



HTA Austria

Austrian Institute for
Health Technology Assessment
GmbH

Protonen und Kohlenstoffionen Therapie

Update zu Indikationen

Endbericht

AIHTA Policy Brief Nr.: 004 | ISSN 2710-3234 | ISSN online 2710-3242



HTA Austria
Austrian Institute for
Health Technology Assessment
GmbH

Protonen und Kohlenstoffionen Therapie

Update zu Indikationen

Projektteam

Projektleitung: Priv. Doz. Dr. Claudia Wild
Projektbearbeitung: Priv. Doz. Dr. Claudia Wild
Ozren Sehic, BA

Korrespondenz: claudia.wild@aihta.at

Studie wurde unterstützt durch EUnetHTA

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Wild C, Sehic O: Protonen- und Kohlenstoffionen Therapie – ein Update zu Indikationen. AIHTA Policy Brief Nr.: 004; 2020.
Wien: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH
Garnisongasse 7/Top20 | 1090 Wien – Österreich
<https://www.aihta.at/>

Für den Inhalt verantwortlich:

Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild, Geschäftsführung

Die **AIHTA Policy Briefs** erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Austrian Institute for Health Technology Assessment.

Die **AIHTA Policy Briefs** erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<https://eprints.aihta.at/view/types/policy=5Fbrief.html>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

AIHTA Policy Brief Nr.: 004

ISSN 2710-3234

ISSN online 2410-3242

© 2020 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

INHALT

Inhalt	5
Zusammenfassung	7
Executive Summary	8
1 Einleitung	9
2 Methode	11
3 Ergebnisse	13
3.1 Pädiatrische Tumore	13
3.2 Schädelbasis- und Hirntumore	15
3.3 Kopf-/Halstumore	16
3.4 Augentumore	17
3.5 Tumore im Thorax	17
3.6 Gastrointestinale Tumoren	18
3.7 Osteosarkome und Weichteilsarkome	20
3.8 Gynäkologische und urologische Tumore	20
3.9 Weitere 21	
3.10 Erstattete Indikationen in Deutschland	21
4 Diskussion	23
4.1 Zusammenfassung	23
4.2 Limitation	27
4.3 Ausblick: Zukunft	27
5 Literatur	29
ANHANG	32

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Entwicklung der Partikeltherapie 2007-2019	9
--	---

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Hadronen (Protonen- und Kohlenstoffionen-) -Zentren in Europe in Betrieb (last update: Mai 2020) [2]	10
Tabelle 3-1: Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Kindes und Jugendalter, Österreich 2008-2017	13
Tabelle 4-1: Synthese rezenter Evidenz und Empfehlungen nach Indikationen	24
Tabelle 4-2: Available evidence and likelihood of generation of comparative evidence from ongoing studies on PBT/CIRT vs photon therapy	28
Tabelle A-1: Particle therapy facilities under construction (update December 2019)	32
Tabelle A-2: Particle therapy facilities in a planning stage	35
Tabelle A-3: Clinical Trials for Particle Therapy (update January 3, 2019)	41
Tabelle A-4: Indikationen laut Protonenzentren	42

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund:

Weltweit sind derzeit 82 Partikeltherapieeinrichtungen im klinischen Betrieb, weitere 37 Zentren derzeit in Bau, resp. in Planung. Damit hat sich die Anzahl der Zentren weltweit seit 2013 mehr als verdoppelt. Allein in Europa sind 27 Zentren (2013: 14) operativ tätig. Mit einer derart großen Anzahl an Behandlungszentren sollte davon ausgegangen werden, dass die zugrundeliegende klinische Evidenz zum Patient*innennutzen überzeugend ist. Das hier vorliegende Update des LBI-HTA Berichts 2013 hat die Aufgabe, einen Überblick über gesicherte Indikationen, Indikationen, die nur unter klinischer Forschung empfohlen sind und ausgeschlossene Indikationen zu geben.

Methode:

Für das vorliegende Update der vier LBI-HTA Berichte von 2013, 2015 und 2018 wurde ausschließlich eine Handsuche nach HTA-Übersichtsarbeiten und Systematischen Reviews, eingeschränkt auf den Zeitraum 2018-2020 in drei Datenbanken durchgeführt (Juni 2020).

Ergebnisse:

Die identifizierten Übersichtsarbeiten artikulieren unisono, dass die vorliegenden – zumeist retrospektiven – Studien von niedriger Qualität und unzureichend sind, um abschließende Aussagen zum Mehrwert der Protonen- oder Kohlenstoffionen-Therapie machen zu können. Es zeigt sich ein unverändertes Bild zur Datenlage im Vergleich zu 2013. Nur einige wenige Indikationen werden, mehr aus Gründen der Plausibilität, als aufgrund einer überzeugenden Datenlage für eine Protonen- oder Kohlenstoffionentherapie empfohlen. Dies sind: Chordome und Chondrosarkome; Uveamelanom (unter Voraussetzungen); Pädiatrische Tumore (Schädelbasis-, Hirn- und Kopf-Hals-Tumore) zur Vermeidung von Sekundärtumoren.

Weitere Indikationen, mit kurativer Intention und nicht metastasierend, werden nur unter Bedingungen prospektiver klinischer Studien empfohlen: Tumore an der Schädelbasis und im Zentralnervensystem, Tumore im Kopf-Hals-Bereich (Ausnahme Oropharynx), inoperable Lungenkarzinome (NSCLC) Stadien I bis IIIb, Lymphome und Sarkome, einige gastrointestinale Tumore (Ösophagus, Pankreas), inoperable Leberzellkarzinom (HCC), Prostatakarzinom (mit Einschränkungen). Eindeutig ausgeschlossene Indikationen sind operable HCC, operables NSCLC, NSCLC Stadium IV, Rektumkarzinom (mit Ausnahmen), Mammakarzinom (mit Ausnahme).

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zahlreiche Übersichtsarbeiten zum selben Schluss kommen, nämlich, dass nur prospektive hochwertige Primärstudien Aussagen zur Überlegenheit oder Gleichwertigkeit der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie bei klinischen Endpunkten der Effektivität und Überlegenheit bei Endpunkten zur akuten und späten Toxizität machen können.

