



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom

Abschlussbericht
Beratungsverfahren
nach § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)
22.09.2009

Unterausschuss „Methodenbewertung“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Inhaltsverzeichnis

A	BERATUNGSVERFAHREN.....	1
1	Rechtsgrundlagen.....	2
1.1	Gesetzliche Grundlagen.....	2
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
2.1	Behandlungsmethode Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom	4
2.2	Begründung zum Ausschluss der Protonenbestrahlung bei operablem hepatozellulärem Karzinom und Begründung für die Aussetzung beim inoperablen hepatozellulären Karzinom.....	5
2.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen Hepatozellulären Karzinoms	7
3	Verfahrensablauf.....	10
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	10
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 8a bzw. § 91 Abs. 5 SGB V.....	11
3.3	Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (nF)	11
4	Beschluss	13
4.1	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.07.2009 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung.....	13
4.2	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.07.2009 zu Qualitätssicherungsmaßnahmen.....	14
5	Anhang.....	26
5.1	Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen.....	26
5.2	Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankenanstalten e. V.....	27
5.3	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG.....	29
5.4	Veröffentlichung des Beschlusses	30
5.5	Übersicht zur Änderung der Paragraphenbezeichnung der Verfahrensordnung	34
B	SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT.....	1
1	Einleitung.....	3
2	Grundlagen des hepatozellulären Karzinoms	4
2.1	Epidemiologie.....	4
2.2	Ätiologie, Histologie, Stadieneinteilung, Diagnostik	5
2.3	Klinisches Erscheinungsbild.....	7
2.4	Behandlung	7
2.5	Klinische Problematik der Leberbestrahlung.....	9

2.6	Behandlung unter Beratung	10
2.7	Anlage zu Kapitel 2	11
2.8	Literatur zur Einleitung	13
3	Informationsgewinnung.....	14
4	Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens	16
4.1	Relevante Studien und Informationssynthesen.....	16
4.2	Stellungnahmen	21
4.3	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz.....	21
5	Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	23
5.1	Relevanz der medizinischen Problematik	23
5.2	Spontanverlauf und Behandelbarkeit	23
5.3	Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	24
5.4	Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität.....	27
6	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.....	28
7	Anlagen	30
7.1	Anlage 1: Stellungnahmen	30
7.2	Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie	31
7.3	Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom.....	48
7.4	Anlage 4: Studienbewertungen	63
7.4.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde	63
7.4.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde.....	96
C	SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG DER WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG.....	1
1	Einleitung.....	2
2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung.....	2
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	2
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext	3
2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 8a bzw. § 91 Abs. 5 SGB V.....	4
2.4	Beschlussempfehlung	5
3	Anhang (Unterlagen zu den Stellungnahmeverfahren)	6
3.1	Stellungnahmeverfahren gem. § 91 Abs. 8a SGB V (August 2007)	6

3.1.1 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG.....	7
3.1.2 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der SpiK.....	9
3.1.3 Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 18.09.2007	11
3.2 Stellungnahmeverfahren gem. § 91 Abs. 5 SGB V (Oktober 2008).....	15
3.2.1 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung des UA Methodenbewertung (stationär)	15
3.2.2 Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des nicht-operablen HCC des UA Methodenbewertung (stationär)	18
3.2.3 Stellungnahme der Bundeärztekammer vom 29.10.2008	32

A TRAGENDE GRÜNDE

1	Rechtsgrundlagen.....	2
1.1	Gesetzliche Grundlagen.....	2
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
2.1	Behandlungsmethode Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom	4
2.2	Begründung zum Ausschluss der Protonenbestrahlung bei operablem hepatozellulärem Karzinom und Begründung für die Aussetzung beim inoperablen hepatozellulären Karzinom.....	5
2.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen Hepatozellulären Karzinoms	7
3	Verfahrensablauf	10
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	10
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 8a bzw. § 91 Abs. 5 SGB V.....	11
3.3	Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (nF)	11
4	Beschluss	13
4.1	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.07.2009 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung.....	13
4.2	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.07.2009 zu Qualitätssicherungsmaßnahmen.....	14
5	Anhang.....	26
5.1	Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen.....	26
5.2	Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankenanstalten e. V.....	27
5.3	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG.....	29
5.4	Veröffentlichung des Beschlusses	30
5.5	Übersicht zur Änderung der Paragraphenbezeichnung der Verfahrensordnung	34

1 Rechtsgrundlagen

1.1 Gesetzliche Grundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen¹, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie. Die Durchführung klinischer Studien bleibt gemäß § 137c Abs. 2 SGB V hiervon unberührt.

Die Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom (HCC) gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (s. u. Kapitel 3).

1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In der Endphase der Beratungen, am 01.04.2009, ist die Neufassung der Verfahrensordnung (Beschluss vom 18.12.2008, zuletzt geändert am 19.03.2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009) mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Im Anhang Kap. 5.5 findet sich eine Übersicht über die Änderung der Bezeichnung der Paragraphen im Vergleich zur bis zum 31.03.2009 gültigen Fassung². Die Verweise in Teil A dieser Zusammenfassenden Dokumentation beziehen sich auf die seit 01.04.2009 gültige Fassung. Die Paragraphenverweise in Teil B und Teil C beziehen sich entsprechend dem damaligen Beratungszeitpunkt auf die bis zum 31.03.2009 gültige Fassung. Aus der Neufassung der Verfahrensordnung ergeben sich keine inhaltlichen Änderungen für das vorliegende Beratungsverfahren.

Gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 VerfO kann der Gemeinsame Bundesausschuss bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die

¹ Gemäß Artikel 46 Abs. 9 GKV-WSG ist mit Wirkung ab 01.07.2008 der Spitzenverband Bund der Krankenkassen antragsberechtigt; bis zum 30.06.2008 waren die Spitzenverbände der Krankenkassen antragsberechtigt.

² Fassung vom 20.09.2005 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006

Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Behandlungsmethode Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom

Für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms kommen grundsätzlich folgende Behandlungsmethoden in Frage:

- Die operative Therapie (Resektion und Lebertransplantation) als etablierte, potentiell kurative Therapieoption. Nach Resektion werden 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 50 % bis 70 % erreicht.
- Bei nicht resezierbaren Leberzellkarzinomen oder Kontraindikationen für eine operative Therapie kommen loko-regionäre Verfahren zum Einsatz: Perkutane Ethanolinjektion (PEI), Radiofrequenzablation (RFA) und die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die auch zur Behandlung von größeren oder multinodulären Herden geeignet ist sowie andere destruirende Verfahren (Laser induzierte Thermo-therapie, LITT, Kryotherapie). Nach perkutaner Ethanolinjektion werden 5-Jahres-Überlebensraten von 30-50 %, nach Radiofrequenzablation von 30-40 % berichtet.
- Systemische Therapieverfahren: Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie
- Perkutane Strahlentherapie

Die Protonentherapie stellt eine spezielle Form der perkutanen Strahlentherapie dar. Die Protonenbestrahlung wird in der Regel 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 auch von klinischer Relevanz ist, ist ein Gegenstand der Beratungen im G-BA.

Die EASL (European Association for the Study of the Liver) stellt fest, dass aufgrund der vorliegenden Daten kaum allgemeine Therapieempfehlungen zur Therapieentscheidung möglich sind. Dabei stellt sich als größtes Problem bei der Bewertung der Daten heraus, dass viele Studien wegen unterschiedlicher Patientenkollektive, Designs und Therapiemodifikationen nicht vergleichbar sind. Ein prospektiver direkter Vergleich, insbesondere der lokal-ablativen mit den medikamentösen Therapien, liegt nicht vor.

2.2 Begründung zum Ausschluss der Protonenbestrahlung bei operablem hepatozellulärem Karzinom und Begründung für die Aussetzung beim inoperablen hepatozellulären Karzinom

Für die Bewertung der Protonentherapie bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms wurden die wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die in den einschlägigen Datenbanken zu diesem Thema geführt werden und bis August 2008 recherchiert wurden, gesichtet und ausgewertet. Es wurden 10 Studien für die Bewertung berücksichtigt, eine japanische prospektive vergleichende Kohortenstudie (LOE IIb) und 9 Fallserien (LOE IV), die aus zwei Zentren in Japan und einem aus den USA stammen.

Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit kann wie folgt zusammengefasst werden:

Patientinnen und Patienten mit operablem HCC:

Die vorhandene Datenlage lässt eine Beurteilung des Nutzens der Protonentherapie bei dieser Patientengruppe nicht zu. Bei Patienten mit operablem Tumor stellt die Operation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar, eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie ist momentan nicht erkennbar.

Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC:

Keine der verfügbaren Therapien hat für diese Patientengruppe bisher in Studien eine klare Überlegenheit in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt. Im Vergleich zur ausschließlich supportiven Therapie ist jedoch ein patientenrelevanter Vorteil einer Lokalthherapie aufgrund historischer Daten anzunehmen. Auch zu spezifischen Therapiekomplikationen und Aspekten der Lebensqualität lassen sich kaum valide Aussagen beim Vergleich der verschiedenen lokalen Therapieverfahren machen.

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC nach Protonentherapie zu historischen nicht behandelten Kollektiven lässt sich zwar eine prinzipielle Wirksamkeit der Protonentherapie ableiten, eine vergleichende Bewertung zu anderen lokalen Therapieverfahren ist jedoch deutlich schwieriger. So gibt es Hinweise, dass die Protonentherapie den anderen lokalen Therapieverfahren nicht unterlegen ist, aber auch überlegen sein könnte, bei spezifischen Konstellationen möglicherweise sogar als einzige effektive Therapieoption gelten kann. Da die Prognose des HCC im Wesentlichen neben dem Tumorstadium auch von der Leberfunktion bestimmt wird, ist insbesondere die Aussagekraft retrospektiver Fallserien mit heterogenen Patientenkollektiven zur Beantwortung der Fragestellung, durch welche Therapie die höchste Überlebenszeitverlängerung erreicht werden kann, nicht ausreichend. Auch die einzige identifizierte Vergleichsstudie lässt eine abschließende Bewertung aufgrund methodischer Mängel nicht zu. Eine ausreichende Beantwortung wird dann möglich sein, wenn die Protonentherapie als eine Form der perkutanen Strahlentherapie ihren Nutzen bei inoperablen Patientinnen und Patienten im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie mit Photonen bzw. zu anderen lokal destruierenden/ablativen Verfahren im kontrollierten Vergleich an einer ausreichenden Anzahl von Fällen belegen könnte.

Zusammenfassend lässt die vorhandene Datenlage eine Beurteilung des Nutzens der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit operablem HCC nicht zu. Bei operablem Tumor stellt die Operation bzw. Transplantation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar, sofern die betreffende Patientin bzw. der betreffende Patient für eine operative Ver-

sorgung geeignet ist. Eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie ist für diese Patientengruppe momentan nicht erkennbar. Ob zukünftig anstelle einer Operation auch eine strahlentherapeutische Behandlung mit Protonen eine Rolle spielen wird, ist derzeit nicht beurteilbar.

Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit HCC ist, die für ein operatives Vorgehen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven nicht geeignet sind. In dieser Gesamtbetrachtung sollen Patientenpräferenzen eine angemessene Berücksichtigung finden. Als inoperable Patientinnen und Patienten gelten dabei auch die Patientinnen und Patienten, für die die Indikation zu einer Transplantation gestellt wurde und für die kein Transplantationsorgan in medizinisch vertretbarer Zeit zur Verfügung steht.

Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen interventionellen Methoden sowie die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

Eine spezifische Definition von Patientengruppen, für die die Protonentherapie auch im Vergleich zu anderen lokalen Interventionen von besonderem Vorteil sein könnte, scheint äußerst schwer operationalisierbar. Auch vor dem Hintergrund von zum Teil noch offenen Fragen (Dosisfindung) ist eine abschließende Beurteilung zu Nutzen und Notwendigkeit der Protonentherapie beim nicht operablen HCC noch nicht möglich. Zudem werden in Kürze in Deutschland Studien zur Protonentherapie mit kurativer Zielsetzung bei inoperablen Patientinnen und Patienten mit HCC aufgelegt, so dass mittelfristig aussagefähige Ergebnisse zu erwarten sind. Daher erscheint es gerechtfertigt, das Bewertungsverfahren zunächst aussetzen.

Somit gelten die Vorgaben des Kapitel 2 § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses als erfüllt. Eine abschließende Entscheidung gem. § 137c SGB V ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht zweckmäßig. Aus den genannten Gründen wird die Methodenbewertung der Protonentherapie bei der Indikation inoperables Hepatozelluläres Karzinom gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31.12.2016 ausgesetzt, um weitere Erkenntnisse zur Methode der Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom abzuwarten.

2.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms

Mit der Aussetzung der Beschlussfassung ist gemäß § 21 Abs. 4 VerfO die Maßgabe verbunden, Anforderungen an die Qualität und Dokumentation festzulegen. Primäres Ziel ist eine qualitätsgesicherte Behandlung der Patientinnen und Patienten, zu der die Anforderungen beitragen sollen.

Mit den Anforderungen soll sichergestellt werden, dass

- nur qualifizierte und mit der Partikeltherapie erfahrene Ärztinnen und Ärzte die Protonentherapie bei der Indikation inoperables hepatozelluläres Karzinom anwenden,
- nur Krankenhäuser die Protonentherapie bei der Indikation inoperables hepatozelluläres Karzinom anwenden, die Mindestanforderungen an die Strukturqualität erfüllen und eine interdisziplinäre Behandlung der Patientin bzw. des Patienten ermöglichen können,
- die Qualität beeinflussende relevante Aspekte der Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms pro Patientin oder Patienten berücksichtigt und dokumentiert werden.

Zu den einzelnen Regelungen im „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen Hepatozellulären Karzinoms“ lässt sich Folgendes feststellen:

zu § 1

Absatz 1 sieht eine Aussetzung der Beschlussfassung bis zum 31.12.2016 vor. Mit der festgesetzten Frist wurde insbesondere Aspekten, wie der niedrigen Inzidenz und sich daraus ergebender langer Rekrutierungszeiträume sowie der Tatsache Rechnung getragen, dass Studien erst jüngst begonnen wurden bzw. der Studienbeginn erst noch bevorsteht.

Absatz 3 stellt klar, dass es sich um verbindliche Anforderungen handelt, die von allen Krankenhäusern, die die Methode Protonentherapie bei der Indikation inoperables hepatozelluläres Karzinom zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind.

Ziel des Absatzes 5 ist es sicherzustellen, dass die medizinische Forschung durch diesen Beschluss nicht behindert wird. Daher kann im Rahmen von klinischen Studien von den Vorgaben in diesem Beschluss abgewichen werden.

zu § 2

Die Vorschrift bestimmt den Regelungsgegenstand und weist auf die bestehenden allgemeinen gesetzlichen Regelungen zur Strahlentherapie hin, die unabhängig von den hier gemachten Vorgaben gelten.

zu § 3

Zu den einzelnen verbindlichen inhaltlichen Anforderungen verweist Absatz 1 auf die Anlage I.

Absatz 2 beschreibt weitere Kriterien für eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten und die Notwendigkeit ggf. weitere Verfahren bzw. eine ergänzende systemische Therapie zu integrieren.

Absatz 3 legt fest, dass die dazugehörigen Parameter zu dokumentieren sind.

zu § 4

§ 4 weist auf die gesetzliche Verpflichtung zu Verlaufskontrollen und deren Dokumentation hin und spezifiziert sie in Hinblick auf die Behandlung des inoperablen Hepatozellulären Karzinoms. Den Mitgliedern des G-BA ist bewusst, dass diese Ergebnisdokumentation keine Studien ersetzen kann.

Absatz 3 spezifiziert die Regelung der Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung) dahingehend, dass ab der zweiten Nachuntersuchung die Verlaufskontrolle durch eine geeignete Fachärztin oder einen geeigneten Facharzt ambulant durchgeführt werden kann, unabhängig davon ob es sich hierbei um eine vertragsärztliche Leistung oder ambulante Krankenhausleistung handelt.

zu § 5

Absatz 1 regelt den Nachweis der Erfüllung der Anforderungen mit Anlage II. Demnach hat das Krankenhaus erstmalig mit Inkrafttreten der Vereinbarung und ab ab 2010 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2011, zumindest einmal jährlich, die Anlage II gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) anzuzeigen. Mit Inkrafttreten der Vereinbarung ist lediglich Anlage II Abschnitt A und ab 2010 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2011 Anlage II Abschnitt A und B auszufüllen. Bei erstmaligem Nachweis der Anlage II Abschnitt B sind die Behandlungsfälle ab Inkrafttreten der Vereinbarung und in den Folgenachweisen jeweils die neu hinzu gekommenen Behandlungsfälle zu berücksichtigen.

zu § 6

Der Beschluss tritt zum 01.01.2010 in Kraft und verliert nach dem 31.12.2016 seine Rechtswirksamkeit. Die Möglichkeit, bei Vorliegen aussagekräftiger Unterlagen die Beratungen vor diesem Termin wieder aufzunehmen, bleibt dadurch unberührt.

zu Anlage I:

Teil A umfasst die Anforderungen an die Strukturqualität. Bei Pkt. A1, Qualifikation des ärztlichen Personals, erfolgt vor dem Hintergrund der besonderen Erfordernisse der Protonentherapie neben der Definition der erforderlichen Facharztqualifikation (Strahlentherapie) die explizite Aufzählung von wichtigen Anforderungen an die Qualifikation des ärztlichen Bereichs. Bei Pkt. A2, Qualifikation des nichtärztlichen Personals, ist eine Spezifizierung der Qualifikation der Medizinphysikexpertin oder des Medizinphysikexperten deshalb erforderlich, weil diese Bezeichnung nicht geschützt ist. Die unter Pkt. A3, Anforderungen an das Kranken-

haus, vorgegebene Turnus zur Veröffentlichung der SOP entspricht dem Turnus der Veröffentlichung der Qualitätsberichte der Krankenhäuser.

zu Anlage II:

Anlage II umfasst die Checkliste zur Abfrage der in dem Beschluss definierten Qualitätskriterien.

3 Verfahrensablauf

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V³ wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (vgl. Anhang A, 5.1) und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“⁴ und ab dem 01.07.2008 im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V⁵ fortgesetzt. Mit Schreiben vom 30.09. und 20.10.2003 wurde vom Bundesverband der Deutschen Privatkrankeanstalten e. V. die Prüfung der „Voxel-to-Voxel Modulated Scanning“ Protonentherapie (VVM-SPT) nach § 137 c SGB V beantragt (vgl. Anhang A, 5.2). Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V hat mit Annahme des Antrages beschlossen, die VVM-SPT nicht als eigenständige Methode zu beraten, sondern diese in das bereits aufgenommene Beratungsverfahren zur Protonentherapie zu integrieren.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, 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 Untersuchungsmethode Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom beraten. Mit in die Beratungen eingeflossen sind die Stellungnahmen, die nach Veröffentlichung des Themas Protonentherapie im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ (Juli 2002) und im Deutschen Ärzteblatt (05.07.2002) beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangen sind.

Die sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit wurde von der Themengruppe „Protonentherapie“ durchgeführt. Die Themengruppe hat die Ergebnisse ihrer Bewertung in einem Themengruppenbericht vom 29.01.2007 dokumentiert (vgl. Teil B).

Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext hat der Unterausschuss „Methodenbewertung“ (Bereich Krankenhausbehandlung) am 26.06., 14.08., 12.10. und 28.11.2007 sowie am 31.03., 20.05. und 12.09.2008 unter Einbezug der Stellungnahme der Bundesärztekammer beraten (vgl. Teil C). Die Anforderungen an die Qualität für Protonentherapie beim nicht operablen HCC wurden in den Sitzungen am 10.05. und 12.09.2008 beraten.

³ 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)

⁴ i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

⁵ i.d.F. des GKV-Wettbewerbstärkungsgesetzes (GKV-WSG) vom 26.03.2007 (BGBl I 378)

Der sektorenübergreifende Unterausschuss „Methodenbewertung“⁶ hat in seiner konstituierenden Sitzung am 28.10.2008 die Arbeitsgruppe Protonentherapie mit der Fortsetzung der sektorspezifischen Beratung beauftragt. Der sektorübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat auf Basis der Vorarbeiten der Arbeitsgruppe Protonentherapie die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext und die Beratung der Anforderungen an die Qualität für Protonentherapie beim nicht operablen HCC am 05.02. und 05.03.2009 unter Einbezug der entsprechenden Stellungnahme der Bundesärztekammer durchgeführt (vgl. Teil C). Zusätzlich erfolgte am 04.06.2009 eine Beratung zur Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (nF) (siehe unten, Kap. 3.3).

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 16.07.2009 die in Kapitel 4 abgebildeten Beschlüsse gefasst.

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 8a bzw. § 91 Abs. 5 SGB V⁷

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 20.08.2007 der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG vom 17.08.2007, der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 16.08.2007 und der Themengruppenbericht zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 18.09.2007 eine Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen.

Im Rahmen der weiteren Beratung hat der UA Methodenbewertung (stationär) einen weitgehend konsentierten Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung erstellt, der für die Gruppe der operablen Patienten einen Ausschluss und für die Gruppe der inoperablen Patienten eine Aussetzung der Beschlussfassung vorsieht; im Hinblick auf die vorgesehene Aussetzung wurde ein Beschlussentwurf für QS-Maßnahmen erarbeitet. Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 01.10.2008 der genannte Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung sowie der Beschlussentwurf für QS-Maßnahmen bei der Protonentherapie des inoperablen HCC zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 29.10.2008 eine Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen.

3.3 Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (nF)

In Bezug auf § 137 Abs. 1 SGB V (nF) haben der Verband der privaten Krankenversicherung, die Bundesärztekammer sowie die Berufsorganisationen der Pflegeberufe ein Beteiligungsrecht.

⁶ Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-WSG sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

⁷ i.d.F. bis 30.06.2008 war das Stellungnahmerecht der Kammern der Heilberufe in § 91 Abs. 8a SGB V geregelt; seit 01.07.2008 ist dieses Stellungnahmerecht in § 91 Abs. 5 SGB V geregelt.

Den nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (nF) zu beteiligten Organisationen (Verband der privaten Krankenversicherung, Bundesärztekammer, Deutscher Pflegerat) wurde der Beschlussentwurf über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen HCC am 06.04.2009 mit der Möglichkeit der Stellungnahme und der Teilnahme an der entsprechenden Unterausschusssitzung übermittelt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 04.06.2009 die eingegangenen Stellungnahmen des Verbandes der privaten Krankenversicherung, der Bundesärztekammer und des Deutschen Pflegerats beraten. Die von den Stellungnehmenden adressierten Aspekte führten zu keiner Änderung des Beschlussentwurfs. Ein Hinweis zur Veröffentlichung der Ergebnisse der Datenbankauswertung im Qualitätsbericht wird an den Unterausschuss Qualitätssicherung weitergeleitet.

4 **Beschluss**

4.1 **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.07.2009 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung**

**Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom**

Vom 16. Juli 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2009 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert aufgrund eines Beschlusses vom 16. November 2004 (BAnz. [JJJJ S. XX XXX]), wie folgt zu ändern:

- I. In § 4 wird nach Nummer 3.5 folgende Nummer 3.6 angefügt:
„3.6 Protonentherapie beim operablen hepatozellulären Karzinom“
- II. In Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird nach Nummer 2.1 folgende Nummer 2.2 angefügt:
„2.2 Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom
Beschluss gültig bis 31.12.2016“
- III. Die Änderung der Richtlinie nach Ziffer I tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.
- IV. Die Änderung der Richtlinie nach Ziffer II tritt am 1. Januar 2010 in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4.2 **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.07.2009 zu Qualitätssicherungsmaßnahmen**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms

Vom 16. Juli 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2009 im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und der Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses folgenden Beschluss gefasst:

„Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

§ 1 Grundlage und Zweck des Beschlusses

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)“ die Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2016 aus.
- (2) Die Aussetzung wird gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.
- (3) ¹Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, die die Protonentherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. ²Die Vorgaben beruhen auf einem Expertenkonsens. ³Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit HCC ist, die für ein operatives Vorgehen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven nicht geeignet sind. ⁴Als inoperable Patientinnen und Patienten gelten dabei auch die Patientinnen und Patienten, für die die Indikation zu einer Transplantation gestellt wurde und für die kein Transplantationsorgan in medizinisch vertretbarer Zeit zur Verfügung steht. ⁵Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen interventionellen Methoden sowie die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

- (4) Ziel des Beschlusses ist, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.
- (5) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

§ 2 Gegenstand der Regelung

Der Beschluss regelt in Ergänzung der bestehenden gesetzlichen Regelungen zur Strahlentherapie die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der Strahlentherapie mit Protonen alleine oder in Kombination bei der Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom.

§ 3 Verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation

- (1) Die verbindlichen Anforderungen an die Strukturqualität sowie an die Dokumentation werden in der Anlage I zu diesem Beschluss vorgegeben.
- (2) Die Therapie muss das Risiko einer systemischen Ausbreitung der Erkrankung berücksichtigen und die entsprechenden Therapieschritte bezüglich einer ergänzenden Systemtherapie und ggf. weiterer Verfahren integrieren.
- (3) Die in der Anlage I unter Abschnitt B genannten Parameter sind in der Krankenakte zu dokumentieren.

§ 4 Anforderungen an durchzuführende ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

- (1) ¹ Die Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung) regelt ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation. ² Hierdurch werden Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für die einzelne Patientin und den einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht.
- (2) ¹ Spezifische Anforderungen an die Verlaufsdokumentation sowie dafür notwendigerweise zu erbringende ambulante Leistungen werden in der Anlage I zu diesem Beschluss genannt. ² Die Pflicht zur Erfüllung diesbezüglicher gesetzlicher Vorgaben bleibt von den Vorgaben dieses Beschlusses unberührt.
- (3) Die ambulanten Nachsorgemaßnahmen können ab der zweiten Nachuntersuchung an eine geeignete Fachärztin oder einen geeigneten Facharzt (Internistin oder Internist¹, Strahlentherapeutin oder Strahlentherapeut²) übergeben werden,

¹ Gastroenterologin oder Gastroenterologe bzw. Hämato-Onkologin oder Hämato-Onkologe oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht

² oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

die oder der die Ergebnisse der Nachsorge (gemäß Anlage I C2) dem Krankenhaus mitzuteilen hat.

§ 5 Nachweisverfahren

(1) ¹ Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen ist anhand des Vordrucks nach Anlage II gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) erstmals mit Inkrafttreten dieser Vereinbarung (gemäß Anlage I, Abschnitt A) und ab 2010 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2011, zumindest einmal jährlich (gemäß Anlage I, Abschnitt A und B), zu erbringen.

² Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage des ausgefüllten Vordrucks nach Anlage II gemäß Satz 1 erbracht, solange eine Prüfung nach Abs. 2 die Angaben in dem Vordruck nach Anlage II nicht widerlegt.

(2) ¹ Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in dem ausgefüllten Vordruck nach Anlage II vor Ort zu überprüfen. ² Bis spätestens 4 Wochen vor der Prüfung hat die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.

§ 6 Inkrafttreten und Gültigkeitsdauer

Der Beschluss tritt zum 1. Januar 2010 in Kraft und tritt mit Ablauf des 31. Dezember 2016 außer Kraft.

**Protokollnotiz
zur Bekanntmachung des Beschlusses
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei
Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom**

Vom 16. Juli 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die Beratung zur Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom zum 1. Januar 2016 erneut aufzugreifen.“

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

Anlage I

In dieser Anlage werden die verbindlichen Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation dargestellt.

A Anforderungen an die Strukturqualität

Mit den personellen Anforderungen soll sichergestellt werden, dass qualifiziertes Personal für die Behandlung der Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht.

A1 Qualifikation des ärztlichen Personals

Während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage ist die Anwesenheit einer Person mit folgenden Qualifikationen erforderlich:

- Abgeschlossene Weiterbildung zur Fachärztin oder zum Facharzt für Strahlentherapie³
- Nachweis der Fachkunde Teletherapie nach Strahlenschutzverordnung
- Nachweis von Kenntnissen und mindestens einjähriger Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der Protonen- oder Schwerionentherapie von tiefliegenden Tumoren

A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage ist die Anwesenheit einer Person mit folgenden Qualifikationen erforderlich:

- Medizinphysikexpertin oder Medizinphysikexperte mit Fachanerkennung durch die Deutsche Gesellschaft für Medizinphysik (DGMP) oder vergleichbarer Qualifikation, die oder der Strahlenschutzbeauftragte oder Strahlenschutzbeauftragter für die Protonentherapie ist
- Nachweis von mindestens einjähriger Erfahrung in der medizinischen Anwendung der Protonen- oder Schwerionentherapie bei tiefliegenden Tumoren.

³ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht

A3 Anforderungen an das Krankenhaus

¹ Das Krankenhaus muss mindestens über folgende Hauptabteilungen verfügen:

- Strahlentherapie/Radioonkologie
- Gastroenterologie oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie
- Viszeralchirurgie oder Chirurgie mit Schwerpunkt Viszeralchirurgie
- Radiologie/Radiodiagnostik

² In dem Krankenhaus müssen auch lokal destruierende Verfahren zur Verfügung stehen (z. B. Perkutane Ethanolinjektion (PEI), Radiofrequenzablation (RFA) oder die transarterielle Chemoembolisation (TACE)).

³ Darüber hinaus muss das Krankenhaus sicherstellen, dass folgende Qualitätsanforderungen regelhaft erfüllt werden

- Interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen und Patienten z. B. in einem onkologischen Zentrum
- Wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenzen (unter Beteiligung folgender Fachdisziplinen: Strahlentherapie, Radiologie, Gastroenterologie, Viszeralchirurgie sowie Pathologie) mit Beratung der Indikationsstellung für alle Patientinnen und Patienten bezüglich der Protonentherapie; anzustreben ist die Hinzuziehung einer Referenzpathologie
- Regelmäßig stattfindende Fortbildungen des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals
- Die Anwendung der Protonentherapie muss nach Art und Umfang dem anerkannten und publizierten Stand der Heilkunde und der medizinischen Wissenschaft entsprechen.

⁴ Festlegung einer standardisierten Arbeitsanweisung („SOP“) zur Protonenbestrahlung der Leber, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niedergelegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität. ⁵ Die gemessenen Qualitätsergebnisse und wesentliche Bestandteile der SOP sollen vom Krankenhaus alle 2 Jahre veröffentlicht werden.

B Anforderungen an die Dokumentation

¹Ziel der Dokumentation ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. ²Zu allen mit Protonentherapie behandelten Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom sind hierfür krankenhausesintern folgende Parameter zu dokumentieren:

- Diagnose, die zum Einsatz der Protonentherapie geführt hat
- Prätherapeutisches Erkrankungsstadium (TNM)
- Prätherapeutischer AFP-Wert (Alpha-1-Fetoprotein)
- Prätherapeutischer Child-Pugh-Score
- Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik (z. B. CT, MRT) mit Aussagen zu TNM-Stadium
- Bestrahlungsplan und Bestrahlungsdokumentation nach Protokoll
- Aufklärung der Patientin oder des Patienten über die unterschiedlichen Therapieoptionen

C Anforderungen an die durchzuführenden Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

In Ergänzung der bestehenden gesetzlichen Regelungen werden die Anforderungen an die Verlaufskontrollen und deren Dokumentation spezifiziert.

C1 Durchzuführende Nachfolgeuntersuchungen

- Klinische Nachsorgeuntersuchungen inklusive Sonografie und AFP-Bestimmung in mindestens halbjährlichen Abständen, nach einem Jahr in individuell festzulegenden Abständen
- Radiologische Untersuchungen bei laborchemischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv.

C2 Anforderungen an die Dokumentation der Verlaufskontrollen

¹Die Daten der Nachsorgeuntersuchungen werden im Rahmen der strukturierten Nachbeobachtung und Ergebnisdokumentation in einer in der Klinik geführten Datenbank dokumentiert. ²Ziel ist, Informationen über Nebenwirkungen der Strahlentherapie, krankheitsfreies Überleben und das Gesamtüberleben zu gewinnen.

³Hierzu sind insbesondere nachfolgende Parameter zu erfassen:

- Aktueller AFP-Wert
- Nebenwirkungen nach CTC (common toxicity criteria)
- Auftreten von Fernmetastasen
- Tumordokumentation (RECIST-Kriterien)
- Art der Rezidivtherapie
- Überleben

⁴Das Krankenhaus muss die Ergebnisse der Datenbankauswertung zwei Jahre nach Beginn der Protonenbestrahlung bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom durch die Einrichtung und 6 Jahre nach Inkrafttreten dieser Maßnahmen zur Qualitätssicherung publizieren.

Anlage II

**Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien
zum „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei
Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom“**

Selbsteinstufung:

Die medizinische Einrichtung _____ in _____

Erfüllt die Voraussetzungen für die Erbringung der „Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom“

Allgemeine Hinweise:

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor Ort vorzulegen.

