzinom im Stadium Ia - III
7	<b>Fragestellung / Zielsetzung</b>	Bestimmung des Überlebens ohne biochemischen Hinweis auf ein Rezidiv, Bestimmung der Spättoxizität
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<u>Einschlusskriterium:</u> Tumorstadium T1a - T3. <u>Ausschlusskriterium:</u> vorausgegangene Tumorbehandlung, Nachweis von Fernmetastasen
9	<b>Prüfintervention</b>	Kombinierte Protonen-/Photonentherapie. Das Bestrahlungsprotokoll wurde im Laufe der Jahre verändert: <u>In den ersten Jahren</u> (Zeitpunkt nicht exakt definiert): Protonenboost auf Prostata und Samenbläschen mit 30 CGE à 2 CGyE + Photonenbestrahlung des kleinen Beckens mit 45 CGyE. <u>Später</u> (Zeitpunkt nicht exakt definiert) erhielten Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit < 15 % (entsprechend der Partin-Kalkulation) für einen Lymphknotenbefall eine alleinige Protonenbestrahlung. Die Protonenbestrahlung erfolgte über laterale Gegenfelder mit einer Gesamtdosis von 74 c CGyE in Einzelfractionen von 2 CGyE. Das Planungszielvolumen umfasste Prostata und Samenbläschen mit einem 5 mm breiten Sicherheitssaum. Patienten mit einem >15 % Risiko für einen Lymphknotenbefall erhielten die kombinierte Protonen-/Photonentherapie. Insgesamt wurden 731 Patienten mit der kombinierten Bestrahlungsform behandelt, 524 Patienten erhielten eine alleinige Protonentherapie. Die Entscheidung, ob eine alleinige Protonentherapie oder eine kombinierte Protonen-/Photonentherapie durchgeführt wurde, erfolgte risikostratifiziert. Die beiden Behandlungsgruppen sind somit nicht vergleichbar.
10	<b>Vergleichsintervention</b>	Keine
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Keine
12	<b>Studiendesign</b>	Retrospektive Fallserie.

13	<b>Zahl der Zentren</b>	1
14	<b>Randomisierung</b>	Entfällt
15	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Entfällt
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Nein, offene Behandlung
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	Die mediane Beobachtungsdauer betrug 62 Monate (1 bis 132 Monate).
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	<p>Rezidivfreies Überleben ohne biochemischen Hinweis auf ein Rezidiv nach 5 bzw. 8 Jahren.</p> <p>Die PSA-Bestimmung und rektale Untersuchung erfolgte 4 Monate nach Therapie, dann in 3- bis 6-monatigem Abstand. Ab dem 6. Jahr jährliche Kontrollen.</p> <p>Ein biochemischer Hinweis auf ein Rezidiv wurde angenommen, wenn in 3 konsekutiven PSA-Bestimmungen der PSA über dem Mittelwert zwischen dem Ausgangs-PSA und dem Nadir lag (entsprechend der Empfehlungen der ASTRO).</p>
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	Bestimmungen der behandlungsbezogenen Morbidität, die Einteilung der Spättoxizität erfolgte auf der Grundlage der RTOG-Kriterien.
20	<b>Anzahl der zu behandelnden Patienten</b>	Eine Fallzahlplanung wurde nicht durchgeführt. Berichtet wird über insgesamt 1255 bestrahlte Patienten.
21	<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten</b>	Berichtet wird über 1255 Patienten. 731 erhielten eine kombinierte Protonen-/Photonentherapie, 524 (low-risk-Patienten) eine alleinige Protonentherapie.
22	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	Entfällt
23	<b>Ergebnisse</b>	<p>Medianes Alter: 69 Jahre (44 bis 90 Jahre) mit Tumorstadium T1a - T3 (T1 29 %, T2 67 %, T3 4 %).</p> <p>Das 5-Jahre-krankheitsfreie-Überleben ohne biochemischen Hinweis auf ein Rezidiv wurde mit 75 % berechnet, das 8-Jahre-krankheitsfreie-Überleben mit 73 %.</p> <p>Multivarianzanalysen ergaben, dass der Ausgangs-PSA, der Gleason-Score und der PSA Nadir voneinander unabhängige Prognosefaktoren darstellten.</p> <p>Bei Patienten mit einem Ausgangs-PSA &lt; 4,0 ng/ml lag das biochemisch krankheitsfreie Überleben nach 8 Jahren bei 90 %, bei Patienten mit einem Ausgangs-PSA von &gt; 20 ng/ml lag das biochemisch rezidivfreie Überleben nach 8 Jahren bei 43 %.</p> <p>Bei Patienten mit einem Gleason-Score 2-4 lag das biochemisch krankheitsfreie Überleben nach 8 Jahren bei 82 %. Bei Patienten mit einem Gleason-Score 8-10 lag das biochemisch krankheitsfreie Überleben nach 7 Jahren bei 50 %.</p>
24	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	<p>Die Spättoxizität (gastrointestinal oder urogenital) betrug nach RTOG Grad 3 1 % (n=16) und nach RTOG Grad 4 0,2 % (n=2).</p> <p>Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Spättoxizität fand sich zwischen den Patienten, die mit einer kombinierten Protonen-/Photonentherapie behandelt wurden und Patienten, die eine alleinige Protonenbestrahlung erhielten, nicht.</p>

25	<b>Fazit der Autoren</b>	Mit der konformierenden Protonenbestrahlung können ausgezeichnete Raten biochemisch rezidivfreien Überlebens erreicht werden mit minimaler behandlungsbedingter Morbidität. Zusätzliche Dosiseskaltungsstudien werden die zukünftige Rolle der Protonentherapie definieren.
26	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von Patienten mit überwiegend klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom, die entsprechend ihrer Risikofaktoren unterschiedlich behandelt wurden. Und über die teilweise bereits in früheren Veröffentlichungen (Slater et al. 1998, Schulte et al. 2000) berichtet wurde.</p> <p>Die Studie zeigt, dass sowohl die kombinierte Photonen-/ Protonentherapie als auch die alleinige Protonentherapie in ihrer jeweiligen Indikation ein wirksames Therapieverfahren ohne gravierende Nebenwirkungen darstellen. Da es sich nicht um eine Vergleichstudie handelt, sind die Daten jedoch nicht geeignet, unmittelbar den Nutzen der Protonentherapie im Vergleich zu einer anderen Therapieoption zu definieren.</p>

1	<b>Quelle</b>	<b>Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, Shipley WU.</b> Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294 (10): 1233-9.
2	<b>Studientyp betitelt als</b>	Randomisierte Studie (protocol 95-09)
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
4	<b>Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus</b>	I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort)
5	<b>Bezugsrahmen</b>	Die Bestrahlungen erfolgten an 2 Zentren (in Loma Linda und Boston) und zwischen 1/1996 und 12/1999
6	<b>Indikation</b>	Frühe Formen des Prostatakarzinoms (T1b-T2b, PSA<15ng/ml)
7	<b>Fragestellung / Zielsetzung</b>	Geprüft werden sollte, ob eine Dosiserhöhung bei frühen Formen des Prostatakarzinoms das krankheitsfreie (rezidivfreie) Leben verlängert.
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	Einschlusskriterien waren die Tumorstadien T1b-T2b und ein PSA <15 ng/ml  Ausschlusskriterien: computertomografisch oder szintigrafisch nachgewiesene Metastasen.
9	<b>Prüf-Intervention</b>	Protonenboost über laterale (in Loma Linda) oder perineale (in Massachusetts) Felder mit einer Dosis von 28,8 CGyE. Im Anschluss daran erfolgte eine 3D konformale Photonenbestrahlung der Prostata, der Samenbläschen und des periprostatischen Gewebes mit einer Dosis von 50,4 Gy.  Die Gesamtdosis lag bei <b>78,8 -79,2 CGyE (Hochdosis-Arm)</b>
10	<b>Vergleichsintervention</b>	Protonenboost über laterale (in Loma Linda) oder perineale (in Massachusetts) Felder mit einer Dosis von 19,8 CGyE. Im Anschluss daran erfolgte eine 3D konformale Photonenbestrahlung der Prostata, der Samenbläschen und des periprostatischen Gewebes mit einer Dosis von 50,4 Gy .  Die Gesamtdosis lag somit bei <b>69,8 -70,2 CGyE</b>
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Keine
12	<b>Studiendesign</b>	Paralleles Studiendesign
13	<b>Zahl der Zentren</b>	2 Zentren (Loma Linda und Boston, Massachusetts)
14	<b>Randomisierung</b>	Es erfolgte eine zentrale Randomisation durch das American Collage of Radiology statistical office  Stratifizierung nach PSA-Werten (<4ng/ml, 4-15ng/ml)
15	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Zum Concealment werden keine Angaben gemacht.
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Offene Behandlung
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag bei 5,5 (1,2-8,2) Jahren.