**weltweit 82
Partikeltherapie
Zentren
Europa: 27 Zentren
In Betrieb**

**Update des LBI-HTA
Berichts (2013) zur
Evidenz**

**Handsuche nach
Übersichtsarbeiten**

**unveränderte
Evidenzlage seit 2013**

**wenige gesicherte
Indikationen:
Chordome &
Chondrosarkome;
Uveamelanom
pädiatrische Tumore**

**einige Indikationen
nur unter Studien-
bedingungen
empfohlen:
ZNS-Tumore,
Schädelbasis, HNO
inoperable mit
kurativer Intention**

**Notwendigkeit von
hochwertigen
Primärstudien zur
Überlegenheit
gegenüber
Photonentherapie**

EXECUTIVE SUMMARY

Background:

Worldwide, there are currently 82 particle therapy facilities in clinical operation. Further 37 centers are under construction, respectively in planning. The number of centers worldwide has more than doubled since 2013. There are 27 centers operating in Europe alone (2013: 14). With such a large number of treatment centers, it should be assumed that the underlying clinical evidence for patient benefit is convincing. The present update of the LBI-HTA Report 2013 has the task of providing an overview of confirmed indications, indications that are only recommended under clinical research and excluded indications.

Methods:

For the present update of the four LBI-HTA reports from 2013, 2015 and 2018, only a manual search for HTA overviews and systematic reviews was carried out, limited to the period 2018-2020 in three databases (June 2020).

Results:

The identified reviews unanimously articulate that the existing - mostly retrospective - studies are of low quality and insufficient to make conclusive statements about the added value of proton or carbon ion therapy. The picture remains unchanged compared to 2013. Only a few indications are recommended for proton or carbon ion therapy, more for reasons of plausibility than on the basis of convincing data. These are: chordomas and chondrosarcomas; uveamelanoma (under conditions); pediatric tumors (skull base-, brain-, head and neck tumors) to avoid secondary tumors.

Further indications, with curative intent and not metastatic, are only recommended under conditions of prospective clinical studies: tumors at the base of the skull and in the central nervous system (CNS), tumors in the head and neck area (exception oropharynx), inoperable lung carcinomas (NSCLC) stages I to IIIb, lymphomas and sarcomas, some gastrointestinal tumors (esophagus, pancreas), inoperable liver cell carcinoma (HCC), prostate carcinoma (with restrictions). Clearly excluded indications are operable HCC, operable NSCLC, NSCLC stage IV, rectal cancer (with exceptions), breast cancer (with exception).

Conclusion:

In summary, it can be said that numerous reviews come to the same conclusion, namely that only prospective high-quality primary studies provide information on the superiority or equivalence of proton and carbon ion therapy in clinical endpoints of effectiveness and superiority in safety endpoints such as acute and late toxicity.

**worldwide
82 particle therapy
facilities,
in Europe
27 in operation**

**update of LBI-HTA
report (2013) on
evidence**

**hand search only for
systematic reviews
and HTAs**

**level of evidence
unchanged since 2013**

**few indications are
recommended:
chordomas &
chondrosarcomas,
uveamelanoma,
pediatric tumors**

**further indications
with curative intent:
only recommended in
prospective clinical
studies**

**necessity of high-
quality primary studies
to proof superiority vs.
photon therapy**

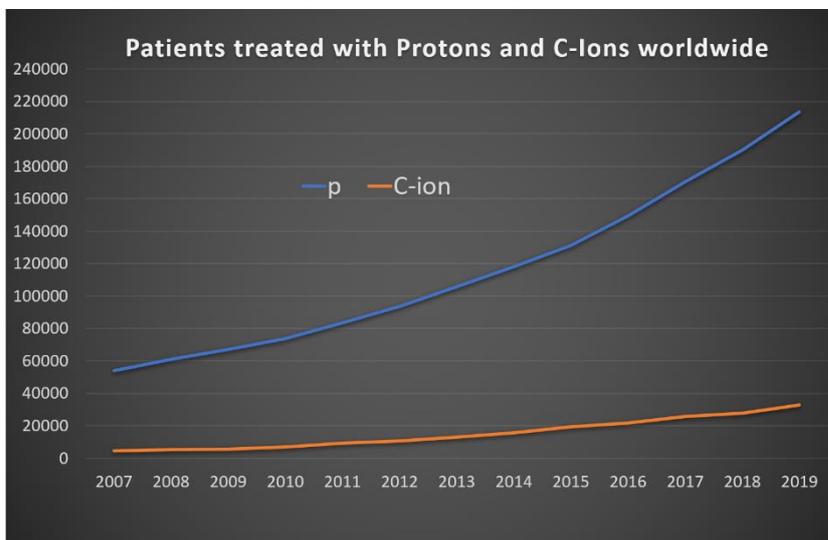
1 EINLEITUNG

Auf der Webseite der Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) ist zu lesen, dass per Ende 2018 weltweit mehr als 220.000 Patient*innen mit Partikelstrahlentherapie behandelt wurden, etwa 190.000 mit Protonen, etwa 28.000 mit C-Ionen sowie mit anderen Partikeln (vgl. Abbildung 1-1). Weltweit sind derzeit (Mai 2020) 82 Partikeltherapieeinrichtungen im klinischen Betrieb (vgl. Tabelle A-1), viele davon gingen erst jüngst in Betrieb. Weitere 37 Zentren sind in Bau (vgl. Tabelle A-2), resp. in Planung (vgl. Tabelle A-3). Damit hat sich die Anzahl der Zentren weltweit seit 2013 mehr als verdoppelt. Allein in Europa sind 27 Zentren (2013:14) operativ tätig (Tabelle 1-1).