Abschnitt A Anforderungen an die Strukturqualität gemäß § 3 Abs. 1

A1 Qualifikation des ärztlichen Personals

Eine Ärztin oder ein Arzt ist während des Betriebs der Protonenanlage anwesend, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- a) Abgeschlossene Weiterbildung zur Fachärztin oder zum Facharzt für Strahlentherapie¹ Ja Nein
- b) Nachweis der Fachkunde Teletherapie nach Strahlenschutzverordnung Ja Nein
- c) Nachweis von Kenntnissen und mindestens einjähriger Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen oder Patienten mit der Protonen- oder Schwerionentherapie von tiefliegenden Tumoren Ja Nein

A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Eine Medizinphysikexpertin oder ein Medizinphysikexperte ist während des Betriebs der Protonenanlage anwesend, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- Fachanerkennung durch die Deutsche Gesellschaft für Medizinphysik (DGMP) oder vergleichbare Qualifikation und Tätigkeit als Strahlenschutzbeauftragte oder Strahlenschutzbeauftragter für die Protonentherapie Ja Nein
- Nachweis von mindestens einjähriger Erfahrung in der medizinischen Anwendung der Protonen- oder Schwerionentherapie bei tiefliegenden Tumoren Ja Nein

¹ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht

A3 Anforderungen an das Krankenhaus

Das Krankenhaus verfügt über folgende Hauptabteilungen:

- Strahlentherapie/Radioonkologie Ja Nein
- Gastroenterologie oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie Ja Nein
- Viszeralchirurgie oder Chirurgie mit Schwerpunkt Viszeralchirurgie Ja Nein
- Radiologie/Radiodiagnostik Ja Nein

Sicherstellung, dass folgende Qualitätsanforderungen regelhaft erfüllt werden:

- Verfügbarkeit lokal destruierender Verfahren (z. B. Perkutane Ethanolinjektion (PEI), Radiofrequenzablation (RFA) oder die transarterielle Chemoembolisation (TACE)) Ja Nein
- Interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen und Patienten z. B. in einem onkologischen Zentrum Ja Nein
- Wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenzen gemäß Anlage I, A3 der Vereinbarung Ja Nein
- Regelmäßig stattfindende Fortbildungen des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals Ja Nein
- Anwendung der Protonentherapie nach Art und Umfang dem anerkannten und publizierten Stand der Heilkunde und der medizinischen Wissenschaft entsprechend Ja Nein
- Nachweis einer SOP zur Protonenbestrahlung der Leber, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niedergelegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität und deren Veröffentlichung gemäß Anlage I, A3 der Vereinbarung Ja Nein
- Veröffentlichung der gemessenen Qualitätsergebnisse und der wesentlichen Bestandteile der SOP alle zwei Jahre Ja Nein

Abschnitt B Anforderungen an die durchzuführenden Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

Durchführung der Nachsorgeuntersuchungen gemäß Anlage I, C1 ja nein

Dokumentation der Verlaufskontrollen gemäß Anlage I, C2 ja nein

Publikation der Ergebnisse der Datenbankauswertung (zwei Jahre nach Protonenbestrahlung und im Jahr 2016) ja nein

Abschnitt C Unterschriften

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

Ort Datum Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung

Ort Datum Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses

5 Anhang

5.1 Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen

Geschäftsstelle Düsseldorf		
Eingang: -6 SEP. 2001		
HG		
Bereich I	Bereich II	Be <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Stabsstellen		
02	03	05
Dezernate		
An die Geschäftsleitung des „Ausschusses Krankenhaus“		

AEV - 53719 Siegburg

An die
Geschäftsführung des „Ausschusses Krankenhaus“
der Deutschen Krankenhausgesellschaft
Herrn Jörg Robbers
Münsterstraße 169
40476 Düsseldorf

nachrichtlich:
Mitglieder des „Ausschusses Krankenhaus“

**Arbeitsgemeinschaft
der Spitzenverbände
der Krankenkassen**

Kontaktstelle:
AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.
Frankfurter Straße 84
53721 Siegburg
Telefon: (0 22 41) 1 08-0

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Johannes Bruns

Unser Zeichen: 21/Br/mar
Durchwahl: (0 22 41) 1 08-322
Telefax: (0 22 41) 1 08-248
E-Mail: Johannes.Bruns@vdak-aev.de
21/Br/mar

30. August 2001

Antrag zur Beratung der Protonentherapie im „Ausschuss Krankenhaus“

Sehr geehrter Herr Robbers,

wie in der konstituierenden Sitzung des „Ausschusses Krankenhaus“ am 29. August 2001 bereits angekündigt, möchten wir die Konkretisierung des bereits gestellten Antrages zur Protonentherapie an die Geschäftsstelle des „Ausschusses Krankenhaus“ übermitteln. Bei der Protonentherapie handelt es sich um ein Bestrahlungsverfahren, welches bei den unterschiedlichsten Indikationen zur Anwendung gebracht wird. Nicht bei allen Indikationen ist jedoch ein ausreichender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis vorhanden. Bei „Chondrom“ und „Chondrosarkom“ der Schädelbasis werden in der Literatur Vorteile gegenüber anderer Verfahren beschrieben. Auch bei der Indikation „maligne Tumoren des Auges“ ist die vorhandene Evidenz gut. In Deutschland gibt es zurzeit noch keine Geräte zum Einsatz dieser Therapieform, Pläne zum Bau einer ersten Anlage werden bereit realisiert.

Nach der systematischen Überprüfung des Verfahrens im „Ausschuss Krankenhaus“ sollen die Indikationen festgelegt werden, für die die Protonentherapie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung angewandt werden kann. Das diesem Antrag beigefügte Grundsatzgutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen befasst sich speziell mit den möglichen Indikationen zur Durchführung der Protonentherapie und den möglichen Alternativverfahren und kann als Basis für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. Werner Gerdemann
Mitglied des Vorstandes

Anlage

Der Arbeitsgemeinschaft gehören an:

- AOK-Bundesverband, Bonn
- BKK Bundesverband, Essen
- IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach
- See-Krankenkasse, Hamburg
- Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V., Siegburg
- AEV-Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Siegburg
- Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel
- Bundesknappschaft, Bochum

5.2 Antrag des Bundesverbandes Deutscher Privatkrankeanstalten e. V.

Bundesverband
Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.



Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss
Herrn Dr. Wolfgang P. Fuchs
Geschäftsführer
Ausschuss Krankenhaus
Postfach 1763

53707 Siegburg

Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss				
Eingang am:				
02. Okt. 2003				
Bereich				
Arge	KoA	BuÄ/K	BuZÄ/K	A-Kh

Per Fax vorab: 02241 – 938835

Berlin, 30.09.2003

Antrag an den Ausschuss Krankenhaus auf Prüfung der Zulassung und Erstattungsfähigkeit der Protonentherapie gemäß § 137 c SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

in seiner Eigenschaft als Bundesverband der Krankenhausträger beantragt der Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V. gemäß § 137 c Abs. 1 S. 1 SGB V die Prüfung der Behandlungsmethode „Protonentherapie“ in der Form der Voxel-to-Voxel Modulated Scanning Proton Therapy (VVM-SPT)

bei Fällen, in denen der patientenindividuelle Bestrahlungsplan (gemäß § 81 Abs. 3 Satz 1 StrlSchV) in der vergleichenden Therapieplanung konventionelle Röntgenbestrahlung / IMRT / VVM-SPT einmal eine niedrigere Dosis im Gesunden (gemäß § 80 Abs. 1 Satz 3 und Abs. 2 Satz 1 sowie § 81 Abs. 3 Satz 2) ergibt und dieser Vergleichsberechnung eine vergleichbare oder höhere Dosis im Tumor-Zielgebiet (gemäß § 80 Abs. 1 Satz 3) zu Grunde liegt

Büro Berlin:
Luisen Carree
Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin
Telefon: (030) 24 00 89 90
Telefax: (030) 24 00 89 930

Büro Bonn:
Bonn-Center
Bundeskanzlerplatz 2-10
53113 Bonn
Telefon: (0228) 21 10 01
Telefax: (0228) 21 22 11

E-mail:
info@BDPK.de

Bankverbindung:
Deutsche Bank AG
Filiale Berlin
Konto Nr. 2368181
BLZ 100 700 00

mit dem Ziel, die Erstattungsfähigkeit dieser Therapie im Rahmen der Krankenhausbehandlung durch die gesetzliche Krankenversicherung zu bestätigen.

Bitte berücksichtigen Sie bei der Prüfung die beiliegende Kurzdarstellung des Antrags, die die Chirurgische Klinik Dr. Rinecker GmbH & Co. KG sowie die ProHealth AG in Auftrag gegeben haben.

Dem Ausschuss wird eine ausführliche Dokumentation und Begründung des Antrags in Kürze aus technischen Gründen per Paketpost zugehen.

Wir bitten jeweils um schriftliche Eingangsbestätigung.

Mit freundlichen Grüßen

**Bundesverband Deutscher
Privatkrankenanstalten e. V.**


M. Kramer
Kommissarischer Hauptgeschäftsführer

5.3 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG

1831

27. Aug. 2009



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Original:			
Kopie:			
Eingang: 27. Aug. 2009			UF
GF	M-VL	QS-V	AM
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 26. August 2009

AZ 213 - 44746 - 34

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16.07.2009
hier: **1. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom**
**2. Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des inoperablen
hepatozellulären Karzinoms**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.g. Beschlüsse vom 16.07.2009 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und Qualitätssicherung werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbucher

5.4 Veröffentlichung des Beschlusses

5.4.1 Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

BAnz. Nr. 141 (S. 3 326) vom 22.09.2009

■ Bundesministerium für Gesundheit

[1216 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom**

Vom 16. Juli 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2009 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert aufgrund eines Beschlusses vom 16. November 2004 (BAnz. 2009 S. 2586), wie folgt zu ändern:

I.

In § 4 wird nach Nummer 3.5 folgende Nummer 3.6 angefügt:
„3.6 Protonentherapie beim operablen hepatozellulären Karzinom“

II.

In Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird nach Nummer 2.1 folgende Nummer 2.2 angefügt:

„2.2 Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom

Beschluss gültig bis 31.12.2016“

III.

Die Änderung der Richtlinie nach Ziffer I tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

IV.

Die Änderung der Richtlinie nach Ziffer II tritt am 1. Januar 2010 in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
H e s s

5.4.2 Beschluss zur Qualitätssicherungsmaßnahmen

BAnz. Nr. 141 (S. 3 326) vom 22.09.2009

[1218 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung
bei Protonentherapie
des inoperablen hepatozellulären Karzinoms**

Vom 16. Juli 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2009 im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und der Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses folgenden Beschluss gefasst:

**„Beschluss
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung
bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten
mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)“**

§ 1

Grundlage und Zweck des Beschlusses

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)“ die Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2016 aus.

(2) Die Aussetzung wird gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.

(3) Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, die die Protonentherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. Die Vorgaben beruhen auf einem Expertenkonsens. Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit HCC ist, die für ein operatives Vorgehen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven nicht geeignet sind. Als inoperable Patientinnen und Patienten gelten dabei auch die Patientinnen und Patienten, für die die Indikation zu einer Transplantation gestellt wurde und für die kein Transplantationsorgan in medizinisch vertretbarer Zeit zur Verfügung steht. Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen interventionellen Methoden sowie die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

(4) Ziel des Beschlusses ist, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.

(5) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

§ 2

Gegenstand der Regelung

Der Beschluss regelt in Ergänzung der bestehenden gesetzlichen Regelungen zur Strahlentherapie die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der Strahlentherapie mit Protonen alleine oder in Kombination bei der Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom.

§ 3

Verbindliche Anforderungen
an die Qualität und Dokumentation

(1) Die verbindlichen Anforderungen an die Strukturqualität sowie an die Dokumentation werden in der Anlage I zu diesem Beschluss vorgegeben.

(2) Die Therapie muss das Risiko einer systemischen Ausbreitung der Erkrankung berücksichtigen und die entsprechenden Therapieschritte bezüglich einer ergänzenden Systemtherapie und ggf. weiterer Verfahren integrieren.

(3) Die in der Anlage I unter Abschnitt B genannten Parameter sind in der Krankenakte zu dokumentieren.

§ 4

Anforderungen an durchzuführende
ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

(1) Die Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung) regelt ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation. Hierdurch werden Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für die einzelne Patientin und den einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht.

(2) Spezifische Anforderungen an die Verlaufsdokumentation sowie dafür notwendigerweise zu erbringende ambulante Leistungen werden in der Anlage I zu diesem Beschluss genannt. Die Pflicht zur Erfüllung diesbezüglicher gesetzlicher Vorgaben bleibt von den Vorgaben dieses Beschlusses unberührt.

(3) Die ambulanten Nachsorgemaßnahmen können ab der zweiten Nachuntersuchung an eine geeignete Fachärztin oder einen geeigneten Facharzt (Internistin oder Internist), Strahlentherapeutin oder Strahlentherapeut²⁾ übergeben werden, die oder der die Ergebnisse der Nachsorge (gemäß Anlage I C2) dem Krankenhaus mitzuteilen hat.

§ 5

Nachweisverfahren

(1) Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen ist anhand des Vordrucks nach Anlage II gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Absatz 2 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) erstmals mit Inkrafttreten dieser Verein-

BAnz. Nr. 141 (S. 3 326) vom 22.09.2009

barung (gemäß Anlage I, Abschnitt A) und ab 2010 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2011, zumindest einmal jährlich (gemäß Anlage I, Abschnitt A und B), zu erbringen.

Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage des ausgefüllten Vordrucks nach Anlage II gemäß Satz 1 erbracht, solange eine Prüfung nach Absatz 2 die Angaben in dem Vordruck nach Anlage II nicht widerlegt.

(2) Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in dem ausgefüllten Vordruck nach Anlage II vor Ort zu überprüfen. Bis spätestens 4 Wochen vor der Prüfung hat die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.

¹⁾ Gastroenterologin oder Gastroenterologe bzw. Hämato-Onkologin oder Hämato-Onkologe oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht

²⁾ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

§6

Inkrafttreten und Gültigkeitsdauer

Der Beschluss tritt zum 1. Januar 2011 in Kraft und tritt mit Ablauf des 31. Dezember 2016 außer Kraft.

Protokollnotiz zur Bekanntmachung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom Vom 16. Juli 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die Beratung zur Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom zum 1. Januar 2016 erneut aufzugreifen.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß §91 SGB V
Der Vorsitzende
Hess

Anlage I

In dieser Anlage werden die verbindlichen Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation dargestellt.

A Anforderungen an die Strukturqualität

Mit den personellen Anforderungen soll sichergestellt werden, dass qualifiziertes Personal für die Behandlung der Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht.

A1 Qualifikation des ärztlichen Personals

Während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage ist die Anwesenheit einer Person mit folgenden Qualifikationen erforderlich:

- abgeschlossene Weiterbildung zur Fachärztin oder zum Facharzt für Strahlentherapie¹⁾
- Nachweis der Fachkunde Teletherapie nach Strahlenschutzverordnung
- Nachweis von Kenntnissen und mindestens einjähriger Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der Protonen- oder Schwerionentherapie von tiefliegenden Tumoren

¹⁾ oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht

A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage ist die Anwesenheit einer Person mit folgenden Qualifikationen erforderlich:

- Medizinphysikexpertin oder Medizinphysikexperte mit Fachanerkennung durch die Deutsche Gesellschaft für Medizinphysik (DGMP) oder vergleichbarer Qualifikation, die oder der Strahlenschutzbeauftragte oder Strahlenschutzbeauftragter für die Protonentherapie ist

- Nachweis von mindestens einjähriger Erfahrung in der medizinischen Anwendung der Protonen- oder Schwerionentherapie bei tiefliegenden Tumoren

A3 Anforderungen an das Krankenhaus

Das Krankenhaus muss mindestens über folgende Hauptabteilungen verfügen:

- Strahlentherapie/Radioonkologie
- Gastroenterologie oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie
- Viszeralchirurgie oder Chirurgie mit Schwerpunkt Viszeralchirurgie
- Radiologie/Radiodiagnostik

In dem Krankenhaus müssen auch lokal destruierende Verfahren zur Verfügung stehen (z. B. Perkutane Ethanolinjektion [PEI], Radiofrequenzablation [RFA] oder die transarterielle Chemoembolisation [TACE]).

Darüber hinaus muss das Krankenhaus sicherstellen, dass folgende Qualitätsanforderungen regelhaft erfüllt werden:

- interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen und Patienten z. B. in einem onkologischen Zentrum
- wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenzen (unter Beteiligung folgender Fachdisziplinen: Strahlentherapie, Radiologie, Gastroenterologie, Viszeralchirurgie sowie Pathologie) mit Beratung der Indikationsstellung für alle Patientinnen und Patienten bezüglich der Protonentherapie; anzustreben ist die Hinzuziehung einer Referenzpathologie
- regelmäßig stattfindende Fortbildungen des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals
- die Anwendung der Protonentherapie muss nach Art und Umfang dem anerkannten und publizierten Stand der Heilkunde und der medizinischen Wissenschaft entsprechen.

Festlegung einer standardisierten Arbeitsanweisung („SOP“) zur Protonenbestrahlung der Leber, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niedergelegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität. Die gemessenen Qualitätsergebnisse und wesentliche Bestandteile der SOP sollen vom Krankenhaus alle 2 Jahre veröffentlicht werden.

B Anforderungen an die Dokumentation

Ziel der Dokumentation ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. Zu allen mit Protonentherapie behandelten Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom sind hierfür krankenhausintern folgende Parameter zu dokumentieren:

- Diagnose, die zum Einsatz der Protonentherapie geführt hat
- prätherapeutisches Erkrankungsstadium (TNM)
- prätherapeutischer AFP-Wert (Alpha-1-Fetoprotein)
- prätherapeutischer Child-Pugh-Score
- Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik (z. B. CT, MRT) mit Aussagen zu TNM-Stadium
- Bestrahlungsplan und Bestrahlungsdokumentation nach Protokoll
- Aufklärung der Patientin oder des Patienten über die unterschiedlichen Therapieoptionen

C Anforderungen an die durchzuführenden Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

In Ergänzung der bestehenden gesetzlichen Regelungen werden die Anforderungen an die Verlaufskontrollen und deren Dokumentation spezifiziert.

C1 Durchzuführende Nachfolgeuntersuchungen

- klinische Nachsorgeuntersuchungen inklusive Sonografie und AFP-Bestimmung in mindestens halbjährlichen Abständen, nach einem Jahr in individuell festzulegenden Abständen
- radiologische Untersuchungen bei laborchemischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv.

C2 Anforderungen an die Dokumentation der Verlaufskontrollen

Die Daten der Nachsorgeuntersuchungen werden im Rahmen der strukturierten Nachbeobachtung und Ergebnisdokumentation

BAnz. Nr. 141 (S. 3 326) vom 22.09.2009

tion in einer in der Klinik geführten Datenbank dokumentiert. Ziel ist, Informationen über Nebenwirkungen der Strahlentherapie, krankheitsfreies Überleben und das Gesamtüberleben zu gewinnen. Hierzu sind insbesondere nachfolgende Parameter zu erfassen:

- aktueller AFP-Wert
- Nebenwirkungen nach CTC (common toxicity criteria)
- Auftreten von Fernmetastasen
- Tumordokumentation (RECIST-Kriterien)
- Art der Rezidivtherapie
- Überleben

Das Krankenhaus muss die Ergebnisse der Datenbankauswertung zwei Jahre nach Beginn der Protonenbestrahlung bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom durch die Einrichtung und 6 Jahre nach Inkrafttreten dieser Maßnahmen zur Qualitätssicherung publizieren.

Anlage II

**Checkliste
zur Abfrage der Qualitätskriterien
zum „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung
bei Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten
mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom“**

Selbsteinstufung:

Die medizinische Einrichtung in erfüllt die Voraussetzungen für die Erbringung der „Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom“.

Allgemeine Hinweise:

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor Ort vorzulegen.

Abschnitt A Anforderungen an die Strukturqualität gemäß §3 Absatz 1

A1 Qualifikation des ärztlichen Personals

Eine Ärztin oder ein Arzt ist während des Betriebs der Protonenanlage anwesend, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- a) Abgeschlossene Weiterbildung zur Fachärztin oder zum Facharzt für Strahlentherapie*) ja nein
- b) Nachweis der Fachkunde Teletherapie nach Strahlenschutzverordnung ja nein
- c) Nachweis von Kenntnissen und mindestens einjähriger Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen oder Patienten mit der Protonen- oder Schwerionentherapie bei tiefliegenden Tumoren ja nein

*) oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht

A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Eine Medizinphysikexpertin oder ein Medizinphysikexperte ist während des Betriebs der Protonenanlage anwesend, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- Fachanerkennung durch die Deutsche Gesellschaft für Medizinphysik (DGMP) oder vergleichbare Qualifikation und Tätigkeit als Strahlenschutzbeauftragte oder Strahlenschutzbeauftragter für die Protonentherapie ja nein
- Nachweis von mindestens einjähriger Erfahrung in der medizinischen Anwendung der Protonen- oder Schwerionentherapie bei tiefliegenden Tumoren ja nein

A3 Anforderungen an das Krankenhaus

Das Krankenhaus verfügt über folgende Hauptabteilungen:

- Strahlentherapie/Radioonkologie ja nein
- Gastroenterologie oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie ja nein
- Viszeralchirurgie oder Chirurgie mit Schwerpunkt Viszeralchirurgie ja nein
- Radiologie/Radiodiagnostik ja nein

Sicherstellung, dass folgende Qualitätsanforderungen regelhaft erfüllt werden:

- Verfügbarkeit lokal destruierender Verfahren (z. B. Perkutane Ethanolinjektion [PEI], Radiofrequenzablation [RFA] oder die transarterielle Chemoembolisation [TACE]) ja nein
- Interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen und Patienten z. B. in einem onkologischen Zentrum ja nein
- Wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenzen gemäß Anlage I, A3 der Vereinbarung ja nein
- Regelmäßig stattfindende Fortbildungen des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals ja nein
- Anwendung der Protonentherapie nach Art und Umfang dem anerkannten und publizierten Stand der Heilkunde und der medizinischen Wissenschaft entsprechend ja nein
- Nachweis einer SOP zur Protonenbestrahlung der Leber, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niederlegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität und deren Veröffentlichung gemäß Anlage I, A3 der Vereinbarung ja nein
- Veröffentlichung der gemessenen Qualitätsergebnisse und der wesentlichen Bestandteile der SOP alle zwei Jahre ja nein

Abschnitt B Anforderungen an die durchzuführenden Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

Durchführung der Nachsorgeuntersuchungen gemäß Anlage I, C1 ja nein

Dokumentation der Verlaufskontrollen gemäß Anlage I, C2 ja nein

Publikation der Ergebnisse der Datenbankauswertung (zwei Jahre nach Protonenbestrahlung und im Jahr 2016) ja nein

Abschnitt C Unterschriften

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

Ort	Datum	Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung
Ort	Datum	Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses

5.5 Übersicht zur Änderung der Paragraphenbezeichnung der Verfahrensordnung

Neufassung vom 18.12.2008, in Kraft getreten am 01.04.2009	Fassung vom 20.09.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006
<i>1. Kapitel: Allgemeiner Teil</i>	
<i>1. Abschnitt Zweck und Regelungsbereich</i>	Abschnitt A
§ 1 Zweck	§ 1
§ 2 Regelungsbereich	§ 2
§ 3 Anwendungsbereich	§ 3 (Abschnitt B)
<i>2. Abschnitt Allgemeine Verfahrensbestimmungen</i>	Abschnitt B
§ 4 Das Plenum und seine Untergliederungen	§ 4
§ 5 Beratungsverfahren	§ 5
§ 6 Beschlussfassung	§ 6
§ 7 Vorlage nach § 94 SGB V und Veröffentlichung der Ergebnisse	§ 7
<i>3. Abschnitt Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren</i>	Abschnitt E
§ 8 Regelungsbereich	§ 31
§ 9 Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Organisationen und Sachverständigen	§ 32
§ 10 Verfahren für die Abgabe der Stellungnahmen	§ 33
§ 11 Stellungnahmerecht nach § 91 Abs. 5 SGB V	§ 34
§ 12 Mündliche Stellungnahme	§ 35
§ 13 Einbeziehung der Stellungnahmen in die Entscheidung des Plenums	§ 36
§ 14 Erneutes Stellungnahmeverfahren	§ 37
<i>4. Abschnitt Zusammenarbeit mit dem IQWiG und weiteren fachlich unabhängigen wissenschaftlichen Instituten</i>	Abschnitt F
§ 15 Grundsätze der Beauftragung	§ 38
§ 16 Grundsätze der Zusammenarbeit mit dem IQWiG	§ 39
§ 17 Stellung des Antrags nach § 139b SGB V	§ 40

Neufassung vom 18.12.2008, in Kraft getreten am 01.04.2009	Fassung vom 20.09.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006
§ 18 Prüfung und Priorisierung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss	§ 41
§ 19 Zulässigkeit und Inhalt des Auftrags	§ 42
§ 20 Auftragspflichten	§ 43
§ 21 Weitervergabe des Auftrags	§ 44
§ 22 Beauftragung und Zusammenarbeit mit weiteren fachlich unabhängigen wissenschaftlichen Institutionen	§ 45
<i>5. Abschnitt Offenlegungspflichten</i>	Abschnitt G
§ 23 Verpflichtete	§ 46
§ 24 Offenlegung	§ 47
<i>2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden 1. Abschnitt Allgemeine Bestimmungen zum Bewertungsverfahren</i>	Abschnitt C Gliederungspunkt I.
§ 1 Geltungsbereich	§ 8
§ 2 Neue Methode	§ 9
§ 3 Gesetzliche Grundlagen	§ 10
<i>2. Abschnitt Einleitung des Bewertungsverfahrens</i>	Gliederungspunkt II.
§ 4 Voraussetzungen für die Bewertung	§ 11
§ 5 Priorisierung	§ 12
§ 6 Ankündigung der Bewertung	§ 13
<i>3. Abschnitt Bewertungsverfahren</i>	Gliederungspunkt III.
§ 7 Grundzüge des Verfahrens	§ 14
§ 8 Themenbezogene Arbeitsgruppe	§ 15
§ 9 Verfahren der Bewertung	§ 16
§ 10 Unterlagen zur Bewertung der medizinischen Methode	§ 17
§ 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen	§ 18
<i>4. Abschnitt Entscheidungsfindung</i>	Gliederungspunkt IV.
§ 12 Entscheidungsgrundlagen	§ 19

Neufassung vom 18.12.2008, in Kraft getreten am 01.04.2009	Fassung vom 20.09.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006
§ 13 Gesamtbewertung im Versorgungskontext	§ 20
§ 14 Abschluss des Bewertungsverfahrens	§ 21
§ 15 Zusammenfassende Dokumentation	§ 22
<i>3. Kapitel: Verfahren für Richtlinienbeschlüsse nach § 116b Abs. 4 SGB V</i>	Abschnitt D
§ 1 Anwendungsbereich	§ 23
§ 2 Einleitung des Prüfungsverfahrens	§ 24
§ 3 Inhalt der Vorlage	§ 25
§ 4 Priorisierung	§ 26
§ 5 Kriterien für die Aufnahme und den Verbleib der Kataloginhalte nach § 116b SGB V	§ 27
§ 6 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	§ 28
§ 7 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit	§ 29
§ 8 Überprüfung der Entscheidung	§ 30
<i>4. Kapitel: Bewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten</i>	--

B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Bericht der Themengruppe „Protonentherapie“

Bericht der TG Protonentherapie

**Gemeinsamer Bundesausschuss
nach § 91 SGB V**

Methode:

Protonentherapie

Indikation:

Hepatozelluläres Karzinom

29.01.2007

10.11.2008 (inkl. 3. Uptdate-Recherche)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Grundlagen des hepatozellulären Karzinoms	4
2.1	Epidemiologie.....	4
2.2	Ätiologie, Histologie, Stadieneinteilung, Diagnostik	5
2.3	Klinisches Erscheinungsbild.....	7
2.4	Behandlung	7
2.5	Klinische Problematik der Leberbestrahlung.....	9
2.6	Behandlung unter Beratung	10
2.7	Anlage zu Kapitel 2	11
2.8	Literatur zur Einleitung	13
3	Informationsgewinnung	14
4	Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens	16
4.1	Relevante Studien und Informationssynthesen.....	16
4.2	Stellungnahmen	21
4.3	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz.....	21
5	Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	23
5.1	Relevanz der medizinischen Problematik	23
5.2	Spontanverlauf und Behandelbarkeit	23
5.3	Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	24
5.4	Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität.....	27
6	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	28
7	Anlagen	30
7.1	Anlage 1: Stellungnahmen	30
7.2	Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie	31
7.3	Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom.....	48
7.4	Anlage 4: Studienbewertungen	63
7.4.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde	63
7.4.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde.....	96

1 Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation hepatozelluläres Karzinom, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V⁸ wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen⁹ beantragt und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“¹⁰ und ab dem 01.07.2008 im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V¹¹ fortgesetzt.

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

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seiner Rechtsnachfolger wurde die Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom in den zuständigen Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V beraten. Für die Bewertung war die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20.09.2005 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005) maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor In-Kraft-Treten der Verfahrensordnung bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser im Einklang stehen. Die Prüfung hat ergeben, dass keine weiteren Unterlagen einzubeziehen waren.

Die Themengruppe „Protonentherapie“ hat ihre Bewertung ursprünglich im Januar 2007 abgeschlossen und ihre Ergebnisse in dem Themengruppenbericht mit Stand 29.01.2007 dokumentiert. Vor Abschluss der Beratungen der Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde eine 3. Update-Recherche durchgeführt. Dabei wurde dieser Themengruppenbericht bezüglich der Ergebnisse der 3. Update-Recherche ergänzt (Stand: 10.11.2008).

⁸ 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)

⁹ Gemäß Artikel 46 Abs. 9 GKV-WSG ist mit Wirkung ab 01.07.2008 der Spitzenverband Bund der Krankenkassen antragsberechtigt; bis zum 30.06.2008 waren die Spitzenverbände der Krankenkassen antragsberechtigt.

¹⁰ i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

¹¹ i.d.F. des GKV-Wettbewerbstärkungsgesetzes (GKV-WSG) vom 26.03.2007 (BGBl I 378)

2 Grundlagen des hepatozellulären Karzinoms

2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) zeigt deutliche geographische Unterschiede. Sie liegt in Südostasien und Afrika bei 30 bis zu 100/100.000 Einwohnern und ist dort in einigen Regionen das häufigste Malignom [3, 10]. Dort ist der Altersgipfel im Gegensatz zu westlichen Ländern (60-70 Jahre) um ein bis zwei Jahrzehnte nach vorne verschoben [10].

In Europa und den USA liegt die Inzidenz bei 5-13/100.000 mit steigender Tendenz. Die Mortalitätsrate entspricht in etwa der Inzidenzrate. Im Jahr 2006 wurden in den USA 18.510 Neuerkrankungen und 16.200 Todesfälle erwartet [11].

In Deutschland sind im Jahr 1999 3.274 Männer und 2.089 Frauen an einem primären Leberkarzinom (ICD-10: C22) verstorben [6].

2.2 Ätiologie, Histologie, Stadieneinteilung, Diagnostik

Die wichtigsten **Risikofaktoren** für das HCC sind die Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie und das männliche Geschlecht [5, 8]. Bei mehr als 90 % der Patienten mit HCC liegt eine Leberzirrhose vor [8].

Das Risiko ein HCC zu entwickeln ist abhängig von der Grunderkrankung. So liegt das Risiko bei einer durch eine virale Hepatitis (Hepatitis B, Hepatitis C) bedingten Zirrhose bei 3-5 % pro Jahr, bei einer alkoholbedingten Zirrhose bei 1-4 % pro Jahr und bei einer durch eine Hämochromatose bedingten Zirrhose bei 7-9 % pro Jahr [8]. Etwa 80-95 % der Patienten mit HCC in Asien sind HBs-Antigen-positiv im Gegensatz zu 20-25 % in Europa und den USA. Ein Hepatitis C-Antikörper (HCV-Antikörper) findet sich in den Risikogebieten für Hepatitis C (Japan, Mittelmeerraum) in 60-80 % der HCC Patienten gegenüber 10-40 % in den Niedrigrisikogebieten. Bei HCC ohne Zirrhose kann in 70-90 % Anti-HBc und/ oder Anti-HCV nachgewiesen werden [10]. Auch Thorotrast (ein nicht mehr verwendetes Kontrastmittel), Anabolika und Aflatoxine scheinen das Risiko zu erhöhen [2,5].

Die primären Leberkarzinome sind **histologisch** Adenokarzinome und werden in hepatozelluläre, ausgehend von den Hepatozyten, und cholangiozelluläre Karzinome, ausgehend von den intrahepatischen Gallenwegen, unterteilt. Beim hepatozellulären Karzinom findet sich als Subgruppe in ca. 20 % eine fibrolamelläre Variante, die kurativ reseziert werden kann, häufiger bei jungen Frauen auftritt, sich vornehmlich in nicht-zirrhotischen Lebern entwickelt und sich durch einen langsameren klinischen Verlauf mit besserer Prognose auszuzeichnen scheint. Weitere histologische Formen sind das undifferenzierte Karzinom und das gemischt-förmige hepatozelluläre Cholangiokarzinom [11, 5]. Die hepatozellulären Karzinome machen 90 % der primären Leberkarzinome aus [10].

Die **Stadieneinteilung** kann durch verschiedene Klassifikationssysteme erfolgen, die individuell unterschiedliche Schwerpunkte bei der Einteilung setzen [5].

Gängige Stadieneinteilung des HCC [5]

Einteilung	Kriterien	Bewertung
<i>Okuda</i>	<i>Tumorgröße, Aszites, Serumalbumin, Serumbilirubin</i>	<i>Schlechte Größendifferenzierung, Leberfunktion wird berücksichtigt</i>
<i>TNM (UICC)¹²</i>	<i>Tumorgröße, -zahl, vaskuläre Infiltration, Lymphknoten- und Fernmetastasierung</i>	<i>Gute Größendifferenzierung, keine Funktionsklassifizierung</i>
<i>CLIP¹³</i>	<i>Ähnlich wie Okuda mit Berücksichtigung des Tumormarkers AFP</i>	<i>Bessere Differenzierung früherer Tumorstadien als bei Okuda</i>
<i>BCLC¹⁴</i>	<i>TNM, Okuda, Child-Pugh, PST</i>	<i>Berücksichtigung aller Daten, relativ komplizierte Einteilung, keine externe Validierung bisher erfolgt</i>

¹² International Union against Cancer

¹³ Cancer of the Liver Italian Program

¹⁴ The Barcelona Clinic Liver Cancer

Die **Diagnosestellung** erfolgt durch bildgebende Verfahren (Sonografie, CT, Kernspintomographie, Angiographie) und laborchemisch. Der Tumormarker Alpha-Fetoprotein ist in 80 % aller HCC erhöht [8]. Die Notwendigkeit einer histologischen Abklärung wird nicht einheitlich gesehen und ergibt sich u. a. in Abhängigkeit von der Größe des Tumors. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass die richtige Diagnose bei Herden < 3 cm durch CT nur in 55,1 %, durch Angiographie in 52,5 %, gestellt werden konnte. Bei Herden < 1,5 cm lag der Anteil der richtig positiven Befunde bei 34,6 % (CT) bzw. 23,1 % (Angiographie) [2].

Andererseits fanden sich bei Herden > 2 cm Größe in 10-20 % falsch negative histologische Befunde. Aufgrund der hohen Rate falsch negativer Befunde, kann das Vorliegen eines HCC auch nach histologischer Abklärung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Eine Standardisierung des diagnostischen Vorgehens wurde im Jahr 2001 von der EASL (European Association for the Study of the Liver) vorgeschlagen. Danach kann bei Herden > 2 cm auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden. Die Identifizierung soll durch zwei unterschiedliche Verfahren (Ultraschall, Spiral-CT, Kernspintomographie, Angiographie) erfolgen mit Nachweis einer Kontrastmittelanreicherung in einem Verfahren [9].

Laut AWMF Leitlinie ist eine histologische Sicherung verzichtbar

- › bei charakteristischen Befunden der bildgebenden Verfahren, ggf. in Kombination mit der AFP-Konstellation,
- › vor geplanter Operation (Resektion oder Lebertransplantation),
- › bei fehlender Option für eine tumorspezifische Therapie [1].

Die **Prognose** wird bestimmt von der Größe des Tumors und der verbliebenen Leberfunktion. Dagegen beeinflussen Alter und Geschlecht die Prognose nicht signifikant. Unbehandelt werden mediane Überlebenszeiten zwischen 2 und 12 Monaten berichtet, nach dem Einsetzen von Symptomen von 3-6 Monaten [2]. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei Patienten mit guter Leberfunktion (Child-Pugh A) unbehandelt bei 50-90 %, bei Patienten mit Child-Pugh C bei nur 20 % [8].

Das HCC metastasiert gewöhnlich zunächst in die Lunge, dann in andere Organe [2]. Bei über 20 % der Patienten treten innerhalb von 2 Jahren, bei 60-70 % innerhalb von 5 Jahren nach Primärtherapie Rezidive auf [7, 8, 2]. Wichtigster Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs ist die Größe des Primärtumors und möglicherweise auch die Art der Primärtherapie [2]. Ob durch das frühzeitige Erkennen eines Rezidivs die Prognose verbessert wird, ist allerdings nicht belegt [1].