18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	<p>1. Lokale Kontrolle</p> <p>Fehlende Lokalkontrolle bei positivem bioptischen Nachweis oder fehlendem Absinken des PSA auf Werte &lt; 1 ng/ml</p> <p>2. Biochemical failure</p> <p>Anstieg des PSA bei drei aufeinander folgenden Messungen</p> <p>3. strahlenbedingte Toxizität entsprechend der RTOG-Kriterien</p> <p>Urogenitale und gastrointestinale Toxizität</p>								
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>									
20	<b>Anzahl der zu behandelnden Patienten</b>	<p>Die Fallzahl wurde kalkuliert, um bei 80 % der Patienten eine Absenkung der Lokalrezidivrate um 20 % nach 5 Jahren bei einer 5%igen Irrtumswahrscheinlichkeit festzustellen.</p> <p>Bei einer 80%igen Power wurde eine Fallzahl von 390 Patienten berechnet.</p>								
21	<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten</b>	<p>Die Gesamtzahl der behandelten Patienten betrug 393</p> <p>196 im Hochdosis-Arm (79,2 CGyE),</p> <p>197 Patienten im Vergleichsarm (70,2 CGyE),</p> <p>18 Patienten (9,2 %) im Hochdosisarm wurden mit &lt; 78,8 CGyE behandelt, 5 (2,6 %) Patienten mit &gt; 79,2 CGyE</p> <p>7 Patienten (3,6 %) im Vergleichsarm wurden mit &lt;69,8 CGyE behandelt, 8 (4,1 %) mit &gt; 70,2 CGyE.</p> <p>1 Patient verweigerte die Bestrahlung und wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>ITT-Analyse wurde durchgeführt.</p> <p>(Im Hochdosisarm wird über zwei Patienten mehr berichtet als behandelt worden sind. Im Vergleichsarm werden weniger Patientendaten aufgeführt als Patienten behandelt wurden. Vgl. Fig. III)</p>								
22	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<p>Die Darstellung der Behandlungsgruppen erfolgt tabellarisch mit Angaben zu Alter, ethnische Zugehörigkeit, PSA-Wert, Gleasonscore, T-Stadium, Risikogruppen).</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme ist gewährleistet.</p>								
23	<b>Ergebnisse</b>	<p><u>Lokale Kontrollrate</u> (nach 5 Jahren)</p> <table border="1" data-bbox="667 1641 1417 1868"> <thead> <tr> <th data-bbox="667 1641 890 1753"></th> <th data-bbox="890 1641 1078 1753">Hochdosisarm (79,2 CGyE)</th> <th data-bbox="1078 1641 1305 1753">Vergleichsgruppe (70,2 CGyE)</th> <th data-bbox="1305 1641 1417 1753"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="667 1753 890 1868">Gesamt</td> <td data-bbox="890 1753 1078 1868">67,2 % (95%CI 60,4-74,0 %)</td> <td data-bbox="1078 1753 1305 1868">47,6 % (95%CI 40,4-54,8 %)</td> <td data-bbox="1305 1753 1417 1868">P&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table>		Hochdosisarm (79,2 CGyE)	Vergleichsgruppe (70,2 CGyE)		Gesamt	67,2 % (95%CI 60,4-74,0 %)	47,6 % (95%CI 40,4-54,8 %)	P<0,001
	Hochdosisarm (79,2 CGyE)	Vergleichsgruppe (70,2 CGyE)								
Gesamt	67,2 % (95%CI 60,4-74,0 %)	47,6 % (95%CI 40,4-54,8 %)	P<0,001							

		<p>Ohne biochemischen Hinweis auf ein Rezidiv (nach 5 Jahren)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hochdosisarm (79,2 CGyE)</th> <th>Vergleichsgruppe (70,2 CGyE)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td>80,4 % (95 %CI 74,7-86,1 %)</td> <td>61,46 % (95 %CI 54,6-68,3 %)</td> <td>P&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (97 % vs 96 %) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (dieser Endpunkt wurde nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt).</p> <p><u>Akut-Toxizität</u> von Seiten des Rektums oder der Harnwege:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hochdosisarm</th> <th>Kontrollarm</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RTOG 2 GU</td> <td>49 %</td> <td>42 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>GI</td> <td><b>57 %</b></td> <td><b>41 %</b></td> <td>p=0,004</td> </tr> <tr> <td>RTOG 3 GU</td> <td>1 %</td> <td>1 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>GI</td> <td>0</td> <td>1 %</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Spät-Toxizität</u> von Seiten des Rektums oder der Harnwege:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hochdosisarm (79,2 CGyE)</th> <th>Kontrollarm (70,2 CGyE)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RTOG 2 GU</td> <td>20 %</td> <td>18 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>GI</td> <td><b>17 %</b></td> <td><b>8 %</b></td> <td>p=0,005</td> </tr> <tr> <td>RTOG 3 GU</td> <td>1 %</td> <td>2 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>GI</td> <td>1 %</td> <td>1 %</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Hochdosisarm (79,2 CGyE)	Vergleichsgruppe (70,2 CGyE)		Gesamt	80,4 % (95 %CI 74,7-86,1 %)	61,46 % (95 %CI 54,6-68,3 %)	P<0,001		Hochdosisarm	Kontrollarm		RTOG 2 GU	49 %	42 %		GI	<b>57 %</b>	<b>41 %</b>	p=0,004	RTOG 3 GU	1 %	1 %		GI	0	1 %			Hochdosisarm (79,2 CGyE)	Kontrollarm (70,2 CGyE)		RTOG 2 GU	20 %	18 %		GI	<b>17 %</b>	<b>8 %</b>	p=0,005	RTOG 3 GU	1 %	2 %		GI	1 %	1 %	
	Hochdosisarm (79,2 CGyE)	Vergleichsgruppe (70,2 CGyE)																																																
Gesamt	80,4 % (95 %CI 74,7-86,1 %)	61,46 % (95 %CI 54,6-68,3 %)	P<0,001																																															
	Hochdosisarm	Kontrollarm																																																
RTOG 2 GU	49 %	42 %																																																
GI	<b>57 %</b>	<b>41 %</b>	p=0,004																																															
RTOG 3 GU	1 %	1 %																																																
GI	0	1 %																																																
	Hochdosisarm (79,2 CGyE)	Kontrollarm (70,2 CGyE)																																																
RTOG 2 GU	20 %	18 %																																																
GI	<b>17 %</b>	<b>8 %</b>	p=0,005																																															
RTOG 3 GU	1 %	2 %																																																
GI	1 %	1 %																																																
24	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	Siehe Feld 23																																																
25	<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Bei Patienten mit niedrigen und mittleren Risikofaktoren ergibt sich durch die Dosiserhöhung eine niedrigere Rate von biochemischen Rezidiven im Vergleich zu Patienten, die mit konventioneller Dosis bestrahlt wurden.</p> <p>Die Dosiserhöhung führt zu einem geringen Anstieg der strahlenbedingten Toxizität von Seiten des Rektums (GI).</p>																																																
26	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine randomisierte Dosisescalationsstudie, bei der zwei unterschiedliche Strahlendosen miteinander verglichen werden.</p> <p>Die Studie zeigt, dass sich bei Patienten mit einem Prostatakarzinom im Tumorstadium T1b-2b und PSA &lt; 15ng/ml nach einer Dosis von 79,2 CGyE nach 5Jahren eine Lokalkontrollrate von 67,2 % und nach einer Dosis von 70,2 CGyE in 47,6 % vorlag.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens fand sich zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht.</p> <p>Dagegen war die gastrointestinale Spättoxizität (RTOG Grad 2) im Hochdosisarm statistisch signifikant erhöht (17 % vs. 8 %). Es erfolgte keine getrennte Analyse der Toxizitätsdaten nach gewählter Applikationsform. Des Weiteren wird nicht</p>																																																

		<p>mitgeteilt, wie viele Patienten mit welcher Applikationstechnik bestrahlt wurden.</p> <p>Die Daten erlauben eine Aussage über die Wirksamkeit einer höheren Strahlendosis auf die Tumorkontrollrate. Der Nutzen der Protonen im Vergleich zu einer Dosisescalation mit Photonen kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden.</p>
--	--	---