**PTCOG:
2018: 220.000 Pts mit
Partikeltherapie
behandelt**

**in Europa: 27 Zentren
in Betrieb, weitere in
Bau oder Planung**

Abbildung 1-1: Entwicklung der Partikeltherapie 2007-2019



Quelle: Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)[1]

Mit einer derart großen Anzahl an Behandlungszentren sollte davon ausgegangen werden, dass die zugrundeliegende klinische Evidenz zum Patient*innennutzen überzeugend ist. Nichtsdestotrotz werden in regelmäßigen Abständen systematische Übersichtsarbeiten zu einzelnen Indikationen und Assessments (HTA) zu einer Vielzahl an Indikationen durchgeführt und Evidenz eingefordert.

**Übersichtsarbeiten
und HTAs:**

Frage nach Evidenz

Das hier vorliegende Update des LBI-HTA Berichts 2013 hat die Aufgabe, einen Überblick über folgende Indikationen zu geben:

**dieses Policy Brief:
Update von 2013 LBI-
HTA Bericht**

- Gesicherte Indikationen,
- Indikationen, die nur unter klinischer Forschung empfohlen sind,
- Ausgeschlossene Indikationen.

Tabelle 1-1: Hadronen (Protonen- und Kohlenstoffionen-) -Zentren in Europa in Betrieb (last update: Mai 2020) [2]

COUNTRY	WHO, WHERE	PARTICLE	S/C/SC* MAX. ENERGY (MeV)	BEAM DIRECTIONS	START OF TREATMENT
Austria	MedAustron, Wiener Neustadt	p	S 253	2 horiz., 1 vertical fixed beam**, 1 gantry** (under construction)	2016
Austria	MedAustron, Wiener Neustadt	C-ion	S 403/u	2 horiz. and 1 vertical fixed beam**	2019
Czech Republic	PTC Czech r.s.o., Prague	p	C 230	3 gantries**, 1 fixed beam	2012
Denmark	Dansk Center for Partikelterapi, Aarhus	p	C 250	3 gantries**, 1 horiz. fixed beam**	2019
England	Clatterbridge	p	C 62	1 fixed beam	1989
England	Proton Partner's Rutherford CC, Newport	p	C 230	1 gantry**	2018
England	The Christie Proton Therapy Center, Manchester	p	C 250	3 gantries**	2018
England	Rutherford Health PBT, Reading, Berkshire	p	C 230	1 gantry**	2019
England	Rutherford Health PBT, Northumberland	p	C 230	1 gantry**	2019
France	CAL/IMPT, Nice	p	C65, SC 235	1 fixed beam, 1 gantry**	1991, 2016
France	CPO, Orsay	p	SC 230	1 gantry**, 2 fixed beams	1991, 2014
France	CYCLHAD, Caen	p	SC 230	1 gantry**	2018
Germany	HZB, Berlin	p	C 250	1 fixed beam	1998
Germany	RPTC, Munich	p	C 250	4 gantries**, 1 fixed beam	2009
Germany	HIT, Heidelberg	p	S 250	2 fixed beams, 1 gantry**	2009, 2012
Germany	HIT, Heidelberg	C-ion	S 430/u	2 fixed beams, 1 gantry**	2009, 2012
Germany	WPE, Essen	p	C 230	4 gantries***, 1 fixed beam	2013
Germany	UPTD, Dresden	p	C 230	1 gantry***	2014
Germany	MIT, Marburg	p	S 250	3 horiz., 1 45deg. fixed beams**	2015
Germany	MIT, Marburg	C-ion	S 430/u	3 horiz., 1 45deg. fixed beams**	2015
Italy	INFN-LNS, Catania	p	C 60	1 fixe beam	2002
Italy	CNAO, Pavia	p	S 250	3 horiz., 1 vertical, fixed beams	2011
Italy	CNAO, Pavia	C-ion	S 480/u	3 horiz., 1 vertical, fixed beams	2012
Italy	APSS, Trento	p	C 230	2 gantries**, 1 fixed beams	2014
Poland	IFJ PAN, Krakow	p	C 230	1 fixed beam, 2 gantries	2011, 2016
Spain	Quironsalud PTC, Madrid	p	SC 230	1 gantry**	2019
Spain	CUN, Madrid	p	S 220	1 gantry**	2020
Sweden	The Skandion Clinic, Uppsala	p	C 230	2 gantries**	2015
Switzerland	CPT, PSI, Villigen	p	C 250	3 gantries**, 1 horiz. fixed beam	1984, 1996, 2013, 2018
Netherlands	UMC PTC, Groningen	p	C 230	2 gantries***	2018
Netherlands	HollandPTC, Delft	p	C 250	2 gantries**, 1 horiz. fixed beam**	2018
Netherlands	ZON PTC, Maastricht	p	SC 250	1 gantry**	2019

* S/C/SC = Synchrotron (S) or Cyclotron (C) or SynchroCyclotron (SC), ** with pencil beam scanning; *** with spread beam and pencil beam scanning; **** degraded beam

2 METHODE

Für das vorliegende Update der vier LBI-HTA Berichte von 2013, 2015 und 2018....

- Hadron therapy: Proton and carbon ion therapy - A review of clinical evidence of efficacy, ongoing research and reimbursement. HTA-Projektbericht 74. November 2013, http://eprints.aihta.at/1174/1/HTA-Projektbericht_Nr.101.pdf
- Hadron therapy in children: evidence synthesis for 15 paediatric tumours. Report based on Belgian (KCE) HTA report. Decision Support Document 88. Februar 2015, http://eprints.aihta.at/1049/1/DSD_88.pdf
- Carbon ion beam radiotherapy (CIRT) for cancer treatment: a systematic review of effectiveness and safety for 12 oncologic indications. HTA-Projektbericht 101. August 2018, http://eprints.aihta.at/1174/1/HTA-Projektbericht_Nr.101.pdf
- Stereotactic radiotherapy, proton therapy and irreversible electroporation for the treatment of localised prostate cancer. HTA-Projektbericht 107. Juni 2018, http://eprints.aihta.at/1165/1/HTA-Projektbericht_Nr.107.pdf

...wurde ausschließlich eine Handsuche nach HTA-Übersichtsarbeiten und Systematischen Reviews, eingeschränkt auf den Zeitraum 2018-2020 in folgenden beiden Datenbanken durchgeführt (Juni 2020):