2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Die klinische Symptomatik wird bestimmt von der Größe des Tumors und wird meist überlagert von Symptomen, die durch die Zirrhose oder chronische Hepatitis bedingt sind. Große Tumore können zu Schmerzen im Oberbauch, Gewichtsverlust und Müdigkeit führen. Gelbsucht (als Folge einer Insuffizienz des Leberparenchyms) und Aszites sind meist Ausdruck eines fortgeschrittenen Tumors [2, 4].

2.4 Behandlung

Empfehlungen für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms wurden von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (AWMF Leitlinie), der British Society of Gastroenterology [8] und der Barcelona-Clinic Liver Cancer Group (BCLC) [7] im Jahr 2003 formuliert.

Als einzige potenziell kurative Therapieoption gelten die Resektion und die Lebertransplantation [1, 8]. Kontrollierte randomisierte Studien zum Vergleich von Transplantation und Resektion liegen nicht vor [8]. Die Resektion des Tumors sollte im Gesunden mit einem Mindestabstand zum Tumorrand von 1 cm erfolgen. Das operative Verfahren hängt davon ab, ob ein zirrhotischer Umbau vorliegt oder nicht. Bei Patienten ohne Zirrhose kommen in Abhängigkeit von der Tumorgöße und -lage sowie der funktionellen Parenchymreserve anatomieorientierte Resektionen, peripherere Resektionen und Segment- oder Mehrsegmentresektionen in Betracht. Ob durch eine ausgedehnte Resektion eine Prognoseverbesserung erreichbar ist, ist nicht geklärt. Nach Resektion liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei ca. 50-70 % [7]. In Subgruppenanalysen werden bei Patienten mit Tumoren < 3 cm 5-Jahres-Überlebensraten von 85 % erreicht [2].

Retrospektive Untersuchungen sprechen für günstige Ergebnisse nach Lebertransplantation in den Stadien UICC I (solitärer Tumor < 2 cm) und UICC II (solitärer Tumor < 2 cm mit Gefäßinvasion oder multiple Tumore < 2 cm auf einen Lappen begrenzt ohne Gefäßinvasion oder solitärer Tumor > 2 cm ohne Gefäßinvasion) [1]. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen in diesen Stadien nach Lebertransplantation bei über 70 % mit einer Rezidivrate von < 15 % [7].

Die perioperativen Mortalitätsraten nach Resektion liegen bei Patienten ohne Zirrhose bei unter 5 %, bei Patienten mit Zirrhose bei über 10 %. Nach Transplantation findet sich eine operative Mortalitätsrate von > 15 % [4].

Die Behandlung von Rezidiven erfolgt nach denselben Gesichtspunkten wie die Primärtherapie [9]. Bei nicht resezierbaren Leberkarzinomen oder Kontraindikationen für eine operative Therapie können in geeigneten Fällen folgende lokoregionären Verfahren zum Einsatz kommen: Perkutane Ethanolinjektion (PEI), Radiofrequenzablation (RFA) und die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die auch zur Behandlung von größeren oder multinodulären Herden geeignet ist [11]. Nach perkutaner Ethanolinjektion liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei 30-50 % [7, 8], nach Radiofrequenzablation bei 30-40 % [7]. Bei der Chemoembolisation können unterschiedliche Cytostatika zum Einsatz kommen (Doxorubicin, Cisplatin). Von 6 randomisierten Studien fand sich in 4 Studien ein Überlebensvorteil gegenüber konservativ behandelten Patienten [7].

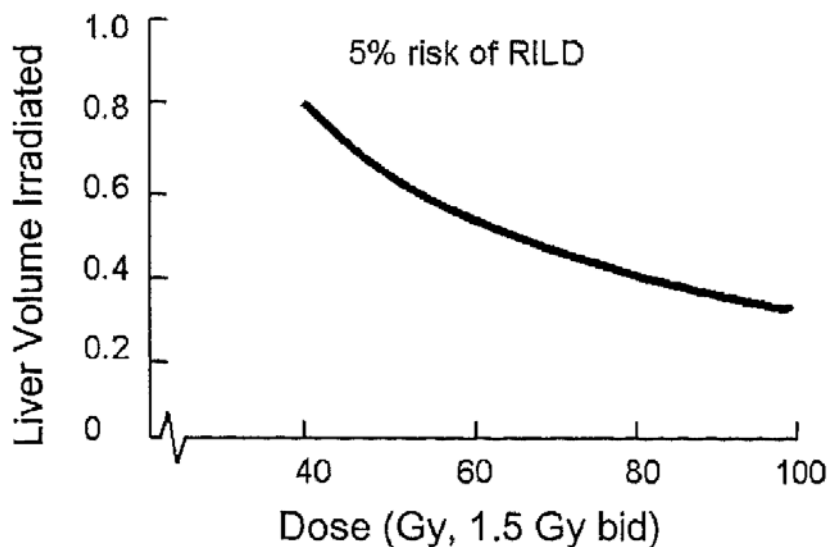
Die AWMF Leitlinie weist darauf hin, dass für perkutane und transarterielle Verfahren ein Überlebensvorteil von behandelten gegenüber unbehandelten Patienten durch randomisierte Studien nicht belegt sei. Patienten, die einer solchen Behandlung unterzogen werden, sollten daher kontrollierten Studien zugeführt werden. Ebenfalls nicht abschließend beurteilbar sei der Wert anderer destrukturierender Verfahren wie Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und Kryotherapie [1]. Auch der Einsatz von systemischen Therapieverfahren (systemische Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie) wird von der AWMF Leitlinie möglichst innerhalb von Studien empfohlen [1].

Die EASL stellt fest, dass aufgrund der vorliegenden Daten kaum allgemeine Therapieempfehlungen zur Therapieentscheidung möglich sind. Dabei stellt sich als größtes Problem bei der Bewertung der Daten heraus, dass viele Studien wegen unterschiedlicher Patientenkollektive, Designs und Therapiemodifikationen nicht vergleichbar sind. Dennoch sollten alle Patienten mit HCC (außer im Endstadium) behandelt werden, zumal für die meisten Therapieformen ein Überlebensvorteil nachgewiesen sei. Ein prospektiver direkter Vergleich, insbesondere der lokal-ablativen mit den medikamentösen Therapien, liegt allerdings nicht vor [5].

Zur perkutanen Strahlentherapie finden sich in den Leitlinien keine Aussagen.

2.5 Klinische Problematik der Leberbestrahlung

Aufgrund der geringen Strahlentoleranz des Lebergewebes hatte die Strahlentherapie von Lebertumoren bis zur Einführung moderner konformaler strahlentherapeutischer Verfahren nur einen geringen Stellenwert. So wird einerseits bei einer Bestrahlung von 28-35 Gy des Gesamtlebergewebes über 3 Wochen mit einem Risiko von > 5 % für einen strahleninduzierten Leberschaden gerechnet [12, 13], andererseits sind diese Dosen für eine Tumoreradikation jedoch bei Weitem nicht ausreichend. Die häufigste Form der Lebertoxizität nach Bestrahlung ist die strahleninduzierte Leberkrankheit (RILD), ein Syndrom, das wenige Wochen bis 3 Monate nach Bestrahlung auftreten kann, mit einer anikterischen Hepatomegalie, Aszites und erhöhten Leberenzymen einhergeht und in seltenen Fällen zum Tod führen kann. Um die Strahlentoleranz der Leber am individuellen Patienten vorab abschätzen zu können, werden evaluierte Modelle zur Normal-Gewebe-Schädigungs-Wahrscheinlichkeit (NTCP) eingesetzt.



Isotoxizitätskurve für strahleninduzierte Leberkrankheit (RILD) nach konformaler Photonenbestrahlung 2 x tgl. mit 1,5 Gy [14]

2.6 Behandlung unter Beratung

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

Für die Anpassung des Bestrahlungsfeldes an die jeweilige Tumorgeometrie kommen verschiedene Verfahren der Strahlformung zum Einsatz. Bei der Protonentherapie werden passive Verfahren, die so genannte Scattering-Methode, und aktive Verfahren der Strahlformung, das so genannte Scanning, verwendet. Die aktive Strahlformung erfolgt durch Magnete, die den schmalen Protonenstrahl von Punkt zu Punkt (Voxel-to-Voxel) lenken. So wird das Volumen schrittweise nacheinander bestrahlt. 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.

2.7 Anlage zu Kapitel 2

TNM: Klinische Klassifikation [16]

T – Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
- T2 Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- T3 Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumoren mit Befall eines größeren Astes der V. porta oder der Vv. hepaticae
- T4 Tumor(en) mit direkter Invasion von Nachbarorganen ausgenommen Gallenblase oder Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums

N – Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

M – Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Stadiengruppierung

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N0	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Child-Pugh Klassifikation der Leberzirrhose [15]

Befund	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Quick (%) bzw. INR	> 70 < 1,7	70-40 1,7-2,3	< 40 > 2,3
Albumin (g/dl)	> 3,5	3,5-2,8	< 2,8
Bilirubin (µmol/l) (in mg/dl)	< 35 < 2	35-50 2-3	> 50 > 3
bei PBC (µmol/l) (in mg/dl)	< 70 < 4	70-170 4-10	> 170 > 10
Aszites	nicht, gering	mäßig, therapierbar	massiv, therapierefraktär
Enzephalopathie (Grad)	0	I-II	III-IV

Bewertung

- bis 7 Punkte: Grad A, gute Leberfunktion (Child A)
- 8-10 Punkte: Grad B, mäßige Leberfunktion (Child B)
- > 11 Punkte: Grad C, geringe Leberfunktion (Child C)

Anmerkung:

Es existieren Modifikationen, die die Grenzen der Zuordnung von Punktescore zu Stadium geringfügig anders definieren. Bei der Bewertung der Studien (Kap. 4) wurde die Zuordnung der Patienten zu den Stadien übernommen, die von den Autoren der Studien getroffen wurden, auch wenn sie von obiger Tabelle abweichen.

2.8 Literatur zur Einleitung

1. AWMF Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Primäre Leberkarzinome, 2003.
2. Badvie S. Hepatocellular carcinomas. Postgrad Med J 2000; 76: 4-11.
3. Bosch FX, Ribes J et al. Epidemiology of primary liver cancer. Sem Liver Dis 1999; 19: 271-285.
4. DeVita V. Principles and Practice of Oncology, 6th Edition LippincottWilliams and Wilkins. 2001
5. Dietrich ChG, Geier A, Tarke J, Garting C, Matern S. Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Deutsches Ärzteblatt 2003; 12: A772-A782.
6. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2002.
7. Llovet MJ, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular Carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-17.
8. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. Gut 2003; 52(Suppl 3): iii1-iii8.
9. Talwalkar JA, Gores G. Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: S126-S132.
10. Schulte-Frohlinde E, Gerbes A, Haraida S, Lersch C, Zech CJ, Löhe F, Berge H, Lamerz R, Stangl M. Primäre Lebermalignome in: Manual Gastrointestinale Tumore 2006 Tumorzentrum München.
11. U.S.National Cancer Institutes of Health. Adult primary liver cancer. www.cancer.gov, PDQ: Treatment.
12. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 109-122.
13. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1237-1248.
14. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53 (4): 810-821.
15. Pugh RNH et al. Brit J Surg 1973; 60 (8): 646-648.
16. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz S (Hrsg). TNM – Klassifikation maligner Tumoren. Springer Verlag, 6. Auflage, 2002.

3 Informationsgewinnung

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

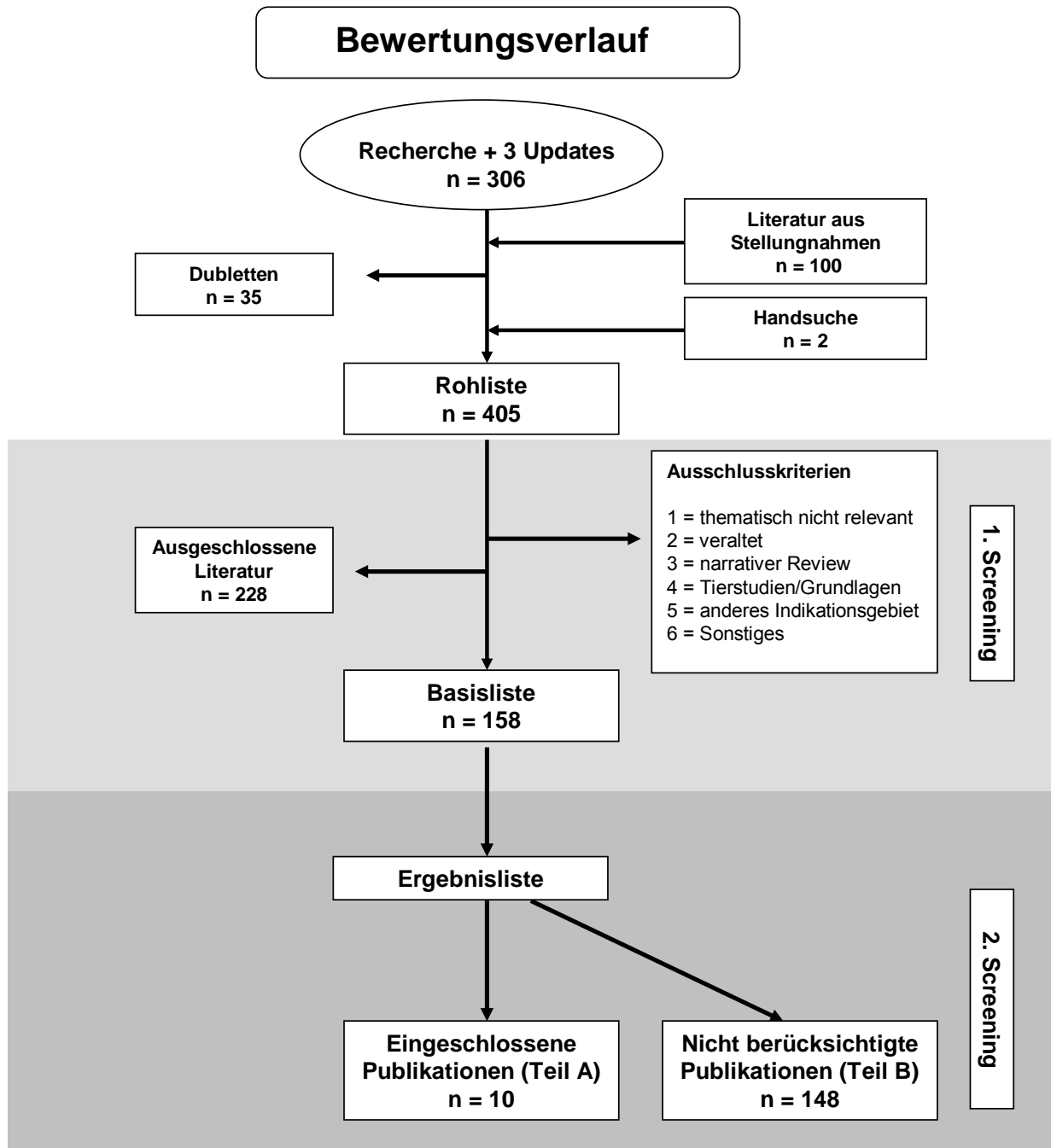
Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V eine umfassende aktuelle systematische Literaturrecherche durch.

Stellungnahmen erfolgten durch die in Kap. 7.1 genannten Organisationen. Die beigefügten Publikationen bezogen sich nicht auf die Indikation Leberkarzinom. Die in den Stellungnahmen zitierte Literatur ist in Kap. 7.3 aufgeführt.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Leberkarzinom und Lebermetastasen, erstellt und im Juli 2004 in folgenden Standarddatenbanken ausgeführt: 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 Leberkarzinom und Lebermetastasen befassen. Während des Beratungsprozesses wurden im Februar 2005 und im April 2006 Update-Recherchen durchgeführt, um auch aktuelle Publikationen zu berücksichtigen. Im August 2008 erfolgte eine 3. Update-Recherche zur nochmaligen Aktualisierung der Literatur. Die genaue Recherchestrategie ist in Kap. 7.2 beigefügt.

Basierend auf den Verfahrensabläufen des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde die Liste der identifizierten Publikationen zunächst gesichtet und die einzelnen Quellen entweder in die Bewertung eingeschlossen und klassifiziert oder aber ausgeschlossen, wobei ein Ausschlussgrund angegeben wurde. Eine Auswertung von Tierstudien erfolgte nicht, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen und damit in das Versorgungssystem als limitiert anzusehen ist. Die eingeschlossenen Literaturstellen sind Kap. 7.3 zu entnehmen.

Im nächsten Schritt wurden die HTA-Berichte, systematischen Reviews und Leitlinien identifiziert und bewertet. Eine Übersicht zum gesamten Bewertungsverlauf zeigt die Abbildung 1.



4 Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens

4.1 Relevante Studien und Informationssynthesen

Als relevant für die Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom wurden 10 Publikationen eingestuft (Bewertungsbögen zu den Studien befinden sich in Kap. 7.4.1).

Prospektive vergleichende Kohortenstudie, LOE IIb (gem. VerFO G-BA)

1. **Matsuzaki Y, Chiba T, Shoda J, Tanaka N, Okumura T, Tsuji H, Akine Y.** The usefulness of proton irradiation for hepatocellular carcinoma: Present status and future prospects. *Int Congr Ser Prog Hepatol, 3.Hepatocellular carcinoma 1997; (1142): 117-32.*

Fallserien, LOE IV (gem. VerFO G-BA)

2. **Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD.** High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology 2004; 127 (5 Suppl 1): S189-93.*
3. **Chiba T, Tokuuye K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, Shoda J, Hata M, Abei M, Igaki H, Tanaka N, Akine Y.** Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res 2005; 11 (10): 3799-805.*
4. **Hashimoto T, Tokuuye K, Fukumitsu N, Igaki H, Hata M, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y.** Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys 2006; 65 (1): 196-202.*
5. **Hata M, Tokuuye K, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y.** Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options. *Cancer 2006; 107 (3): 591-598.*
6. **Hata M, Tokuuye K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Ohara K, Matsuzaki Y, Tanaka N, Akine Y.** Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer 2005; 104 (4): 794-801.*
7. **Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, Nagase M, Nihei K, Ogino T.** Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol 2005; 23 (9): 1839-46.*

3. Update-Recherche: Fallserien, LOE IV (gem. VerFO G-BA)

8. **Hata M, Tokuuye K, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y.** Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma patients with severe cirrhosis. *Strahlenther Onkol 2006; 182 (12): 713-20.*
9. **Hata M, Tokuuye K, Sugahara S, Tohno E, Nakayama H, Fukumitsu N, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Minami M, Akine Y.** Proton Beam Therapy for Aged Patients With Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2007; 69 (3): 805-12.*
10. **Mizumoto M, Tokuuye K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, Abei M, Shoda J, Tohno E, Minami M.** Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71 (2): 462-7.*

Matsuzaki et al. (1997):

Es handelt sich um eine prospektive, nicht randomisierte Studie zum Vergleich einer alleinigen Protonentherapie versus Protonentherapie mit unvollständiger Chemoembolisation versus alleiniger Chemoembolisation. Eingeschlossen in die Studie waren insgesamt 104 Patienten mit nicht resezierbaren solitären oder multinodalen Herden eines HCC. Es wurde eine mediane Gesamtdosis von 72 GyE (50-87 GyE) bei Einzeldosen von 4 Gy (2,6–6,0 Gy) über einen Zeitraum von 33 Tagen (13-56 Tage) verabreicht.

Bei den mit Protonen behandelten 62 Patienten (mit oder ohne Chemoembolisation) fand sich eine höhere lokale Tumorkontrollrate und ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu den 42 Patienten, die mit einer alleinigen Chemoembolisation behandelt wurden. Das 4-Jahresüberleben lag bei 81 % für die Kombinationstherapie, 67 % für die alleinige Protonentherapie und 36 % für Chemoembolisation. In einer prospektiv nicht geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich, dass dieser Überlebensvorteil nur bei Patienten mit Child Pugh A, nicht jedoch bei Patienten mit Child Pugh B und C vorhanden war. Nach Protonentherapie kam es zu Laborveränderungen (Leberenzyme, Bilirubin, Leuko- und Thrombopenie) in unterschiedlicher Häufigkeit. Diese Veränderungen waren bei den Patienten, die zusätzlich TACE erhielten, häufiger. Alle Laborveränderungen, mit Ausnahme des Tumormarkers, erreichten zum Abschluss der Bestrahlung wieder den Ausgangswert. Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Übelkeit wurden nicht beobachtet. Der Performancestatus nach Therapie verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert vor der Therapie bei 17 % der Patienten im Protonenarm im Vergleich zu 57 % der Patienten mit alleiniger Chemoembolisation. Zur Kombinationstherapie werden keine entsprechenden Angaben gemacht.

Die Schwäche der Studie liegt in der fehlenden Randomisation der Behandlungsgruppen, dem nicht standardisierten Dosisprotokoll der Protonentherapie und der fehlenden Berichterstattung der Patientencharakteristika, so dass die Vergleichbarkeit der Gruppen nicht eingeschätzt werden kann.

Bush et al. (2004):

Es handelt sich um vorläufige Ergebnisse einer einarmigen Phase II Studie zur Protonentherapie bei 34 Patienten mit nicht resezierbaren, überwiegend solitären HCC (Tumorstadium T1-3). Es wurde eine Gesamtdosis von 63 GyE in Einzeldosen von 4,2 GyE 5 x wöchentlich verabreicht.

Die Bestrahlung führte bei 60 % der Patienten zu mäßigen Oberbauchbeschwerden mit gelegentlicher Übelkeit. Es kam zu keinen relevanten Veränderungen der Leberenzyme, Prothrombinzeit und des Albuminwertes. Der Bilirubinwert stieg von 1,2 g/dl auf 1,7 g/dl nach 6 Monaten an. 6 Patienten entwickelten nach Bestrahlung einen Aszites (mehrheitlich asymptomatischer CT-Befund).

Innerhalb von 2 Jahren trat bei 35 % der Patienten ein Rezidiv auf, die lokale Tumorkontrollrate lag bei 75 %, und die Gesamtüberlebensrate bei 55 %.

In der Studie findet sich eine gute Darstellung der Patientencharakteristik und der Leberfunktion nach Behandlung. Eine Schwäche der Studie ist die relativ kurze Nachbeobachtungszeit. Es ist unklar wie die 6 Patienten, die zusätzlich eine Lebertransplantation erhielten, die berichteten Behandlungsergebnisse beeinflussten.

Chiba et al. (2005):

Es handelt sich um eine prospektive einarmige Studie, in der Langzeitergebnisse einer Protonentherapie von 162 konsekutiven Patienten mit nicht resezierbaren Tumorherden eines HCC berichtet werden. Das Patientengut war heterogen bezüglich der Prognosefaktoren. Die mediane Gesamtdosis lag bei 72 Gy (50-84 Gy) in Einzeldosen von 3,5-5,0 Gy verteilt auf 29 Tage.

85 % der Patienten hatten während der Beobachtungszeit weitere Tumore entwickelt, die unterschiedlich behandelt wurden. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 23,5 %. Die Autoren halten die Protonen für eine sichere, gut verträgliche und wiederholbare Methode sowohl in kurativer als auch palliativer Therapiesituation, allerdings nicht bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder diffus wachsendem HCC oder bei Befall beider Leberlappen.

Die Aussagekraft der Studie ist durch ihr Design beschränkt. Sie zeigt die Machbarkeit der Protonenbestrahlung auch bei Gegenanzeigen für andere Verfahren, insbesondere auch bei Tumoren > 5cm. Die Stärken der Studie liegen in der Darstellung der Behandlungsprotokolle und Patientencharakteristika, einschließlich Hinweise auf zu erwartende Nebenwirkungen. Die Schwächen der Studie liegen in den unterschiedlich prognosedefinierenden Child-Klassen der Patienten, der Anwendung unterschiedlicher Dosen und Fraktionierungen, Veränderung der Bestrahlungstechnik während der Durchführung (Verbesserung der Zieldarstellung), ohne dass die Unterschiede methodisch abgebildet werden können. Die Studie gibt Hinweise, dass das (Bestrahlungs-) Verfahren bei der Indikation HCC anwendbar ist.

Hashimoto et al. (2006):

Es handelt sich um eine retrospektive Subgruppenauswertung von 27 Patienten aus einem prospektiv geplanten Gesamtkollektiv mit 225 Patienten. Beurteilt wurde der Stellenwert einer wiederholten Protonentherapie (2 bis 7 Zyklen) bei Personen mit HCC (Child-Pugh A oder B) alleine (3 Pt.) oder in Kombination mit anderen lokalen Therapieverfahren. Die Gesamtdosis variierte zwischen 40-78 Gy, die in 8 bis 26 Fraktionen appliziert wurden.

Die Studie zeigt, dass unter bestimmten Bedingungen auch mehrfache Protonentherapieserien anwendbar sind. Das Gesamtüberleben wird im Vergleich zum Spontanverlauf mittels der angewandten kombinierten Therapieverfahren verbessert. Aussagen über den Nutzen einer alleinigen Mehrfachtherapie mit Protonenbestrahlung lassen sich aus der Studie nicht ableiten.

Die Stärken der Studie liegen in der langen und vollständigen Nachbeobachtungszeit mit der Fokussierung auf patientenrelevante Endpunkte und der erstmaligen Machbarkeitsbeschreibung von mehrfachen Bestrahlungstherapien. Die Schwächen der Studie liegen im Studiendesign, der kleinen Patientenzahl und den nicht standardisierten multiplen Begleittherapien.

Hata et al. (2006):

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung einer Fallserie von 21 Patienten mit Kontraindikationen für andere Therapieverfahren (Child-Pugh A, B oder C). Der Median der applizierten Gesamtdosis lag bei 73 Gy, die in Einzeldosen von 3-5 Gy an 3-5 Tagen pro Woche verabreicht wurden.

Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren liegt bei 33 %. Eine strahlenbedingte Toxizität wurde nicht beobachtet, obwohl bei Patienten mit Child-Pugh B (3 Patienten mit kompletter Remission) und C (1 Patient mit kompletter Remission, 3 ohne Änderung) in den meisten Fällen ein Lebersversagen als Todesursache genannt wird, dabei bei 3 Patienten innerhalb von 6 Monaten.

Die Stärke der Studie liegt in der sorgfältigen Aufarbeitung und Präsentation der Daten. Jedoch ist die Bewertung der Toxizität schlecht nachvollziehbar. Ein standardisiertes Bestrahlungsprotokoll fehlt.

Hata et al. (2005):

Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie von 12 Patienten mit nicht operablen Herden eines HCC mit makrovaskulärer Tumorerinfiltration (T3), aber guter bis mäßiger Leberfunktion (Child Pugh A oder B). Die applizierte mediane Gesamtdosis lag bei 55 Gy (50-72 Gy) in Einzeldosen von 3-5 Gy 4-5 x wöchentlich. Bei 8 Patienten wurde die Protonentherapie kombiniert mit TACE oder TAI.

Bei 8 Patienten traten vorübergehende therapiebedingte Laborveränderungen auf (Leukopenie, Anämie, Thrombopenie). Fieber oder Übelkeit wurden nicht beobachtet. Bei 8 Patienten kam es nach Therapieabschluss zur Leberinsuffizienz, die die Autoren auf die Progression der Grunderkrankung zurückführten. Das Gesamtüberleben lag bei 58 % nach 5-Jahren. Die Studie gibt Hinweise, dass für eine spezielle Subgruppe von Patienten mit HCC, die insgesamt sehr schwer kurativ behandelt werden kann, die Protonentherapie als eine mögliche Therapiealternative in Frage kommen kann. Von den Autoren wird berichtet, dass in ihrem Zentrum eine prospektive Studie initiiert wurde. Die Stärke der Studie liegt in der detaillierten Darstellung eines neuartigen Therapiekonzeptes für eine Patientengruppe mit insgesamt sehr schlechter Prognose. Die Schwäche der Studie liegt im retrospektiven Design, der geringen Patientenzahl und der fehlenden Vergleichsgruppe.

Kawashima et al. (2005):

Es handelt sich um eine prospektiv geplante Studie der Phase II ohne Kontrollgruppe bei 30 Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose, bei denen keine Indikation für eine Resektion oder eine lokal ablativ Therapie bestand. Es wurde eine Gesamtdosis von 76 GyE in Einzeldosen von 3,8 GyE 4 x wöchentlich verabreicht. Nach 3 Jahren lag die Gesamtüberlebensrate bei 62 %, das krankheitsfreie Überleben bei 16 %. Eine strahlenbedingte akute Toxizität (innerhalb von 90 Tagen) trat bei ungefähr der Hälfte der Patienten auf. 8 Patienten entwickelten innerhalb von 6 Monaten eine Protonen-induzierte Leberinsuffizienz (PHI), von denen 4 Patienten innerhalb von 6-9 Monaten ohne Hinweis auf Lokalrezidiv verstarben. Die Stärke der Studie liegt in der sorgfältigen Aufarbeitung und Präsentation der Daten.

3. Update-Recherche:

Hata et al. 2006:

Es handelt sich um einen Bericht über 19 Patienten mit inoperablem HCC und Child-C Leberzirrhose, die in Tsukuba, Japan mit Protonen therapiert wurden (Die Gesamtzahl der an diesem Zentrum von 1990-2000 mit Protonen bestrahlten Pat. lag bei 197). Die Protonendosis betrug 50-84 Gy (median 72 Gy). Als Ergebnis wird ein krankheitsfreies Überleben von 47% nach einem Jahr und 42 % nach zwei Jahren sowie ein Gesamtüberleben von 53 % bzw. 42 % geschildert. Die Autoren vergleichen diese Ergebnisse mit dem natürlichen Verlauf der HCC bei Pat. mit schwerer Zirrhose und folgern, dass die lokale Kontrolle des HCC einen Einfluss auf das Überleben zu haben scheint. Höhergradige Nebenwirkungen wurden nicht geschildert. Der allgemeine Gesundheitszustand und das Ausmaß der Zirrhose werden als wichtige Prognosefaktoren benannt. Die Autoren folgern, dass die Protonenbestrahlung bei HCC-Patienten mit schwerer Zirrhose verträglich sei. Weiterhin verbessere sie möglicherweise das Überleben bei Patienten mit relativ gutem Allgemeinzustand und Leberfunktion. Diese Arbeit, die die Subgruppe von HCC-Patienten mit schwerer Leberzirrhose untersucht, liefert erste Hinweise darauf, dass die Protonentherapie auch bei diesen Patienten eine lokale Tumorkontrolle bewirken und somit im Vergleich zum natürlichen Verlauf das Gesamtüberleben möglicherweise positiv beeinflussen kann.

Hata et al. 2007:

Die Arbeit der Arbeitsgruppe aus Tsukuba, Japan schildert die Anwendung der Protonentherapie bei 21 HCC-Patienten mit höherem Lebensalter (80-85 Jahre) im Zeitraum von 2001-2006 (Gesamtzahl der HCC-Patienten: 312). Es wurde mit 60, 66 bzw. 70 Gy bestrahlt, wobei bei 13 Patienten zuvor andere Verfahren, wie Resektion, TACE oder PEI zum Einsatz gekommen waren. Die lokale Kontrollrate nach 3 Jahren wird mit 100 % angegeben, das Gesamtüberleben mit 62 %. Es traten keine toxischen Nebenwirkungen \geq Grad 3 auf. Die Autoren folgern, dass die Anwendung der Protonentherapie bei älteren Patienten sicher sei und mit tolerablen Nebenwirkungen durchgeführt werden und ggf. zu einem längeren Überleben führen könne. Diese Arbeit, die die Subgruppe der HCC-Pat. zwischen 80 und 85 Jahren untersucht, liefert erste Hinweise darauf, dass die Protonentherapie auch im hohen Lebensalter eine lokale Tumorkontrolle bewirken und somit im Vergleich zu historischen Vergleichskollektiven das Gesamtüberleben möglicherweise positiv beeinflussen kann.

Mizumoto et al. 2008:

Berichtet werden Ergebnisse aus Tsukuba, Japan (2002-2004) von 53 Patienten mit einem HCC, das in einer Entfernung von ≤ 2 cm der Pfortader lokalisiert war. Die Protonenbestrahlung erfolgte mit 72.6 GyE. Angegeben wird ein Gesamtüberleben von 57,0 % nach 2 Jahren 45,1 % nach 3 Jahren bei einer lokalen Tumorkontrolle von 93,8 % und 86 % nach 2 bzw. 3 Jahren. Als prognostische Faktoren werden der Child-Score, die Anzahl der Tumore sowie der AFP-Wert angegeben. Die Autoren folgern, dass die Protonentherapie auch bei Tumoren im Bereich der Leberpforte sicher angewendet werden könne, die Ergebnisse bewegten sich hierbei - bei eingeschränkter Vergleichbarkeit – im Rahmen der Resultate einer operativen Resektion. Diese Arbeit, die die Subgruppe von HCC-Pat. mit nahe der Leberpforte lokalisierten Tumoren untersucht, liefert erste Hinweise darauf, dass die Protonentherapie auch bei diesen Patienten eine lokale Tumorkontrolle bewirken kann.

4.2 Stellungnahmen

Die nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger (04.06.2002), in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ (Juli 2002) und im Deutschen Ärzteblatt (05.07.2002) eingegangenen Stellungnahmen wurden auf relevante Literaturangaben und bezüglich ihrer wesentlichen inhaltlichen Aussagen geprüft. Zum Themenkomplex des HCC wurden keine spezifischen Anmerkungen gemacht (siehe Anlage 1), die in das Bewertungsverfahren hätten einbezogen werden können.

4.3 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Die Daten beziehen sich hinsichtlich der Prognosefaktoren (Größe, Anzahl der Tumorherde, Leberfunktion) auf heterogene Patientenkollektive mit nicht resezierbaren Tumorherden eines HCC. Insgesamt wird über ca. 300 mit Protonen behandelten Patienten berichtet. In mehreren Studien war ein unterschiedlich hoher Anteil von Patienten eingeschlossen, die für eine Operation qualifiziert gewesen wären (Child Pugh A, solitäre Herde). Die eingesetzten Dosisprotokolle zeigen eine große Varianz. Es wurden mediane Gesamtdosen zwischen 55 und 76 Gy (50-86 Gy) bei Einzeldosen von 2,6 bis 6 Gy verabreicht. Überwiegend wird berichtet, dass die aufgetretenen Nebenwirkungen nach Bestrahlungsabschluss sistieren. Andererseits wird in der Studie von Kawashima et al. 2005 bei 8/30 Patienten eine protoneninduzierte Leberinsuffizienz beschrieben, wobei 4 der Patienten ohne Hinweis auf Lokalrezidiv verstarben. Die nach Protonentherapie berichteten Überlebensraten lagen nach 5 Jahren zwischen 23 % und 58 %, nach 3 Jahren bei 62 %, nach 2 Jahren zwischen 55 % und 88 %. Diese Varianz der Ergebnisse ist wahrscheinlich bedingt durch die unterschiedlichen Prognosefaktoren. Lediglich in einer Studie (Matsuzaki et al. 1997) wird die Protonentherapie mit einer anderen Behandlungsmöglichkeit (TACE) verglichen. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsgruppen nicht beurteilbar. In dieser Studie zeigte sich für die Protonentherapie ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu den mit TACE behandelten Patienten.