2. Harvard University Cyclotron Laboratory								
Autor	Behandlung	Pat.-Zahl	Tm.-Stad.	Follow up	Ergebnisse	Nebenwirkungen		Bemerkungen
Benk et al. 1993	Photonen (50 Gy-)/ Protonen (25 CGyE, Gesamtdosis 75 CGyE)- Therapie  1982 – 1992	41 ausgewertet (von 191 behandelten)	T3-4 NxMo2	im Mittel 3,7 Jahre	—	5 Jahre: Die Wahrscheinlichkeit der rektalen Blutungen liegt bei 34 %		Analysen im Protonenarm der Studie von Shipley et al. (1995) behandelten Patienten. Es wurde die Wahrscheinlichkeit rektaler Blutungen in Abhängigkeit vom bestrahlten Volumenanteil des Rektums errechnet.
Gardner et al. 2002	Protonen-/Photonentherapie Gesamtdosis 77 CGyE  1976 – 1992	42 (ausgewertet 39)	T3-4 NxMo2	13,1 Jahre (7,4 – 23,5)	—	Nach 15 J.	GU GI	Langzeitdaten der im Protonenarm behandelten Pat. Der Studie von Shipley et al. 1995 nach .15 J. GU-Tox >2 : 59% GI-Tox >2 : 13%
Shipley et al. 1995	siehe Einzelauswertung							



1	<b>Quelle</b>	<b>Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, Young RH, Shipley JW, Zietman AL, Biggs PJ.</b> Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32 (1): 3-12.
2	<b>Studientyp betitelt als</b>	Randomisierte Studie der Phase III
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
4	<b>Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers</b>	I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie
5	<b>Bezugsrahmen</b>	Die Studie wurde durchgeführt von der Harvard Medical School, Boston. Die Protonentherapie erfolgte am Harvard University Cyclotron Laboratory. Die Studie wurde unterstützt vom National Cancer Institute (NCI). Zeitraum 1982-1992
6	<b>Indikation</b>	Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (T3/4 Nx oder N0-2, M0)
7	<b>Fragestellung / Zielsetzung</b>	Einfluss der erhöhten Strahlendosis einer Protonenbestrahlung auf die Rezidivrate und das Überleben beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom im Vergleich zu einer Photonenbestrahlung
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	Einschlusskriterien: T3-4 Nx, 0-2 M0 Ausschlusskriterien: Erhöhte alkal. Phosphatase, ossäre Metastasen, paraaortale LK-Metastasen, Colitis ulcerosa, vorausgegangene abdominelle perineale Resektion
9	<b>Prüfintervention</b>	Kombinierte Photonen-/Protonentherapie (Arm 1) bis zu einer Gesamtdosis von 75,6 CGyE Photonen: 50,4Gy (ED 1,8 Gy 5x wöchentlich) Primärtumor und pelvine LK Protonen: 25,2 CGyE (ED 2,1CGyE 4x wöchentlich) als Boost auf den Primärtumor
10	<b>Vergleichsintervention</b>	Photonentherapie (Arm 2) bis zu einer Gesamtdosis von 67,2 Gy Bestrahlung des Primärtumors und der pelvinen LK bis zu einer Dosis von 50,4 Gy (ED1,8 Gy 5x wöchentlich), dann Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes auf den Primärtumor und Fortsetzung der Photonenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 16,8 Gy (ED 2,1 Gy 4x wöchentlich)
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Nein
12	<b>Studiendesign</b>	2-armig
13	<b>Zahl der Zentren</b>	1
14	<b>Randomisierung</b>	Es wird mitgeteilt, dass die Randomisation wie bei Zelen (1974) beschrieben erfolgte und drei Variable (T Stadium, Lk-Status, Histolog. Differenzierung) berücksichtigt wurden.
15	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Nicht beschrieben

16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Nein, offene Behandlung																																				
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	Mittlere Nachbeobachtungsdauer 61 Monate (3-139)																																				
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	<p>Gesamtüberleben, krankheitspezifisches Überleben, lokale Tumorkontrollrate, rezidivfreies Überleben</p> <p>Die Evaluation der Zielkriterien erfolgte durch körperliche Untersuchungen (3x jährlich im ersten Jahr, dann 2x jährlich), PSA-Bestimmung (seit 1988), Biopsie (spätestens 24 Mon. Nach Behandlung), Rebiopsie (bei klin. Verdacht), Knochenszintigramm (bei Anstieg der alkal. Phosphatase oder PSA-Anstieg)</p>																																				
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	<p>Strahlenbedingte Toxizität</p> <p>Klassifikation entsprechend der RTOG-Kriterien</p>																																				
20	<b>Anzahl der zu behandelnden Patienten</b>	Es ist der Publikation nicht zu entnehmen, dass eine Fallzahlplanung durchgeführt wurde.																																				
21	<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten</b>	<p>Eingeschlossen wurden 202 Patienten (Arm 1: 103, Arm 2: 99)</p> <p>Ausgewertet wurden 189 Patienten (Arm 1: 93, Arm 2: 96), da 13 Pat. (n=10 in Arm 1 und n=3 in Arm 2) die Therapie nicht wie geplant beendeten. Die Gründe hierfür sind im Einzelnen beschrieben.</p> <p>Ob die Struktur der Patienten durch die drop-outs wesentlich verändert wurde, ist der Publikation nicht zu entnehmen.</p> <p>Eine Intention-to-treat-Analyse wurde nicht durchgeführt.</p>																																				
22	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<p>Die Struktur der beiden Behandlungsgruppen ist tabellarisch dargestellt (Alter, Follow-up, T-, N-Stadium, histologisches Grading)</p> <p>Relevante Unterschiede sind nicht erkennbar.</p>																																				
23	<b>Ergebnisse</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Ges.-Überleben</b></th> <th>Arm 1</th> <th>Arm 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>76 %</td> <td>80 %</td> </tr> <tr> <td>8- Jahre</td> <td>58 %</td> <td>51 %</td> </tr> <tr> <th><b>Tumorkontrolle</b></th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>92 %</td> <td>81 %</td> </tr> <tr> <td>8-Jahre</td> <td>77 %</td> <td>60 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant</p> <p>In der Subgruppenanalyse ergab sich für Pat. Mit gering differenzierten Karzinomen (Gleason <math>\geq</math> 4) ein statistisch signifikanter Vorteil der lokalen Tumorkontrollrate für die mit Protonen behandelten Patienten (<math>p=0,004</math>).</p> <p><b>Toxizität</b> (nach 8 Jahren):</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm 1</th> <th>Arm 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rektale Blutungen:</td> <td>32 %</td> <td>12 % (<math>p=0,002</math>)</td> </tr> <tr> <td>Uretha-Strikturen</td> <td>19 %</td> <td>8 % (<math>p=0,07</math>)</td> </tr> <tr> <td>Hämaturie</td> <td>14 %</td> <td>8 % (<math>p=0,25</math>)</td> </tr> <tr> <td>Inkontinenz</td> <td>1 %</td> <td>1 %</td> </tr> <tr> <td>Potenzverlust</td> <td>60 %</td> <td>62 %</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Ges.-Überleben</b>	Arm 1	Arm 2	5-Jahre	76 %	80 %	8- Jahre	58 %	51 %	<b>Tumorkontrolle</b>			5-Jahre	92 %	81 %	8-Jahre	77 %	60 %		Arm 1	Arm 2	Rektale Blutungen:	32 %	12 % ( $p=0,002$ )	Uretha-Strikturen	19 %	8 % ( $p=0,07$ )	Hämaturie	14 %	8 % ( $p=0,25$ )	Inkontinenz	1 %	1 %	Potenzverlust	60 %	62 %
<b>Ges.-Überleben</b>	Arm 1	Arm 2																																				
5-Jahre	76 %	80 %																																				
8- Jahre	58 %	51 %																																				
<b>Tumorkontrolle</b>																																						
5-Jahre	92 %	81 %																																				
8-Jahre	77 %	60 %																																				
	Arm 1	Arm 2																																				
Rektale Blutungen:	32 %	12 % ( $p=0,002$ )																																				
Uretha-Strikturen	19 %	8 % ( $p=0,07$ )																																				
Hämaturie	14 %	8 % ( $p=0,25$ )																																				
Inkontinenz	1 %	1 %																																				
Potenzverlust	60 %	62 %																																				
24	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	siehe Feld 23																																				

25	<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Es konnte weder ein Gesamt- noch ein rezidivfreier Überlebensvorteil gefunden werden. Es sollten andere Therapie-modalitäten wie die Kombination von Hormondeprivation und Bestrahlung erprobt werden. Lediglich bei wenig differenzierten Karzinomen könnte die erhöhte Dosis zu einer verbesserten lokalen Kontrollrate führen.</p> <p>Es sind deshalb Phase III Studien bei T1-2b Tumoren in konformierender Technik indiziert.</p>
26	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Sorgfältig geplante und durchgeführte Studie, deren Ergebnis jedoch nicht geeignet ist, den Nutzen der Protonentherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom im Rahmen eines Dosis-eskalierenden Mixed-Beam-Konzepts zu belegen. Da zwei unterschiedliche Gesamtdosen miteinander verglichen werden, sind die beschriebenen Effekte auf die unterschiedlichen Dosiskonzepte zurückzuführen. Die Dosiserhöhung führt zu einer erhöhten NW-Rate, ohne die Gesamtüberlebenszeit oder die Tumorkontrollrate zu verbessern.</p> <p>Das Gesamtbehandlungskonzept in dieser Studie entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand zur Behandlung von T3-4 Tumoren (keine Hormontherapie, veraltete Applikationstechnik). Diese Einschränkung betrifft sowohl die Photonen- als auch die Protonentherapie.</p>