- International HTA Database: <https://database.inahta.org/>
- Medline via PubMed Central®: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Cochrane Collaboration: <https://www.cochrane.org/>

Folgende Übersichtsarbeiten und HTA Berichte wurden identifiziert:

- Proton beam therapy in adults, KCE (Belgien) 2019 [3], https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_307_Proton_beam_therapy_adults_Report.pdf
- Hadrontherapy for Cancer. An Overview of HTA Reports and Ongoing Studies (Italien) 2019 [4], https://www.recentiprogressi.it/r.php?v=3278&a=32516&l=339127&f=allegati/03278_2019_12/fulltext/06_RPM_1219_Jefferson.pdf
- Particle therapy tumour outcomes: an updated systematic review [5] and Particle therapy toxicity outcomes [6] (Australien) 2020,
- Sowie weitere systematische Reviews zu Einzelindikationen.

Die Übersichtsarbeiten unterscheiden in der Ergebnisberichterstattung nicht detailliert zwischen PBT und CIRT, weswegen auch hier keine Unterscheidung gemacht wird. Einige Übersichtsarbeiten, die detailliert CIRT beschreiben, berufen sich auf den LBI-HTA Bericht, da hier die umfangreichsten Auswertungen vorgelegt wurden.

- Vgl. oben: LBI-HTA, HTA-Projektbericht 101. August 2018, http://eprints.aihta.at/1174/1/HTA-Projektbericht_Nr.101.pdf
- Götz et al. [7].

Update von vier LBI-HTA Berichten zu Protonen (PBT) & Kohlenstoff-Ionen (CIRT) Indikationen 2013-2018

Handsuche in 3 Datenbanken 2018-2020 nach Übersichtsarbeiten

**2 HTAs
1 SR identifiziert:
Indikationsübergreifend**

weitere SR zu einzelnen Indikationen

3 ERGEBNISSE

3.1 Pädiatrische Tumore

Krebserkrankungen sind bei Kindern und Jugendlichen sehr selten. In Österreich werden jedes Jahr etwa 200 Kinder bis zum vollendeten 14. Lebensjahr und etwa 100 Jugendliche (15 bis zum vollendeten 19. Lebensjahr) mit einer Krebsdiagnose konfrontiert (<1% aller Krebskranken in Österreich), rund 25 Kinder und 15 Jugendliche sterben jährlich an Krebs. Generell ist das Diagnosespektrum bei Kindern ein anderes als bei Erwachsenen. Die häufigsten Erkrankungsarten im Kindesalter sind Leukämien, Lymphome und Tumore des Zentralnervensystems (Hirntumore).

Tumor-Diagnosespektrum bei Kindern ein anderes:

Leukämien, Lymphome, Hirntumore

Tabelle 3-1: Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Kindes und Jugendalter, Österreich 2008-2017

Krebslokalisierung (ICCC) ¹⁾	absolute Zahlen			alterstandardisierte Raten ³⁾		
	0-14	0-17	0-19	0-14	0-17	0-19
Alle Malignome²⁾	2.022	2.621	3.088	161,6	175,1	177,3
I Leukämien	632	698	751	50,5	43,6	43,9
a Lymphatische Leukämien	500	539	561	39,9	33,3	33,0
b Akute myeloische Leukämien	99	120	136	7,9	7,8	7,9
II Lymphome	233	397	495	18,8	29,0	28,0
a Hodgkin Lymphome	85	186	251	6,9	14,3	14,0
b Non-Hodgkin Lymphome	87	135	159	7,0	9,6	9,1
c Burkitt Lymphome	38	52	54	3,1	3,6	3,1
III Tumore des zentralen Nervensystems	371	431	458	29,9	27,7	26,9
a Ependymome und Plexus-Choroides Tumore	37	43	45	3,0	2,8	2,6
b Astrozytome	100	121	131	8,1	7,9	7,7
c Intracranielle und intraspinale embryonale Tumore	93	103	105	7,5	6,5	6,2
IV Neuroblastome und Tumore der peripheren Nerven	125	129	130	9,7	7,6	7,5
a Neuroblastome und Ganglioneuroblastome	124	125	126	9,7	7,3	7,3
V Retinoblastome	50	50	50	3,9	2,9	2,9
VI Nierentumore	106	111	114	8,3	6,7	6,6
a Nephroblastome (inkl. Wilms-Tumor)	95	95	95	7,5	5,6	5,6
VII Lebertumore	19	19	22	1,5	1,1	1,3
VIII Knochentumore	134	185	217	10,8	12,7	12,5
a Osteosarkome	60	88	102	4,8	6,2	5,8
c Ewing-Sarkome	49	64	76	4,0	4,3	4,4
IX Muskel- und Bindegewebstumore	128	161	181	10,3	10,7	10,5
a Rhabdomyosarkome	68	80	83	5,4	5,1	4,8
X Keimzelltumore	74	128	199	5,9	9,3	11,1
XI Karzinome	100	228	371	8,0	17,7	20,5
b Karzinome der Schilddrüse	21	61	111	1,7	4,9	6,1
d Malignes Melanom	38	88	144	3,1	6,9	8,0
XII Andere und unspezifische Tumore	50	84	100	4,0	6,1	5,6

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 09.12.2019). Erstellt am 17.12.2019. 1) Internationale Klassifikation von Kinderkrebskrankungen, ICC3. - 2) Maligne invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle. - 3) Jeweils auf 1.000.000 Personen, Standardbevölkerung = Europäische Standardbevölkerung 2013.