Aufgrund des Vergleichs des dargestellten Gesamtüberlebens nach Protonentherapie bei Patienten mit inoperablen HCC mit historischen nicht behandelten Kollektiven (vgl. Kapitel 2) lässt sich eine Wirksamkeit des Therapieverfahrens ableiten.

Zum Stellenwert im Vergleich zu anderen Therapieverfahren gibt es erste Hinweise, dass die Protonentherapie überlegen sein könnte, jedoch ist eine abschließende Bewertung zur Zeit nicht möglich, insbesondere da Vergleichsgruppen fehlen oder nicht beurteilbar sind und unterschiedliche Bestrahlungskonzepte bezüglich Fraktionierung und Gesamtdosis, auch in Kombination mit anderen Therapieverfahren zum Einsatz kamen.

Eine Studie (Hata et al. 2006) gibt Hinweise, dass für ein sehr umschriebenes Patientenkollektiv, welches ansonsten keine Therapieoption mehr hätte, die Protonentherapie als mögliche therapeutische Option gelten kann.

3. Update-Recherche:

Im Rahmen der Update-Recherche wurden vornehmlich Arbeiten identifiziert, die die Anwendung der Protonentherapie an Subgruppen von Patienten mit HCC darstellten. So ergaben sich bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-C Leberzirrhose, Hata et al. 2006), bei älteren Patienten (80-85 Jahre, Hata et al. 2007) sowie bei Lokalisation im Bereich der Leberpforte (Mizumoto et al. 2008) Hinweise auf die sichere Durchführbarkeit der Protonentherapie sowie eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrollrate mit möglichen positiven Auswirkungen auf das Gesamtüberleben.

5 Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

5.1 Relevanz der medizinischen Problematik

In Europa ist das HCC eine Erkrankung des höheren Lebensalter (Altersgipfel 60. bis 70. Lebensjahr) und zählt mit einer Inzidenz von 5/100.000 Einwohnern zu den eher seltenen Tumorerkrankungen. Die Mortalitätsrate entspricht in etwa der Inzidenzrate. Im Jahr 1999 sind in Deutschland 3274 Männer und 2089 Frauen an einem primären Leberkarzinom verstorben. Mehr als 90 % der hepatozellulären Karzinome entwickeln sich auf dem Boden einer Leberzirrhose, die durch Hepatitis B oder Hepatitis C oder durch Alkoholabusus bedingt ist.

Die Inzidenz zeigt in Europa und den USA eine steigende Tendenz, möglicherweise als Folge einer Infektionswelle mit Hepatitis B und C in den Jahren 1950 bis 1980. In einzelnen Entwicklungsländern hat die Inzidenz dagegen abgenommen, möglicherweise als Folge der Hepatitis B Impfung.

5.2 Spontanverlauf und Behandelbarkeit

Klinisch macht sich das HCC bemerkbar durch eine Reduktion des Allgemeinzustandes, Oberbauchschmerzen, Völlegefühl und Gewichtsabnahme, teilweise durch Aszites und/oder Gelbsucht. Beim Auftreten klinischer Symptome liegt meist schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit schlechter Prognose vor. Nur ca. 20 % der Fälle sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch operabel. Unbehandelt beträgt die mediane Überlebenszeit ab Symptombeginn weniger als ein Jahr.

Die Prognose und die Behandlungsmöglichkeiten richten sich nach der Größe, der Anzahl und der Lokalisation der Tumorläsionen sowie der Leberfunktion. Eine potentiell kurative Behandlung ist nur bei guter Leberfunktion (Child-Pugh A) und kleinen, solitären Herden möglich.

Ziel der Behandlung ist die Verlängerung der Überlebenszeit und/oder Verbesserung der Lebensqualität.

5.3 Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Zur Behandlung des HCC existiert keine deutsche evidenzbasierte Leitlinie. Die evidenzbasierte Leitlinie der British Society of Gastroenterology beurteilt den Stellenwert der operativen Therapie, als einzige nachweislich potentiell kurative Therapie des HCC. So wird empfohlen die Lebertransplantation bzw. Tumorsektion in Abhängigkeit vom Grad der Leberfunktionseinschränkung und Ausdehnung des Tumors zu erwägen¹⁵.

Die Möglichkeit einer Lebertransplantation wird jedoch limitiert durch den Organmangel. Bei Patienten, die die Voraussetzung für einen operativen Therapieansatz erfüllen, werden 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 85 % erreicht^{15,16}. Aber auch bei primär kurativ behandelten Patienten treten in 60 - 70 % der Fälle innerhalb von 5 Jahren Rezidive auf.

Bei ca. 80 % der Patienten mit HCC ist jedoch bei Diagnosestellung eine operative Therapie nicht mehr möglich. Hier können verschiedene lokoregionäre Therapieverfahren (z.B. transarterielle Chemoembolisation, transarterielle Embolisation, perkutane Ethanolinjektion, Radiofrequenzablation) zum Einsatz kommen. Aufgrund der geringen Strahlentoleranz des Lebergewebes hatte die Radiotherapie bisher nur eine geringe Bedeutung für die Behandlung des HCC. Erst durch Einführung dreidimensionaler konformaler Techniken kommt auch die radiotherapeutische Behandlung mit Photonen in den letzten Jahren zur Anwendung.

In einer Metaanalyse, in der 18 RCT mit insgesamt 2.466 Patienten eingeschlossen waren, konnte gezeigt werden, dass TACE im Vergleich zu einem konservativen Vorgehen das 2-Jahresgesamtüberleben bei nicht resektablen HCC signifikant verbessert, aber nicht im Vergleich zu einer transarteriellen Embolisation (TAE)¹⁷. Bei nicht operablen HCC liegt die mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der Leberfunktion nach TACE zwischen 11 und 30 Monaten.

Zur perkutanen Ethanolinjektion liegen keine RCT-Daten vor. Auf Basis großer Fallserien werden 5-Jahresüberlebensraten von 35 - 75 % bei Patienten mit Tumorgrößen von < 3 cm Durchmesser berichtet. In der größten Serie mit 746 Patienten und Tumorgrößen bis max. 5 cm wurden 5-Jahresüberlebensraten von 47 % bei Child A und 29 % bei Child B Zirrhose erreicht¹⁵. Auch die Behandlung von größeren Tumoren (bis zu 10 cm) scheint mit 4-Jahresüberlebensraten von 44-18 % möglich¹⁸.

¹⁵ Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. Gut 2003; 52 (Suppl III): iii1-iii8.

¹⁶ Llovet MJ, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular Carcinoma. Lancet. 2003;362:1907-17

¹⁷ Cammà C et al.: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Metaanalysis of randomized controlled trials. Radiology. 2002; 224: 47-54

¹⁸ Livraghi T et al.: Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. Cancer 1998; 83(1): 48-57.

In einem spanischen HTA-Bericht zur Radiofrequenzablation wird auf der Basis von 5 RCT's und 75 Beobachtungsstudien das 1-Jahresüberleben mit 90 % (60 - 100 %) angegeben. Darüber hinausgehende Daten zum Langzeitüberleben liegen laut Aussage der Autoren nicht vor¹⁹.

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde die Anwendung der Strahlentherapie bei der Indikation HCC unter Einschluss englischsprachiger Arbeiten mit Peer-Review (Medline) sowie Kongressabstracts untersucht.²⁰ Hier konnten v. a. Studien gefunden werden, welche die Anwendung der Strahlentherapie in Kombination mit der Chemoembolisierung (TACE) zum Thema hatten. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse im Sinne einer Metaanalyse erfolgt nicht, der tabellarischen Aufstellung können jedoch folgende heterogenen Daten entnommen werden: Die Strahlendosis betrug 25,2 - 90 Gy, das Einjahresüberleben betrug 25 - 93 %, spätere Zeitpunkte des Überlebens werden nicht einheitlich berichtet. Als Gründe für die breite Streuung der Ergebnisse werden heterogene Patientenkollektive, unterschiedliche Behandlungssituationen (kurativ/palliativ) und unterschiedliche Durchführungen (Kombination mit anderen Verfahren, insbesondere TACE) genannt. In den meisten Serien seien Patienten mit Child A und B behandelt worden. In einigen Serien waren Patienten mit einem allein auf die Leber beschränkten Krankheitsstadium eingeschlossen, aber in vielen Serien waren Patienten eingeschlossen, die bereits einen Befall der Pfortader oder regionale Metastasen hatten

Bezüglich der Protonentherapie wurden die Arbeiten von Bush et al. 2004 sowie von Kawashima et al. 2005 herangezogen. Die als Kongressabstract bewertete Arbeit von Tokuyue et al. 2005 dürfte im Wesentlichen mit der veröffentlichten Studie von Hashimoto et al. 2006 übereinstimmen, da beide Autoren Mitglied derselben Arbeitsgruppe aus Tsukuba, Japan sind. Die Autoren des Reviews können aufzeigen, dass unter Anwendung von Protonen und Schwerionen sehr gute Resultate – im Vergleich zu z. B. lokal ablativen Maßnahmen – erreicht werden können, mahnen aber die Durchführung weiterer Studien gerade auch in Kombination mit der Chemoembolisierung (TACE) an, die sich ihrer Ansicht nach als hoffnungsvoll erwiesen hat.

¹⁹ Bouza et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation of malignant liver tumours: a systematic review. Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias (AETS); 2004.

²⁰ Hawkins MA, Dawson LA: Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. Cancer 2006; 106: 1653-63.

TABLE 2
Outcomes After Photon RT for Hepatocellular Carcinoma

Study	No. of Patients	Liver Function (Child A-C), No. of Patients	Treatment	RT Dose in Gy (Dose/Fraction)	Response Rate	Median Survival (mo)*	OS Rate
Ben Josef et al., 2005 ⁵⁹	35	Child A, 35	RT and hepatic artery FudR	40-90 (1.5/fraction bid)	CR, 3%; PR, 37%; SD, 31%	15.2	1 y, 57% [†] ; 3 y, 11%
Cheng et al., 2004 ³⁶	89	Child A, 68; Child B, 21	89 RT (TACE, 74 patients: 39 prior, 7 after, 28 pre-RT and post-RT)	36-66 (1.8-3.0/fraction)	NA	NA	NA
Liu et al., 2004 ³⁹	44	Child A, 32; Child B, 12	RT (39 failed TACE)	39.6-60.0 (1.8/fraction)	CR, 14%; PR, 48%; SD, 25%	15.2	1 y, 60%; 3 y, 32%
Zeng et al., 2004 ⁶⁷	54	Child A, 44; Child B, 10	TACE and RT	36-60 (2/fraction)	CR, 6%; PR, 70%; SD, 24%	20.0	1 y, 72%; 3 y, 24%
Seong et al., 2003 ¹¹	158	Child A, 117; Child B, 41	TACE and RT; RT for salvage post-TACE	25.2-50.0 (1.8/fraction)	CR, 0.6%; PR, 67%; SD, 26%	16.0	1 y, 59%; 5 y, 9%
Li et al., 2003 ⁶	45	Child C, 0	TACE × 2, and RT, and TACE × 2	50.4 (1.8/fraction)	CR, 13%; PR, 77%; SD, 8%	23.5	1 y, 68%; 3 y, 22%
Wu et al., 2004 ⁶³	94	Child A, 43; Child B, 51	TACE and RT	48-60 (4-8/fraction)	CR, 13%; PR, 78%; SD, 6%	25.0	1 y, 93%; 3 y, 26%
Park et al., 2000 ⁷⁰	158	Child A, 117; Child B, 41	TACE and RT	25.2-59.4 (1.8/fraction)	CR, 0%; PR, 67%; SD, 26%	16.0	1 y, 59%; 2 y, 30%
Guo et al., 2003 ⁶¹	76	Child A, 63; Child B, 13	TACE and RT	30-50 (1.8-2.0/fraction)	CR, 7%; PR, 41%; SD, 40%	19.0	1 y, 64%; 5 y, 19%
Park et al., 2005 ⁶⁶	59	Child A, 38; Child B, 3	RT (48 failed TACE); 51% with PVT	30-55 (2-3/fraction)	CR, 8%; PR, 58%; SD, 25%	10.0	1 y, 47%; 2 y, 27%

RT: radiotherapy; Gy: gray; OS: overall survival; FudR: fluorodeoxyuridine; bid: twice daily; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; TACE: transarterial chemoembolization; NA: not available; PVT: portal vein thrombus.

* Survival was measured in months from the time of RT.

[†] Includes patients with cholangiocarcinoma and liver metastases.

TABLE 3
Outcomes After Photon RT to Tumor Thrombus Only for Macrovascular Invasion

Study	No. of Patients	Liver Function (Child A-C or Okuda I-III), No. of Patients	Treatment	RT Dose (Dose/Fraction), Gy	Response Rate	Median Survival (mo)*	OS Rate
Zeng et al., 2005 ⁷²	44	Okuda I, 34; Okuda II, 8; Okuda III, 2	RT to PVT (25 patients failed TACE)	36-60 (2/fraction)	CR, 34%; PR, 11%; SD, 52%	8.0	1 y, 35%
Tazawa et al., 2001 ⁷¹	24	Child A, 12; Child B, 8; Child C, 4	TACE and RT to PVT	50 (2/fraction)	CR, 8%; PR, 25%; SD, 25%	9.7	1 y, 61%; 3 y, 10%
Yamada et al., 2003 ⁶²	19	Child A, 13; Child B, 5; Child C, 1	TACE and RT to PVT	46-60 (2/fraction)	CR, 0%; PR, 57%; SD, 42%	7.0	1 y, 40%; 2 y, 10%
Ishikura et al., 2002 ⁷⁵	20	Child A, 9; Child B, 10; Child C 1	TACE and RT to PVT	50 (2/fraction)	CR, NA; PR, 50%; SD, NA	5.3	1 y, 25%

RT: radiotherapy; Gy: gray; OS: overall survival; PVT: portal vein thrombus; TACE: transarterial chemoembolization; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; NA: not available.

* Survival was measured in months from the time of RT.

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

Die Prognose des HCC ist streng korreliert mit der Leberfunktion und der Tumorausdehnung. Alle Therapieformen des HCC sind mit spezifischen Nebenwirkungen behaftet. Die bei der Behandlung von nicht resezierbaren Tumoren zum Einsatz kommenden lokalen Verfahren (Radiofrequenzablation, Chemoembolisation, perkutane Ethanolinjektion) können zu Schmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen führen. Schwere Komplikationen treten in der Größenordnung von 3-5% auf¹⁵. Der Einfluss der verschiedenen lokalen Therapieverfahren auf die Lebensqualität ist bisher kaum untersucht. Insgesamt wird die klinische Symptomatik jedoch bestimmt durch die vorhandene Leberfunktion. Die Therapieentscheidungen müssen deshalb individuell unter Berücksichtigung des Gesamtzustandes des Patienten getroffen werden. Dies umso mehr, da bisher durch eine lokal ablativ Therapie eine definitive Heilung in der Regel nicht möglich ist.

Besondere Bedeutung kommt der Patientengruppe mit guter Leberfunktion (Child Pugh A), aber aufgrund ihrer Lage nicht resektablen Tumoren zu. In Einzelfällen, z.B. bei cavamündungsnaher Lage oder ausgedehnten Vernarbungen nach Voroperationen in diesem Bereich, kann sich der leberchirurgische Eingriff äußerst schwierig gestalten.

6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Patienten mit operablen Tumoren:

Die vorhandene Datenlage lässt eine Beurteilung des Nutzens der Protonentherapie bei dieser Patientengruppe nicht zu. Da der Nutzen einer operativen Entfernung des Tumors international unbestritten ist, ist auch die Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie nicht erkennbar. Ob zukünftig anstelle einer Operation auch eine strahlentherapeutische Behandlung mit Protonen eine Rolle spielen wird, ist derzeit nicht beurteilbar.

Patienten mit nicht operablen Tumoren:

Für diese Patientengruppe hat jede Behandlungsform eher palliativen Charakter. Keine der verfügbaren Therapien hat bisher in Studien eine klare Überlegenheit in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt. Im Vergleich zur ausschließlich supportiven Therapie ist jedoch ein patientenrelevanter Vorteil einer Lokalthherapie aufgrund historischer Daten anzunehmen. Auch zu spezifischen Therapiekomplikationen und Aspekten der Lebensqualität lassen sich kaum valide Aussagen beim Vergleich der verschiedenen lokalen Therapieverfahren machen.

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten mit inoperablen HCC nach Protonentherapie zu historischen nicht behandelten Kollektiven lässt sich zwar eine prinzipielle Wirksamkeit der Protonentherapie ableiten, eine vergleichende Bewertung zu anderen lokalen Therapieverfahren ist jedoch deutlich schwieriger. So gibt es Hinweise, dass die Protonentherapie den anderen lokalen Therapieverfahren nicht unterlegen ist, aber auch überlegen sein könnte, bei spezifischen Konstellationen möglicherweise sogar als einzige effektive Therapieoption gelten kann. Da die Prognose des HCC im Wesentlichen neben dem Tumorstadium auch von der Leberfunktion bestimmt wird, ist insbesondere die Aussagekraft retrospektiver Fallserien mit heterogenen Patientenkollektiven zur Beantwortung der Fragestellung, durch welche Therapie die höchste Überlebenszeitverlängerung erreicht werden kann, nicht ausreichend. Auch die einzige identifizierte Vergleichsstudie lässt eine abschließende Bewertung aufgrund der beschriebenen Mängel nicht zu. Eine ausreichende Beantwortung wird dann möglich sein, wenn die Protonentherapie als eine Form der perkutanen Strahlentherapie ihren Nutzen bei inoperablen Patienten im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie mit Photonen bzw. zu anderen lokal destruierenden/ablativen Verfahren im kontrollierten Vergleich an einer ausreichenden Patientenzahl belegen könnte. Es ist zu erwarten, dass Patienten mit inoperablem HCC bei Verfügbarkeit einer Protonentherapie auch in Studien behandelt werden.

Solche Vergleichsstudien können allerdings nur für einen Teil der Patienten mit HCC durchgeführt werden, da sich die verschiedenen Therapieverfahren sowohl im Nebenwirkungsspektrum, als auch in Ihrer möglichen spezifischen Indikationsstellung unterscheiden, so dass im individuellen Fall einzelne lokale Therapieverfahren nicht in Frage kommen. Insbesondere im Vergleich zur Photonentherapie ist auch zu berücksichtigen, dass die Leber nur eine geringe Strahlentoleranz aufweist, so dass eine effektive Photonenbestrahlung erst durch konformale Bestrahlungstechniken seit kurzem möglich wurde und dementsprechend auch für diese Verfahren noch wenig Evidenz vorliegt. Andererseits zeigen die ausgewerteten Studien zur Protonentherapie, dass auch diese nicht ohne Nebenwirkungen ist. Zudem müssen bei einem Teil der Patienten mit HCC spezifische Therapieentscheidungen multidisziplinär getroffen werden, was im Rahmen von Vergleichsstudien schwierig zu operationalisieren wäre.

Die Protonentherapie ist somit eine mögliche therapeutische Option für Patienten mit HCC, die für ein operatives Vorgehen nicht geeignet sind. Gleichwohl erscheint eine spezifische Definition von Patientengruppen, für die die Protonentherapie von besonderem Vorteil sein könnte, äußerst schwer operationalisierbar. Auch vor dem Hintergrund von zum Teil noch offenen Fragen (Dosisfindung) ist eine abschließende Beurteilung zu Nutzen und Notwendigkeit der Protonentherapie beim HCC noch nicht möglich.

7 Anlagen

7.1 Anlage 1: Stellungnahmen

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

7.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie

Recherchierte Datenbanken

The Cochrane Library (einschl. NHS-CRD-Datenbanken)

HSTAT

ISTAHC Database

TRIP Database

MEDLINE

EMBASE

BIOSIS

CancerLit

CCMed

AWMF

Recherchierte Institutionen

FDA

GAO

NIH

Medicare

Allgemeine Recherche (indikationsübergreifend)

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
• The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)	56
• 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

Indikationsspezifische Recherche

Leberkarzinom und Lebermetastasen

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 1990 - 2004

Datum der Recherche: 06.07.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	"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]	75657
#2	#1 AND proton*	1075
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	12941
#4	#3 NOT proton pump*	9198
#5	#1 OR #3	87600
#6	#2 OR #4	9277
#7	#2 OR #4 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990/01/01 to 2004/07/06	6209
#8	"liver neoplasms"[MeSH Terms] OR "liver neoplasms/secondary"[MeSH Terms]	74759
#9	"neoplasm metastasis"[MeSH Terms] AND "liver"[MeSH Terms]	1381
#10	#8 OR #9	75338
#11	(liver OR hepat*) AND (cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinom*)	147684
#12	#10 OR #11	147684
#13	#10 OR #11 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990/01/01 to 2004/07/06	82905
#14	#7 AND #13	81
#15	#14 AND human	64

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

Recherchezeitraum: 1990 - 2004

Datum der Recherche: 08.07.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline; Medline Alert; Cancerlit; Biosis; Embase; Embase Alert	39757747
#2	("LYMPHATIC IRRADIATION"; "RADIOIMMUNOTHERAPY"; "HEMIBODY IRRADIATION"; "RADIOTHERAPY") / (CT; UT; IT; SH) OR ("CRANIAL IRRADIATION"; "WHOLE-BODY IRRADIATION"; "WHOLE BODY RADIATION"; "RADIOTHERAPY") / (CT; UT; IT; SH)	282526
#3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT"; "RADIOTHERAPY DOSAGE"; "COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT; UT; IT; SH)	101495
#4	2 OR 3	295985
#5	S=4 AND Proton*	3194
#6	Proton* AND (Therap* OR treat* OR radiat*)	38808
#7	S=6 NOT (Proton pump)	27745
#8	5 OR 7	28115
#9	("LIVER NEOPLASMS"; "LIVER NEOPLASMS, EXPERIMENTAL"; "CARCINOMA, HEPATOCELLULAR"; "LIVER CARCINOMA"; "LIVER TUMOR"; "LIVER NEOPLASMS"; "LIVER METASTASIS"; "HEPATOBLASTOMA"; "CARCINOMA, HEPATOCELLULAR"; "LIVER CANCER") / (CT; UT; IT; SH)	191591
#10	liver OR hepat*	2073606
#11	cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinom*	5130839
#12	10 AND 11	457930
#13	9 OR 12	459292
#14	8 AND 13	419
#15	S=14 AND human	304
#16	S=15 AND PY>1990	255
#17	check duplicates: unique in s=16	147
#18	s=17 NOT Base=ME66	84

1. Update-Recherche

Datenbank: Cochrane Library

Recherchezeitraum: 2002 - 2005

Datum der Recherche: 02.02.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	<u>therap*</u> in <u>All Fields</u> or <u>treat*</u> in <u>All Fields</u> or <u>radiation</u> in <u>All Fields</u> , from 1800 to 2005 in <u>all products</u>	283048
#2	<u>proton*</u> in <u>All Fields</u> , from 1800 to 2005 in <u>all products</u>	1031
#3	(<u>#1</u> AND <u>#2</u>)	884
#4	MeSH descriptor <u>Radiotherapy</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	2537
#5	MeSH descriptor <u>Cranial Irradiation</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	112
#6	(<u>#4</u> OR <u>#5</u>)	2537
#7	<u>radiotherapy</u> in <u>All Fields</u> or <u>cranial irradiation</u> in <u>All Fields</u> or <u>hemibody irradiation</u> in <u>All Fields</u> or <u>lymphatic irradiation</u> in <u>All Fields</u> or <u>radioimmunotherapy</u> in <u>All Fields</u> , from 1800 to 2005 in <u>all products</u>	8730
#8	<u>radiotherapy dosage</u> in <u>All Fields</u> or <u>radiotherapy, adjuvant</u> in <u>All Fields</u> or <u>radiotherapy, computer assisted</u> in <u>All Fields</u> or <u>whole-body irradiation</u> in <u>All Fields</u> , from 1800 to 2005 in <u>all products</u>	15845
#9	(<u>#6</u> OR <u>#7</u> OR <u>#8</u>)	16103
#10	(<u>#2</u> AND <u>#9</u>)	50
#11	<u>proton pump</u> in <u>All Fields</u> , from 1800 to 2005 in <u>all products</u>	747
#12	(<u>#2</u> AND NOT <u>#11</u>)	284
#13	(<u>#12</u> OR <u>#10</u>)	292
#14	(<u>#13</u>), from 2002 to 2005	104
#15	MeSH descriptor <u>Liver Neoplasms</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	885
#16	MeSH descriptor <u>Neoplasm Metastasis</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	2142
#17	MeSH descriptor <u>Liver</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	1586
#18	(<u>#16</u> AND <u>#17</u>)	8
#19	(<u>#15</u> OR <u>#18</u>)	893
#20	<u>liver</u> in <u>All Fields</u> or <u>hepat*</u> in <u>All Fields</u> , from 1800 to 2005 in <u>all products</u>	26270
#21	<u>cancer</u> in <u>All Fields</u> or <u>neoplasm*</u> in <u>All Fields</u> and <u>tumor*</u> in <u>All Fields</u> or <u>tumour*</u> in <u>All Fields</u> or <u>carcinom*</u> in <u>All Fields</u> , from 1800 to	38699

	2005 in all products	
#22	(#20 AND #21)	3419
#23	(#19 OR #22)	3502
#24	(#23), from 2002 to 2005	910
#25	(#14 AND #24)	2

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 01.07.2004 – 02.02.2005

Datum der Recherche: 02.02.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	"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]	77992
#2	#1 AND proton*	1128
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	13780
#4	#3 NOT proton pump*	9684
#5	#1 OR #3	90721
#6	#2 OR #4	9763
#7	#2 OR #4 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2004/07/01 to 2005/02/02	267
#8	"liver neoplasms"[MeSH Terms] OR "liver neoplasms/secondary"[MeSH Terms]	76885
#9	"neoplasm metastasis"[MeSH Terms] AND "liver"[MeSH Terms]	1419
#10	#8 OR #9	77482
#11	(liver OR hepat*) AND (cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinom*)	152884
#12	#10 OR #11	152884
#13	#10 OR #11 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2004/07/01 to 2005/02/02	3728
#14	#7 AND #13	8
#15	#14 AND human	4

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

Recherchezeitraum: 2004 - 2005

Datum der Recherche: 03.02.2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline; Medline Alert; Cancerlit; Biosis; Embase; Embase Alert	41142301
#2	("CRANIAL IRRADIATION"; "RADIOTHERAPY DOSAGE"; "COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY"; "WHOLE-BODY IRRADIATION"; "RADIOIMMUNOTHERAPY"; "RADIOIMMUNOTHERAPY"; "LYMPHATIC IRRADIATION"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED"; "RADIOTHERAPY, ADJUVANT"; "HEMIBODY IRRADIATION"; "RADIOTHERAPY") / (CT;UT;IT;SH)	302386
#3	s=2 AND proton*	3385
#4	proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	54138
#5	s=4 NOT (proton pump)	41329
#6	3 OR 5	41714
#7	6 AND PY>=2004 AND (pps=human)	1067
#8	("LIVER METASTASIS"; "LIVER TUMOR"; "LIVER CARCINOMA"; "LIVER CANCER"; "LIVER NEOPLASMS") / (CT;UT;IT;SH)	203073
#9	"NEOPLASM METASTASIS" / (CT;UT;IT;SH) AND "LIVER" / (CT;UT;IT;SH)	7266
#10	8 OR 9	204948
#11	(liver OR hepat*) AND (cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinom*)	529911
#12	10 OR 11	531214
#13	12 AND PY>=2004 AND (pps=human)	16960
#14	7 AND 13	40
#15	check duplicates: unique in s=14	30
#16	s=15 NOT Base=ME66	20

2. Update-Recherche

Datenbank: Cochrane Library

Recherchezeitraum: 2005 - 2006

Datum der Recherche: 10.04.2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	<u>therap*</u> in <u>All Fields</u> or <u>treat*</u> in <u>All Fields</u> or <u>radiation</u> in <u>All Fields</u> , from 2005 to 2006 in <u>all products</u>	10625
#2	<u>proton*</u> in <u>All Fields</u> , from 2005 to 2006 in <u>all products</u>	125
#3	(<u>#1</u> AND <u>#2</u>)	104
#4	MeSH descriptor <u>Radiotherapy</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	3040
#5	MeSH descriptor <u>Cranial Irradiation</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	122
#6	(<u>#4</u> OR <u>#5</u>)	3040
#7	<u>radiotherapy</u> in <u>All Fields</u> or <u>cranial irradiation</u> in <u>All Fields</u> or <u>hemibody irradiation</u> in <u>All Fields</u> or <u>lymphatic irradiation</u> in <u>All Fields</u> or <u>radioimmunotherapy</u> in <u>All Fields</u> , from 2005 to 2006 in <u>all products</u>	343
#8	<u>radiotherapy dosage</u> in <u>All Fields</u> or <u>radiotherapy, adjuvant</u> in <u>All Fields</u> or <u>radiotherapy, computer assisted</u> in <u>All Fields</u> or <u>whole-body irradiation</u> in <u>All Fields</u> , from 2005 to 2006 in <u>all products</u>	714
#9	(<u>#6</u> OR <u>#7</u> OR <u>#8</u>)	3606
#10	(<u>#2</u> AND <u>#9</u>)	10
#11	<u>proton pump</u> in <u>All Fields</u> , from 2005 to 2006 in <u>all products</u>	79
#12	(<u>#2</u> AND NOT <u>#11</u>)	46
#13	(<u>#12</u> OR <u>#10</u>)	48
#14	(<u>#13</u>), from 2005 to 2006	48
#15	MeSH descriptor <u>Liver Neoplasms</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	971
#16	MeSH descriptor <u>Neoplasm Metastasis</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	2274
#17	MeSH descriptor <u>Liver</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	1682
#18	(<u>#16</u> AND <u>#17</u>)	3948
#19	(<u>#15</u> OR <u>#18</u>)	4734
#20	<u>liver</u> in <u>All Fields</u> or <u>hepat*</u> in <u>All Fields</u> , from 2005 to 2006 in <u>all products</u>	1539
#21	<u>cancer</u> in <u>All Fields</u> or <u>neoplasm*</u> in <u>All Fields</u> and <u>tumor*</u> in <u>All Fields</u> or <u>tumour*</u> in <u>All Fields</u> or <u>carcinom*</u> in <u>All Fields</u> , from 2005 to	1776

	2006 in all products	
#22	(#20 AND #21)	336
#23	(#19 OR #22)	5013
#24	(#23), from 2005 to 2006	453
#25	(#14 AND #24)	2

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 01.02.2005 – 10.04.2006

Datum der Recherche: 10.04.2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	"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]	89172
#2	#1 AND proton*	1281
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	14723
#4	#3 NOT proton pump*	10224
#5	#1 OR #3	102755
#6	#2 OR #4	10368
#7	#2 OR #4 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2005/02/01 to 2006/04/10	752
#8	"liver neoplasms"[MeSH Terms] OR "liver neoplasms/secondary"[MeSH Terms]	84235
#9	"neoplasm metastasis"[MeSH Terms] AND "liver"[MeSH Terms]	1518
#10	#8 OR #9	84879
#11	(liver OR hepat*) AND (cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinom*)	158389
#12	#10 OR #11	159688
#13	#10 OR #11 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2005/02/01 to 2006/04/10	8340
#14	#7 AND #13	18
#15	#14 AND human	12

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

Recherchezeitraum: 2005 - 2006

Datum der Recherche: 11.04.2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline; Medline Alert; Cancerlit; Biosis; Embase; Embase Alert	40899931
#2	("LYMPHATIC IRRADIATION"; "RADIOIMMUNOTHERAPY"; "HEMIBODY IRRADIATION"; "RADIOTHERAPY") / (CT;UT;IT;SH) OR ("CRANIAL IRRADIATION"; "WHOLE-BODY IRRADIATION"; "WHOLE BODY RADIATION") / (CT;UT;IT;SH)	253954
#3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT"; "RADIOTHERAPY DOSAGE"; "COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT;UT;IT;SH)	95926
#4	2 OR 3	271332
#5	S=4 AND Proton*	3224
#6	Proton* AND (Therap* OR treat* OR radiat*)	58817
#7	S=6 NOT (Proton pump)	42896
#8	5 OR 7	43155
#9	(s=8) AND PY=2005 to 2006 AND PPS=Mensch	1579
#10	CT=("LIVER METASTASIS"; "LIVER METASTASES")	18244
#11	CT=("LIVER METASTASIS"; "LIVER METASTASES") OR ("LIVER TUMORS"; "LIVER TUMOR") / (CT;UT;IT;SH) OR ("LIVER CARCINOMA"; "LIVER CANCER"; "LIVER NEOPLASMS") / (CT;UT;IT;SH)	162582
#12	10 OR 11	162582
#13	(CT D "NEOPLASM METASTASIS" OR UT="NEOPLASM METASTASIS" OR IT="NEOPLASM METASTASIS" OR SH="NEOPLASM METASTASIS")	251643
#14	(CT D "LIVER" OR UT="LIVER" OR IT="LIVER" OR SH="LIVER")	598357
#15	13 AND 14	6096
#17	(CT D "LIVER METASTASIS" OR UT="LIVER METASTASIS" OR IT="LIVER METASTASIS" OR SH="LIVER METASTASIS") OR (CT D "LIVER TUMOR" OR UT="LIVER TUMOR" OR IT="LIVER TUMOR" OR SH="LIVER TUMOR")	68024
#18	(CT D "LIVER CARCINOMA" OR UT="LIVER CARCINOMA" OR IT="LIVER CARCINOMA" OR SH="LIVER CARCINOMA") OR (CT D "LIVER CANCER" OR UT="LIVER CANCER" OR IT="LIVER CANCER")	141698

	OR SH="LIVER CANCER")	
#19	(CT D "LIVER NEOPLASMS" OR UT="LIVER NEOPLASMS" OR IT="LIVER NEOPLASMS" OR SH="LIVER NEOPLASMS")	161385
#20	17 OR 18 OR 19	162668
#21	12 OR 20	163046
#22	15 OR 21	164578
#23	(liver OR hepat*) AND (cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinom*)	446079
#24	22 OR 23	447491
#25	(s=24) AND PY=2005 to 2006 AND PPS=Mensch	24000
#26	9 AND 25	72
#27	S=26 NOT Base=ME66	57
#28	S=27 NOT Base=ME0A	54
#29	check duplicates: unique in s=28	45

3. Update-Recherche

Datenbank: Cochrane Library

Recherchezeitraum: 2006 - 2008

Datum der Recherche: 01.09.2008

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	<u>therap*</u> in <u>All Fields</u> or <u>treat*</u> in <u>All Fields</u> or <u>radiation</u> in <u>All Fields</u> , from 2006 to 2008 in <u>all products</u>	43781
#2	<u>proton*</u> in <u>All Fields</u> , from 2006 to 2008 in <u>all products</u>	303
#3	(<u>#1</u> AND <u>#2</u>)	283
#4	MeSH descriptor <u>Radiotherapy</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	3710
#5	MeSH descriptor <u>Cranial Irradiation</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	154
#6	(<u>#4</u> OR <u>#5</u>)	3710
#7	<u>radiotherapy</u> in <u>All Fields</u> or <u>cranial irradiation</u> in <u>All Fields</u> or <u>hemibody irradiation</u> in <u>All Fields</u> or <u>lymphatic irradiation</u> in <u>All Fields</u> or <u>radioimmunotherapy</u> in <u>All Fields</u> , from 2006 to 2008 in <u>all products</u>	1236
#8	<u>radiotherapy dosage</u> in <u>All Fields</u> or <u>radiotherapy, adjuvant</u> in <u>All Fields</u> or <u>radiotherapy, computer assisted</u> in <u>All Fields</u> or <u>whole-body irradiation</u> in <u>All Fields</u> , from 2006 to 2008 in <u>all products</u>	3582
#9	(<u>#6</u> OR <u>#7</u> OR <u>#8</u>)	6833
#10	(<u>#2</u> AND <u>#9</u>)	26
#11	<u>proton pump</u> in <u>All Fields</u> , from 2006 to 2008 in <u>all products</u>	249
#12	(<u>#2</u> AND NOT <u>#11</u>)	54
#13	(<u>#12</u> OR <u>#10</u>)	64
#14	(<u>#13</u>), from 2006 to 2008	64
#15	MeSH descriptor <u>Liver Neoplasms</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	1213
#16	MeSH descriptor <u>Neoplasm Metastasis</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	2659
#17	MeSH descriptor <u>Liver</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	1976
#18	(<u>#16</u> AND <u>#17</u>)	4627
#19	(<u>#15</u> OR <u>#18</u>)	5614
#20	<u>liver</u> in <u>All Fields</u> or <u>hepat*</u> in <u>All Fields</u> , from 2006 to 2008 in <u>all products</u>	5433
#21	<u>cancer</u> in <u>All Fields</u> or <u>neoplasm*</u> in <u>All Fields</u> and <u>tumor*</u> in <u>All Fields</u> or <u>tumour*</u> in <u>All Fields</u> or <u>carcinom*</u> in <u>All Fields</u> , from 2006 to	7608

	2008 in all products	
#22	(#20 AND #21)	1060
#23	(#19 OR #22)	6467
#24	(#23), from 2006 to 2008	1531
#25	(#14 AND #24)	4

In der 3. Update-Recherche war keiner der 4 Treffer relevant.