<b>3. Update der Recherche</b>							
<b>Autor</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Pat.-zahl</b>	<b>Tm.-Stad.</b>	<b>Follow up</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>NW Spättoxizität</b>	<b>Bemerkungen</b>
Abe 2007	siehe Einzelauswertung						
Galbraith et al. 2001	siehe Einzelauswertung (gemeinsamer Bewertungsbogen mit Galbraith 2005)						
Galbraith et al. 2005	siehe Einzelauswertung (gemeinsamer Bewertungsbogen mit Galbraith 2001)						
Mayahara et al. 2007	siehe Einzelauswertung						
Nihei et al. 2005	siehe Einzelauswertung						
Shah et al. 2006	siehe Einzelauswertung						

1	<b>Quelle</b>	<b>Abe M.</b> Charged particle radiotherapy at the Hyogo Ion Beam Medical Center: Characteristics, technology and clinical results. Proceedings of the Japan Academy Series B Physical and Biological Sciences 2007; 83 (6): 151-63.
2	<b>Studientyp betitelt als</b>	Review
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Review mit Darstellung einer Fallserie
4	<b>Formale Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung</b>	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
5	<b>Bezugsrahmen</b>	In diesem Review werden die Ergebnisse der Protonentherapie bei verschiedenen Indikationen dargestellt. Für die Indikation Prostatakarzinom wird eine <u>Fallserie</u> präsentiert, die zumindest laut Literaturverzeichnis bisher nicht publiziert wurde. Die Bestrahlungen erfolgten im Hyogo Ion Beam Medical Center in Kobe, welches Protonen- und Schwerionentherapie anbietet
6	<b>Indikation</b>	Prostatakarzinom im Stadium T1-T3
7	<b>Fragestellung / Zielsetzung</b>	Bestimmung des Überlebens ohne biochemischen Hinweis auf ein Rezidiv, Bestimmung der Nebenwirkungen
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<u>Einschlusskriterien:</u> Tumorstadium T1 - T3 <u>Ausschlusskriterien:</u> nicht geschildert
9	<b>Prüfintervention</b>	reine Protonenbestrahlung mit 74 GyE (37 Fraktionen über 7,4 Wochen) mit und ohne neo-adjuvanter bzw. adjuvanter Hormontherapie
10	<b>Vergleichsintervention</b>	Keine
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Keine
12	<b>Studiendesign</b>	Retrospektive Fallserie.
13	<b>Zahl der Zentren</b>	1
14	<b>Randomisierung</b>	Entfällt
15	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Entfällt
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Nein, offene Behandlung
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	Die mediane Beobachtungsdauer betrug 37 Monate
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben ohne biochemischen Hinweis auf ein Rezidiv nach 3 Jahren
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	Bestimmungen der behandlungsbezogenen Morbidität
20	<b>Anzahl der zu behandelnden Patienten</b>	Eine Fallzahlplanung wurde nicht durchgeführt. Berichtet wird über insgesamt 291 bestrahlte Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 2 Jahren (aus einem Gesamtkollektiv von 669 Patienten)
21	<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten</b>	291 von 669 Patienten: – Group A (low risk, T1-T2a, PSA < 20 ng/ml), n = 170 – Group B (intermediate risk, T2b-T3, PSA ≥ 20 ng/ml), n = 102 – Group C (high risk, jedes T, PSA ≥ 50 ng/ml), n = 170

22	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	Entfällt																
23	<b>Ergebnisse</b>	<p>Keine näheren Angaben zum Alter der Patienten</p> <p>Ergebnisse nach 3 Jahren:</p> <table border="1" data-bbox="564 432 1329 562"> <thead> <tr> <th></th> <th>Protokoll</th> <th>Gesamtüberleben</th> <th>Rezidivfreies Überleben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Group A</td> <td>74 GyE</td> <td>97.2%</td> <td>97.6%</td> </tr> <tr> <td>Group B</td> <td>HT + 74 GyE</td> <td>99.0%</td> <td>89.5%</td> </tr> <tr> <td>Group C</td> <td>HT + 74 GyE + HT</td> <td>100%</td> <td>57.4%</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">HT = Hormontherapie</p>		Protokoll	Gesamtüberleben	Rezidivfreies Überleben	Group A	74 GyE	97.2%	97.6%	Group B	HT + 74 GyE	99.0%	89.5%	Group C	HT + 74 GyE + HT	100%	57.4%
	Protokoll	Gesamtüberleben	Rezidivfreies Überleben															
Group A	74 GyE	97.2%	97.6%															
Group B	HT + 74 GyE	99.0%	89.5%															
Group C	HT + 74 GyE + HT	100%	57.4%															
24	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	<p>Bei 8 % (24 von 291) traten Grad-II-Nebenwirkungen im Bereich von Blase und Rektum auf, ohne dass diese einer chirurgischen Intervention bedurften. Die Einteilung erfolgte wahrscheinlich nach National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0).</p> <p>Die sexuelle Funktion wird als nicht beeinträchtigt bei den bestrahlten Patienten beschrieben. Inkontinenz trat nicht auf.</p>																
25	<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der chirurgischen Therapie, bei der sich für das Stadium T1a-T1c ein PSA-rezidivfreies Überleben (5 Jahre) von 91-100% und im Stadium T2a-T2c von 69-87% ergibt. Es kam zu einer spontanen Ausheilung der geschilderten Nebenwirkungen.</p>																
26	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Diese Fallserie stellt die Anwendung der Protonentherapie bei Prostatakarzinomen der Stadien T1-4 mit einer relevanten Fallzahl dar. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen bewegt sich in dem in anderen Arbeiten geschilderten Bereich.</p> <p>Die von den Autoren berichteten Ergebnisse wurden bisher nicht im Volltext veröffentlicht und sind daher nicht ausreichend nachvollziehbar.</p>																

1	<b>Quelle</b>	<p>a) <b>Galbraith ME, Ramirez JM, Pedro LE.</b> Quality of Life, and Identity for Patient With Prostate Cancer in Five Different Treatment Groups. <i>Oncology Nursing Forum</i> 2001; 28: 551-560</p> <p>b) <b>Galbraith ME, Ramirez JM, Pedro LE.</b> Quality of Life, Health Outcomes, and Identity for Patient With Prostate Cancer in Five Different Treatment Groups. <i>Oncology Nursing Forum</i> 2005; 32: E30-E41</p>
2	<b>Studientyp betitelt als</b>	Longitudinal survey with descriptive, correlational and comparative elements
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	IIb Prospektive vergleichende Kohortenstudien
4	<b>Formale Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung</b>	IIb
5	<b>Bezugsrahmen</b>	Patienten einer tertiary facility in San Bernardino County, Californien
6	<b>Indikation</b>	Lokal begrenztes Prostatakarzinom
7	<b>Fragestellung / Zielsetzung</b>	<p>Untersuchung der Lebensqualität.</p> <p><u>Instrumente:</u></p> <p><b>1. Quality of Life Index (QLI, Padilla).</b> Krankheitsbezogene QOL für Patienten mit Krebserkrankungen. 14 Items, mit den Dimensionen psychische, physische, soziale und somatische Funktionen.</p> <p><b>2. Medical Outcome Study (MOS) General Health Survey.</b> 36 Items, Dimensionen physische, soziale, Rollen-Funktion, psychische Gesundheit, Vitalität, Schmerz, generelle Gesundheit</p> <p><b>3. Southwest Oncology Group Prostate Treatment-Specific Symptoms Measure (PTSS)</b></p> <p>19 Items, erfasst Behandlungs-bezogene Symptome (Darmfunktion, Harntrakt-Funktion, Sexualfunktion)</p> <p><b>4. Bem Sex-Role Inventory-Short form (BSRI-S).</b></p> <p><b>5. Importance of Sex-Role Identity (ISRI)</b></p> <p><b>Nachfolge-Studie:</b></p> <p><u>Instrumente: 1., 2., 3. und</u></p> <p><b>Dyadic Adjustment Scale.</b> Instrument für die Erfassung der Ehe-Qualität</p>
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<p>Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Fähigkeit Englisch zu sprechen, zu lesen und zu verstehen, keine geistige Behinderung.</p> <p>Ausschluss von Patienten mit anderen primären Komorbiditäten.</p>