Quelle: Statistik Austria [8]

<p>1 SR zu 6 1 HTA zu 15 pädiatrischen Indikationen</p> <p>NHS (UK): uneindeutige und verzerrte Evidenz</p> <p>KCE (BE): unzureichende Evidenz in 13/15 Indikationen</p>	<p>Die rezenteste Arbeit zu Evidenz zum Einsatz von Protonentherapie (PBT) bei pädiatrischen Indikationen ist von NHS England (2018) [9]. Es wurde die Evidenz zu Nebenwirkungen zu sechs Indikationen (Medulloblastom, Ependymom, Kraniopharyngeom, andere Hirntumore, Speicheldrüsentumore, Retinoblastom) analysiert. Es konnten zehn nicht-randomisierte kontrollierte Studien gefunden werden. Die Autor*innen schlussfolgern, dass zwar Evidenz vorliegt, diese aber uneindeutig, verzerrt und häufig die Daten inkorrekt analysiert wurden, weshalb keine Grundlage für eine Aussage vorliegt, ob PBT ein niedrigeres Risiko für Neben- und Folgewirkungen hat als Strahlentherapie mit Photonen. Ein belgischer HTA-Bericht fasste die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Hadronentherapie (PBT und CIRT) zu 15 pädiatrischen Indikationen zusammen (Chondrosarkome und Chordome, etc.....) [10, 11]. Die Ergebnisse sagen aus, dass in 13 von 15 Indikationen die Evidenz unzureichend ist, um Aussagen zugunsten oder gegen Hadronentherapie zu machen. In zwei Indikationen liegt sehr niedrige Evidenz vor, die für Gleichwertigkeit zwischen Protonentherapie und IMRT/ Intensitätsmodulierte Strahlentherapie beim Kraniopharyngioma, resp. einem geringeren Risiko für Sekundärtumore beim Retinoblastom spricht. Die Schlussfolgerung von beiden Evidenzsynthesen [9, 10] ist: Es fehlen weiterhin klinische Daten zur Protonentherapie in allen untersuchten pädiatrischen Krebserkrankungen zur langfristigen Wirksamkeit und zu Nebenwirkungen.</p>
<p>1 SR (4 Indikationen) Hwang (AUS): unzureichende Evidenz</p> <p>aber ev. geringere Inzidenzen bei sekundären Tumoren</p>	<p>Eine australische Übersichtsarbeit über einige Indikationen [5, 6] fasste 23 (vornehmlich retrospektive) Studien zu ca. 650 pädiatrischen Patient*innen (mit Sarkomen, Medulloblastomen, Ependymomen und Tumoren des ZNS) zusammen und schlussfolgert, dass die Evidenz unzureichend ist, um valide unterstützende oder widerlegende Aussagen zur besseren/ schlechteren Wirksamkeit der PBT bei pädiatrischen Indikationen machen zu können [5]. In jenen wenigen Studien, die über sekundäre Tumore und/oder kognitive Beeinträchtigungen nach Bestrahlung im Kopf-Hals Bereich berichteten, wurden geringere Inzidenzen unter PBT gefunden [6].</p>
<p>bei Kindern: nicht nur Heilung, sondern auch Vermeidung von langfristigen schwerwiegenden Nebenwirkungen als Therapieziel und Endpunkt</p> <p>DEGRO 2019: alle pädiatrischen Indikationen sind gesicherte Indikation</p>	<p>Strahlentherapie ist eine wesentliche Komponente im Behandlungsspektrum von Neoplasmen im Kindes- und Jugendalter. Kinder- und Jugendliche sind nicht nur sehr empfänglich im Ansprechen auf Strahlentherapie, sondern auch sehr empfindlich auf die Exposition durch radiotherapeutische Strahlenbelastung, was zu späten schweren Nebenwirkungen auch bei geringen Strahlendosen führen kann. Das Ziel der Behandlung von Tumoren im Kindes- und Jugendalter ist daher nicht nur deren Heilung, sondern auch die Vermeidung von langfristigen schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie die Induktion sekundärer Malignome ist. Es wird angenommen, dass die Reduktion der Bestrahlung von – dem Tumor - benachbartem Gewebe auch zu einer Reduktion von langfristigen Nebenwirkungen und Folgemalignomen führt. Dieser Argumentation folgen auch Fachgesellschaften, wie die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), indem sie alle pädiatrischen Indikationen als gesichert ansehen [12].</p>

3.2 Schädelbasis- und Hirntumore

Chordome und Chondrosarkome sind seltene Tumore, die an der Schädelbasis, im kranio-zervikalen Übergang und entlang der Wirbelsäule (paraspi-nal) wachsen. Die Tumore wachsen verdrängend und lokal destruierend und verursachen den Patient*innen Schmerzen und/oder neurologische Ausfälle ebenso wie funktionelle Störungen. Ein rezenter systematischer Review [13] befasste sich mit PBT bei Patient*innen mit Schädelbasis-Chordomen. Er schloss elf Studien jeglichen Studiendesigns ein und untersuchte die Endpunkte Rezidive nach PBT und Grad 1-4 Nebenwirkungen. Der SR kommt zu dem Schluss, dass – trotz PBT – Rezidive häufig sind und die Prävalenz von Nebenwirkungen der PBT wahrscheinlich unterschätzt wird.

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste vier publi-zierte HTA-Berichte zusammen und schlussfolgert, dass die HTA-Berichte eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zu PBT bei Chordomen konstatie-ren. Es könne weder eine Aussage gemacht werden, ob PBT mehr oder weni-ger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4]. Eine australische Über-sichtsarbeit über alle Indikationen [5, 6] fasste 25 (vornehmlich retrospektive) Studien zu 801 Patient*innen mit Chordomen und Chondrosarkomen zusam-men und schlussfolgert, dass im Gesamtüberleben PBT und CIRT gleichwer-tig sind, die lokalen Kontrollraten aber höher sind als bei Photonentherapie (IMRT). Dieselbe Arbeit [5, 6] fasste die Evidenz (zwölf retrospektive Fallse-rien vornehmlich zu Meningeomen) zu Tumoren im Zentralnervensystem (ZNS) zusammen und fand Gleichwertigkeit zur Photonentherapie bei akzep-tabler Toxizität.