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 01.04.2006 – 26.08.2008

Datum der Recherche: 26.08.2008

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	"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]	104178
#2	#1 AND proton*	1598
#3	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	19207
#4	#3 NOT proton pump*	13401
#5	#1 OR #3	122357
#6	#2 OR #4	13405
#7	#2 OR #4 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2006/04/01 to 2008/08/26	2078
#8	"liver neoplasms"[MeSH Terms] OR "liver neoplasms/secondary"[MeSH Terms]	95116
#9	"neoplasm metastasis"[MeSH Terms] AND "liver"[MeSH Terms]	1623
#10	#8 OR #9	95818
#11	(liver OR hepat*) AND (cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinom*)	177842
#12	#10 OR #11	179513
#13	#10 OR #11 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2006/04/01 to 2008/08/26	19100
#14	#7 AND #13	26
#15	#14 AND human	22

Datenbank: DIMDI Superbase* (Medline, Biosis, Embase, Embase Alert)

Recherchezeitraum: 2006 - 2008

Datum der Recherche: 29.08.2008

* Hinweis zu den Datenbanken: Cancerlit, Medline Alert und Medline 66 werden nicht mehr angeboten bzw. existieren nicht mehr – sind aber enthalten in den oben ausgewählten.

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline; Biosis; Embase; Embase Alert	48161267
#2	("LYMPHATIC IRRADIATION"; "RADIOIMMUNOTHERAPY"; "HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOTHERAPY") / (CT;UT;IT;SH) OR ("CRANIAL IRRADIATION"; ";"WHOLE-BODY IRRADIATION"; "WHOLE BODY RADIATION") / (CT;UT;IT;SH)	241931
#3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT"; "RADIOTHERAPY DOSAGE"; "COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY"; "RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT;UT;IT;SH)	102671
#4	2 OR 3	295353
#5	S=4 AND Proton*	3973
#6	Proton* AND (Therap* OR treat* OR radiat*)	73288
#7	S=6 NOT (Proton pump)	51345
#8	5 OR 7	51655
#9	(s=8) AND PY=2006 to 2008 AND PPS=Mensch	3859
#10	CT=("LIVER METASTASIS"; "LIVER METASTASES")	22720
#11	CT=("LIVER METASTASIS"; "LIVER METASTASES") OR ("LIVER TUMORS"; "LIVER TUMOR") / (CT;UT;IT;SH) OR ("LIVER CARCINOMA"; "LIVER CANCER"; LIVER NEOPLASMS") / (CT;UT;IT;SH)	82747
#12	10 OR 11	82747
#13	(CT D "NEOPLASM METASTASIS" OR UT="NEOPLASM METASTASIS" OR IT="NEOPLASM METASTASIS" OR SH="NEOPLASM METASTASIS")	304743
#14	(CT D "LIVER" OR UT="LIVER" OR IT="LIVER" OR SH="LIVER")	814563
#15	13 AND 14	8377
#17	(CT D "LIVER METASTASIS" OR UT="LIVER METASTASIS" OR IT="LIVER METASTASIS" OR SH="LIVER METASTASIS") OR (CT D "LIVER TUMOR" OR UT="LIVER TUMOR" OR IT="LIVER TUMOR" OR SH="LIVER TUMOR")	197803
#18	(CT D "LIVER CARCINOMA" OR UT="LIVER CARCINOMA" OR	180771

	IT="LIVER CARCINOMA" OR SH="LIVER CARCINOMA") OR (CT D "LIVER CANCER" OR UT="LIVER CANCER" OR IT="LIVER CANCER" OR SH="LIVER CANCER")	
#19	(CT D "LIVER NEOPLASMS" OR UT="LIVER NEOPLASMS" OR IT="LIVER NEOPLASMS" OR SH="LIVER NEOPLASMS")	197066
#20	17 OR 18 OR 19	197803
#21	12 OR 20	197803
#22	15 OR 21	197803
#23	(liver OR hepat*) AND (cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinom*)	528028
#24	22 OR 23	529585
#25	(s=24) AND PY=2006 to 2008 AND PPS=Mensch	61590
#26	9 AND 25	156
#27	S=26 NOT Base=ME60	125
#28	check duplicates: unique in s=27	105

7.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom

Anlage 3a: Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. Gastroenterology 2004; 127 (5 Suppl 1): S189-S193.

Kommentar: Auswertung

Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, Shoda J, Hata M, Abei M, Igaki H, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. Clin Cancer Res 2005; 11 (10): 3799-805.

Kommentar: Auswertung

Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N, Igaki H, Hata M, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65 (1): 196-202.

Kommentar: Auswertung

Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Ohara K, Matsuzaki Y, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. Cancer 2005; 104 (4): 794-801.

Kommentar: Auswertung

Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma patients with severe cirrhosis. Strahlenther Onkol 2006; 182 (12): 713-20.

Kommentar: Auswertung

Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options. Cancer 2006; 107 (3): 591-8.

Kommentar: Auswertung

Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Tohno E, Nakayama H, Fukumitsu N, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Minami M, Akine Y. Proton Beam Therapy for Aged Patients With Hepatocellular Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2007; 69 (3): 805-12.

Kommentar: Auswertung

Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, Nagase M, Nihei K, Ogino T. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23 (9): 1839-46.

Kommentar: Auswertung

Matsuzaki Y, Chiba T, Shoda J, Tanaka N, Okumura T, Tsuji H, Akine Y. The usefulness of proton irradiation for hepatocellular carcinoma: Present status and future prospects. Int Congr Ser Prog Hepatol, 3 Hepatocellular carcinoma 1997; 3 (1142): 117-32.

Kommentar: Auswertung

Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, Abei M, Shoda J, Tohno E, Minami M. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71 (2): 462-7.

Kommentar: Auswertung

Anlage 3b: Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

Second International Conference on Translational Research and Preclinical Strategies in Radiation Oncology, Lugano, Switzerland, March 16-19, 2003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55 (2): 437-554.

Kommentar: Tagungsband/Abstracts

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.

Kommentar: Kurzauswertung

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

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, bilaterales Retinoblastom

Ahmadi T, Itai Y, Onaya H, Yoshioka H, Okumura T, Akine Y. CT evaluation of hepatic injury following proton beam irradiation: appearance, enhancement, and 3D size reduction pattern. J Comput Assist Tomogr 1999; 23 (5): 655-63.

Kommentar: Darstellung der Veränderungen von bestrahltem HCC durch bildgebende Verfahren

Akine Y. [Proton therapy]. Jpn J Clin Radiol 1997; 42 (13): 1649-56.

Kommentar: Publikation in japanischer Sprache, allgemeine Übersichtsarbeit

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome der Schädelbasis

Anonymous. Strahlentherapie. Skript erarbeitet nach der Vorlesung von Prof. Gademann und Frau Dipl.-Phys. Griebach. Magdeburg: Universität Magdeburg, 1996

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: Präsentation zur Funktionsweise der Strahlentherapie

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

Kommentar: Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material

Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol 1983; 36 (2): 169-72.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, intraokuläre Tumore

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, AVM

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

Badvie S. Hepatocellular carcinoma. *Postgrad Med J* 2000; 76 (891): 4-11.

Kommentar: Übersichtsarbeit zur Diagnostik und Therapie des HCC

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.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Hypophysentumoren

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

Stellungnahme Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Augenklinik

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Augentumoren

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Choroideamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Castro JR, Linstadt DE, Bahary J-P, Petti PL, Daftari I, Collier JM, Gutin PH, Gauger G, Phillips TL. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 19 (4): 647-55.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Tumore der Schädelbasis

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial.

Ophthalmology 1993; 100 (10): 1547-54.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Chiba T, Matsuzaki Y, Okumura T, Tsuji H, Akine Y, Itai Y, Abei M, Shoda J, Tanaka N, Tujii H.

Proton irradiation for hepatocellular carcinoma: Long-term clinical outcome of 117 cases.

Gastroenterology 1996; 110 (4 Suppl): A10.

Kommentar: nur Abstract, Patientengut vermutlich identisch zu Matsuzaki et al. 1997

Chiba T, Matsuzaki Y, Okumura T, Tsuji H, Akine Y, Itai Y, Sato M, Abei M, Shoda J, Tanaka N, Tujii H. New approach using proton irradiation for treating metastatic liver tumor from colorectal cancer.

Gastroenterology 1996; 110 (4 Suppl): A10.

Kommentar: nur Abstract, bezieht sich auf Metastasen eines kolorektalen Karzinoms

Chiba T, Matsuzaki Y, Saito Y, Yoshiga S, Shoda J, Abei M, Tanaka N. Long-term effect and suitable indication of proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26 (4 Part 2): 364A.

Kommentar: nur Abstract, Patientengut vermutlich identisch zu Matsuzaki et al. 1997

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Chuganji Y, Matsuzaki Y, Chiba T, NISHI M, Tanaka N, Osuga T, Tsuji H, Tsujii H. Proton irradiation new treatment for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1991; 100 (5 Part 2): A355.

Kommentar: nur Abstract, Kasuistik mit drei Fällen

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasistumore

DeLaney TF. Clinical proton radiation therapy research at the Francis H. Burr Proton Therapy Center. *Technology in cancer research & treatment* 2007; 6 (4 Suppl): 61-6.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordome

Desjardins L, Levy C, d'Hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL, Mammar 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.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, choroidales Melanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Das Melanom - Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Heidelberg: DKFZ, 1999, (http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr03.htm#INH_VI1)

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989; 96 (9): 1377-83.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Schädelbasistumore

Fukumitsu N, Tokuyue K, Hashimoto T, Sugahara S, Hata M, Ohara K, Tohno E, Akine Y. Preliminary results of hypofractionated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2006; 66 (3, Suppl. S): S279-S280.

Kommentar: Kurzauswertung

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

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Optikusgliome

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. Ophthalmology 1980; 87 (6): 571-81.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Gragoudas ES. 1996 Jules Gonin Lecture of the Retina Research Foundation. Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997; 235 (5): 265-7.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Tohno E, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Sakae T, Akine Y. Proton irradiation in a single fraction for hepatocellular carcinoma patients with uncontrollable ascites. Technical considerations and results. *Strahlenther Onkol* 2007; 183 (8): 411-6.

Kommentar: Kurzauswertung

Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006; 106 (8): 1653-63.

Kommentar: Kurzauswertung

Hillebrand D, Bush DA, Concepcion W, Ojogho O, Hu KQ, Radovich P, Slater JD, Slater JA. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: Analysis of the first twenty-two patients. *Hepatology* 2000; 32 (4 Pt 2): 232A.

Kommentar: nur Abstract

Hillebrand DJ, Bush DA, Concepcion W, Hu K, Ojogho O, Slatter JD, Slater JA. Local control of hepatocellular carcinoma with proton beam therapy followed by curative liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2578.

Kommentar: nur Abstract

Hillebrand DJ, Bush DA, Hu KQ, Radovich P, Slater JD, Slater JA. Proton therapy for hepatocellular carcinoma: Largest reported U.S. experience to date. *Hepatology* 2003; 38 (4 Suppl 1): 756A-7A.

Kommentar: nur Abstract

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: lediglich Konferenzbericht (2 Seiten)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Komatsu S, Murakami M, Fukumoto T, Tominaga M, Iwasaki T, Miyawaki D, Nishimura H, Sasaki R, Ku Y, Hishikawa Y. Proton therapy and carbon ion therapy for patients with hepatocellular carcinoma: The hyogo ion beam medical center experience. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2007; 69 (3, Suppl. S): S266.

Kommentar: Kurzauswertung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

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

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten; veraltet

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Latz D, Gademann G, Hawighorst H, Engenhardt R, van Kaick G, Wannemacher M. Erste Ergebnisse bei der fraktionierten dreidimensionalen stereotaktischen Bestrahlung von Klivuschordomen. [The initial results in the fractionated 3-dimensional stereotactic irradiation of clivus chordomas].

Strahlenther Onkol 1995; 171 (6): 348-55.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Retinoblastom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'hermies F, Schlienger P, Mammari H, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Desblancs C, Mazal A, Asselain B. Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma. Br J Ophthalmol 2001; 85 (1): 1035-308.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

MacDonald SM, DeLaney TF, Loeffler JS. Proton beam radiation therapy. *Cancer Invest* 2006; 24 (2): 199-208.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chondrosarkom

Matsuzaki Y, Osuga T, Tanaka N, Tsujii H. [Proton radiation therapy of non-resectable liver neoplasm]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1994; 83 (9): 1566-9.

Kommentar: nur in japanischer Sprache, es gibt aus demselben Jahr von denselben Autoren eine englischsprachige Publikation

Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, Chuganji Y, Tanaka N, Shoda J, Tsuji H, Tsujii H. A new, effective, and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994; 106 (4): 1032-41.

Kommentar: Kurzbericht über 24 Patienten; Patientengut wahrscheinlich in der Arbeit von Matsuzaki et al. 1997 enthalten

Matsuzaki Y, Osuga T, Chiba T, Saito Y, Tanaka N, Itai Y, Tsujii H. New, effective treatment using proton irradiation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 1995; 34 (4): 302-4.

Kommentar: Kurzbericht über 34 Patienten; Patientengut wahrscheinlich in der Arbeit von Matsuzaki et al. 1997 enthalten

Matsuzaki Y, Yoshiga S, Chiba T, Saito Y, Abei M, Ikegami T, Araki M, Shoda J, Tanaka N, Osuga T, Itai Y, Tsujii H. Long-term effects of proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995; 108 (4 Suppl): A1119.

Kommentar: nur Abstract

Matsuzaki Y, Tanaka N, Chiba T. [Efficacy of proton irradiation for HCC]. *Nippon Rinsho* 2001; 59 (Suppl 6): 659-64.

Kommentar: nur in japanischer Sprache, nicht beschaffbar

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

Merle P. Treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2001; 47 (1): 17-26.

Kommentar: keine eigenen Daten, Übersichtsarbeit

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

Kommentar: thematisch nicht relevant

Miller DW. A review of proton beam radiation therapy. *Med Phys* 1995; 22 (11 Pt 2): 1943-54.
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Übersichtsarbeit; narrativer Review ohne eigene Daten

Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Hata M, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Tohno E, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: Report of three cases. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37 (6): 459-62.

Kommentar: Kurzauswertung

Moroz P, Gray BN. Radiotherapy in the treatment of advanced liver cancer: Current status and future directions. *Asian J Surg* 2000; 23 (1): 32-41.

Kommentar: keine eigenen Daten, Übersichtsarbeit

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.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom, Chordom, Chondrosarkom, Prostatakarzinom, Kopf-Hals-Tumore, kolorektales Karzinom, retroperitoneale Tumore

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom, Augentumore; narrativer Review

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom, Chondrosarkom

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.

Kommentar: nur in japanischer Sprache, Einzelfallbericht

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.

Kommentar: Fallserie mit 22 Patienten; Publikation in japanischer Sprache, die nicht berücksichtigt wird, da höherwertige Arbeiten in englischer Sprache vorliegen; aufgrund eines zu kurzen Follow-up werden die Daten nicht berücksichtigt, wenngleich sie wegen des guten Ansprechens als vielversprechend gelten müssen.

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: thematisch nicht relevant

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: keine eigenen Daten, kein Abstract

Nemoto K, Tokue K, Onishi K, Mizumoto M, Hashimoto T, Igaki H, Hata M, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Akine Y. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. Journal of JASTRO 2004; 16 (3): 177-82.

Kommentar: nur in japanischer Sprache, nicht beschaffbar

Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudre A, Boisserie G, Gaboriaud G, Mazal A, Kerody K, Schlienger M, Mazon JJ. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51 (2): 392-8.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordom, Chondrosarkom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagen, Histologie

Ohara K, Okumura T, Tsuji H, Min M, Tatsuzaki H, Chiba T, Tsujii H, Akine Y, Itai Y. Clearance of parenchymal tumors following radiotherapy: analysis of hepatocellular carcinomas treated by proton beams. Radiother Oncol 1996; 41 (3): 233-6.

Kommentar: Darstellung von histologischen Veränderungen; keine klinisch relevanten Endpunkte

Ohara K, Okumura T, Tsuji H, Chiba T, Min M, Tatsuzaki H, Tsujii H, Akine Y, Itai Y. Radiation tolerance of cirrhotic livers in relation to the preserved functional capacity: analysis of patients with hepatocellular carcinoma treated by focused proton beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38 (2): 367-72.

Kommentar: keine klinisch relevanten Endpunkte

Okumura T, Itai Y, Tsuji H, Matsueda K, Matsuzaki Y, Tsujii H. Focused radiation hepatitis after Bragg-peak proton therapy for hepatocellular carcinoma: CT findings. J Comput Assist Tomogr 1994; 18 (5): 821-3.

Kommentar: Kasuistik

Okumura T. Treatment of hepatocellular carcinoma with proton radiotherapy. Jpn J Clin Radiol 1999; 44 (6): 685-9.

Kommentar: nur in japanischer Sprache, Daten vermutlich in Chiba et al. 2005

Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. Radiotherapy & Oncology 2007; 83 (2): 123-32.

Kommentar: Kurzauswertung

Onaya H. Changes in the liver parenchyma after proton beam radiotherapy: Evaluation with MR imaging. Magn Reson Imaging 2000; 6 (707): 714.

Kommentar: Veränderung in der Kontrastmittelaufnahme des Leberparenchyms nach Protonenbestrahlung

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: anderes Verfahren, Thermotherapie

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

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.

Kommentar: keine Protonentherapie, sondern Schwerionentherapie

Otsuka M, Ohara K, Takada Y, Ueda T, Murata S, Ushijima R, Adachi S, Todoroki T. Radiation therapy for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2003; 8 (3): 151-5.

Kommentar: Der Bericht beschreibt ein multimodales Behandlungskonzept unter Einschluss der Strahlentherapie (mit Protonen n = 5 oder Photonen n = 3 sowie transarterieller Chemoembolisation und oder perkutaner Ethanolinjektionstherapie) bei acht Patienten in der Rezidivsituation des HCC. Der Stellenwert der Protonentherapie ist nicht beurteilbar.

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagen, Pathologie

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.

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: keine separate Darstellung der Protonentherapie

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: allgemeine Übersicht

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

Kommentar: Tagungsband/Abstracts

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Uveamelanom

Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (2): 329-36.

Kommentar: keine Protonentherapie

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagen, allgemeine Darstellung

Sisterson J. World wide charged particle patient totals - July 2001. Particles Newsletter 2001; 28: 12.
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagen, allgemeine Darstellung

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.

Kommentar: Es handelt sich um einen narrativen Review, der für NSCLC die Ergebnisse der Studien von Bush, Dunbar et al. 1999; Bush, Slater et al. 1999; Bonnet et al. 2001 und Bush et al. 2004 angibt, die bereits einzeln ausgewertet wurden. Kurzauswertung

Slater JD, Schulte RW. Proton-beam vs intensity-modulated radiation therapy: Too soon for a randomized trial. Oncology 2008; 22 (7): 754+757.

Kommentar: Leserbrief (nicht relevant)

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Falldarstellung zu Rektumkarzinom (10 Fälle)

Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Trofimov A, Adams J, Paganetti H, Chen GTY, Bortfeld T, Rosenthal S, Loeffler J, Delaney T. Proton Beams to Replace Photon Beams in Radical Dose Treatments. Acta Oncol 2003; 42 (8): 800-8.

Kommentar: Übersichtsarbeit

Suit HD. Protons to replace photons in external beam radiation therapy? Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003; 15 (1): S29-S31.

Kommentar: Übersichtsarbeit

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagen, Tiermodell

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

Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankenanstalten e.V.

Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

Tokuuye K, Akine Y, Hashimoto T, Igaki H, Hata M, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Chiba T, Matsuzaki Y, Tanaka N. Clinical results of proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57 (2 Suppl): S383.

Kommentar: nur Abstract

Tokuuye K, Masaharu H, Fukumitsu N, Sugahara S, Ohnishi K, Mizumoto T, Ohara K, Tohno E, Akine Y. Preliminary results of proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2006; 66 (3, Suppl. S): S277.

Kommentar: Kurzauswertung

Tsuji H, Okumura T, Maruhashi A, Hayakawa Y, Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T, Tsujii H. [Dose-volume histogram analysis of patients with hepatocellular carcinoma regarding changes in liver function after proton therapy]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1995; 55 (5): 322-8.
Kommentar: nur in japanischer Sprache, vermutlich Machbarkeitsstudie mit überlappenden Patientenkollektiven zu Matsuzaki et al. 1997

Tsuji H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Hayakawa Y, Takada Y, Tada J, Fukumoto S, Tatzaki H, Ohara K. Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (1): 49-60.
Kommentar: Übersichtsarbeit über unterschiedliche Tumore, die mit Protonen bestrahlt wurden;

Urie MM. A dose response analysis of injury to cranial nerves and/or nuclei following proton beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (1): 27-39.
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.
Kommentar: Grundlagen, allgemeine Darstellung, Dosisfindung

Volle E, Treisch J, Claussen C, Kaufmann HJ. Lesions of skull base observed on high resolution computed tomography. A comparison with magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 1989; 30 (2): 129-34.
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.
Kommentar: Grundlagen, Diagnostik

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.
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.
Kommentar: Grundlagen, Diagnostik, Bildgebung

Young JL, Smith MA, Roffers SD, Liff JM, Bunin GR. Retinoblastoma. In: **Glöckler Ries LA, Smith MA (Eds).** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1999, S. 73-8.
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.
Kommentar: Grundlagen, Epidemiologie

Zorlu F, Gurkaynak M, yildiz F, Oge K, Atahan IL. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci* 2000; 21 (4): 203-7.
Stellungnahme Bundesverband Deutscher Privatkrankeanstalten e.V.
Kommentar: konventionelle Bestrahlung nach Chirurgie

7.4 Anlage 4: Studienbewertungen

7.4.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

1	Quelle	Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. Gastroenterology 2004; 127 (5 Suppl 1): S189-93. Peer review: Ja
1a	Hersteller	Loma Linda University Medical Center.
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Bestrahlungen erfolgten in Loma Linda University Medical Center. Ein Behandlungszeitraum ist nicht angegeben.
5	Indikation	Nicht resezierbares hepatozelluläres Karzinom T1-T3 sowie T4, wenn keine extrahepatischen Metastasen nachweisbar waren.
6	Fragestellung Zielsetzung	Geprüft werden soll der Einsatz einer Hochdosisbestrahlung mit Protonen sowie die Wirksamkeit und Toxizität dieser Behandlung.
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><u>Einschlusskriterien:</u> die Tumorstadien T1-3, sowie T4 wenn keine extrahepatischen Metastasen vorlagen Child-Pugh Score \leq 10 Erhöhtes α-Fetoprotein (AFP) Es wurden nur Patienten bestrahlt, bei denen weniger als 30 % des Lebertumors innerhalb der 50 % Isodose des Zielvolumens lag.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> extrahepatische Metastasen regionale LK-Metastasen</p> <p><u>Patientencharakteristik:</u> Von den behandelten 34 Patienten hatten: Leberzirrhose 28 Patienten (82 %) Child-Pugh Score 5-6: 14 Patienten 7-8: 7 Patienten 9-10: 7 Patienten Anzahl der Tumore: 1 bei 32 Patienten 2 bei 2 Patienten mittlere TumorgroÙe: 5,7 cm (1,5 – 10 cm)</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Die Gesamtzahl der behandelten und ausgewerteten Patienten betrug 34.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt, da keine Vergleichsgruppe

11	Prüfintervention	Protonenbestrahlung mit 63 GyE in Einzeldosen von 4,2 GyE verteilt auf 15 Fraktionen über einen Zeitraum von 3 Wochen. 6 Patienten erhielten nach Abschluss der Bestrahlung eine Lebertransplantation.
12	Vergleichsintervention	Keine Vergleichsgruppe
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	Einarmig
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum (Loma Linda)
16	Randomisierung	Entfällt, da keine Vergleichsgruppe
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt, da keine Randomisierung
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt
19	Beobachtungsdauer	Mindestens 6 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Akute Toxizität: die Bestimmung erfolgte durch wöchentliche klinische Visite. Posttherapeutische Leberfunktion: durch Bestimmung der Leberenzyme, der Prothrombinzeit, des Albumin-Spiegels und des Gesamtbilirubin. Lokale Tumorkontrollrate: eine lokale Tumorkontrolle wurde definiert als unveränderter oder abfallender AFP sowie als unveränderte oder verringerte Tumorgroße in den bildgebenden Verfahren.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Siehe Nr. 20. Eine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Zielkriterien erfolgte nicht.
22	Ergebnisse	<u>Akute Toxizität:</u> 60 % der Patienten zeigten milde Symptome wie Müdigkeit, Dermatitis im Bestrahlungsgebiet, abdominelle Beschwerden mit gelegentlicher Übelkeit. Die Symptome sistierten nach Beendigung der Bestrahlung. <u>Leberfunktion:</u> Leberenzyme und Prothrombinzeit veränderten sich durch die Bestrahlung nicht. Albumin zeigte nach Bestrahlung einen leichten Abfall (von 3,3 auf 2,8 g/dL), erreichte nach 6 Monaten aber wieder nahezu den Ausgangswert. Gesamtbilirubin zeigte nach Bestrahlung während des Beobachtungszeitraums einen kontinuierlichen Anstieg von 1,2 auf 1,7 g/dL. 6 von 34 (17 %) Patienten entwickelten nach der Bestrahlung einen Aszites. <u>Lokale Tumorkontrolle:</u> 75 % <u>Lokalrezidivrate:</u> 35 % nach 2 Jahren. (intrahepatisches Rezidiv auch entfernt vom originären Tumorbett) <u>Fernmetastasen:</u> bei 2 von 34 Pat. nach 2 Jahren. <u>Gesamtüberlebensrate:</u> Die 2-Jahres Gesamtüberlebensrate wurde mit 55 % berechnet.

23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Feld 22.
24	Fazit der Autoren	<p>Der beste Nachweis der Wirksamkeit stammt wahrscheinlich von den Patienten, die zusätzlich eine Lebertransplantation erhielten.</p> <p>Histologische Untersuchungen an 6 im Rahmen der Transplantation entnommenen Leberpräparaten lassen vermuten, dass die Protonentherapie bei manchen Patienten den Tumor zerstören kann. Dies erscheint so viel versprechend, dass die Autoren hoffen, mit weiteren Therapiemodifikationen die lokale Kontrollrate/ Eradikationsrate noch erhöhen zu können.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um vorläufige Ergebnisse einer einarmigen Phase II Studie.</p> <p>Bei nicht resezierbaren überwiegend solitären HCC kann innerhalb von 2 Jahren eine lokale Tumorkontrolle von 75 % und eine Gesamtüberlebensrate von 55 % erreicht werden.</p> <p>Gute Darstellung der Patientencharakteristik und der Leberfunktion nach Behandlung.</p> <p>Eine Schwäche der Studie ist die relativ kurze Nachbeobachtungszeit. Es ist unklar, wie die 6 Patienten, die zusätzlich eine Lebertransplantation erhielten, die berichteten Behandlungsergebnisse beeinflussten.</p> <p>Die Ergebnisse wären auf Deutschland übertragbar.</p> <p>Die Studie kann aufgrund der genannten Schwächen nur eingeschränkt zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt werden.</p>

1	Quelle	<p>Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, Shoda J, Hata M, Abei M, Igaki H, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. Clin Cancer Res 2005; 11 (10): 3799-805.</p> <p>Peer review Ja</p>
2	Studientyp	<p>Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)</p> <p>Die Studie folgt der Helsinki Deklaration und wurde durch das Ethik Komitee der Universita of Tsukuba bestätigt.</p> <p>Die Patienten gaben nach Information ihre schriftliche Zustimmung.</p> <p>Beobachtungen der Begleiterscheinungen stellen einen wesentlichen Bestandteil der Arbeit dar.</p> <p>Die Studie hat entsprechend Merkmale einer Phase I Studie, ohne dass das von den Autoren so benannt wird. Sie verweisen aber auf eine nachfolgende Phase II Studie.</p> <p>s. a: Fragestellung Zielsetzung</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Fallserien und nicht-vergleichende Studien</p>
4	Bezugsrahmen	<p>Departments of Gastroenterology and Radiation Oncology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan</p> <p>Finanzierung der Studie durch Staatliche Unterstützung.</p> <p>Die Veröffentlichung erfolgt unter Kostenbeteiligung durch die Autoren.</p> <p>Grant support: Grant-in-Aid for Cancer Research (15-9) and Second Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control (H-15-006) from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of the Japanese Government. The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked <i>advertisement</i> in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact</p>
5	Indikation	<p>Leber CA</p>
6	Fragestellung Zielsetzung	<p>Prospektives Design zur Ermittlung der Langzeitergebnisse der Protonenbestrahlung von 162 Patienten mit 192 Tumorlokalisationen des HCC im Behandlungszeitraum von 1985 bis 1998</p> <p>Im Gegensatz zur Chirurgie und zu verschiedenen Formen der Embolisation stellt die Protonentherapie eine relativ wenig erprobtes Verfahren dar.</p> <p>Auf Grund der Toleranzdosis des Organs Leber konnten die zur Tumorkontrolle erforderlichen Dosierungen mit der Photonentherapie nicht erreicht werden, so dass wenig Erfahrungen mit der Bestrahlung von Lebertumoren vorliegen.</p> <p>Im Gegensatz zur Chirurgie und zu verschiedenen Formen der Embolisation stellt die Protonentherapie ein relativ wenig erprobtes Verfahren dar.</p> <p>Ende der Nachbeobachtung: Juni 2003</p>

7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinisch inoperabel, wegen koexistierender Zirrhose und anderer interkurrenter Erkrankungen • HCC nicht geeignet zur chirurgischen Resektion und schwierig mit nicht chirurgischen Methoden zu kontrollieren. • Weigerung der Patienten sich operieren zu lassen • Maximal 3 Tumorlokalisationen in der Leber (Multiple Lokalisationen wurden in einem Feld behandelt) <p>165 Patienten mit Behandlungsbeginn. 3 Behandlungsabbrüche. 110 Feinnadelbiopsien zur histologischen Diagnose, davon 100 positiv. 52 Patienten nicht biopsiert. 39 der 62 Patienten ohne histologische Diagnose wurden anhand der alpha 1 Fetoproteinkonz >100 µg / L und der Bildgebung Diagnostiziert. 23 Patienten allein auf Grund der Bildgebung.</p>																									
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Fallserie, keine Planung																									
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Fallserie, keine Gruppenbildung																									
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Fallserie, keine Gruppenbildung																									
11	Prüfintervention	<p>Bestrahlungsprotokoll und Planungsgrundlagen sowie Verfügbarkeit der Protonen werden angegeben. Dosis median 72 (50 bis 88 Gy) Fraktion 4,5 Gy (2,9 bis 6) Es werden unterschiedliche Dosen und Fraktionierungen angewandt: Dose fractionations and equivalent doses when given 2 Gy per fraction</p> <table border="1" data-bbox="579 1406 1412 1644"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">Equivalent total</th> </tr> <tr> <th>Total dose (Gy)</th> <th>No. fractions</th> <th>Dose/fraction</th> <th>a/β=10</th> <th>a/β = 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>72</td> <td>16</td> <td>3.9</td> <td>90.4</td> <td>107,6</td> </tr> <tr> <td>84</td> <td>24</td> <td>3.5</td> <td>94.5</td> <td>109.2</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>10</td> <td>5.0</td> <td>62.5</td> <td>80,0</td> </tr> </tbody> </table>			Equivalent total			Total dose (Gy)	No. fractions	Dose/fraction	a/β=10	a/β = 3	72	16	3.9	90.4	107,6	84	24	3.5	94.5	109.2	50	10	5.0	62.5	80,0
		Equivalent total																									
Total dose (Gy)	No. fractions	Dose/fraction	a/β=10	a/β = 3																							
72	16	3.9	90.4	107,6																							
84	24	3.5	94.5	109.2																							
50	10	5.0	62.5	80,0																							
12	Vergleichsintervention	Entfällt, Fallserie																									
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt, Fallserie																									
14	Studiendesign	Entfällt, Fallserie																									
15	Zahl der Zentren	1																									
16	Randomisierung	Entfällt, Fallserie																									
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt																									
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt, Fallserie																									