9	<b>Prüf-Intervention</b>	Vergleich folgender Therapien: a) watchful waiting b) Operation c) Konventionelle Strahlentherapie d) Protonentherapie e) Kombinierte Photonen/Protonen-Bestrahlung (mixed beam) In Folgestudie 2005 b): Aufteilung der Mixed-beam-Bestrahlung in f) Niedrige Dosis (70 Gy) g) Standarddosis h) Hohe Dosis (74 – 75 Gy)
10	<b>Vergleichsintervention</b>	entfällt
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	entfällt
12	<b>Studiendesign</b>	Kohortenstudie
13	<b>Zahl der Zentren</b>	Patienten aus einem Zentrum. Behandlung teilweise in anderen Zentren (Protonentherapie wahrscheinlich in Loma Linda), diese werden jedoch nicht nachvollziehbar benannt.
14	<b>Randomisierung</b>	keine
15	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	entfällt
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Keine Verblindung geschildert
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	a) 18 Monate b) 2,5 – 5 Jahre
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	Keine primären Zielkriterien benannt
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	entfällt
20	<b>Anzahl der zu behandelnden Patienten</b>	182 Patienten: watchful waiting n = 30 Konventionelle Radiatio n = 25 Protonentherapie n = 24 Mixed-beam n = 47
21	<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten</b>	Behandelt 185 Patienten 6 Monate 163 Patienten (drop-out 12%) 12 Monate 154 Patienten (drop-out 17%) 18 Monate 153 Patienten (drop-out 17%) Nachfolge-Studie 2005: Behandelt 192 Patienten / 126 Partnerinnen/Ehefrauen 5,5-Jahresintervall: 137 Patienten (drop out 29 %, davon 20 Männer gestorben, 4



		durch Prostatakarzinom, 6 durch andere Erkrankungen, 10 durch unbekannte Ursache) 104 Partnerinnen/Ehefrauen (drop-out 27 %)
22	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<p>Gruppen nicht vergleichbar hinsichtlich Alter, PSA, Sozialstatus:</p> <p>Alter: Watchful-waiting-Gruppe am ältesten (73 Jahre) operierte Patienten am jüngsten (65 Jahre), Durchschnitt aller Patienten 68 Jahre</p> <p>Sozialstatus: Protonentherapie-Patienten mit deutlich höherem Sozialstatus (höheres Einkommen, nur Weiße, höhere Schulbildung).</p> <p>Änderung des Vorgehens während der Studie, dann wurde die alleinige Protonentherapie primär bei spezifischen Patienten (vorherige abdominelle Eingriffe oder Komplikationen (n=13), Rezidiv (n=6) angewandt.</p> <p>PSA: Patienten mit konventioneller Bestrahlung mit höchstem PSA: 22,2µg/l; OP: 9,8µg/l, Protonentherapie: 17,6µg/l; Mixed-beam: 14,1 µg/l.</p> <p><i>Anmerkung: Es wird nicht berichtet, ob und wie viele der Patienten (insbesondere aus der Gruppe watchful-waiting) eine andere Therapie erhielten.</i></p>
23	<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Galbraith et al. 2001</b></p> <p><b>QOL:</b> keine Unterschiede nach 18 Monaten, bei ungeplanter post-hoc-Analyse waren die Patienten in der Protonentherapiegruppe und in der Mixed-Beam-Gruppe besser als die Patienten mit Watchful-Waiting.</p> <p><b>Gesundheitsstatus:</b> keine Unterschiede im Gesamtscore. In der Post-hoc-Analyse in den Einzeldimensionen im zeitlichen Verlauf wechselnde Unterschiede</p> <p><b>Behandlungsspezifische Symptome:</b></p> <p>a) Harntrakt-Funktion: Keine Unterschiede bei Symptomen über die Gesamtzeit. Keine Unterschiede nach 6 Monaten und 12 Monaten, nach 18 Monaten Unterlegenheit der Patienten mit Watchful waiting gegenüber allen anderen Gruppen.</p> <p>b) Sexualefunktion: Patienten mit Mixed beam-Therapie hatten weniger Probleme als Patienten mit operativer Therapie, konventioneller Strahlentherapie und Protonentherapie</p> <p>c) Gastrointestinale Beschwerden: operierte Patienten hatten weniger Beschwerden als Patienten mit konventioneller Strahlentherapie oder Mixed-beam-Bestrahlung</p> <p><b>Maskuline Identität:</b> Kein Unterschied zwischen den Gruppen</p> <p><b>Gesundheitsstatus:</b> Durchgängig schlechterer Gesundheitsstatus in der Watchful-Waiting-Gruppe</p>

		<p><b>Galbraith et al. 2005</b></p> <p><i>(Vorbemerkung: Ergebnisse durch Drop-outs laut Autoren mit Vorsicht zu betrachten.)</i></p> <p><b>QOL:</b> Kein Unterschied zwischen den Gruppen. Abnahme der Lebensqualität über die 5,5 Jahre in allen Gruppen. Patienten in der Watchful-Waiting-Gruppe schlechter als konventionelle Radiatio und low-dose Mixed-beam</p> <p><b>Gesundheitsstatus:</b></p> <p>Abnahme in allen Gruppen, nach 2,5, 3,5 und 4,5 Jahren Tendenz für besseren Wert der low-dose Mixed-beam-Gruppe im Vergleich zu (der älteren) Watchful-waiting-Gruppe</p> <p><b>Behandlungsspezifische Symptome:</b></p> <p>a) Harntrakt-Funktion: Zunahme der Störungen über die Nachbeobachtungszeit, die meisten Beschwerden werden durch die Patienten mit Watchful-waiting beschrieben.</p> <p>b) Sexualefunktion: Belastende Abnahme der Sexualefunktion in allen Gruppen, Angaben nicht konsistent (Erektion für normalen Verkehr bei 7 % ausreichend, Erektion für Penetration ausreichend bei 34%). 12 % der Patienten geben eine gute und sehr gute Sexualefunktion an, bei 42 % ist diese sehr schlecht. Schlechteste Werte in der Watchful-waiting-Gruppe.</p> <p>c) Gastrointestinale Beschwerden: Watchful-waiting und operierte Patienten geringste Beschwerden.</p> <p>d) Es bestand eine Korrelation in der Paar-Zufriedenheit und der Krankheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Patienten und ihren Partnerinnen nach 3,5 und 4,5 Jahren.</p>
24	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	Entfällt
25	<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Wie auch in anderen Studien bestehen bei einer Strahlentherapie mehr gastrointestinale Beschwerden, bei der Operation mehr Probleme der Sexualefunktion. Erwähnenswert ist, dass zwischen den mit Strahlentherapie behandelten Gruppen kein Unterschied der gastrointestinalen Nebenwirkungen gemessen wurde, obgleich die Patienten mit Protonentherapie höherer Dosen erhielten.</p> <p>Die Kenntnis über die Nebenwirkungen ist wichtig für eine Aufklärung der Patienten und ihrer Partnerinnen</p>
26	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Interessante vergleichende Studie zur Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom, die die unterschiedlichen Behandlungsoptionen vergleicht.</p> <p>Es fehlt eine nachvollziehbare Darstellung der erhobenen Daten und der Statistik, objektive medizinische Parameter werden nicht erhoben.</p> <p>Durch die hohe Anzahl der Testinstrumente, Behandlungsgruppen und Zeitpunkte bei vergleichsweise kleinen Gruppen besteht eine eingeschränkte Validität der einzelnen Ergebnisse. Insbesondere sind die post-hoc durchgeführten Auswer-</p>

		<p>tungen der Unterdimensionen der Tests und Testzeitpunkte nicht valide. Es erfolgte keine Risikoadjustierung bei relevanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Die statistische Auswertung ist nicht nachvollziehbar, da keine Werte und auch nicht die gruppenspezifischen Drop-out-Raten angegeben werden. Die Unklarheit über das Ausmaß von Therapien, die nach der initialen Behandlung stattfanden, schließt die Möglichkeit von Confounding nicht aus. Die berichteten Patientenzahlen der beiden Studien decken sich nicht, in der Nachfolgestudie von 2005 wird eine zusätzliche Untergruppe berichtet, nur 3 der initialen Testinstrumente werden wiederholt. Die Daten in der Studie von 2005 werden erst ab dem 2,5-Jahres-Zeitpunkt dargestellt (nur grafische Darstellung), die Studie von 2001 berichtet ausschließlich über die ersten 18 Monate. Daher erlaubt diese Nachfolgestudie keine Betrachtung der Patienten über die gesamte Nachbeobachtungszeit.</p>
--	--	--