Ein KCE-HTA-Bericht¹ [3] befasste sich u.a. mit niedrig-gradigen Gliomen (intramedulläre Rückenmarkstumore) und schloss ausschließlich verglei-chende (retrospektive wie prospektive) Studien ein. Es konnten eine Studie für die Bewertung der Wirksamkeit, zwei weitere für die Bewertung der Si-cherheitsaspekte identifiziert werden. Sehr niedrig-gradige Evidenz zeigt, dass PBT ev. mit einem schlechteren Ergebnis als mit Photonentherapie (PRT) assoziiert ist. Zu Sicherheitsaspekten konnten gar keine schlüssigen Aussagen getroffen werden. Ein weiterer systematischer Review [14] schloss neun Studien ein und schlussfolgert, dass keine vergleichenden Daten, keine Langzeit-Ergebnisse zum Überleben und vornehmlich Daten zu akuten To-xizitäten vorliegen. Es werden kontrollierte vergleichende Studien gefordert.

**Chordome &
Chondrosarkome:
Tumore an der
Schädelbasis, im
kranio-zervikalen
Übergang**

**1 SR und
1 Review von SR zu
Chordomen**

**unzureichende
Datenlage**

**niedrig-gradige Gliome
1 SR und 1 HTA**

**unzureichende
Datenlage**

¹ Der KCE Bericht 2019 ist auch in Jefferson beinhaltet.

gutartige intrakranielle Tumoren:
Meningeome, Neurinome, Kraniopharyngiome, etc.
3 SR und 1 Review von SR
unzureichende Datenlage
prospektive, vergleichende Studien notwendig
DEGRO 2019: nur Chordome/Chondrosarkome gesicherte Indikationen
weitere Hirntumore: nur in prospektiven klinischen Studien

Ein rezenter systematischer Review zu WHO Grad II und III Meningeomen, der elf retrospektive Studien einschloss [15], und sich mit den Ergebnissen zur lokalen Tumorkontrolle sowie Nebenwirkungen befasste, kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse zwar vielversprechend sind, aber kontrollierte Studien notwendig sind, um abschließende Aussagen machen zu können. Ein systematischer Review zu gutartigen intrakraniellen Tumoren (niedriggradige Meningeome, Neurinome, Hypophysenadenom, Paragangliome, Kraniopharyngiome) [16], der 24 Studien einschloss, schlussfolgert, dass die lokale Tumorkontrolle gleichwertig mit konventioneller Photonentherapie war, aber dass randomisierte oder zumindest prospektive Studien notwendig sind, um den Platz der Protonentherapie in Therapieschemata einordnen zu können. Ein weiterer systematischer Review [17] schloss zwölf Studien zu PBT und CIRT mit atypischen, aber auch anaplastischen Meningeomen ein, und schlussfolgert ebenfalls, dass die lokale Tumorkontrolle gleichwertig mit konventioneller Photonentherapie war, aber prospektive Studien notwendig sind.

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste fünf publizierte HTA-Berichte (INESS 2017/ CA, ECRI 2019/ USA, CADTH 2017/ CA und KCE 2019/ BE) zusammen und schlussfolgert, dass die HTA-Berichte eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zu Tumoren des zentralen Nervensystems (niedrig- bis hochgradige Gliome, Kraniopharyngiome, Astrozytome, Oligodendrogliome, Schwannome, Neurinome, Neuroblastome, Meningeome) konstatieren. Es könne weder eine Aussage gemacht werden, ob PBT mehr oder weniger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4].

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt Chordome und Chondrosarkome als gesicherte Indikationen, alle anderen gut- und bösartigen intrakraniellen Tumore nur in prospektiven klinischen Studien mit PBT zu behandeln [12].

3.3 Kopf-/Halstumore

1 HTA und 1 Review von SR:
unzureichende Datenlage

Ein KCE-HTA-Bericht² [3] befasste sich mit Tumoren im Kopf-Halsbereich und fand keine vergleichende Studien, um Aussagen zur Wirksamkeit zu machen und identifizierte drei retrospektive einarmige Studien zu rezidivierenden Kopf-Hals Tumoren (squamöse Zellkarzinome) sowie retrospektive einarmige zu sino-nasalen Indikationen und schlussfolgert, dass akute wie späte Toxizitäten sehr heterogen berichtet werden und von der Strahlendosis abhängig sind und daher keine Beurteilung möglich ist.

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste fünf publizierte HTA-Berichte zusammen und schlussfolgert, dass die HTA-Berichte eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zu Kopf-Halstumoren konstatieren. Es könne weder eine Aussage gemacht werden, ob PBT mehr oder weniger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4].

1 SR:
Gleichwertigkeit

Eine australische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [5, 6] fasste 27 (ausschließlich retrospektive) Studien zusammen und kommt zu dem Schluss, dass PBT bezüglich Gesamtüberleben der Photonentherapie im Vergleich zu historischen Kohorten, bei akzeptabler Toxizität, gleichwertig ist [5, 6].

² Der KCE Bericht 2019 ist auch in Jefferson beinhaltet.

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt lokal fortgeschrittene Tumore im Kopf-Halsbereich ohne Fernmetastasen nur in prospektiven klinischen Studien zu behandeln [12].

**DEGRO 2019:
nur in prospektiven
klinischen Studien**

3.4 Augentumore

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste drei publizierte HTA-Berichte zusammen und schlussfolgert, dass die HTA-Berichte eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zu orbitalen Melanomen konstatieren, wenngleich drei HTAs gewisse (aber nicht belastbare) Vorteile bezüglich Rezidivraten fanden. Es könne aber weder eine Aussage gemacht werden, ob PBT mehr oder weniger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4].

**1 Review von SR:
unzureichende
Datenlage**

**1 SR:
Ev. Überlegenheit
gegenüber
Brachytherapie**

Eine australische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [5, 6] fasste 14 (retrospektive Fallserien) zu okulären Melanomen zusammen und schlussfolgert, dass auf Basis der niedrigen Evidenz die PBT der Brachytherapie überlegen sein könnte.

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt das Aderhaut- sowie das Iris melanom als gesicherte Indikation, sofern diese Melanome für eine Brachytherapie mit Ruthenium- oder Jodapplikatoren oder eine stereotaktische Bestrahlung nicht geeignet sind [12].