19	Beobachtungsdauer	Behandlungszeitraum von 1985 bis 1998 Ende der Nachbeobachtung: Juni 2003																				
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<u>Ergebniskategorien:</u> Lokale Kontrolle Tod wegen Leberinsuffizienz Tod wegen Tumorprogression / Metastasierung <u>Nebenwirkungen:</u> Akute toxische Wirkung auf die Leber Akute toxische Wirkung auf die Blutbildung Spätschädigung der Leber Infektion bei Gallestau Gallengangstenose Gastrointestinale Blutung																				
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt																				
22	Ergebnisse	Deskriptive Ergebnisse: Überlebensrate der 162 gemäß individueller Planung behandelte Patienten betrug 23,5 % über 5 Jahre. Child - Pugh A: 35,1 %; B: 10,3 %; C: 0 % Die lokale Kontroll-Rate beträgt 86,9 % bezogen auf alle 192 behandelten Tumorlokalisationen. Das Ausmaß der Leberschädigung aufgrund der koexistierenden Erkrankung und die Zahl der Tumorlokalisationen sind die relevanten Prognoseparameter. Am Ende der Beobachtungszeit waren 145 der 162 Patienten verstorben. 85 % der Patienten hatten während der Beobachtungszeit weitere Tumore entwickelt, die unterschiedlich behandelt wurden. Transarterielle Embolisation (51,4 %); Protonenbestrahlung (13,3 %); Ethanol Injektion (6,7 %); systemische Chemotherapie (6,7 %) sowie keine Therapie oder andere, nicht näher bezeichnete Therapien (22 %).																				
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<table border="0"> <tr> <td>Akute / Subakute Folgen</td> <td>Anzahl der Behandlungen/%</td> </tr> <tr> <td>Bilirubinerhöhung</td> <td>3 / 2,1</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>2 / 1,1</td> </tr> <tr> <td>Leukopenie</td> <td>1 / 0,5</td> </tr> <tr> <td>Thrombopenie</td> <td>6 / 3,2</td> </tr> <tr> <td>Transaminasenerhöhung</td> <td>18 / 9,7</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Spätwirkungen</td> </tr> <tr> <td>Infektion / Bilom (Gallestau)</td> <td>2 / 1,1</td> </tr> <tr> <td>Stenose Duct. Hep. Com</td> <td>1 / 0,5</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinale Blutung</td> <td>2 / 1,1</td> </tr> </table>	Akute / Subakute Folgen	Anzahl der Behandlungen/%	Bilirubinerhöhung	3 / 2,1	Anämie	2 / 1,1	Leukopenie	1 / 0,5	Thrombopenie	6 / 3,2	Transaminasenerhöhung	18 / 9,7	Spätwirkungen		Infektion / Bilom (Gallestau)	2 / 1,1	Stenose Duct. Hep. Com	1 / 0,5	Gastrointestinale Blutung	2 / 1,1
Akute / Subakute Folgen	Anzahl der Behandlungen/%																					
Bilirubinerhöhung	3 / 2,1																					
Anämie	2 / 1,1																					
Leukopenie	1 / 0,5																					
Thrombopenie	6 / 3,2																					
Transaminasenerhöhung	18 / 9,7																					
Spätwirkungen																						
Infektion / Bilom (Gallestau)	2 / 1,1																					
Stenose Duct. Hep. Com	1 / 0,5																					
Gastrointestinale Blutung	2 / 1,1																					

24	Fazit der Autoren	<p>Die Methode kann wirksam, sicher, gut verträglich und wiederholbar, in kurativer und palliativer Absicht,</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit HCC, unabhängig von der TumorgroÙe, • der Tumorlokalisation, • der nicht ausreichenden Versorgung mit GefäÙen oder • bei bestehender GefäÙinvasion angewendet werden. <p>Ebenso bei Einschränkung der Leberfunktion oder bestehenden interkurrenten Erkrankungen.</p>
25	Abschließende Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie <p>Aussagemöglichkeit durch Design der Studie beschränkt. Es werden konsekutive Fälle in einem gegebenen Zeitraum mit letztlich unterschiedlichen Bestrahlungsdosen und Fraktionierungen behandelt. Der Verlauf unterschiedlicher Parameter über die Beobachtungszeit wird beschrieben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) <p>Darstellung der Machbarkeit der Bestrahlung auch bei Gegenanzeigen für andere Verfahren, insbesondere auch bei Tumorlokalisationen > 5cm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stärken der Studie <p>Darstellung der Behandlungsprotokolle und Patientencharakteristika. Hinweis auf zu erwartende Nebenwirkungen bei entsprechender Applikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwächen der Studie <p>Unterschiedliche prognosedefinierende Child-Klassen der Patienten. Anwendung unterschiedlicher Dosen und Fraktionierungen. Veränderung der Bestrahlungstechnik während der Durchführung (Verbesserung der Zieldarstellung), ohne dass die Unterschiede methodisch abgebildet werden können. Während der Beobachtungszeit werden bei neu auftretenden Tumoren im Organ (85 %) unterschiedliche weitere Therapien angewandt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation <p>Unter Berücksichtigung des im asiatischen Raum unterschiedlichen Spektrums der Ätiologie der Leberzellkarzinome in Bezug auf das angewandte Verfahren dem Grunde nach übertragbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung <p>Hinweis auf die Anwendbarkeit des (Bestrahlungs-) Verfahrens bei der Indikation HCC.</p> <p>Offen bleibt insbesondere die Auswirkung auf das Gesamtüberleben.</p>

1	Quelle	Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N, Igaki H, Hata M, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Repeated Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Int J Radition Oncology Biol. Phys. 2006; Vol. 65 (1); 196-202. Peer review: Ja
1a	Hersteller	Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Japan
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Interessenkonflikte werden nicht benannt.
5	Indikation	Retrospektive Analyse von Patienten mit ≥ 2 Protonentherapiesserien. Subgruppenanalyse aus prospektiv geplantem Gesamtkollektiv von 225 Patienten mit folgenden Indikationen: a) medizinisch inoperable Patienten oder b) mit TAE oder PEI schwierig zu behandelndes HCC oder c) Patientenpräferenz oder d) ≤ 3 Tumorherde, die mit einem Strahlenfeld behandelt werden konnten
6	Fragestellung Zielsetzung	Beurteilung des Stellenwertes einer wiederholten Protonentherapie beim HCC
		Population
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien s.o, keine Ausschlusskriterien benannt 27 Patienten (19 M, 8 F), 21 Child-Pugh A, 6 Child-Pugh B Alter: 40-89 Jahre. Diagnosestellung: 17 histologisch, 6 CT/ MRT + AFP > 200ng/ml, 4 CT/ MRT Tumorgößen: 8-50mm; Median 30mm
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Entfällt
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

		Intervention				
11	Prüfintervention	Bestrahlungszyklen	Patientenzahl	Gesamtdosis/(Gy)	Anzahl Fraktionen	
		2	27	66 (40-78)	16 (8-26)	
		3	7	68 (60-72)	16 (10-19)	
		4	3	70 (50-74)	20 (10-20)	
		7	1	66	22	
		Zusätzlich zur Protonentherapie eingesetzte Therapieverfahren:				
		Therapieart				Patienten
		Alleinige Radiotherapie				4
		Protonen				3
		Protonen und Photonen				1
		Protonentherapie mit anderen Verfahren				23
		TAE				12
		TAE + PEI				6
TAE + TACI				2		
TAE + RFA				1		
PEI				1		
TAE + Photonentherapie				1		
12	Vergleichsintervention	Entfällt				
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt				
14	Studiendesign	Retrospektive Fallserie.				
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum				
16	Randomisierung	Entfällt				
17	Concealment	Entfällt				
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt				
19	Beobachtungsdauer	Einschlusszeitraum 1989-2000; 3-monatiges „follow up“ Intervall mit körperlicher Untersuchung, CT/ MRT und Labortest. Ende der Beobachtungszeit 8-2004 (max. 60 Monate)				
20	Erhebung der primären Zielkriterien	1. Gesamtmortalität 2. Lokale Kontrolle (definiert als keine Tumorprogression oder neuer Tumor im Bestrahlungsfeld) 3. Tod wg. Leberversagen (definiert als Tod bei deutlicher Progression der Leberzirrhose mit/ohne HCC-Progression)				
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Früh- und Spättoxizität erhoben nach CTCAE Version 3.0 und RTOG/EORTC Kriterien				

22	Ergebnisse	<p>23/27 Pat. verstorben nach 8,6-148,5 Mo; Median 62,2 Mo</p> <p>Todesursachen: 16 Pat. HCC-Progression, 5 Pat. Leberversagen, 2 Pat. unklar</p> <p>5-Jahresüberlebensrate: 55,6 %</p> <p>5-Jahreslokkontrollrate: 88,3 %; 86,3 % nach 2. Bestrahlungszyklus</p> <p>5/6 Patienten mit Lokalrezidiv erhielten eine erneute Protonenbestrahlung; danach alle erfolgreiche Lokalkontrolle</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Akut: 1 Pat. Hyperbilirubinämie, 1 Pat. Leberkoma</p> <p>Spät: 1 Pat. Rippenfraktur, 2 Pat. Gallengangsstenose</p> <p>2/7 Pat. mit zentral überlappenden Zielvolumen zeigten RTOG Grad ≥ 3; dagegen 1 Pat. mit in der Leberperipherie überlappenden Zielvolumen nach 7 Protonentherapiesserien ohne hepatische Komplikationen</p>
24	Fazit der Autoren	<p>Wiederholte Protonentherapie kann beim HCC sicher angewendet werden, wenn die Tumorherde peripher in der Leber liegen und eine Leberfunktion im Stadium Child-Pugh A vorliegt. Die erreichte Lokalkontrollrate nach einer zweiten Protonentherapiesserie ist genauso hoch wie nach der ersten.</p>
25	Abschließende Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Subgruppenauswertung einer prospektiv geplanten Patientenkohorte mit qualitativ ausreichender Beschreibung von Methode, Patientenkollektiv und Nachverfolgung. • Die Schlussfolgerungen der Autoren stimmen grundsätzlich mit den Daten der Studie überein, sind in Bezug auf die Aussagen zur Lage des Zielvolumens jedoch mit geringen Patientenzahlen belegt. • Die Stärken der Studie liegen in der langen und vollständigen Nachbeobachtungszeit mit der Fokussierung auf patientenrelevante Endpunkte und der erstmaligen Machbarkeitsbeschreibung von mehrfachen Bestrahlungstherapien. • Die Schwächen der Studie liegen im Studiendesign, der kleinen Patientenzahl und den nicht standardisierten multiplen Begleittherapien. • Die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation ist gegeben. • Die Studie zeigt, dass unter bestimmten Bedingungen auch mehrfache Protonentherapiesserien anwendbar sind. Das Gesamtüberleben wird im Vergleich zum Spontanverlauf mittels der angewandten kombinierten Therapieverfahren verbessert. Aussagen über den Nutzen einer alleinigen Mehrfachtherapie mit Protonenbestrahlung lassen sich aus der Studie nicht ableiten.

1	Quelle	Hata M, Koichi T, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma With Limited Treatment Options. Cancer 2006; 107: 591-598. Peer review Ja
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Retrospektive Auswertung einer Subgruppe einer aktualisierten, bereits früher veröffentlichten Fallserie (Chiba et al. 2005, Hata et al. 2005). Die Bestrahlungen erfolgten zwischen 1990 und 2000 im Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan.
5	Indikation	Auswertung von Patienten mit HCC T1 oder T2 mit Kontraindikationen gegen Operation, TACE (transarterielle Chemoembolisation), PEI (perkutane Ethanolinjektion), PMC (perkutane Mikrowellenkoagulation) und RFA (Radiofrequenzablation).
6	Fragestellung Zielsetzung	Wirksamkeit der Protonentherapie für Patienten mit HCC und fehlenden therapeutischen Optionen
		Population
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Auswertung der Patienten, bei denen eine Kontraindikation gegen Operation, TACE, PEI, PMC und RFA bestand. (Für die 12 Patienten mit Child-Pugh A und B: 4 Patienten mit Niereninsuffizienz, 2 mit Herzinsuffizienz, 1 mit aplastischer Anämie. 1 mit Aneurysma dissecans der Aorta, 4 Patienten mit Blutungsneigung oder unresektablen Tumoren. Für alle Patienten mit Child-Pugh C wurde die Leberinsuffizienz als Kontraindikation betrachtet.) <u>Ausschlusskriterien:</u> extrahepatischer Tumorbefall, diffus infiltrierender Tumor, schlechter Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≥ 3) <u>Patientencharakteristik:</u> 15 Männer, 6 Frauen, Alter 46-69 Jahre, Median 69 Jahre, 14 Patienten mit solitären Tumoren, 7 mit multiplen Tumoren, Tumorgroße 2,5-10 cm, Median 4cm <u>T1M0N0:</u> 14 Patienten <u>T2M0N0:</u> 7 Patienten Leberzirrhose: Child-Pugh A: 6 Patienten Child-Pugh B: 6 Patienten Child-Pugh C: 9 Patienten
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Entfällt, Fallserie
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

		Intervention
11	Prüfintervention	Atmungssynchrone Protonenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 63 Gy bis 84 Gy (Median 73 Gy) in 13-27 Fraktionen, Einzeldosis 3-5Gy an 3-5 Tagen pro Woche. Bestrahlungszeit: 23-63 Tage.
12	Vergleichsintervention	Keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Einarmig, retrospektiv ausgewertet
15	Zahl der Zentren	1 Zentrum (Tsukuba, Japan)
16	Randomisierung	Entfällt, da nur eine Behandlungsgruppe
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt, da keine Randomisierung
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt, da keine Randomisierung
19	Beobachtungsdauer	Mediane Nachbeobachtungsdauer 3,3 Jahre (0,3-10,7 Jahre)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Es werden keine Zielkriterien angegeben. Die angegebenen Ergebnisse beziehen sich auf: Lokale Kontrolle, Rezidivverhalten, erkrankungsspezifisches Überleben, Gesamtüberleben, AFP (alpha-Fetoprotein). Progression wurde definiert als eine > 25% Größenzunahme des Ausgangsbefundes, Komplette Remission: vollständige Rückbildung des bestrahlten Tumors, Teilremission: Tumolvolumenabnahme > 50%
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt

22	Ergebnisse	<p><u>Lokale Kontrollrate:</u></p> <p>1 Monat nach Bestrahlungsende partielle Remission bei 15 Patienten, keine Änderung bei 6 Patienten. Bei Abschluss der Nachbeobachtung: Komplette Remission bei 14 Patienten, 3 Patienten mit Teilremission, 3 Patienten ohne Änderung, 1 Patient mit Tumorprogress. Die lokale progressionsfreie Rate wird nach 5 Jahren mit 93 % angegeben, zu diesem Zeitpunkt waren noch 7/21 Patienten am Leben.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Nach Kaplan Meier ergaben sich folgende Überlebensraten</p> <table border="1" data-bbox="587 748 1099 913"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gesamtüberlebensrate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 Jahr</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>5 Jahre</td> <td>33%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei 13 Patienten fand sich nach 0,3 bis 5,1 Jahren ein Rezidiv.</p>		Gesamtüberlebensrate	2 Jahr	62%	5 Jahre	33%
	Gesamtüberlebensrate							
2 Jahr	62%							
5 Jahre	33%							
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Akute Toxizität, keine Spättoxizität, keine therapiebezogene Mortalität werden nicht beobachtet.</p>						
24	Fazit der Autoren	<p>Protonentherapie zeigte sich als sicher und effektiv für ein weites Spektrum von Patienten mit HCC. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass diese Therapie auch bei Patienten tolerabel und effektiv ist, bei denen andere Therapieoptionen aufgrund schwerer Begleiterkrankungen kontraindiziert sind.</p>						
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung einer Fallserie hinsichtlich der Patienten mit Kontraindikationen für andere Therapieverfahren.</p> <p>Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren liegt bei 33 %.</p> <p>Eine strahlenbedingte Toxizität wurde nicht beobachtet, obwohl bei Patienten mit Child-Pugh B (3 Patienten mit kompletter Remission) und C (1 Patient mit kompletter Remission, 3 ohne Änderung) in den meisten Fällen ein Leberversagen als Todesursache genannt wird, dabei bei 3 Patienten innerhalb von 6 Monaten.</p> <p>Stärke der Studie: Sorgfältige Aufarbeitung und Präsentation der Daten.</p> <p>Schwäche der Studie: schlecht nachvollziehbare Bewertung der Toxizität. Kein standardisiertes Bestrahlungsprotokoll bzw. Einzeldosis und Gesamtdosis.</p> <p>Die Ergebnisse sind auf die deutsche Versorgungssituation von Patienten mit HCC übertragbar.</p> <p>Die Studie soll zu Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt werden.</p>						

1	Quelle	Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Ohara K, Matsuzaki Y, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. Cancer 2005; 104 (4): 794-801. Peer review Ja
1a	Hersteller	Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Japan
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Interessenkonflikte werden nicht benannt. Teilweise gefördert durch: Grant-in-Aid for Cancer Research (15-9) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan
5	Indikation	HCC mit Tumorthrombus im Hauptstamm/Hauptästen der Pfortader (PVTT); klinisch T3-T4N0M0r
6	Fragestellung Zielsetzung	Mittels Protontherapie könnte die Strahlendosis für das normale Leberparenchym und den Verdauungstrakt reduziert werden, bei gleichzeitiger Erhöhung der Tumordosis. Es wird daher erwartet, dass mittels Protonentherapie eine erhöhte Therapieeffektivität bei geringerer Toxizität erreicht werden kann.
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Keine prospektive Studie, retrospektive Auswertung von allen Pat. mit PVTT aus einer Gesamtgruppe von 175 Pat. mit HCC, die zwischen 1991 und 1999 mit Protonen behandelt wurden. (siehe 5)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	12 Patienten: Alter: 42-80 Jahre Median 62 Jahre Hepatitis virus Typ: HBV (2), HCV (9), keine (1) Child-Pugh Klassifikation: A 9, B 3 Tumorstatus: T3 (11), T4 (1) Tumordurchmesser: 40-110mm, Median 60mm
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
11	Prüfintervention	Operative Metallmarkierung (4Pat), 8 Pat. statt Markierung Öl-Kontrast durch vorherige TAI, CT-gestützte Therapieplanung Dosis: 3-5 Gy täglich, 4-5 Tage/Woche; Gesamtdosis 50-72 Gy (median 55 Gy) in 10-22 Fraktionen
12	Vergleichsintervention	Entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Retrospektive Fallserie
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Entfällt

17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt									
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung									
19	Beobachtungsdauer	0,3-7,3 Jahre									
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben CR (complete response): vollständiges Verschwinden des bestrahlten Tumors + PVTT im CT oder MRI									
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Akut und Spättoxizität gemäß RTOG									
22	Ergebnisse	<p>8 Patienten nach 0,3-4,6 Jahren verstorben 2 Patienten „salvage“-Therapie mit TAI, TAE 1,9 u. 7,3 Jahre mit Rezidiv 2 Patienten lebend ohne Tumorkinweis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>progressionsfreies Überleben</th> <th>Gesamtüberleben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 Jahre</td> <td>67 %</td> <td>88 %</td> </tr> <tr> <td>5 Jahre</td> <td>24 %</td> <td>58 %</td> </tr> </tbody> </table>		progressionsfreies Überleben	Gesamtüberleben	2 Jahre	67 %	88 %	5 Jahre	24 %	58 %
	progressionsfreies Überleben	Gesamtüberleben									
2 Jahre	67 %	88 %									
5 Jahre	24 %	58 %									
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Akuttoxizität: Dermatitis 9 Pat., Appetitverlust/Diarrhoe 3 Pat., Blutbildveränderungen 8 Pat. Keine Verschlechterung des Child-Pugh Status innerhalb des ersten Monats nach Therapieende Keine relevante Spättoxizität Leberinsuffizienz bei 8 Pat. (lt. Autoren aufgrund neuer Tumorkinosen und nicht therapiebedingt)</p>									
24	Fazit der Autoren	Protonentherapie ist machbar und effektiv für die Therapie von Patienten mit HCC und PVTT und scheint, sowohl das Überleben als auch die Lokalkontrollrate relevant zu verbessern. Die Autoren berichten, dass in diesem Zentrum bereits eine prospektive Studie läuft, um die Rolle der Protonentherapie bei dieser Indikation weiter zu definieren.									
25	Abschließende Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> Die Studie weist im Rahmen des vorgegeben Studiendesigns (retrospektive Fallserie) keine relevanten Mängel auf. Die Studie gibt Hinweise, dass für eine spezielle Subgruppe von Patienten mit HCC, die insgesamt sehr schwierig kurativ behandelt werden kann, die Protonentherapie als eine mögliche Therapiealternative in Frage kommen kann. Die Stärke der Studie liegt in der detaillierten Darstellung eines neuartigen Therapiekonzeptes für eine Patientengruppe mit insgesamt sehr schlechter Prognose. Die Schwächen der Studie liegen im retrospektiven Design, der fehlenden Vergleichsgruppe und der geringen Patientenzahl. Die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation ist gegeben. Die Studie wird zur Bewertung der Protonentherapie beim HCC herangezogen. 									

1	Quelle	Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, Nagase M, Nihei K, Ogino T. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23 (9): 1839-46. Peer review Ja
1a	Hersteller	National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Bestrahlungen erfolgten zwischen Mai 1999 und Februar 2003 im National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan.
5	Indikation	Solitäre Herde eines hepatozellulären Karzinoms.
6	Fragestellung / Zielsetzung	Geprüft werden sollte, ob die bereits vorhandenen Ergebnisse (Überlebenszeit) mit der neu in Betrieb genommenen Protonenanlage bestätigt werden können.
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> - solitäre Herde eines HCC \leq 10cm, - multinodale Herde, die mit jeweils einem eigenen Zielvolumen bestrahlt werden konnten - Herde, die außerhalb von – durch Resektion oder lokale Ablations-therapie – bereits kontrollierten Läsionen lagen. <u>Ausschlusskriterien:</u> - multizentrische Herde. <u>Patientencharakteristik:</u> Alle 30 Patienten (männl. 67 %, weibl. 33 %) hatten eine durch Hepatitis bedingte Leberzirrhose. Child-Pugh Klassifikation: A 67 %, B 33 %, Tumorgröße: median 45 mm (63 % < 50mm., 37 % > 50mm) Vorbehandlung: keine 43 % Rezidive 20 % Lokale Ablationsbehandlung, TACE 37 %
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Zur Bestätigung der Hypothese, dass die progressionsfreie Rate bei \geq 80 % liegt unter Annahme eines α von 5 %, wurde eine Patientenzahl von 30 berechnet (Power 80 %).
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Die Gesamtzahl der behandelten Patienten und ausgewerteten Patientendaten betrug 30.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
11	Prüfintervention	Alle Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 76 GyE in Einzeldosen von 3,8 GyE 4x wöchentlich über 5 Wochen.
12	Vergleichsintervention	Keine

13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine												
14	Studiendesign	Einarmig , prospektiv geplant												
15	Zahl der Zentren	1 Zentrum (Chiba, Japan)												
16	Randomisierung	Entfällt, da nur eine Behandlungsgruppe.												
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt, da keine Randomisierung.												
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung												
19	Beobachtungsdauer	Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 8 Monate (6-41 Monate).												
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Lokal progressionsfreie Überlebensrate nach 4 Wochen Progression wurde definiert als eine > 25 % Größenzunahme des Ausgangsbefundes.												
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Gesamtüberlebensrate und krankheitsfreie Überlebensrate.												
22	Ergebnisse	<p><u>Lokale Kontrollrate:</u> Die lokale progressionsfreie Rate wird nach 2 Jahren mit 96 % (95 % CI 88-100 %) angegeben. Allerdings waren 12 von 30 Patienten innerhalb der ersten beiden Jahre verstorben.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Nach Kaplan Meier ergaben sich folgende Überlebensraten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gesamtüberlebensrate</th> <th>Krankheitsfreie Überlebensrate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 Jahr</td> <td>77 % (CI 95 % 61 %-92 %)</td> <td>60 % (CI 95 % 42 - 78 %)</td> </tr> <tr> <td>2 Jahre</td> <td>66 % (CI 95 % 48-84%)</td> <td>38 % (CI 95 % 20 - 56 %)</td> </tr> <tr> <td>3 Jahre</td> <td>62 % (CI 95 % 44 -80 %)</td> <td>16 % (CI 95% 1 - 31 %)</td> </tr> </tbody> </table>		Gesamtüberlebensrate	Krankheitsfreie Überlebensrate	1 Jahr	77 % (CI 95 % 61 %-92 %)	60 % (CI 95 % 42 - 78 %)	2 Jahre	66 % (CI 95 % 48-84%)	38 % (CI 95 % 20 - 56 %)	3 Jahre	62 % (CI 95 % 44 -80 %)	16 % (CI 95% 1 - 31 %)
	Gesamtüberlebensrate	Krankheitsfreie Überlebensrate												
1 Jahr	77 % (CI 95 % 61 %-92 %)	60 % (CI 95 % 42 - 78 %)												
2 Jahre	66 % (CI 95 % 48-84%)	38 % (CI 95 % 20 - 56 %)												
3 Jahre	62 % (CI 95 % 44 -80 %)	16 % (CI 95% 1 - 31 %)												
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Passagere Nebenwirkungen innerhalb eines Zeitraumes von 90 Tagen ab Therapiebeginn (grade 3)</p> <p>Leukopenie n=8 Thrombozytopenie n=7 Bilirubinerhöhung n=1 Transaminasenerhöhung n=5</p> <p>12/30 Patienten erlitten Grad 3 Nebenwirkungen</p> <p>Protoneninduzierte Leberinsuffizienz bei 8 Pat. innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Therapie.</p>												
24	Fazit der Autoren	Mit Protonenbestrahlung (76 GyE in 5 Wochen) werden exzellente lokale Kontrollraten bei Tumoren ≤ 10 cm erreicht – unabhängig von der Tumorgöße oder Gefäßinvasionen – ohne verheerende (devastating) akute Toxizität. Weitere Studien sind erforderlich um bei der Patientenauswahl funktionelle Leberparameter und das Bestrahlungsvolumen des nicht karzinomatösen Lebergewebes zu prüfen.												

25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine unkontrollierte Studie der Phase II bei Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose, bei denen keine Indikation für eine Resektion oder eine lokal ablativ Therapie bestand.</p> <p>Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren liegt bei 62 % (CI 95 % 44-80 %), das krankheitsfreie Überleben bei 16 % (CI 95 % 1-31 %). Eine strahlenbedingte akute Toxizität (innerhalb von 90 Tagen) trat bei ungefähr der Hälfte der Patienten auf (14 Patienten Grad 2, 12 Patienten Grad 3)</p> <p>8 Patienten entwickelten innerhalb von 6 Monaten ein Leberversagen.</p> <p>Stärke der Studie: Sorgfältige Aufarbeitung und Präsentation der Daten.</p> <p>Die Ergebnisse sind auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar.</p> <p>Die Studie soll zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt werden.</p>
----	------------------------------------	---

1	Quelle	Matsuzaki Y, Chiba T, Shoda J, Tanaka N, Okumura T, Tsuji H, Akine Y. The usefulness of proton irradiation for hepatocellular carcinoma: Present status and future prospects. Int Congr Ser Prog Hepatol, 3.Hepatocellular carcinoma 1997; (1142): 117-32. Peer review offen
1a	Hersteller	Proton Medical Research Center, PMRC, der Universität Tsukuba, Japan
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Prospektiv vergleichende Kohortenstudie
4	Bezugsrahmen	Die Bestrahlungen erfolgten an 1 Zentrum (Proton Medical Research Center, PMRC, der Universität Tsukuba, Japan) in der Zeit zwischen 1/1988 und 1/1995. Die Studie wurde im Rahmen eines Forschungsprojekts unterstützt vom Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur und der Universität Tsukuba und von der Ethikkommission genehmigt.
5	Indikation	Nicht resezierbare solitäre oder multinodale Herde eine HCC . Behandlungsziel ist die lokale Tumorkontrolle.
6	Fragestellung / Zielsetzung	Geprüft werden sollen Nutzen und Stellenwert der Protonentherapie in der Behandlung des inoperablen HCC bzw. bei Patienten, die eine Operation ablehnen, im Vergleich zu einer Chemoembolisation.
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> Singuläre oder multinodale Herde eines HCC ,die – nicht resektabel waren (als nicht resektabel galten multiple Tumore, Tumore mit Gefäßinvasionen, Komplikationen bei fortgeschrittener Leberzirrhose, chronischer Niereninsuffizienz, myelodysplastischem Syndrom) und resektabel Herde bei Patienten, die eine Operation ablehnten – Herde ohne ausreichende Lipiodol-Aufnahme. <u>Ausschlusskriterien</u> werden nicht mitgeteilt. <u>Patientencharakteristik:</u> Leberzirrhose Child-Pugh A: 32 Patienten Child-Pugh B 17 Patienten Child-Pugh C 13 Patienten Tumorgröße 1-10 cm, im Durchschnitt 3,0 cm
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Angaben zur Fallzahlplanung.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Die Gesamtzahl der behandelten und ausgewerteten Patienten verteilte sich folgendermaßen: 1. alleinige Protonentherapie n = 35 (53 Läsionen) 2. Protonentherapie kombiniert mit nicht vollständiger Chemoembolisation (L-TAI) n = 27 (38 Läsionen) 3. alleinige Chemoembolisation (L-TAI) n = 42 (65 Läsionen)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Zur Vergleichbarkeit der drei Behandlungsarme finden sich keine konkreten Angaben.

11	Prüfintervention	Protonenbestrahlung (Synchrotron des National Laboratory for High Energy Physics (KEK) mit 250 MeV) des Zielvolumens über 1-3 Felder. Es wurden unterschiedliche Gesamtdosen in unterschiedlicher Fraktionierung über einen unterschiedlichen Zeitraum verabreicht. Bei einer angenommenen relativen biologischen Wirksamkeit von 1 (RBE=1) betrug die Gesamtdosis 50-87 Gy (median 72 Gy), die Einzeldosis 2,5-6,0 Gy (median 4,0 Gy), Zeitraum 13-56 Tage (Median 33 Tage).
12	Vergleichsintervention	Alleinige Lipiodol-Chemoembolisation (L-TAI). Zur Patientencharakteristik, zur Art des Cytostatikum und Anzahl der Behandlungen werden keine Angaben gemacht.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Protonenbestrahlung nach unvollständiger Lipiodol-Chemoembolisation (L-TAI). Weitere Angaben hierzu werden nicht gemacht.
14	Studiendesign	Paralleles Studiendesign mit 3 Behandlungsarmen.
15	Zahl der Zentren	1 Zentrum (Tsukuba, Japan)
16	Randomisierung	Es erfolgte keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Die Nachbeobachtungsdauer wird mit 1-5 Jahren angegeben.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Es werden keine Zielkriterien explizit angegeben, jedoch werden unter dem Kapitel „treatment evaluation“ folgende Angaben gemacht: Jährliche Evaluation: Lokale Tumorkontrolle mittels CT-Analyse (kein Anzeichen von erneutem Wachstum der bestrahlten Läsion und keine neuen Läsionen). Tumor-„Response“ mittels AFP-Bestimmung Monatliche Leberfunktionstest Schätzung der Lebensqualität mittels WHO „performance status“ vor und direkt nach Therapie Biopsiekontrolle 3 Wochen nach Beendigung der Protonentherapie.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Nebenwirkungen, Gesamtüberlebensrate

22	Ergebnisse	<u>Lokale Tumorkontrolle</u>			
			Alleinige Protonentherapie (53 Läsionen)	Protonen+L-TAI (38 Läsionen)	Alleinige L-TAI (65 Läsionen)
		1 Jahr	97 %	97 %	70 %
		3 Jahre	69 %	73 %	33 %
		5 Jahre	69 %	Nicht angegeben	17 %
		<u>Gesamtüberleben</u>			
			Alleinige Protonentherapie (35 Patienten)	Protonen+ L-TAI (27 Patienten)	Alleinige L-TAI (42 Patienten)
		2 Jahre	86 %	92 %	59 %
		4 Jahre	67 %	81 %	36 %
		<p>Das Gesamtüberleben in den Protonentherapiegruppen war im Vergleich zur alleinigen Embolisationstherapie signifikant höher ($p < 0,01$). Bei Patienten mit Child Pugh A zeigten die mit Protonen behandelten Patienten (alleinige Protonentherapie oder Protonen in Kombination mit L-TAI) eine signifikant höhere Überlebensrate.</p> <p>Bei Pat. mit Child Pugh B und C fand sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsarmen.</p> <p><u>Lebensqualität (Performance status) nach Therapieende:</u></p> <p>Im Protonenarm verschlechterte sich die Lebensqualität bei insgesamt 17 % der Pat, zum Kombinationsarm finden sich keine Angaben. Bei Pat. mit alleiniger TAI verschlechterte sich die Lebensqualität bei insgesamt 57 % Patienten.</p>			
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<u>Nebenwirkungen:</u>			
		Nebenwirkungen werden berichtet für die Protonengruppe mit oder ohne L-TAI. Alle Nebenwirkungen sistierten nach Abschluss der Bestrahlung.			
		Nebenwirkungen	Alleinige Protonentherapie	Protonen + L-TAI	
		Fieber	-	-	
		Bauchschmerzen	-	-	
		Pleuraerguss	-	-	
		Transaminasenerhöhung	20 %	26 %	
		Anämie (>HB2g/dl)	3 %	4 %	
		Leukzytopenie(<3000/mm ³)	29 %	52 %	
		Thrombozytopenie(<5x10000/mm ³)	26 %	37 %	
Bilirubin (>3,0mg/dl)	9 %	15 %			
Nebenwirkungen im alleinigen L-TAI Arm werden nicht mitgeteilt.					