1	<b>Quelle</b>	<b>Mayahara H, Murakami M, Kagawa K, Kawaguchi A, Oda Y, Miyawaki D, Sasaki R, Sugimura K, Hishikawa Y.</b> Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007; 69 (2): 434-43.
2	<b>Studientyp betitelt als</b>	Clinical Investigation
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Fallserie
4	<b>Formale Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung</b>	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
5	<b>Bezugsrahmen</b>	Es wird eine <u>Fallserie</u> von Patienten mit Prostatakarzinom, die in den Jahren 2003 und 2004 mit Protonen bestrahlt wurden präsentiert. Die Bestrahlungen erfolgten im Hyogo Ion Beam Medical Center in Kobe, welches Protonen- und Schwerionentherapie anbietet
6	<b>Indikation</b>	Prostatakarzinom im Stadium T1-T4
7	<b>Fragestellung / Zielsetzung</b>	Darstellung der Inzidenz von akuten (innerhalb von 90 Tagen) urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen (nach NCI-CTC) bei Anwendung der Protonentherapie beim Prostatakarzinom sowie von relevanten Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkungen
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<u>Einschlusskriterien:</u> Tumorstadium T1 – T4 ohne Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen. ECOG Performance Index 0-2 (Leistungsfähigkeit) <u>Ausschlusskriterien:</u> Zustand nach radikaler Prostatektomie, TUR-P, Harnverhalt, Bestrahlung des Beckens, Rektumresektion.
9	<b>Prüfintervention</b>	reine Protonenbestrahlung mit 74 GyE (37 Fraktionen über 7.4 Wochen) mit und ohne neo-adjuvanter bzw. adjuvanter Hormontherapie
10	<b>Vergleichsintervention</b>	Keine
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Keine
12	<b>Studiendesign</b>	Retrospektive Fallserie.
13	<b>Zahl der Zentren</b>	1
14	<b>Randomisierung</b>	Entfällt
15	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Entfällt
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Nein, offene Behandlung
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	Die Beobachtungsdauer betrug 90 Tage
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	Inzidenz der urogenitalen und gastrointestinalen Akut-Toxizität in den ersten 90 Tagen nach Bestrahlung
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	relevante Risikofaktoren für das Auftreten der Nebenwirkungen
20	<b>Anzahl der zu behandelnden Patienten</b>	Eine Fallzahlplanung wurde nicht durchgeführt. Berichtet wird über insgesamt 287 bestrahlte Patienten mit einem Follow-Up von mind. 90 Tagen

21	<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten</b>	<p>Patienten: n= 287 mit einem Follow-up von 90 Tagen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Group A (T1-T2a und PSA &lt; 20 ng/ml und PPPB* ≤ 50%)</li> <li>- Group B (T2b-T3b oder PSA 20-50 ng/ml oder PPPB &gt; 50%)</li> <li>- Group C (T4 oder PSA ≥ 50 ng/ml)</li> </ul> <p style="text-align: right;">* PPPB = Percentage of positive prostate biopsies</p>																																																						
22	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	Entfällt																																																						
23	<b>Ergebnisse</b>	<p>Urogenitale Nebenwirkungen traten bei 94 % aller untersuchten Patienten auf, vornehmlich jedoch Grad 1 und 2. Grad 3 Nebenwirkungen traten bei 4 Patienten (1 %) mit höherem Tumorstadium (T3-4) auf. Gastrointestinale Nebenwirkungen größer Grad 1 traten nicht auf. Die Daten werden mit denen der 3D-CRT und der IMRT sowie der Brachytherapie verglichen.</p> <div style="text-align: center;"> <p>Table 3. Incidence of acute GU and GI morbidities using NCI-CTC, version 2.0 (n = 287)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Toxicity</th> <th>Grade 0</th> <th>Grade 1</th> <th>Grade 2</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dysuria</td> <td>52 (18)</td> <td>134 (47)</td> <td>101 (35)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Urinary frequency</td> <td>69 (24)</td> <td>179 (62)</td> <td>36 (13)</td> <td>3 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Urinary retention</td> <td>204 (71)</td> <td>73 (25)</td> <td>9 (3)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hematuria</td> <td>231 (81)</td> <td>50 (17)</td> <td>5 (2)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>GU, overall</td> <td>18 (6)</td> <td>154 (54)</td> <td>111 (39)</td> <td>4 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Proctitis</td> <td>282 (98)</td> <td>5 (2)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Rectal bleeding</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>GI, overall</td> <td>282 (98)</td> <td>5 (2)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Abbreviations: GU = genitourinary, GI = gastrointestinal, NCI-CTC = National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Data presented as numbers of patients, with percentages in parentheses.</small></p> </div> <p>In der univariaten Analyse fanden sich folgende Risikofaktoren für das Auftreten von urogenitalen Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter, Größe des Zielvolumens (CTV) (beide signifikant)</li> <li>- Hormontherapie (p=0.05)</li> <li>- Diabetes mellitus, PSA-Wert, T-Stadium (nicht signifikant)</li> </ul> <p>Für das Auftreten urogenitaler Nebenwirkungen Grad 2-3 erwiesen sich in der multivariaten Analyse folgende Faktoren als prädiktiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Größe des Zielvolumens (CTV) und Hormontherapie</li> </ul> <p>Die Dosis-Volumen-Charakteristika werden dargestellt, hierbei zeigen sich Werte von 99,9 % bzw 82,2 % (initiales Feld, Boost-Feld) für das Zielvolumen, die &gt; 95 % der geplanten Dosis erhalten haben.</p>	Toxicity	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Dysuria	52 (18)	134 (47)	101 (35)	0	0	Urinary frequency	69 (24)	179 (62)	36 (13)	3 (1)	0	Urinary retention	204 (71)	73 (25)	9 (3)	1 (0.3)	0	Hematuria	231 (81)	50 (17)	5 (2)	1 (0.3)	0	GU, overall	18 (6)	154 (54)	111 (39)	4 (1)	0	Proctitis	282 (98)	5 (2)	0	0	0	Rectal bleeding	0	0	0	0	0	GI, overall	282 (98)	5 (2)	0	0	0
Toxicity	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4																																																			
Dysuria	52 (18)	134 (47)	101 (35)	0	0																																																			
Urinary frequency	69 (24)	179 (62)	36 (13)	3 (1)	0																																																			
Urinary retention	204 (71)	73 (25)	9 (3)	1 (0.3)	0																																																			
Hematuria	231 (81)	50 (17)	5 (2)	1 (0.3)	0																																																			
GU, overall	18 (6)	154 (54)	111 (39)	4 (1)	0																																																			
Proctitis	282 (98)	5 (2)	0	0	0																																																			
Rectal bleeding	0	0	0	0	0																																																			
GI, overall	282 (98)	5 (2)	0	0	0																																																			
24	<b>Unerwünschte Therapie-wirkung</b>	siehe Ergebnisse																																																						
25	<b>Fazit der Autoren</b>	Die Studie zeigt eine exzellente Verträglichkeit der Protonentherapie mit 74 GyE bei Patienten mit Prostatakarzinom in Bezug auf die kurzfristigen Nebenwirkungen. Die Inzidenz von urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen ist vergleichbar mit der Photonen-therapie..																																																						
26	<b>Abschließende Bewertung</b>	Diese Fallserie stellt die Inzidenz von gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen durch die Protonenbestrahlung der Prostata dar. Die geschilderten Nebenwirkungshäufigkeiten sind laut Autoren mit denen der modernen Photonenbestrahlung und der Brachytherapie vergleichbar. Alter, Größe des Zielvolumens (CTV) sowie die Hormontherapie sind Risikofaktoren, die das Auftreten urogenitaler Nebenwirkungen begünstigen können. Die vorliegende Studie zeigt eine vergleichbare Inzidenz der Nebenwirkungen der o. g. Therapieformen, war jedoch nicht als Äquivalenzstudie ausgelegt und betrachtet nur die Nebenwirkungen, die in den ersten 90 Tagen auftrafen.																																																						

1	<b>Quelle</b>	<b>Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Kawashima M, Nishimura H, Arahira S, Onozawa M.</b> Phase II feasibility study of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy: first clinical trial of proton beam therapy for prostate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol 2005; 35 (12): 745-52.
2	<b>Studientyp betitelt als</b>	Phase-II-Machbarkeitsstudie
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Prospektive Phase-II-Studie
4	<b>Formale Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung</b>	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
5	<b>Bezugsrahmen</b>	Bericht eines Behandlungszentrums
6	<b>Indikation</b>	Lokal begrenztes (< T4 N0 M0) Prostatakarzinom
7	<b>Fragestellung / Zielsetzung</b>	Machbarkeit eines high-dose-Protonen-Boost (50 Gy/25 Fraktionen Photonen + 26 CGE/13 Fraktionen Protonen)
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	(i) histologisch bestätigtes Adenocarcinom der Prostata; (ii) klinische Stadium T1-3 N0 M0 (1997UICC); (iii) Performance Status 0–2; (iv) keine schweren Komplikationen; (v) ausreichende Organ-Funktionen; (vi) anamnestisch keine Strahlentherapie im Bereich des Beckens; (vii) keine Operation und  (viii) Einwilligung nach Aufklärung. (ix) Hormontherapie war erlaubt vor und während der Strahlentherapie, sie wurde nach Abschluss der Strahlentherapie abgesetzt
9	<b>Prüf-Intervention</b>	high-dose-Protonen-Boost (50 Gy/25 Fraktionen Photonen + 26 CGE/13 Fraktionen Protonen)  CTV Prostata und Samenblasen.  PTV = CTV + 15 mm (Photonen) bzw. +10 mm (Protonen)  Photonenbestrahlung 240°-Arc  Protonenbestrahlung laterale Gegenfelder  Tägliche Verifikation im Sinne einer IGRT
10	<b>Vergleichsintervention</b>	Keine
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	entfällt
12	<b>Studiendesign</b>	Phase-II einarmig
13	<b>Zahl der Zentren</b>	1
14	<b>Randomisierung</b>	entfällt
15	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	entfällt
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	entfällt
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	Median 30 Monate (20-45)