**DEGRO 2019:
nur Aderhaut- und
Iris melanom
gesicherte
Indikationen
unter Bedingungen**

3.5 Tumore im Thorax

Mammakarzinom

Ein KCE-HTA-Bericht³ [3] befasste sich mit invasivem (Stadium 1) Mammakarzinom und fand eine komparative Studie, die vergleichbare 7-Jahres Rezidivraten wie Photonentherapie zeigte, aber zu schlechteren (von Ärzt*innen beurteilt), resp. gleichen (von den Frauen beurteilt) kosmetischen Ergebnissen führte. Für die Analyse der akuten wie späten Toxizität wurden zwei weitere einarmige Studien herangezogen. Da die Ergebnisse sehr heterogen berichtet wurden, war keine Beurteilung möglich.

**1 SR und
1 Review von SR:
unzureichende
Datenlage**

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste drei publizierte HTA-Berichte zusammen und schlussfolgert, dass die HTA-Berichte eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zum Mammakarzinom konstatieren. Es könne weder eine Aussage gemacht werden, ob PBT mehr oder weniger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4].

**DEGRO 2019:
nur in prospektiven
klinischen Studien
für ausgewählte
Situationen**

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt Patientinnen mit Mammakarzinom nur in ausgewählten geometrisch komplexen Situationen in prospektiven klinischen Studien mit PBT zu behandeln [12].

Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC)

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste zwei HTA-Berichte zusammen, die auf sechs Primärstudien (ein RCT, vier retrospektive Fallserien und eine Kohortenstudie mit historischer Kontrolle) basierten,

³ Der KCE Bericht 2019 ist auch in Jefferson beinhaltet.

und schlussfolgert vergleichbare Wirksamkeit und Toxizität wie mit Phototherapie.

Es wird eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zum NSCLC konstatiert. Es könne weder eine Aussage gemacht werden, ob PBT mehr oder weniger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4].

**DEGRO 2019:
NSCLC I-IIIb bei
kurativem Ansatz**

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt PBT bei Bronchialkarzinomen im Stadium I bis IIIb mit kurativem Ansatz nur in prospektiven klinischen Studien [12].

Tumoren des Mediastinums und Pleuramesotheliom

**DEGRO 2019:
nur in prospektiven
klinischen Studien**

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt Pleuramesotheliome nur in prospektiven klinischen Studien sowie mediastinale Tumoren (u.a. Lymphome, Thymome) nur mit kurativem Ansatz und auch nur in prospektiven klinischen Studien mit PBT zu behandeln [12].

3.6 Gastrointestinale Tumoren

**2 SR zu verschiedenen
gastrointestinalen
Tumoren**

Eine australische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [5, 6] fasste 15 Studien (davon ein RCT und eine retrospektive vergleichende Kohortenstudie und 13 retrospektive Fallserien) zusammen und kommt zu dem Schluss, dass bei HCC das progressions-freie Überleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen PBT und transarterieller Chemoembolisation (TACE), bei akzeptablen Toxizitäten, zeigte.

**HCC: PFS kein
Unterschied
PBT als palliative
Option bei
rezidivierenden
Tumoren**

Eine weitere Übersichtsarbeit [18] fasste sieben Studien zu Ösophagus-, Pankreas-, Leber-, Rektum- und Analkarzinomen zusammen und kommt zu dem Schluss, dass bei rezidivierenden und/oder sekundären gastrointestinalen Tumoren die PBT als palliative Intervention und zur Tumorkontrolle bei akzeptabler Toxizität erscheint, dass aber aufgrund der Studiendesigns (nicht vergleichend), kurzer Nachbeobachtungszeiten größere komparative Studien für den Zusatznutzen gegenüber Photonentherapie notwendig sind.

**unzureichende
Datenlage für
abschließende
Beurteilung**

Ösophagus- und Magenkarzinom

**1 Review von SR:
unzureichende
Datenlage**

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste einen HTA-Bericht zusammen, der auf fünf retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien zu Ösophaguskarzinomen und einer prospektiven Fallserie zu Patient*innen mit Magenkarzinom basiert. Es wird eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zum Ösophagus- sowie zum Magenkarzinom konstatiert, sodass weder eine Aussage gemacht werden, ob PBT mehr oder weniger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4].

**DEGRO 2019:
ÖCa nur in prospekti-
ven klinischen Studien**

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt Patient*innen mit Ösophaguskarzinom nur in prospektiven klinischen Studien, wenn ein kurativer Ansatz verfolgt wird, zu behandeln [12]. Magenkarzinom findet in den DEGRO Empfehlungen keine Erwähnung.

Pankreaskarzinom

Ein KCE-HTA-Bericht⁴ [3] identifizierte eine vergleichende Studie mit 25 Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resektierbarem Pankreaskarzinom und fand keine Unterschiede im Gesamtüberleben, in der lokalen Tumorkontrolle und sehr ungenaue Ergebnisse zur Toxizität.

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste einen weiteren HTA-Bericht zusammen, der auf wenigen retrospektiven Fallserien basiert und schlussfolgert, dass eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zum Pankreaskarzinom vorliegt und weder eine Aussage gemacht werden kann, ob PBT mehr oder weniger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4].

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt Patient*innen mit Pankreaskarzinom nur in prospektiven klinischen Studien, wenn ein kurativer Ansatz verfolgt wird, zu behandeln [12].

1 SR

**1 Review von SR:
unzureichende
Datenlage**

**DEGRO 2019:
nur in prospektiven
klinischen Studien**

Retroperitoneale und paraspinale Sarkome, Retroperitoneale Metastase bei kontrolliertem Primärtumor

Es wurde in den Übersichtsarbeiten keine Aussagen zu den Indikationen retroperitoneale und paraspinale Sarkome, retroperitoneale Metastase bei kontrolliertem Primärtumor gefunden. Auch in den DEGRO Empfehlungen finden diese Indikationen keine Erwähnung [12].