24	Fazit der Autoren	<p>Protonentherapie ist sicher und wirksam in der Behandlung des nodulären HCC sowohl in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle als auch in Bezug auf das Gesamtüberleben mit dem besonderen Vorzug des Erhaltes einer hohen Lebensqualität während der Behandlung.</p> <p>Zukünftig sollte die Wirksamkeit einer Wiederholungstherapie oder eine Kombination der Protonen mit anderen Therapiemodalitäten untersucht werden.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine prospektive nicht randomisierte Studie zum Vergleich einer alleinigen Protonentherapie versus einer Protonentherapie mit unvollständiger Lipiodolchemoembolisation (L-TAI) versus einer alleinigen Chemoembolisation (L-TAI).</p> <p>Bei den mit Protonen behandelten Patienten (mit oder ohne Chemoembolisation) fand sich eine höhere lokale Tumorkontrollrate und ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten, die mit einer alleinigen Chemoembolisation behandelt wurden. Der Überlebensvorteil bezieht sich jedoch im Wesentlichen auf Patienten mit Child Pugh A.</p> <p>Die Stärke der Studie liegt im prospektiven Design und dem Versuch die Protonentherapie mit einer anderen Behandlungsmodalität zu vergleichen. Die Beobachtungszeit ist angemessen und es wird mit dem Gesamtüberleben ein patientenrelevanter Zielparameter erhoben.</p> <p>Die Schwäche der Studie liegt in der fehlenden Randomisierung der Behandlungsgruppen und der fehlenden Berichterstattung der Patientencharakteristika, so dass die Vergleichbarkeit der Gruppen nicht eingeschätzt werden kann.</p> <p>Das Dosisprotokoll für die Protonentherapie ist nicht standardisiert. Es zeigt eine starke Varianz in Bezug auf die Gesamtdosis, die Einzeldosen, Dauer der Bestrahlungsserie ohne dass dies begründet wird.</p> <p>Die Übertragung der Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation muss unter der Berücksichtigung der unterschiedlichen Ätiologie des HCC erfolgen.</p> <p>Die Studie soll bei der Beantwortung der Frage berücksichtigt werden.</p>

3. Update-Recherche

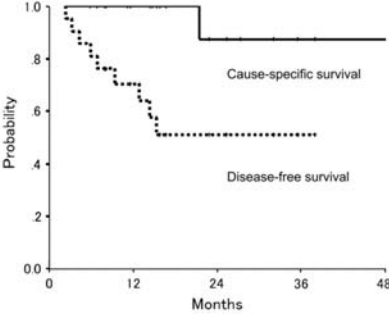
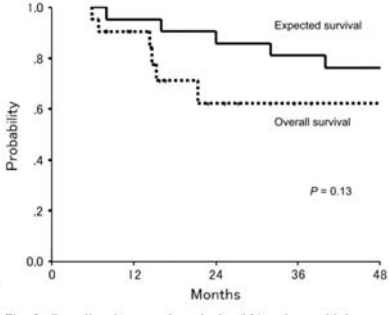
1	Quelle	Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma patients with severe cirrhosis. <i>Strahlenther Onkol</i> 2006; 182 (12): 713-20.
2	Studientyp betitelt als	Fallserie
3	Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
5	Bezugsrahmen	Die Arbeit der Arbeitsgruppe aus Tsukuba, Japan schildert die Anwendung der Protonentherapie bei HCC-Patienten mit ausgesprägter Leberzirrhose (Child-Pugh C)
6	Indikation	Hepatozelluläres Karzinom im Stadium T1-T4
7	Fragestellung / Zielsetzung	Bestimmung des Überlebens und der lokalen Tumorkontrollrate. Bestimmung der Nebenwirkungen
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> Patienten mit HCC und Leberzirrhose Child-Pugh C, die inoperabel und für eine interventionelle Therapie (transarterielle Embolisation, transarterielle Chemotherapie, Alkoholinjektion, Mikrowellenkoagulation, Radiofrequenzablation) nicht geeignet waren. <u>Ausschlusskriterien:</u> Extrahepatische Metastasen ECOG-Performance Status ≥ 3
9	Prüfintervention	Protonenbestrahlung mit 50-84 Gy (Median 72 Gy)
10	Vergleichsintervention	Keine
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
12	Studiendesign	Retrospektive Fallserie.
13	Zahl der Zentren	1
14	Randomisierung	Entfällt
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
16	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
17	Beobachtungsdauer	Follow-Up 3-63 Monate (Median 17 Monate)
18	Primäre Zielkriterien	Gesamtüberleben und lokale Tumorkontrolle nach 1 und 2 Jahren

19	Sekundäre Zielkriterien	Bestimmungen der behandlungsbezogenen Morbidität
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Eine Fallzahlplanung wurde nicht durchgeführt. Berichtet wird über insgesamt 19 Patienten
21	Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten	19 Patienten
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

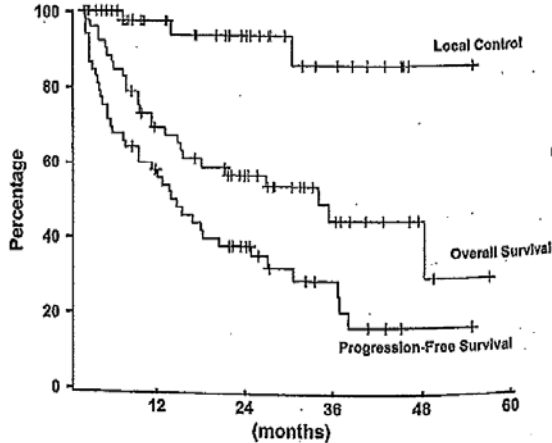
23	Ergebnisse	<p><u>Patientencharakteristika:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter 51-69 Jahre (Median 61 Jahre) - m=14, f=5 <p><u>Ergebnisse nach 1 und 2 Jahren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben: 53% und 42% - lokale Tumorkontrolle: 100% nach einem Jahr - Überleben: 47% und 42% <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="504 629 943 887"> <p>Figure 5. Progression-free survival of 19 hepatocellular carcinoma patients with severe cirrhosis treated with proton beams.</p> <p>Abbildung 5. Progressionsfreies Überleben der 19 Patienten mit Leberzellkarzinom und schwerer Zirrhose, die eine Protonentherapie erhielten.</p> </div> <div data-bbox="970 629 1407 887"> <p>Figure 6. Overall survival of 19 hepatocellular carcinoma patients with severe cirrhosis treated with proton beams.</p> <p>Abbildung 6. Gesamtüberleben der 19 Patienten mit Leberzellkarzinom und schwerer Zirrhose, die eine Protonentherapie erhielten.</p> </div> </div>
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Bei 6 Patienten werden toxische Nebenwirkungen \leq Grad 2 beschrieben.
25	Fazit der Autoren	Die Autoren ziehen folgende Schlussfolgerung: Protonenbestrahlung bei HCC-Patienten mit schwerer Zirrhose war verträglich. Sie verbessert möglicherweise das Überleben bei Patienten mit relativ gutem Allgemeinzustand und Leberfunktion.
26	Abschließende Bewertung	Diese Arbeit, die die Subgruppe von HCC-Patienten mit schwerer Leberzirrhose untersucht, liefert erste Hinweise darauf, dass die Protonentherapie auch bei diesen Patienten eine lokale Tumorkontrolle bewirken und somit im Vergleich zum natürlichen Verlauf das Gesamtüberleben möglicherweise positiv beeinflussen kann.

1	Quelle	Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Tohno E, Nakayama H, Fukumitsu N, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Minami M, Akine Y. Proton Beam Therapy for Aged Patients With Hepatocellular Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2007; 69 (3): 805-12.
2	Studientyp betitelt als	Fallserie
3	Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
5	Bezugsrahmen	Die Arbeit der Arbeitsgruppe aus Tsukuba, Japan schildert die Anwendung der Protonentherapie bei HCC-Patienten mit höherem Lebensalter (≥ 80 Jahre)
6	Indikation	Hepatozelluläres Karzinom im Stadium T1-T4
7	Fragestellung / Zielsetzung	Bestimmung des Überlebens und der lokalen Tumorkontrollrate. Bestimmung der Nebenwirkungen
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> keine genannt <u>Ausschlusskriterien:</u> keine genannt
9	Prüfintervention	Protonenbestrahlung mit 60, 66 und 70 Gy
10	Vergleichsintervention	Keine
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
12	Studiendesign	Retrospektive Fallserie.
13	Zahl der Zentren	1
14	Randomisierung	Entfällt
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
16	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
17	Beobachtungsdauer	nicht angegeben
18	Primäre Zielkriterien	Gesamtüberleben und lokale Tumorkontrolle nach 3 Jahren
19	Sekundäre Zielkriterien	Bestimmungen der behandlungsbezogenen Morbidität

20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Eine Fallzahlplanung wurde nicht durchgeführt. Berichtet wird über insgesamt 21 Patienten
21	Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten	21 Patienten
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

23	Ergebnisse	<p><u>Patientencharakteristika:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter 80-85 Jahre (Median 81 Jahre) - m=13, f=8 - Child A: n=15 - Child B: n=5 - Child C: n=1 - bei 13 Patienten waren zuvor andere Verfahren, wie Resektion, TACE oder PEI zum Einsatz gekommen <p><u>Ergebnisse nach 3 Jahren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben: 62% - lokale Tumorkontrolle: 100% - Krankheitsfreies Überleben: 51% <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p style="font-size: small;">Fig. 4. Cause-specific and disease-free survivals of 21 patients with hepatocellular carcinoma treated with proton beam therapy.</p> <p style="font-size: small;">Fig. 5. Overall and expected survivals of 21 patients with hepatocellular carcinoma treated with proton beam therapy. There was no significant difference between the two survivals ($p = 0.13$).</p>																																																	
24	Unerwünschte Therapiewirkung	<p>keine \geq Grad 3, siehe Tabelle</p> <p style="text-align: center;">Table 4. Therapy-related acute toxicities according to the Radiation Therapy Oncology Group acute radiation morbidity scoring criteria</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Toxicity</th> <th colspan="4">Grade</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Hematologic</td> </tr> <tr> <td>Leucopenia</td> <td>2</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Skin</td> </tr> <tr> <td>Erythema</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Upper gastrointestinal tract</td> </tr> <tr> <td>Appetite loss</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Toxicity	Grade				1	2	3	4	Hematologic					Leucopenia	2	7	0	0	Anemia	1	0	0	0	Thrombocytopenia	3	3	2	0	Skin					Erythema	3	2	0	0	Upper gastrointestinal tract					Appetite loss	1	0	0	0
Toxicity	Grade																																																		
	1	2	3	4																																															
Hematologic																																																			
Leucopenia	2	7	0	0																																															
Anemia	1	0	0	0																																															
Thrombocytopenia	3	3	2	0																																															
Skin																																																			
Erythema	3	2	0	0																																															
Upper gastrointestinal tract																																																			
Appetite loss	1	0	0	0																																															
25	Fazit der Autoren	<p>Die Autoren folgern, dass die Anwendung der Protonentherapie bei älteren Patienten sicher und mit tolerablen Nebenwirkungen durchgeführt werden und ggf. zu einem längeren Überleben führen kann.</p>																																																	
26	Abschließende Bewertung	<p>Diese Arbeit, welche die Subgruppe der HCC-Pat. zwischen 80 und 85 Jahren untersucht, liefert erste Hinweise darauf, dass die Protonentherapie auch im hohen Lebensalter eine lokale Tumorkontrolle bewirken und somit im Vergleich zu historischen Vergleichskollektiven das Gesamtüberleben möglicherweise positiv beeinflussen kann. Wünschenswert wäre eine Publikation der Gesamtheit der in Tsukuba in diesem Zeitraum mit Protonen behandelten HCC-Patienten.</p>																																																	

1	Quelle	Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, Abei M, Shoda J, Tohno E, Minami M. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71 (2): 462-7.
2	Studientyp betitelt als	Fallserie
3	Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Verfahrensortnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
5	Bezugsrahmen	Die Arbeit der Arbeitsgruppe aus Tsukuba, Japan schildert die Anwendung der Protonentherapie bei HCC-Patienten mit Tumoren die nahe der Leberpforte gelegen sind.
6	Indikation	Hepatozelluläres Karzinom im Stadium T1-T4
7	Fragestellung / Zielsetzung	Bestimmung des Überlebens und der lokalen Tumorkontrollrate. Bestimmung der Nebenwirkungen
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> Tumor innerhalb 2 cm von Portalvene gelegen kein Tumor außerhalb des Zielvolumens, Performance-Status <= 2, Child Pugh <= 10 Punkte, keine extrahepatischen Metastasen, Leukozyten > 1000/µl, Hb > 6,5 g/dl, Thrombozyten > 25.000/µl, kein unkontrollierter Aszites <u>Ausschlusskriterien:</u> nicht angegeben
9	Prüfintervention	Protonenbestrahlung mit 72,6 Gy
10	Vergleichsintervention	Keine
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
12	Studiendesign	Retrospektive Fallserie.
13	Zahl der Zentren	1
14	Randomisierung	Entfällt
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
16	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
17	Beobachtungsdauer	Keine Angabe einer medianen Follow-Up Zeit. Die Pat. wurden bis zum Tod bzw. Bis 12/2006 nachuntersucht.

18	Primäre Zielkriterien	Gesamtüberleben und lokale Tumorkontrolle nach 2 und 3 Jahren
19	Sekundäre Zielkriterien	Bestimmungen der behandlungsbezogenen Morbidität
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Eine Fallzahlplanung wurde nicht durchgeführt. Berichtet wird über insgesamt 53 Patienten
21	Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten	53 Patienten
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
23	Ergebnisse	<p><u>Patientencharakteristika:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter 47-83 Jahre (Median 69 Jahre) - m=41, f=12 - UICC Stadium I: n=17 - UICC Stadium II: n=16 - UICC Stadium III: n=20 - 87 % Child Pugh A <p><u>Ergebnisse nach 2 und 3 Jahren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben: 57,0% und 45,1% - lokale Tumorkontrolle: 93,8% und 86,0%  <p><u>Fig. 1.</u> Kaplan-Meier estimates of local control, overall survival, and progression-free survival rates for 53 patients with hepatocellular carcinoma. Two- and 3-year overall survival rates were 57.0% and 45.1%, respectively. Median survival time was 34.0 months. Two- and 3-year local control rates of the 53 patients were 93.8% and 86.0%, similar to those from other proton beam therapy series, respectively.</p>
24	Unerwünschte Therapiewirkung	<p><u>Toxische Nebenwirkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grad 1: n=31 - Grad 2: n=5 - keine ≥ Grad 3

25	Fazit der Autoren	Als prognostische Faktoren werden der Child-Score, die Anzahl der Tumore sowie der AFP-Wert angegeben. Die Autoren folgern, dass die Protonentherapie auch bei Tumoren im Bereich der Leberpforte sicher angewendet werden kann und geben an, dass die Ergebnisse - bei eingeschränkter Vergleichbarkeit – im Rahmen der Resultate einer operativen Resektion bewegen.
26	Abschließende Bewertung	Diese Arbeit, welche die Subgruppe von HCC-Pat. mit nahe der Leberpforte lokalisierten Tumoren untersucht, liefert erste Hinweise darauf, dass die Protonentherapie auch bei diesen Patienten eine lokale Tumorkontrolle bewirken kann. Wünschenswert wäre eine Publikation der Gesamtheit der in Tsukuba in diesem Zeitraum mit Protonen behandelten HCC-Patienten.

7.4.2 Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

3. Update-Recherche

Quelle	Kurzauswertung
<p>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.</p>	<p>In diesem Review werden die Ergebnisse der Protonentherapie bei verschiedenen Indikationen im Therapiezentrum Kobe, Japan im Zeitraum 2001-2007 dargestellt. Für die Indikation HCC wird eine Fallserie präsentiert, die zumindest laut Literaturverzeichnis bisher nicht publiziert wurde. Berichtet wird von 104 HCC-Patienten, die für OP, Embolisation oder Alkoholinjektion nicht geeignet waren, von denen 97 mit Protonen und 7 mit Schwerionen behandelt wurden. Die Protonendosis variierte zwischen 60 und 76 GyE. Es wird ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 52,2 % und eine Tumorkontrollrate nach 5 Jahren von 86,6 % angegeben. Laut Autoren ist dies vergleichbar mit den Ergebnissen der operativen Resektion (Gesamtüberleben von 56 % nach 5 Jahren). Die Autoren stellen dar, dass mit der Partikeltherapie im Gegensatz zur Photonentherapie eine ausreichende Tumordosis appliziert werden kann. Die Daten dieser Fallserie mit einer relevanten Fallzahl werden nur in Abstractform publiziert. Ob diese Ergebnisse für die weitergehende Bewertung relevant sind, könnte nur bei Volltext-Publikation beurteilt werden.</p>
<p>Fukumitsu N, Tokuyue K, Hashimoto T, Sugahara S, Hata M, Ohara K, Tohno E, Akine Y. Preliminary results of hypofractionated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2006; 66 (3, Suppl. S): S279-S280.</p>	<p>Abstract eines Kongressbeitrages (ASTRO 2006); es wird retrospektiv über die Anwendung der Protonentherapie mit 60 Gy hypofraktioniert in 10 Fraktionen à 6 Gy bei 52 Patienten mit solitärem HCC < 10 cm und einem Child-Pugh-Stadium A und B berichtet (von insgesamt 146 im Zeitraum 2001 - 2004 in Tsukuba, Japan behandelten HCC-Patienten). Weitere 94 Patienten mit 66 Gy in 22 Fraktionen bzw. 70 Gy in 35 Fraktionen wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren wird mit 41,9 %, die lokale Tumorkontrollrate mit 94,6 % angegeben. Bei zwei Patienten kam es zu toxischen Nebenwirkungen \geq Grad 2. Die Autoren schlussfolgern, dass die Protonenbestrahlung mit 60 Gy in 10 Fraktionen wirksam und bei HCC-Patienten machbar scheint. Bei dieser Arbeit handelt es sich um einen Kongressabstract mit entsprechend unvollständiger Darstellung von Methodik und Ergebnissen. Ob diese Ergebnisse für die weitergehende Bewertung relevant sind, könnte nur bei Volltext-Publikation beurteilt werden.</p>

<p>Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Tohno E, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Sakae T, Akine Y. Proton irradiation in a single fraction for hepatocellular carcinoma patients with uncontrollable ascites. Technical considerations and results. <i>Strahlenther Onkol</i> 2007; 183 (8): 411-6.</p>	<p>Berichtet wird über die Anwendung der Protonentherapie bei 3 Patienten mit HCC und nicht behandelbarem Aszites (2 x Child-B, 1 x Child-C). Im betreffenden Therapiezentrum wurden von 2001-2004 158 Pat. mit HCC behandelt, die geschilderten Pat. stellen eine Subgruppe dar. Bedingt durch den Aszites wurden die Pat. als inoperabel sowie als nicht für interventionelle Maßnahmen geeignet eingestuft. Die Bestrahlung wurde einzeitig mit 24 CGE durchgeführt. Die Autoren geben eine vollständige Tumorkontrolle bei zwei Pat. an, bei einem Pat. nur eine partielle. Ein Pat. verstarb 6 Monate nach Bestrahlung an einer Varizenblutung. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung waren die verbliebenen Pat. nach jeweils 30 bzw. 13 Monaten am Leben. Die Autoren folgern, dass die Protonentherapie als Einzeitbestrahlung bei dieser speziellen Patientengruppe anwendbar sein könnte, weisen aber auf die zu beachtenden technischen Probleme hin. Diese Arbeit ist als Machbarkeitsstudie einer hochdosierten, einzeitigen Protonenbestrahlung zu werten.</p>
<p>Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. <i>Cancer</i> 2006; 106 (8): 1653-63.</p>	<p>In diesem systematischen Review (Einschluss englischsprachiger, Arbeiten aus der Medline mit Peer-Review sowie Kongressabstracts) wird die Anwendung der Strahlentherapie bei der Indikation HCC betrachtet. Bezüglich der Protonentherapie wurden die Arbeiten von Bush et al. 2004 sowie von Kawashima et al. 2005 herangezogen. Die als Kongressabstract bewertete Arbeit von Tokuyue et al. 2005 dürfte im Wesentlichen mit der veröffentlichten Studie von Hashimoto et al. 2006 übereinstimmen, da beide Autoren Mitglied dieser Arbeitsgruppe aus Tsukuba, Japan sind. Die Autoren des Reviews können aufzeigen, dass unter Anwendung von Protonen und Schwerionen sehr gute Resultate – im Vergleich zu z.B. lokal ablativen Maßnahmen – erreicht werden können, mahnen aber die Durchführung weiterer Studien gerade auch in Kombination mit der Chemoembolisation (TACE) an, die sich ihrer Ansicht nach als hoffnungsvoll erwiesen hat. Da die zitierten Arbeiten durch die Themengruppe bereits bewertet wurden, ergeben sich aus diesem Review keine neuen Anhaltspunkte.</p>
<p>Komatsu S, Murakami M, Fukumoto T, Tominaga M, Iwasaki T, Miyawaki D, Nishimura H, Sasaki R, Ku Y, Hishikawa Y. Proton therapy and carbon ion therapy for patients with hepatocellular carcinoma: The hyogo ion beam medical center experience. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 2007; 69 (3, Suppl. S): S266.</p>	<p>Bei diesem nur als Abstract veröffentlichten Kongressbeitrag der Arbeitsgruppe aus Kobe, Japan wird von der Anwendung von Protonen (n=92) und Schwerionen (n=7) an einem Kollektiv von 99 Pat. mit HCC berichtet. Das Kollektiv ist vermutlich mit dem in der Arbeit von Abe et al. 2007 identisch bzw. weist vermutlich große Überschneidungen auf. (Behandlung hier von 2001 - 2006, bei Abe et al. von 2001 - 2007). Auf eine gesonderte Darstellung wird daher verzichtet.</p>

<p>Mizumoto M, Tokuuye K, Sugahara S, Hata M, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Tohno E, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: Report of three cases. Jpn J Clin Oncol 2007; 37 (6): 459-62.</p>	<p>Die Autoren schildern 3 Fälle von HCC-Patienten mit einer Beteiligung der V. cava inferior im Sinne eines tumorthrombotischen Verschlusses. Die Pat. wurden mit 50 bzw. 70 Gy therapiert, ein Pat. erhielt eine zweite Protonenbestrahlung von nochmals 70 Gy. Die Pat. überlebten für 55, 26 und 13 Monate im Vergleich in der Literatur angegebenen 7-8 Monaten für eine ähnliche Patientengruppe mit nur supportiver Therapie. Toxische Nebenwirkungen > Grad 2 werden nicht berichtet. Die Autoren folgern, dass die Protonentherapie bei dieser Gruppe sicher angewendet werden kann. In dieser Studie wurde eine Subgruppe von HCC-Patienten mit extrem schlechter Prognose mit Protonen bestrahlt. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich hieraus keine generellen Rückschlüsse ziehen.</p>
<p>Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. Radiotherapy & Oncology 2007; 83 (2): 123-32.</p>	<p>Systematischer Review der Anwendung der Protonentherapie bei diversen Indikationen, darunter ist auch das HCC. Die Arbeit von Chiba et al. 2005 wurde eingeschlossen. Weitergehende Aussagen zum Nutzen der Protonentherapie bei dieser Indikation werden nicht gemacht. Aus dieser Arbeit ergeben sich keine Aspekte.</p>
<p>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.</p>	<p>Review über die Erfahrungen nach 15 Jahren der Anwendung der Protonentherapie in Loma Linda. Es werden bzgl. des HCC die Daten der Studie von Bush et al. von 2004 zitiert. Keine neuen Daten.</p>
<p>Tokuuye K, Masaharu H, Fukumitsu N, Sugahara S, Ohnishi K, Mizumoto T, Ohara K, Tohno E, Akine Y. Preliminary results of proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2006; 66 (3, Suppl. S): S277.</p>	<p>Kongressabstract (ASTRO 2006), in dem die Arbeitsgruppe aus Tsukuba, Japan die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse von 36 (von insgesamt 154 im Zeitraum 2002 - 2004 mit Protonen bestrahlten) HCC-Patienten dargestellt werden. Berücksichtigt wurden hierbei Patienten mit einer Tumorlokalisation in einer Entfernung von ≤ 2 cm von Strukturen des Verdauungstraktes. Es wurden bei der Bestrahlungsplanung zwei unterschiedliche Zielvolumina definiert, um die Dosis auf Strukturen des Verdauungstraktes auf maximal 50 Gy zu begrenzen. 17 Patienten wurden mit einer Dosis von insgesamt 66 Gy in 22 Fraktionen bestrahlt, 19 mit insgesamt 70 Gy in 35 Fraktionen. Das Gesamtüberleben wird nach 2 Jahren mit 56 % angegeben, die lokale Kontrollrate mit 83 %. Es wird von 3 Patienten mit strahlenbedingten Ulzerationen berichtet, davon musste sich einer aufgrund von starken Blutungen einer Kolonresektion unterziehen. Todesfälle aufgrund gastrointestinaler Komplikationen werden nicht berichtet. Die Autoren folgern, dass auch bei einer HCC-Lokalisation in der unmittelbaren Nähe zu Strukturen des Verdauungstraktes eine effektive Bestrahlung mit Protonen möglich ist, sofern die auf diesen Bereich einwirkende Dosis adäquat kontrolliert wird. Bei dieser Arbeit handelt es sich um einen Kongressabstract mit entsprechend unvollständiger Darstellung von Methodik und Ergebnissen. Ob diese Ergebnisse für die weitergehende Bewertung relevant sind, könnte nur bei Volltext-Publikation beurteilt werden.</p>

C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG

Beratung des Unterausschusses „Methodenbewertung“

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	2
2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung	2
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit	2
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext	3
2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 8a bzw. § 91 Abs. 5 SGB V	4
2.4	Beschlussempfehlung	5
3	Anhang (Unterlagen zu den Stellungnahmeverfahren)	6
3.1	Stellungnahmeverfahren gem. § 91 Abs. 8a SGB V (August 2007)	6
3.1.1	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG	7
3.1.2	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der SpiK	9
3.1.3	Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 18.09.2007	11
3.2	Stellungnahmeverfahren gem. § 91 Abs. 5 SGB V (Oktober 2008)	15
3.2.1	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung des UA Methodenbewertung (stationär)	15
3.2.2	Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des nicht-operablen HCC des UA Methodenbewertung (stationär)	18
3.2.3	Stellungnahme der Bundeärztekammer vom 29.10.2008	32

1 Einleitung

Entsprechend § 14 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist im Anschluss an die sektorübergreifende und damit einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen. Diese Aufgabe wurde durch den Unterausschuss Methodenbewertung (stationär) und ab 28.10.2008 durch den sektorübergreifenden Unterausschuss Methodenbewertung²¹ nach Vorbereitung durch die Arbeitsgruppe Protonentherapie bearbeitet.

2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung

2.1 Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

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 Patientinnen und 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 zur Behandlung der inoperablen Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) eventuelle Unterschiede oder Gleichheit des Nutzens unterschiedlicher Verfahren und damit der Stellenwert der Protonentherapie noch nicht abschließend bewerten lassen.

Vor dem Hintergrund, dass mit der Aussetzung des Bewertungsverfahrens die Erwartung weiterer Erkenntnisse verbunden ist, die auch für eine gesundheitsökonomische Bewertung von Bedeutung sein können, ist daher auch eine abschließende Bewertung der Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

²¹ Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-WSG sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

2.2 Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die vorhandene Datenlage lässt eine Beurteilung des Nutzens der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit operablem HCC nicht zu. Bei operablem Tumor stellt die Operation bzw. Transplantation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar, sofern die betreffende Patientin bzw. der betreffende Patient für eine operative Versorgung geeignet ist. Eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie ist für diese Patientengruppe momentan nicht erkennbar. Ob zukünftig anstelle einer Operation auch eine strahlentherapeutische Behandlung mit Protonen eine Rolle spielen wird, ist derzeit nicht beurteilbar.

Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit HCC ist, die für ein operatives Vorgehen nach einer Gesamtbetrachtung der therapeutischen Perspektiven nicht geeignet sind. Als inoperable Patientinnen und Patienten gelten dabei auch die Patientinnen und Patienten, für die die Indikation zu einer Transplantation gestellt wurde und für die kein Transplantationsorgan in medizinisch vertretbarer Zeit zur Verfügung steht.

Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen interventionellen Methoden sowie die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

Eine spezifische Definition von Patientengruppen, für die die Protonentherapie von besonderem Vorteil sein könnte, scheint äußerst schwer operationalisierbar. Auch vor dem Hintergrund von zum Teil noch offenen Fragen (Dosisfindung) ist eine abschließende Beurteilung zu Nutzen und Notwendigkeit der Protonentherapie beim inoperablen HCC noch nicht möglich. Zudem werden in Kürze in Deutschland Studien zur Protonentherapie mit kurativer Zielsetzung bei inoperablen Patientinnen und Patienten mit HCC aufgelegt, so dass mittelfristig aussagefähige Ergebnisse zu erwarten sind. Somit erscheint es gerechtfertigt, das Bewertungsverfahren zunächst auszusetzen.

Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC befinden sich in der Regel in einem Krankheitsstadium, welches durch ein komplexes Behandlungsgeschehen charakterisiert ist. Therapieplanung und -durchführung erfordern in der Regel einen multidisziplinären Ansatz, in den dann die Protonentherapie insbesondere bei Patientinnen und Patienten im Stadium der Child-Pugh A und B ohne Fernmetastasen im Rahmen eines klinischen Gesamtkonzeptes anstelle der konventionellen Radiotherapie als Therapieoption in Ergänzung oder als Ersatz zu lokal destruierenden Verfahren (z. B. Radiofrequenzablation, Alkoholinjektion, transarterielle Chemoembolisation) eingebunden werden kann.

2.3 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 8a bzw. § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 20.08.2007 der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG vom 17.08.2007, der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 16.08.2007 und der Themengruppenbericht zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 18.09.2007 eine Stellungnahme abgegeben (die Dokumente des Stellungnahmeverfahrens finden sich in Anhang C, 3.1). Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weiteren Beratungen des Unterausschusses Methodnebewertung (stationär) einbezogen.

Im Rahmen der weiteren Beratung hat der UA Methodenbewertung (stationär) einen weitgehend konsentierten Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung erstellt, der für die Gruppe der operablen Patienten einen Ausschluss und für die Gruppe der inoperablen Patienten eine Aussetzung der Beschlussfassung vorsieht; im Hinblick auf die vorgesehene Aussetzung wurde ein Beschlussskizzenentwurf für QS-Maßnahmen erarbeitet. Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 01.10.2008 der genannte Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung sowie der Beschlussskizzenentwurf für QS-Maßnahmen bei der Protonentherapie des inoperablen HCC zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 29.10.2008 eine Stellungnahme abgegeben (die Dokumente des Stellungnahmeverfahrens finden sich in Anhang C, 3.2).

Die Bundesärztekammer spricht sich in ihrer Stellungnahme vom 29.10.2008 in Bezug auf die dissidenten Standpunkte zur Dauer der Aussetzung des Bewertungsverfahrens für einen Zeitraum von 10 Jahren aus, um die Chancen für den Erhalt aussagefähiger Studien zu erhöhen. Dies wird zum einen durch die zu erwartenden geringen Patientenzahlen und die noch im Aufbau befindliche Infrastruktur begründet. Die Behandlung außerhalb von Studien soll laut BÄK in Einzelfällen auch weiterhin im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung möglich bleiben. Hinsichtlich der Abgrenzung der Nichtoperabilität stellt die BÄK zusätzlich den Aspekt des Assessments und der Therapie präoperativer Angstformen heraus. Eine Definition der Nichtoperabilität lediglich aufgrund individueller Patientenpräferenzen wird als nicht zweckmäßig angesehen. Zusätzlich wurden Hinweise zur Formulierung der Anforderungen an die Qualifikationen des ärztlichen Personals gegeben. Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen.

2.4 Beschlussempfehlung

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem Abschnitt C der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Die Protonentherapie beim *operablen* hepatozellulären Karzinom ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) nicht erforderlich und ist damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Die Beschlussfassung zur Methode der Protonentherapie beim *inoperablen* hepatozellulären Karzinom wird gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31.12.2016 ausgesetzt.

Protokollnotiz:

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V wird eine zeitgleiche Beschlussfassung zu den beiden Teilindikationen empfohlen.

3 Anhang (Unterlagen zu den Stellungnahmeverfahren)

Es wurden 2 Stellungnahmeverfahren durchgeführt, die unter 3.1 und 3.2 abgebildet sind.

3.1 Stellungnahmeverfahren gem. § 91 Abs. 8a SGB V (August 2007)

3.1.1 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG

Protonentherapie; Indikation Hepatozelluläres Karzinom

Textentwurf der DKG zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) VerFO G-BA und Beschlussvorschlag Stand 17.08.2007

Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext

Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Protonentherapie 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. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der Protonentherapie beim HCC nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patienten mit HCC, die für ein operatives Vorgehen nicht geeignet sind, ist. Gleichwohl erscheint eine spezifische Definition von Patientengruppen, für die die Protonentherapie von besonderem Vorteil sein könnte, äußerst schwer operationalisierbar. Vor dem Hintergrund der bestehenden detaillierten gesetzlichen Vorgaben zum Patientenschutz (Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin) und den dort definierten Anforderungen an die Struktur- und Ergebnisqualität, erscheint es jedoch ausreichend, die Indikationsstellung zur Protonentherapie in der individuellen Verantwortung des Arztes zu belassen. Da die gesetzlichen Regelungen z.B. auch offene Fragen zur Dosisfindung klar adressieren, sind weitere Vorgaben des G-BA z.B. im Rahmen einer Beschlussaussetzung nicht erforderlich.

Strahlentherapie in der Onkologie wird sowohl stationär, teilstationär als auch ambulant erbracht. Bei der in der Versorgung verbleibenden Indikation befinden sich die Patienten in der Regel in einem Krankheitsstadium, welches ein komplexes Behandlungsgeschehen in einem multidisziplinären Kontext erforderlich macht. So erfordert die Therapieplanung in der Onkologie fast immer einen multidisziplinären Ansatz, in den dann die Protonentherapie in Rahmen eines klinischen Gesamtkonzeptes als mögliche Therapieoption neben der konventionellen Radiotherapie, der Chirurgie, der interventionellen Therapie und der medikamentösen Therapie eingebunden werden kann. Mit Blick auf die erheblichen Investitionskosten einer Protonenbestrahlungsanlage und dem definierten Rahmen von erforderlichen Behandlungen bei inoperablen Patienten mit HCC ist daher primär mit einer stationären bzw. ambulanten Behandlung am Krankenhaus zu rechnen.

Beschlussvorschlag

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem Abschnitt C der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V folgende Entscheidung:

C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG

Protonentherapie; Indikation Hepatozelluläres Karzinom

**Textentwurf der DKG zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) VerO G-BA und Beschlussvorschlag
Stand 17.08.2007**

Die Protonentherapie bei der Indikation „Operables Hepatozelluläres Karzinom“ ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB) nicht erforderlich und ist damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Die Protonentherapie bei der Indikation „Nicht Operables Hepatozelluläres Karzinom“ ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

3.1.2 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der SpiK

Protonentherapie; Indikation Hepatozelluläres Karzinom

Textentwurf der **SPIK** zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) VerFO G-BA und Beschlussvorschlag

Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext

Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Protonentherapie beim Hepatozellulären Karzinom (HCC) 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. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der Protonentherapie beim HCC nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patienten mit HCC, die für ein operatives Vorgehen nicht geeignet sind, ist. Gleichwohl erscheint eine spezifische Definition von Patientengruppen, für die die Protonentherapie von besonderem Vorteil sein könnte, äußerst schwer operationalisierbar. Auch vor dem Hintergrund von zum Teil noch offenen Fragen (Dosisfindung) ist eine abschließende Beurteilung zu Nutzen und Notwendigkeit der Protonentherapie beim nicht operablen HCC noch nicht möglich, so dass eine Aussetzung der Entscheidung erfolgen sollte.

Strahlentherapie in der Onkologie wird sowohl stationär, teilstationär als auch ambulant erbracht. Bei der Versorgung von Patienten mit nicht operablem HCC befinden sich die Patienten in der Regel in einem Krankheitsstadium, welches ein komplexes Behandlungsgeschehen in einem multidisziplinären Kontext erforderlich macht. Die Therapieplanung erfordert in der Regel einen multidisziplinären Ansatz, in den dann die Protonentherapie im Rahmen eines klinischen Gesamtkonzeptes anstelle der konventionellen Radiotherapie als zusätzliche Therapieoption in Ergänzung oder als Ersatz zu lokal destruierenden Verfahren, eingebunden werden kann.

Beschlussvorschlag

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem Abschnitt C der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V folgende Entscheidung:

Die Protonentherapie bei der Indikation „operables Hepatozelluläres Karzinom“ ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB) nicht erforderlich und ist damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG

Protonentherapie; Indikation Hepatozelluläres Karzinom

Textentwurf der SPIK zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) Verfo G-BA und Beschlussvorschlag

Die Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation „nicht operables Hepatozelluläres Karzinom“ gemäß der Kriterien des § 137c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) hat ergeben, dass die Erforderlichkeit derzeit noch nicht abschließend bewertet werden kann. Die Überprüfung der Methode Protonentherapie bei der Indikation „Nicht operables Hepatozelluläres Karzinom“ im Rahmen einer Krankenhausbehandlung soll daher gemäß § 21 Absatz (4) der Verfahrensordnung ausgesetzt werden. Voraussetzung ist in diesen Fällen die Behandlung der Patienten in kontrollierten Studien oder die vorherige Genehmigung durch eine Qualitätssicherungskommission, die aus fachkundigen Experten der Krankenkassen und Leistungserbringer besteht. Darüber hinaus muss die Behandlung Anforderungen an die Strukturqualität und an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation genügen, welche vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach §137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V festgelegt werden

Protokollnotiz:

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V wird eine zeitgleiche Beschlussfassung zu den beiden Teilindikationen empfohlen.