18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	Primärer Endpunkt war das Auftreten akuter Grad 3 oder höhere urogenitaler (GU) und gastrointestinaler (GI) Toxizitäten
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	Sekundäre Endpunkte waren andere Toxizitäten, PSA-failure-free survival und Overall survival.
20	<b>Anzahl der zu behandelnden Patienten</b>	15 Patienten als GU/GI-Akut-Toxizitäts-Gruppe (Feasibility, 90 Tage)  Weitere 15 Patienten als Efficacy-Gruppe, da prädefiniertes GU/GI-Ziel, das weitere Feasibility-Patienten erforderlich gemacht hätte, nicht erreicht wurde.
21	<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten</b>	15 und 15
22	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	Identisch
23	<b>Ergebnisse</b>	Keine Toxizitäten Grad 3 oder höher bei den ersten 15 Patienten innerhalb 90 Tagen.  Keine Spättoxizitäten Grad 3 oder höher beim Gesamtkollektiv nach median 30 Monaten  PSA-failure-free Überleben nach 1 Jahr bzw. 2 Jahren 93 % (95 % confidence interval (CI) = 84–100 %) und 77 % (95 % CI = 63–94 %), ASTRO-Definition.
24	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	Siehe Ergebnisse
25	<b>Fazit der Autoren</b>	Protonen-Boost-Bestrahlung plus Photonenbestrahlung bei Prostatakarzinom ist machbar. Zu Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit wird derzeit eine japanische multizentrische Phase-II-Studie durchgeführt  <i>„Conclusions: Proton boost therapy following photon radiotherapy for prostate cancer is feasible.</i>  <i>To evaluate the efficacy and safety of proton beam therapy, a multi-institutional phase II trial is in progress in Japan.§</i>
26	<b>Abschließende Bewertung</b>	Die Studie erreicht ihr primäres Ziel, die Machbarkeit der Protonenbestrahlung in der gewählten Art und Dosierung zu belegen.  Die Studie ist für eine Nutzenbewertung nicht geeignet.

1	<b>Quelle</b>	<b>Shah SK, Lui PD, Baldwin DD, Ruckle HC.</b> Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostate cancer. J Urol 2006; 175 (6): 2063-6.
2	<b>Studientyp betitelt als</b>	retrospective review
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	Fallserie
4	<b>Formale Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung</b>	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
5	<b>Bezugsrahmen</b>	Bericht eines Behandlungszentrums
6	<b>Indikation</b>	Blasen- und Prostatakarzinom
7	<b>Fragestellung / Zielsetzung</b>	Beschreibung klinischer Charakteristika
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	Alle Patienten mit sowohl Prostata- als auch Urothelkarzinom, die ihr Urothelkarzinom nach externer Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms entwickelten
9	<b>Prüf-Intervention</b>	Externe kurativ dosierte Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms
10	<b>Vergleichsintervention</b>	Keine
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Keine
12	<b>Studiendesign</b>	Fallserie retrospektiv
13	<b>Zahl der Zentren</b>	1
14	<b>Randomisierung</b>	entfällt
15	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	entfällt
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	entfällt
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	Zeitpunkt des Auftretens der Urothelkarzinome nach Abschluss der Strahlentherapie: im Mittel 4,04 Jahre (0,5 – 8)
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	Überleben, Histologie, Behandlung, Raucherstatus
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	entfällt
20	<b>Anzahl der zu behandelnden Patienten</b>	entfällt
21	<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten</b>	11, davon 4 nur Photonen, 7 Photonen plus Protonen-Boost Mittlere Dosis 75 Gy
22	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	entfällt
23	<b>Ergebnisse</b>	Grading: Grad 1 n=5 / davon 2 radikale Zystektomie, Grad 2 n=1 / davon 1 radikale Zystektomie, Grad 3 n=5 / davon 4 radikale Zystektomie, 2 Patienten mit Entartung zum Carcinosarkom Überleben: Kein Unterschied zwischen Protonen u. Photonen Nikotinkonsum: 10/11 Nichtraucher zum Diagnosezeitpunkt, davon 4 Nie-Raucher



24	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	Die hier untersuchten Tumore stellen eine der unerwünschten Therapieebenenwirkungen der externen Bestrahlung des Prostatakarzinoms dar.
25	<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Urothelkarzinome nach Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms sind oft high-grade. Die Mehrzahl der Patienten benötigt im Verlauf aufgrund des Progresses eine radikale Zystektomie. Bei den Patienten wurde eine hohe Inzidenz von Karzinomen mit sakomatoiden Eigenschaften festgestellt.</p> <p><i>“Conclusions: Urothelial carcinoma in patients with previous radiation therapy for prostate cancer is often high grade, and the majority of patients have cancer progression requiring cystectomy. A high incidence of urothelial carcinoma with sarcomatoid features was seen in these patients.”</i></p> <p><i>Nach einer Bestrahlung der Prostata sollte stets eine komplette Abklärung einer Hämaturie erfolgen.</i></p>
26	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Rein deskriptive Darstellung, aus der insbesondere zur (vergleichenden) Epidemiologie der Nebenwirkungen bei Protonenbestrahlung und Photonenbestrahlung sowie zur Kausalität keine Aussage abgeleitet werden kann.</p> <p>Der Anteil der betroffenen Patienten nach Protonentherapie der Prostata fällt auf, wegen der nicht bekannten Bezugsgrößen können hieraus keine kausalen Zusammenhänge geschlossen werden.</p> <p>Der Empfehlung der Autoren zum Abklärungsbedarf einer Hämaturie ist zuzustimmen.</p>

## 5.5 Anlage 5: Primärliteratur, die nach Durchsicht des Volltextes ausgeschlossen wurde

Autor(en)	Kommentar
Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 2000	HTA-Bericht zur IMRT. Die Protonentherapie ist nicht Gegenstand des Berichts.
Ask et al. 2003 SBU	Die einzige zitierte Literatur in diesem HTA ist Shipley et al.1995. Die Protonentherapie wird lediglich als eine von vielen Möglichkeiten zur Dosisescalation – ohne jegliche Gewichtung – erwähnt.
Boehmer et al. 2000	Übersichtarbeit zur Strahlentherapie. Der einzige Hinweis auf Protonen- und Neutronentherapien bezieht sich darauf, dass diese Therapieformen weltweit nur in wenigen Zentren verfügbar sind.
Brundage et al. 2002	Systematischer Review zur perkutanen Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Die Protonentherapie wurde nicht berücksichtigt.
Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative 2002	Die Leitlinie baut auf dem systematischen Review von Brundage et al. auf. Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.
Cox 1995	Kommentierung der Studie von Shipley et al. 1995
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. AWMF 1998	Leitlinie zur Radiotherapie des Prostatakarzinoms. Die Protonentherapie wird nicht erwähnt.
Didinger et al. 2003	Perkutane und interstitielle Radiotherapietechniken bei hochpräziser Dosisapplikation. Bei der Protonentherapie werden die Ergebnisse von Slater et al (1998), Schulte et al (2000) aus Loma Linda und Shipley et al (1995) aus Boston referiert.
Fleurette & Charvet-Protat 1996	Hinweis, dass Protonentherapie bei Uveamelanomen und Schädelbasistumoren die Standardtherapie darstellen. Für alle anderen Tumorentitäten sei der Einsatz der Protonen aus medizinischer und ökonomischer Sicht noch offen.
Gardner et al 2000	Inhalt identisch mit Gardner et al 2002
Hara et al. 2004	Fallserie über 16 Patienten mit Follow-up von 11 Monaten; wegen zu kurzer Beobachtungszeit und geringer Patientenzahl ist diese Publikation nicht entscheidungsrelevant.
Hart & Porter 1997	Allgemeine Darstellung der strahlentherapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. Es wird darauf hingewiesen, dass durch Protonen kein Anstieg des Gesamtüberlebens, des krankheitsspezifischen Überlebens oder des rezidivfreien Überlebens beobachtet werden konnte (siehe Shipley et al 1995), aber die gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen in der Protonengruppe signifikant höher sind als in der Photonengruppe.
Hishikawa et al. 2004	Fallbericht über 30 Patienten (16 Patienten mit Prostata-CA), keine getrennte Auswertung; identische Patienten wie Hara et al. 2004
Jones & Burnet 2005	Narrativer Review ohne eigene Daten
Jones & Rosenberg 2005	Narrativer Review ohne eigene Daten
Krengli 1998	Übersicht über derzeit in den USA laufende Studien zur Protonentherapie bei unterschiedlichen Tumorentitäten. Erwähnt werden die Studie von Shipley et al 1995 (Boston) bei T3/T4 Tumoren und Slater et al* 1997 (Loma Linda) bei T1-4 Tumoren des Prostatakarzinoms. * Oral Presentation at EHTG 1997 (Annual Meeting of the European Hadron Therapy Group)
Krisch 2000	Allgemeine Darstellung der strahlentherapeutischen Behandlungen des Prostatakarzinoms

<b>Autor(en)</b>	<b>Kommentar</b>
Miyanağa et al 1990	Berichtet wir über eigene Ergebnisse von 15 Patienten mit Urogenital-tumoren, davon 5 Patienten mit Prostatakarzinom. Bei diesen 5 Patienten lagen unterschiedliche Tumorstadien (T2-T4) vor, die mit einer kombinierten Photonen-Protonentherapie mit unterschiedlichen Gesamtdosen (62-86 CGyE) behandelt wurden. Die Studie wurde wegen der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt.
Munzenrider et al 1985	Allgemeine Übersichtsarbeit über die Protonenbehandlungen in Boston
Munzenrider 1994	Allgemeine Übersicht über die Protonenbehandlungen in Boston, Hinweis auf die Studie von Shipley et al (1995) zu T3/T4 Tumoren des Prostatakarzinoms
Ogino 2003	Übersicht über die Einsatzmöglichkeiten und Ergebnisse der 35000 Patienten, die weltweit mit Protonen behandelt worden sind. Zum Prostatakarzinom wird über die Ergebnisse aus LomaLinda (Slater et al 1998) und Boston aus den Jahren 1981-1992 referiert.
Rinecker 2002	Interview
Scientific Association of Swiss Radiation Oncology 2002	Abstract aus: 6th Annual Meeting of the Scientific Association of Swiss Radiation Oncology 2002: Behandlungsergebnisse von 10 Patienten aus dem PSI (Villigen). Bisher liegt keine Vollpublikation des Abstracts vor.
Suit et al 1982	Übersichtsarbeit über Erfahrungen mit der Protonentherapie in Boston bis 1982, darunter 65 Patienten mit Prostatakarzinom
Vicini et al 1998	Es wurde beurteilt, ob die Überlegenheit eines radiotherapeutischen Verfahrens identifiziert werden kann, auf der Grundlage einer Risikostratifizierung und eines Therapiemonitoring mit Hilfe des PSA
Zietman 1993	Übersicht über randomisierte klinische Studien zur Behandlung des Prostatakarzinoms, erwähnt wird Studie aus Boston bei T3/T4 Tumore (siehe Shipley et al 1995)
Zietman 2000	Übersicht über bisherige (Shipley et al 1979 - Phase I/II-Studie, Shipley et al 1995 - Phase III-Studie mit 202 Patienten, Slater et al 1998 mit 643 Pat.) und geplante bzw. laufende Studien (PROG 95-05 mit T1/T2-Tumore zur Protonentherapie des Prostatakarzinoms sowie zwei Phase I/II Studien)

### 3. Update-Recherche

<b>Autor(en)</b>	<b>Kommentar</b>
Gastelblum et al. 2006	Unsystematische Übersicht ohne neue klinische Daten
Glimelius et al. 2007	Editorial, keine neuen klinischen Daten
Goitein et al. 2008	Kommentar ohne neue klinische Daten
Huybrechts et al. 2007	HTA-Bericht aus Belgien, der sich ausschließlich auf drei Primärstudien bezieht, die in die Bewertung des Abschlussberichts einbezogen wurden
Kagan et al. 2006	Editorial, keine neuen klinischen Daten
Kondrat'ev et al. 2006	Schmerzreduktion durch stereotaktische Ablation der Glandula pituitaria (Hypophyse) bei dissiminiertem Prostata-Ca
Konski et al. 2007	Markov-Modell zur Kosteneffektivität der Protonentherapie beim Prostata-Ca
Lee et al. 2007	Kongressabstract; Vergleich der Strahlendosis in Rektumwand und Körpergewebe bei 27 Behandlungsplänen zwischen IMRT und Protonentherapie, keine klinischen Endpunkte
Lodge et al. 2007	Systematische Übersicht zur Protonentherapie zu verschiedenen Krebsarten, für Prostata-Ca 3 Studien bis Anfang 2007 berücksichtigt, die allerdings alle auch im TG-Bericht enthalten sind
Lundkvist et al. 2005	Markov-Modell zur Kosteneffektivität der Protonentherapie beim Prostata-Ca und drei weiteren Krebsarten, keine klinischen Daten
MacDonald et al. 2006	Unsystematische Übersicht ohne neue klinische Daten
Moyers et al. 2007	Diskussion pro/kontra Protonentherapie ohne neue klinische Daten
Murakami et al. 2007	Kongressabstract zu Abe et al. 2007
Murayama et al. 2005	Artikel in Japanisch, Tabellen und Abstract in Englisch; die darin berichteten Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung nicht aussagekräftig

<b>Autor(en)</b>	<b>Kommentar</b>
Olsen et al. 2007	Systematische Übersicht zur Protonentherapie zu verschiedenen Krebsarten, für Prostata-Ca 11 Studien bis März 2006 berücksichtigt, die allerdings alle auch im TG-Bericht enthalten sind
Palm et al. 2007	Übersicht zu Behandlungsplanungsstudien zur Dosisverteilung unter IMRT und Protonentherapie, keine klinischen Endpunkte
Pijls-Johannesma et al. 2006	Systematische Übersicht zur Protonentherapie zu verschiedenen Krebsarten, für Prostata-Ca. wurden drei Studien berücksichtigt, von denen zwei im TG-Bericht enthalten sind; die dritte Studie zur Lebensqualität wurde in die Nutzenbewertung einbezogen.: Galbraith ME, Ramirez JM, Pedro LW. Quality of life, health outcomes, and identity for patients with prostate cancer in five different treatment groups. <i>Oncol Nurs Forum</i> 2001;28:551-60 [Follow-up-Studie verfügbar: Galbraith ME, Arechiga A, Ramirez J, Pedro LW. Prostate cancer survivors' and partners' self-reports of health-related quality of life, treatment symptoms, and marital satisfaction 2.5-5.5 years after treatment. <i>Oncol Nurs Forum</i> 2005;32:E30-41.]
Pijls-Johannesma et al. 2007	Kongressabstract, systematische Übersicht über gesundheitsökonomische Studien zur Protonentherapie
Schneider et al. 2006	Kalkulation der Organ-Äquivalenzdosis verschiedener Bestrahlungsoptionen bei 30 Pat. mit Prostata-Ca, keine klinischen Endpunkte erhoben, Sekundärkarzinomrisiko errechnet
Schneider et al. 2007	Kalkulation der Organ-Äquivalenzdosis verschiedener Bestrahlungsoptionen bei 30 Pat. mit Prostata-Ca, keine klinischen Endpunkte erhoben, Sekundärkarzinomrisiko errechnet, offenbar tw. identische Patientenpopulation wie Schneider_2006_id_5121
Slater 2006	Narrativer Review ohne neue Daten der Arbeitsgruppe von Slater et al. Die zitierten Studien wurden bewertet.
Smyslov et al. 2006	Dosimetriestudie ohne Angabe von patientenrelevanten Endpunkte
Suit et al. 2007	Kommentar ohne neue klinische Daten
Trofimov et al. 2007	Kalkulation von Dosis-Volumen-Histogrammen bei 10 Patienten mit lokalisiertem Prostata-Ca bei verschiedenen Bestrahlungsoptionen, keine klinischen Endpunkte
Vargas et al. 2007	Simulationsstudie: Vergleich von Strahlendosen in der Rektumwand unter verschiedenen Bedingungen bei 30 Behandlungsplänen von 15 Patienten, keine klinischen Endpunkte
Vargas et al. 2008	Simulationsstudie: Vergleich der Strahlendosis in Rektum und Blase bei 10 Patienten zwischen IMRT und Protonentherapie, keine klinischen Endpunkte
Weber et al. 2007	Unsystematische Übersicht ohne neue klinische Daten
Zietman et al. 2005	Wurde bereits im TG-Bericht ausgewertet