3.1.3 Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 18.09.2007



Bundesärztekammer

Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V zu Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V:
Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gem. §137c SGB V, Unterausschuss Methodenbewertung: „Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom“**

Hinsichtlich der sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit der Protonentherapie zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen im Versorgungskontext werden zwei Teilindikationen beurteilt, für welche teilweise unterschiedliche Bewertungen seitens der DKG und der SpiK abgegeben werden:

(a) Operables hepatozelluläres Karzinom

Bei dieser Teilindikation besteht Übereinstimmung, dass die Protonentherapie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB) nicht erforderlich und damit nicht mehr Leistung der GKV im Rahmen einer Krankenhausbehandlung ist.

(b) Nicht operables hepatozelluläres Karzinom

Bei dieser Teilindikation sieht die DKG eine Protonenbestrahlung als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich an (Position 1), während die SpiK die Erforderlichkeit für derzeit noch nicht abschließend bewertbar erachten und die Überprüfung der Methode nach § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA aussetzen wollen; eine Protonentherapie beim nicht operablen hepatozellulären Karzinom soll nach Auffassung der SpiK eine Teilnahme der Patienten an kontrollierten klinischen Studien oder die vorherige Genehmigung durch eine Qualitätssicherungskommission zur Voraussetzung haben (Position 2).

Nach dem Bericht der G-BA-Themengruppe Protonentherapie v. 29.01.2007 ergab die systematische Literaturrecherche in medizinischen Standarddatenbanken vom Juli 2004 mit Aktualisierungen im Februar 2005 und April 2006 für die Teilindikation hepatozelluläres Karzinom für die Protonentherapie insgesamt sieben relevante Publikationen (eine ältere nicht-randomisierte prospektive Kohortenstudie, sechs neuere Fallserien bzw. Phase II-Studien).

Publikationen über prospektive kontrollierte randomisierte Vergleichsstudien fanden sich nicht. (Der vorsichtigen Bewertung der prospektiven Kohortenstudie von Matsuzaki et al. (1997) mit den Hinweisen auf fragliche Strukturhomogenität der Vergleichsgruppen bezüglich Patientencharakteristika und mangelnder Standardisierung der Dosisprotokolle schließt sich die Bundesärztekammer an.) Es werden keine HTA-Berichte oder systematische Reviews zur Protonentherapie bei der Teilindikation hepatozelluläres Karzinom erwähnt; ergänzend werden zum Stellenwert und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen sechs Informationssynthesen einschl. einer evidenzbasierten Leitlinie und einer Metaanalyse zur transarteriellen Chemoembolisation hinsichtlich ihrer Ergebnisse skizziert.

In der im Bericht aufgeführten deutschen S1-Leitlinie "Primäre Leberkarzinome" der AWMF (Erstellung 1998, Aktualisierung 2001), die von einer Reihe von Fachgesellschaften – darunter auch der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie – konsentiert und zuletzt im Oktober 2003 überarbeitet wurde, wird die Protonentherapie nicht erwähnt.

Die eigene Literaturrecherche der Bundesärztekammer ergab auch mehrere systematische Reviews von zwei Autorengruppen aus Norwegen (Olsen DR et al. [2007] *Radiother Oncol* 83:123-132; basierend auf dem HTA-Bericht "Protonterapi" des Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten aus dem Oktober 2006) bzw. Großbritannien/Holland (Brada M et al. [2007] *J Clin Oncol* 25:965-970, Lodge M et al. [2007] *Radiother Oncol* 83:110-122) zur Protonentherapie; darin wird die Evidenz für eine klinische Wirksamkeit der Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom als niedrig eingestuft und generell auf die Notwendigkeit qualitativ hochwertiger Studien hingewiesen. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zu Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom, die sich auf randomisierte kontrollierte Studien fokussiert (Lopez et al. [2006] *Aliment Pharmacol Ther* 23:1535-1547), erwähnt die Protonentherapie ebenso wenig wie andere radiotherapeutische Verfahren. In den aktuellen US-Guidelines des National Cancer Institute und des National Comprehensive Cancer Network aus dem Jahr 2007 wird die Protonenbestrahlung als Therapieoption ebenso wenig eigens aufgeführt wie in der ausführlichen Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (Bruix J, Sherman M [2005] *Hepatology* 42:1208-1236). (Auf die kürzlich publizierten Daten zur Wirksamkeit des Multikinaseinhibitors Sorafenib beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom gehen wir nicht ein.)

Die Bundesärztekammer nimmt zu den Empfehlungen/ Beschlussvorschlägen des Unterausschusses Methodenbewertung wie folgt Stellung:

Vor dem Hintergrund der Literaturrecherchen und –auswertungen kann aufgrund der vorliegenden Studienlage trotz bestehender positiver Hinweise der therapeutische Nutzen der Protonenbestrahlung beim hepatozellulären Karzinom evidenzbasiert nicht als gesichert angesehen werden. So sieht die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in einer Stellungnahme zur

Strahlentherapie mit Protonen aus dem Jahr 2005 Leberzellkarzinome nicht als etablierte Indikation, sondern als eine Indikation für Studien an. Die Bundesärztekammer hält die Durchführung von prospektiven kontrollierten Studien zur Wertigkeit der Protonentherapie beim nicht operablen hepatozellulären Karzinom prinzipiell für wünschenswert und durchführbar, allerdings stellt sich beim hepatozellulären Karzinom in besonderer Weise die Frage der Vergleichsbedingungen hinsichtlich Referenz- oder Kontrollbehandlung vor dem Hintergrund der prognostischen Stadieneinteilung der Erkrankung sowie Größe, Anzahl und Lage der Knoten. Möglicherweise stellen eine intensitätsmodulierte konformale Photonenbestrahlung (IMRT) oder eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (SRT) strahlentherapeutische Vergleichsbedingungen dar, deren Wirkung durch einen Protonenboost verstärkt werden könnte.

Da vermutlich aufgrund individualisierter Behandlungskonzepte eine Struktur- und Therapiehomogenität der Behandlungsgruppen nur schwer durchhaltbar sein dürfte, sollte in jedem Fall eine Behandlungsmöglichkeit mit einer Protonenbestrahlung bei Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom auch außerhalb klinischer Studien vorgesehen werden, ggf. mit ausführlicher Dokumentation von Lebensqualität und Nebenwirkungen (wie insbesondere einer protoneninduzierten Leberinsuffizienz).

Die therapeutische Option einer Protonenbestrahlung bei hepatozellulärem Karzinom kommt aus Sicht der Bundesärztekammer in Frage insbesondere für Patienten mit nicht operablen Tumoren bzw. Tumoren, die anderen lokalablativen Verfahren nicht zugänglich und gegenüber anderen Verfahren refraktär bzw. darunter progredient sind, insbesondere

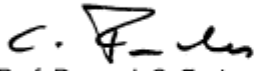
- a) zentrale Tumore,
- b) Tumore, die gallenblasennah liegen,
- c) Tumore, die gefäßnah liegen.

Eine Strahlentherapie ist dabei in Abhängigkeit der Leberfunktion und dem Zielvolumen individuell abzuwägen (Fraktionierung, Dosis). Eine Einschätzung des strahleninduzierten Leberschadens sollte durch Modelle zur Normal-Gewebs-Schädigungs-Wahrscheinlichkeit vorgenommen werden. Mit Protonen können größere, irregulär konformierte Zielvolumina homogen und mit ausreichender Wirkung unter Schonung der Nachbarstrukturen bestrahlt werden.

Insgesamt unterstützt die Bundesärztekammer die Forderung nach Durchführung von prospektiven klinischen Studien zum Wirksamkeitsnachweis der Protonenbestrahlung beim nicht operablen hepatozellulären Karzinom, spricht sich aber nachdrücklich dafür aus, die Protonentherapie in Einzelfällen auch weiterhin Patienten im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung außerhalb von klinischen Studien im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zu ermöglichen.

C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSOR-
GUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG

Berlin, den 18.09.2007



Prof. Dr. med. C. Fuchs

Hauptgeschäftsführer

Für die Literaturlauswertung:

gez.

Dr. med. Hermann Wetzel, M.Sc.

Referent

3.2 Stellungnahmeverfahren gem. § 91 Abs. 5 SGB V (Oktober 2008)

3.2.1 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung des UA Methodenbewertung (stationär)

Protonentherapie; Indikation Hepatozelluläres Karzinom Textentwurf zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) VerfO G-BA und Beschlussvorschlag

Beratungsstand UA: 12.09.2008

Überarbeitungshinweise Geschäftsstelle

Dissente Punkte

Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext

Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

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 zur Behandlung der inoperablen Patienten mit HCC eventuelle Unterschiede oder Gleichheit des Nutzens unterschiedlicher Verfahren und damit der Stellenwert der Protonentherapie noch nicht abschließend bewerten lassen.

Vor dem Hintergrund, dass mit der Aussetzung des Bewertungsverfahrens die Erwartung weiterer Erkenntnisse verbunden ist, die auch für eine gesundheitsökonomische Bewertung von Bedeutung sein können, ist daher auch eine abschließende Bewertung der Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die vorhandene Datenlage lässt eine Beurteilung des Nutzens der Protonentherapie bei Patienten mit operablem HCC nicht zu. Bei Patienten mit operablem Tumor stellt die Operation derzeit das anerkannte Behandlungsverfahren dar, eine Notwendigkeit zum Einsatz der Protonentherapie ist für diese Patientengruppe momentan nicht erkennbar. Ob zukünftig anstelle einer Operation auch eine strahlentherapeutische Behandlung mit Protonen eine Rolle spielen wird, ist derzeit nicht beurteilbar.

Die Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patienten mit HCC ist, die für ein operatives Vorgehen nicht geeignet sind. Als nicht operable Patienten gelten dabei auch die Patienten, für die die Indikation zu einer Transplantation gestellt wurde und für die kein Transplantationsorgan in medizinisch vertretbarer Zeit zur Verfügung steht. **Gleiches gilt für Patienten, die eine Operation ablehnen (DKG u. PatV für Ergänzung, GKV dagegen).** Gleichwohl erscheint eine spezifische Definition von Patientengruppen, für die die Protonentherapie von besonderem Vorteil sein könnte, äußerst schwer operationalisierbar. Auch vor dem Hintergrund von zum Teil noch offenen Fragen (Dosisfindung) ist eine abschließende Beurteilung zu Nutzen und Notwendigkeit der Protonentherapie beim nicht operablen HCC noch nicht möglich. Zudem werden in Kürze in Deutschland Studien zur Protonentherapie mit kurativer Zielsetzung bei nicht operablen Patienten mit HCC aufgelegt, so dass mittelfristig aussagefähige Ergebnisse zu erwarten sind. Somit erscheint es gerechtfertigt, das Bewertungsverfahren zunächst auszusetzen.

Patienten mit nicht operablem HCC befinden sich in der Regel in einem Krankheitsstadium, welches durch ein komplexes Behandlungsgeschehen charakterisiert ist. Therapieplanung

**Protonentherapie; Indikation Hepatozelluläres Karzinom
Textentwurf zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) VerFO G-BA und Beschlussvorschlag**

und -durchführung erfordern in der Regel einen multidisziplinären Ansatz, in den dann die Protonentherapie insbesondere bei Patienten im Stadium der Child-Pugh A und B ohne Fernmetastasen im Rahmen eines klinischen Gesamtkonzeptes anstelle der konventionellen Radiotherapie als Therapieoption in Ergänzung oder als Ersatz zu lokal destruierenden Verfahren (z. B. Radiofrequenzablation, Alkoholinjektion, transarterielle Chemoembolisation) eingebunden werden kann.

Beschlussvorschlag

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem Abschnitt C der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Die Protonentherapie bei der Indikation „Operables hepatozelluläres Karzinom“ ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) nicht erforderlich und ist damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Die Beschlussfassung zur Methode der Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom wird gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum **XX.XX.XXXX** ausgesetzt.

Protokollnotiz:

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V wird eine zeitgleiche Beschlussfassung zu den beiden Teilindikationen empfohlen.

3.2.2 Beschlusssentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des nicht-operablen HCC des UA Methodenbewertung (stationär)

Beratungsstand UA 12.09.2008

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

**gemäß
§ 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 137c SGB V in seiner Sitzung am XXXXX folgenden Beschluss verabschiedet:

**„Beschluss
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei
Protonentherapie bei Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom“**

vom **XXXX**

Überarbeitungshinweise Geschäftsstelle

Dissente Punkte

Beratungsstand UA 12.09.2008

§ 1 Grundlage und Zweck des Beschlusses

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „Protonentherapie bei Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom“ die Beschlussfassung gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum **XXXX (XX Jahre ab Beschlussfassung GKV für 5 Jahre, DKG für 10 Jahre)** aus.
- (2) Die Aussetzung wird gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.
- (3) Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, die die Protonentherapie bei der Behandlung von Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom (hierzu zählen auch die Patienten, für die die Indikation zu einer Transplantation gestellt wurde und für die kein Transplantationsorgan in medizinisch vertretbarer Zeit vorliegt, **Ergänzung DKG u. PatV: auch Patienten die OP ablehnen**) zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. Die Vorgaben beruhen auf einem Expertenkonsens.
- (4) Ziel des Beschlusses ist, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.
- (5) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

§ 2 Gegenstand der Regelung

Der Beschluss regelt in Kenntnis der bestehenden gesetzlichen Regelungen zur Strahlentherapie die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der Strahlentherapie mit Protonen alleine oder in Kombination bei der Behandlung bei Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom.

§ 3 Verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation

- (1) Die verbindlichen Anforderungen an die Strukturqualität sowie an die Dokumentation werden in der Anlage I zu diesem Beschluss vorgegeben.
- (2) Die Therapie muss das Risiko einer systemischen Ausbreitung der Erkrankung berücksichtigen und die entsprechenden Therapieschritte bezüglich einer ergänzenden Systemtherapie und ggf. weiterer Verfahren integrieren.
- (3) Die in der Anlage I unter Abschnitt B genannten Parameter sind in der Krankenakte zu dokumentieren.

Beratungsstand UA 12.09.2008

§ 4 Anforderungen an durchzuführende ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

- (1) Die Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung) regelt ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation. Hierdurch werden Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für den einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht.
- (2) Spezifische Anforderungen an die Verlaufsdokumentation sowie dafür notwendigerweise zu erbringende ambulante Leistungen werden in der Anlage I zu diesem Beschluss genannt. Die Pflicht zur Erfüllung diesbezüglicher gesetzlicher Vorgaben bleibt von den Vorgaben dieses Beschlusses unberührt.
- (3) Die ambulanten Nachsorgemaßnahmen können ab der zweiten Nachuntersuchung an einen geeigneten Facharzt (Internist¹, Strahlentherapeut²) übergeben werden, der die Ergebnisse der Nachsorge (gemäß Anlage I C2) dem Krankenhaus mitzuteilen hat.

§ 5 Nachweisverfahren

- (1) Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen ist gemäß Anlage II gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) erstmals zum xxxxx (gemäß Anlage I, Abschnitt A) und ab xxxxx im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen, zumindest einmal jährlich (gemäß Anlage I, Abschnitt A und B in Verbindung mit § 3 Abs. 2), zu erbringen.
Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage der ausgefüllten Anlage II gemäß Satz 1 erbracht, solange eine Prüfung nach Abs. 2 die Angaben in der Anlage II nicht widerlegt.
- (2) Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in Anlage II vor Ort zu überprüfen. Bis spätestens 4 Wochen vor der Prüfung hat die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.

§ 6 Inkrafttreten und Gültigkeitsdauer

Der Beschluss tritt zum xxxxx in Kraft und ist bis zum xxxxx gültig.

Siegburg, den XXXXX

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

¹ Gastroenterologe oder Hämato-Onkologe; entsprechende Qualifikationen nach Musterweiterbildungsordnung sind ebenfalls von dieser Regelung umfasst.

² Entsprechende Qualifikationen nach Musterweiterbildungsordnung sind ebenfalls von dieser Regelung umfasst.

Beratungsstand UA 12.09.2008

Der Vorsitzende

Hess

Beratungsstand UA 12.09.2008

**Anlage I
zum Beschluss
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei
Protonentherapie bei Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom**

In dieser Anlage werden die verbindlichen Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation dargestellt.

A. Anforderungen an die Strukturqualität

Mit den personellen Anforderungen soll sichergestellt werden, dass qualifiziertes Personal für die Behandlung der Patienten zur Verfügung steht.

A1. Qualifikation des ärztlichen Personals

Während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage ist die Anwesenheit einer Person mit folgenden Qualifikationen erforderlich:

- Abgeschlossene Weiterbildung zum Facharzt/Fachärztin für Strahlentherapie³
- Nachweis der Fachkunde Teletherapie nach Strahlenschutzverordnung
- Nachweis von Kenntnissen und mindestens einjähriger Erfahrung in der Patientenbehandlung mit der Protonen- oder Schwerionentherapie von tiefliegenden Tumoren

A2. Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage ist die Anwesenheit einer Person mit folgenden Qualifikationen erforderlich:

- Medizinphysikexperte mit Fachanerkennung durch die Deutsche Gesellschaft für Medizinphysik (DGMP) oder vergleichbarer Qualifikation, der Strahlenschutzbeauftragter für die Protonentherapie ist.
- Nachweis von mindestens einjähriger Erfahrung in der medizinischen Anwendung der Protonen- oder Schwerionentherapie bei tiefliegenden Tumoren.

³ Entsprechende Qualifikationen nach Musterweiterbildungsordnung sind ebenfalls von dieser Regelung umfasst.

Beratungsstand UA 12.09.2008

A3. Anforderungen an das Krankenhaus

Das Krankenhaus muss mindestens über folgende Hauptabteilungen verfügen:

- Strahlentherapie/Radioonkologie
- Gastroenterologie oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie
- Viszeralchirurgie oder Chirurgie mit Schwerpunkt Viszeralchirurgie
- Radiologie/Radiodiagnostik

In dem Krankenhaus müssen auch lokal destruierende Verfahren zur Verfügung stehen (z. B. Perkutane Ethanolinjektion (PEI), Radiofrequenzablation (RFA) oder die transarterielle Chemoembolisation (TACE)).

Darüber hinaus muss das Krankenhaus sicherstellen, dass folgende Qualitätsanforderungen regelhaft erfüllt werden

- Interdisziplinäre Betreuung der Patienten z. B. in einem onkologischen Zentrum
- Wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenzen (Strahlentherapeut, Radiologe, Gastroenterologe, Viszeralchirurg, Pathologe) mit Beratung der Indikationsstellung für alle Patienten zur Protonentherapie; anzustreben ist die Hinzuziehung einer Referenzpathologie
- Regelmäßig stattfindende Fortbildungen des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals
- Die Anwendung der Protonentherapie muss nach Art und Umfang dem anerkannten und publizierten Stand der Heilkunde und der medizinischen Wissenschaft entsprechen.

Festlegung einer SOP zur Protonenbestrahlung der Leber, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niederlegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität. Die gemessenen Qualitätsergebnisse und wesentliche Bestandteile der SOP sollen vom Krankenhaus alle 2 Jahre veröffentlicht werden.

Beratungsstand UA 12.09.2008

B. Anforderungen an die Dokumentation

Ziel der Dokumentation ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patienten. Zu jedem mit Protonentherapie behandelten Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom sind hierfür krankenhausintern folgende Parameter zu dokumentieren:

- Diagnose, die zum Einsatz der Protonentherapie geführt hat
- Prätherapeutisches Erkrankungsstadium (TNM)
- Prätherapeutischer AFP-Wert (Alpha-1-Fetoprotein)
- Prätherapeutischer Child-Pugh-Score
- Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik (z. B. CT, MRT) mit Aussagen zu TNM-Stadium
- Bestrahlungsplan und Bestrahlungsdokumentation nach Protokoll
- Aufklärung des Patienten über die unterschiedlichen Therapieoptionen

C. Anforderungen an die durchzuführenden Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

In Kenntnis der gesetzlichen Regelungen werden die Anforderungen an die Verlaufskontrollen und deren Dokumentation spezifiziert.

C1. Durchzuführende Nachfolgeuntersuchungen

- Klinische Nachsorgeuntersuchungen inklusive Sonografie und AFP-Bestimmung in mindestens halbjährlichen Abständen, nach einem Jahr in individuell festzulegenden Abständen
- Radiologische Untersuchungen bei laborchemischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv.

C2. Anforderungen an die Dokumentation der Verlaufskontrollen

Die Daten der Nachsorgeuntersuchungen werden im Rahmen der strukturierten Nachbeobachtung und Ergebnisdokumentation in einer in der Klinik geführten Datenbank dokumentiert. Ziel ist, Informationen über Nebenwirkungen der Strahlentherapie, krankheitsfreies Überleben und das Gesamtüberleben zu gewinnen. Hierzu sind insbesondere nachfolgende Parameter zu erfassen:

- aktueller AFP-Wert
- Nebenwirkungen nach CTC (common toxicity criteria)
- Auftreten von Fernmetastasen
- Tumordokumentation (RECIST-Kriterien)
- Art der Rezidivtherapie
- Überleben

Beratungsstand UA 12.09.2008

Das Krankenhaus muss die Ergebnisse der Datenbankauswertung zwei Jahre nach Beginn der Protonenbestrahlung bei Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom durch die Einrichtung und vier (GKV)/neun (DKG) Jahre nach Inkrafttreten dieser Maßnahmen zur Qualitätssicherung publizieren.

Beratungsstand UA 12.09.2008

**Protokollnotiz
zur Bekanntmachung des Beschlusses
gem. § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschuss**

**„Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei
Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom“**

vom **xxxxx**

- 1) Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die Beratung zur Protonentherapie bei Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom zum **xxxxxx** erneut aufzugreifen.

Stand: 12.09.2008

Überarbeitungshinweise

Anlage II

**Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien
zum „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei
Protonentherapie des nicht operablen hepatozellulären Karzinoms“**

Selbsteinstufung:

Die medizinische Einrichtung _____ in _____

Erfüllt die Voraussetzungen für die Erbringung der „Protonentherapie beim nicht operablen hepatozellulären Karzinom“

Allgemeine Hinweise:

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor Ort vorzulegen.

Mit den in diesem Dokument verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen sind, auch wenn sie nur in einer Form auftreten, gleichwertig beide Geschlechter gemeint.

Stand: 12.09.2008

Abschnitt A. Anforderungen an die Strukturqualität gemäß § 3 Abs. 1

A1. Qualifikation des ärztlichen Personals

Ein Arzt ist während des Betriebs der Protonenanlage anwesend, der über folgende Qualifikationen verfügt:

- | | | |
|--|--------------------------|----------------------------|
| a) Abgeschlossene Weiterbildung zum Facharzt/Fachärztin für Strahlentherapie ¹ | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| b) Nachweis der Fachkunde Teletherapie nach Strahlenschutzverordnung | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| c) Nachweis von Kenntnissen und mindestens einjähriger Erfahrung in der Patientenbehandlung mit der Protonen- oder Schwerionentherapie von tiefliegenden Tumoren | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |

A2. Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Ein Medizinphysikexperte ist während des Betriebs der Protonenanlage anwesend, der über folgende Qualifikationen verfügt:

- | | | |
|--|--------------------------|----------------------------|
| - Fachanerkennung durch die Deutsche Gesellschaft für Medizinphysik (DGMP) oder vergleichbarer Qualifikation der Strahlenschutzbeauftragter für die Protonentherapie ist | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Nachweis von mindestens einjähriger Erfahrung in der medizinischen Anwendung der Protonen- oder Schwerionentherapie bei tiefliegenden Tumoren | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |

¹ Entsprechende Qualifikationen nach Musterweiterbildungsordnung sind ebenfalls von dieser Regelung umfasst.

C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG

Stand: 12.09.2008

A3. Anforderungen an das Krankenhaus

Das Krankenhaus verfügt über folgende Hauptabteilungen:

- | | | |
|---|--------------------------|----------------------------|
| - Strahlentherapie/Radioonkologie | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Gastroenterologie oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Viszeralchirurgie oder Chirurgie mit Schwerpunkt Viszeralchirurgie | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Radiologie/Radiodiagnostik | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |

Sicherstellung, dass folgende Qualitätsanforderungen regelhaft erfüllt werden:

- | | | |
|---|--------------------------|----------------------------|
| - Verfügbarkeit lokal destrukturierender Verfahren (z. B. Perkutane Ethanolinjektion (PEI), Radiofrequenzablation (RFA) oder die transarterielle Chemoembolisation (TACE)) | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Interdisziplinäre Betreuung der Patienten z. B. in einem onkologischen Zentrum | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Wöchentlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenzen gemäß Anlage I, A3 der Vereinbarung | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Regelmäßig stattfindende Fortbildungen des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Anwendung der Protonentherapie nach Art und Umfang dem anerkannten und publizierten Stand der Heilkunde und der medizinischen Wissenschaft entsprechend | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Nachweis einer SOP zur Protonenbestrahlung der Leber, in der prozessspezifische Qualitätsanforderungen niedergelegt sind und Definition von messbaren Qualitätszielen zur internen Überwachung der Prozessqualität und deren Veröffentlichung gemäß Anlage I, A3 der Vereinbarung | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| - Veröffentlichung der gemessenen Qualitätsergebnisse und der wesentlichen Bestandteile der SOP alle zwei Jahre | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |

C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG

Stand: 12.09.2008

Abschnitt B. Anforderungen an die durchzuführenden Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

Durchführung der Nachsorgeuntersuchungen gemäß Anlage I, C1	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Dokumentation der Verlaufskontrollen gemäß Anlage I, C2	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Publikation der Ergebnisse der Datenbankauswertung (2 und 4 (GKV) / 2 und 9 (DKG) Jahre nach Inkrafttreten der QS-Maßnahmen)	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein

Abschnitt C. Unterschriften

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

Ort Datum Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung

Ort Datum Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses

3.2.3 Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 29.10.2008



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über einen
Beschluss über die Protonentherapie beim hepatozellulären Karzinom ge-
mäß § 137c SGB V
sowie über
Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des nicht-
operablen hepatozellulären Karzinoms gemäß § 137 Abs. 1 S. 1 Nr. 2
SGB V

Berlin, 29.10.2008

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 01.10.2008 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - Protonentherapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) - und zu einem Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des nicht operablen hepatozellulären Karzinoms abzugeben.

Die Bundesärztekammer hatte bereits im September 2007 zu diesem Thema eine Stellungnahme an den G-BA gesandt. Die Beratungen des G-BA gehen zurück auf einen Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen auf Überprüfung der Protonentherapie bei der Indikation hepatozelluläres Karzinom (HCC) gemäß § 137c SGB V vom 30.08.2001. Grundlage für die Beschlussentwürfe des G-BA vom September 2007 war ein Bericht der beim G-BA zuständigen Themengruppe zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Protonentherapie bei der Indikation HCC.

- Für die Teilindikation des operablen hepatozellulären Karzinoms hatte innerhalb des G-BA Übereinstimmung bestanden, dass die Protonentherapie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht erforderlich und damit keine Leistung der GKV im Rahmen einer Krankenhausbehandlung sein könne.
- Für die Teilindikation des nicht operablen hepatozellulären Karzinoms waren hingegen unterschiedliche Einschätzungen seitens der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Kassen vertreten worden. So sah die DKG die Protonenbestrahlung als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten durchaus erforderlich an, während die SpiK die Erforderlichkeit für noch nicht abschließend bewertbar erachteten und die Überprüfung der Methode nach § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA aussetzen wollten:

Die Bundesärztekammer war in ihrer Stellungnahme vom 18.09.2007 zu dem Schluss gekommen, dass vor dem Hintergrund der damaligen Studienlage trotz bestehender positiver Hinweise der therapeutische Nutzen der Protonenbestrahlung beim hepatozellulären Karzinom evidenzbasiert nicht als gesichert angesehen werden könne. Die Bundesärztekammer befürwortete daher die Durchführung von prospektiven klinischen Studien zum Wirksamkeitsnachweis der Protonenbestrahlung beim nicht operablen hepatozellulären Karzinom. Die Bundesärztekammer sprach sich zugleich ausdrücklich dafür aus, außerhalb von klinischen Studien die Protonentherapie in Einzelfällen auch weiterhin Patienten im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zu ermöglichen.

Der jetzt vorgelegte Beschlussentwurf stellt das Beratungsergebnis der sektorspezifischen Bewertung der Protonentherapie bei HCC durch den Unterausschuss Methodenbewertung (stationär) dar. Vorgesehen ist, die Protonentherapie für die Gruppe der operablen Patienten auszuschließen und die Bewertung für die Gruppe der nicht-operablen Patienten auszusetzen. Im Beschlussentwurf dissent sind insbesondere folgende Details:

1. Definition der Gruppe der nicht operablen Patienten:
 - Die DKG und die Patientenvertreter möchten das Kriterium der Nichtoperabilität auch dann als gegeben ansehen, wenn der Patient - aus Gründen der „nicht unerheblichen Risiken mit Blick auf Morbidität und Mortalität oder sonstigen Gründen“ - eine Operation ablehnt.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

2. Dauer der Aussetzung des endgültigen Beschlusses gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des G-BA:
- Die DKG schlägt eine Aussetzungsdauer von 10 Jahren vor, die Kassen sehen hingegen 5 Jahre als ausreichend an.

Die Bundesärztekammer nimmt zu den vorgesehenen Änderungen wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hält an ihrer bereits im September 2007 getroffenen Einschätzung fest, dass – in Anerkennung des konzeptionell überzeugenden biophysikalische Wirkprinzips und positiver Nutzenhinweise - der therapeutische Nutzen der Protonenbestrahlung beim hepatozellulären Karzinom evidenzbasiert nicht als gesichert angesehen werden kann. Daher begrüßt es die Bundesärztekammer, wenn Möglichkeiten zur Durchführung aussagefähiger Studien geschaffen werden, die absehbar zu einer Verbesserung der Evidenzlage führen können. Ebenso hält die Bundesärztekammer an Ihrer Forderung fest, in Einzelfällen Patienten auch außerhalb klinischer Studien die Protonentherapie im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zu ermöglichen.

Die Definition der Nichtoperabilität lediglich vom individuellen Wunsch des Patienten abhängig zu machen, hält die Bundesärztekammer für weniger zweckmäßig. Aspekte präoperativer Angstformen, deren Assessment und die mögliche Bedeutung von Angstbewältigungsstrategien werden im Beschlussentwurf oder der Begründung nicht thematisiert. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen sollte von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden. In ihrer Stellungnahme vom 18.09.2007 hatte die Bundesärztekammer bereits ausgeführt, dass die therapeutische Option einer Protonenbestrahlung bei hepatozellulärem Karzinom insbesondere für Patienten mit nicht operablen Tumoren bzw. Tumoren in Frage kommt, die anderen lokalablativen Verfahren nicht zugänglich und gegenüber anderen Verfahren refraktär bzw. darunter progredient sind, insbesondere

- a) zentrale Tumore,
- b) Tumore, die gallenblasennah liegen,
- c) Tumore, die gefäßnah liegen.

Eine Strahlentherapie ist dabei in Abhängigkeit der Leberfunktion und dem Zielvolumen individuell abzuwägen (Fraktionierung, Dosis). Eine Einschätzung des strahleninduzierten Leberschadens sollte durch Modelle zur Normal-Gewebs-Schädigungswahrscheinlichkeit vorgenommen werden.

Zur Frage der Dauer der Aussetzung der abschließenden Bewertung (5 oder 10 Jahre) schlägt die Bundesärztekammer vor, im Zweifel eher längere Zeiträume vorzusehen, um die Chancen für den Erhalt aussagefähiger Studien zu erhöhen. Für den 10-Jahreszeitraum sprechen allein die geringen Fallzahlen von Patienten und die aufgrund individualisierter Behandlungskonzepte anspruchsvolle Struktur- und Therapiehomogenisierung der Behandlungsgruppen. Auch ist darauf hinzuweisen, dass die verfügbare Infrastruktur eines Versorgungsangebots aus Protonenbeschleunigern in Deutschland derzeit nicht geeignet scheint, kurzfristig multizentrische Studien starten zu können.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Zu „Anlage 1 zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie bei Patienten mit nicht operablem hepatozellulären Karzinom“

„A1. Qualifikation des ärztlichen Personals

Während des Betriebs der Protonenbestrahlungsanlage ist die Anwesenheit einer Person mit folgenden Qualifikationen erforderlich:

- Abgeschlossene Weiterbildung zum Facharzt/Fachärztin für Strahlentherapie³
³Entsprechende Qualifikationen nach Musterweiterbildungsordnung sind ebenfalls von dieser Regelung umfasst.“

Die Bundesärztekammer schlägt vor, diesen Spiegelstrich und die Fußnote zu folgendem Satz zusammenzufassen:

- Abgeschlossene Weiterbildung zum Facharzt/Fachärztin für Strahlentherapie oder entsprechende Qualifikationen nach Weiterbildungsrecht.

Fazit:

Die Bundesärztekammer sieht ihre bereits vor einem Jahr geäußerte Einschätzung des therapeutischen Nutzens der Protonenbestrahlung beim hepatozellulären Karzinom bestätigt und wiederholt die Befürwortung von Studien ebenso wie die Möglichkeit einer Behandlung außerhalb solcher Studien in Einzelfällen.

Die Bundesärztekammer weist bei dieser Gelegenheit darauf hin, dass sich der G-BA inzwischen seit vielen Jahren mit den Einsatzmöglichkeiten der Protonentherapie zur Behandlung onkologischer Erkrankungen intensiv auseinandersetzt. Die Bundesärztekammer hatte sich erstmals im März 2005 zur Protonentherapie (bei lokal fortgeschrittenem Prostata-Karzinom) per Stellungnahme äußern können; seither folgten 8 weitere Stellungnahmen zur Protonentherapie. Angesichts der doch eher als gering einzustufenden Anzahl von Patienten, für die eine Protonenbehandlung überhaupt in Frage kommt, sowie dem Umstand, dass nach Kenntnis der Bundesärztekammer bis heute (Stand: Oktober 2008) keine Einrichtung in Deutschland die Protonentherapie für die vom G-BA beratenen Indikationen in einem regulären Betrieb anzubieten vermag, erscheint der Beratungsaufwand recht hoch zu sein. Eine solche Diskrepanz sollte eigentlich im Verfahren der Antragsstellung auf Beratungsaufnahme und der anschließenden Priorisierung durch den G-BA berücksichtigt werden.

Die Bundesärztekammer begrüßt grundsätzlich den technischen Fortschritt und Innovationen, mit denen eine Verbesserung der Patientenversorgung erzielt werden kann. Im Falle der Protonentherapie erscheint es ratsam und wünschenswert, die Entwicklungsschritte durch ein koordiniertes Vorgehen zu sichern, d. h., die beteiligten (bzw. im Aufbau befindlichen) Einrichtungen sollten die therapeutische Wirksamkeit in gemeinsamen Studien zu untermauern versuchen. Dieser Vorschlag entspricht auch einer Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in ihrer Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland vom 08.12.2005.

Berlin, 29.10.2008

I. A.



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Referent
Dezernat 3