**kein
zusammenfassender
Review identifiziert**

Hepatozelluläres Karzinom (HCC), Rektumkarzinom und solitäre Lebermetastase bei kolorektalen Tumoren, Blasenkarzinom

Ein KCE-HTA-Bericht⁵ [3] identifizierte eine vergleichende Studie mit acht Patient*innen mit rezidivierenden hepatozellulären Karzinomen (HCC). Es wird unzureichende Evidenz konstatiert. Zu primären HCC und zu Rektumkarzinom wurden keine vergleichenden Studien gefunden. Für Aussagen zu Sicherheitsendpunkten wurden neun retrospektive Fallserien zu nicht resektierbarem HCC mit zum Teil Doppelreporting der Patient*innen herangezogen. Wegen inkohärenter Berichterstattung der Sicherheitsendpunkte konnten keine abschließenden Aussagen gemacht werden. Zum Rektumkarzinom wurden auch keine einarmigen Studien gefunden.

**1 SR zu HCC
1 Review von SR:
unzureichende
Datenlage**

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste drei HTA-Berichte zusammen, die auf einem RCT und wenigen retrospektiven Fallserien basieren und schlussfolgert, dass eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zum HCC sowie zum Rektum- und Blasenkarzinom vorliegt und weder eine Aussage gemacht werden kann, ob PBT mehr oder weniger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4].

Zwei systematische Reviews aus 2018 [19] und 2019 [20] fanden – basierend auf vornehmlich retrospektiven Fallserien - gute lokale Tumorkontrollraten bei geringen schweren Nebenwirkungen aufgrund von Toxizitäten und schlussfolgern, dass aufgrund der nicht-vergleichenden Studiendesigns und inkompletten Berichterstattung von Endpunkten es einen dringenden Bedarf nach prospektiven Studien gibt.

**2 SR: basierend auf
retrospektiven
Studien, gute lokale
Tumorkontrollraten
Bedarf nach
prospektiven Studien**

⁴ Der KCE Bericht 2019 ist auch in Jefferson beinhaltet.

⁵ Der KCE Bericht 2019 ist auch in Jefferson beinhaltet.

**DEGRO 2019:
nur in prospektiven
klinischen Studien**

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt sowohl bei HCC und bei cholangiozellulären Karzinomen als auch beim Rektum-, Anal- und Blasenkarzinom eine Behandlung mit PBT nur in prospektiven klinischen Studien mit kurativem Ansatz und /oder organerhaltendem Konzept vorzunehmen [12].

3.7 Osteosarkome und Weichteilsarkome

**DEGRO 2019:
nur in prospektiven
klinischen Studien**

Es wurde in den Übersichtsarbeiten keine Aussagen zu den Indikationen Osteosarkom und Weichteilsarkom gefunden. Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt die Anwendung von PBT bei Weichteilsarkomen der Extremitäten nur in prospektiven klinischen Studien [12].

3.8 Gynäkologische und urologische Tumore

Gynäkologische Malignome: Zervix- und Endometriumkarzinom

**1 Review von SR:
keine Evidenz**

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] berichtet, dass in den fünf analysierten HTAs weder Evidenz zu PBT bei Karzinomen im Uterus präsentiert wurden, noch eine Erwähnung fanden.

**DEGRO 2019:
nur in prospektiven
klinischen Studien in
ausgewählten
Indikationen**

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt die Behandlung mit PBT nur in prospektiven klinischen Studien bei lokal fortgeschrittenen gynäkologischen Malignomen einzusetzen [12].

**1 Review von SR:
unzureichende
Datenlage**

Prostatakarzinom:

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste vier HTA-Berichte zusammen, die auf vergleichenden prospektiven wie retrospektiven Studien basieren. Die meisten der Primärstudien berichten Toxizitäten und Lebensqualität, nur wenige erhoben Daten zum Gesamtüberleben, Tumorkontrolle und progressionsfreiem Überleben. Die Evidenz wird als von niedriger bis sehr niedriger Qualität eingestuft. Drei HTAs schlussfolgern, dass eine unzureichende Datenlage (Evidenz) zum Prostatakarzinom vorliegt und weder eine Aussage gemacht werden kann, ob PBT mehr oder weniger wirksam, noch mehr oder weniger sicher sei [4]. Ein HTA kommt zu negativen Ergebnissen: keine Evidenz, die für PBT spricht.

**1 SR: niedrige Qualität
der Studien**

Ein systematischer Review [21] sowie Kosteneffektivitätsanalyse zu verschiedenen hochtechnologischen Interventionen bei Prostatakarzinom (u.a. PBT) kommt zu dem Schluss, dass die niedrige Qualität der Studien, Inkonsistenzen in der Berichterstattung der Ergebnisse jegliche Aussagen zu Überlegenheit oder Gleichwertigkeit unmöglich machen, dass aber solche Ergebnisse für kostenintensive Interventionen notwendig sind.

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfiehlt die Behandlung mit PBT nur in prospektiven klinischen Studien bei lokal begrenztem PCa (<T3) intermediäre oder Hochrisikogruppe und lokal fortgeschrittenem PCa (≥T3, cN0, cM0) im kurativen Ansatz vorzunehmen [12]. In der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms wird festgestellt, dass es keinen Hinweis auf einen Vorteil von PBT im Vergleich zur IMRT bei lokal begrenztem PCa gibt (Empfehlungsgrad A, LoE 4) [22].

**DEGRO 2019:
nur in prospektiven
klinischen Studien in
ausgewählten
Indikationen**

3.9 Weitere

Es wurde in den Übersichtsarbeiten keine Aussagen zu folgenden Indikationen gefunden:

**in SR: keine Aussagen
vier Indikationen**

1. Oligometastase bei kontrolliertem Primärtumor bei ausgesuchten Indikationen
2. Boost-Konzepte bei ausgesuchten Lokalisationen
3. Kompliziert gelegene kurativ behandelbare Tumoren
4. Bei Schwangerschaft.

Eine italienische Übersichtsarbeit über alle Indikationen [4] fasste vier HTA-Berichte zusammen, die zu Wiederbestrahlung von Rezidiven - unabhängig von der anatomischen Lokalisation -, die zuvor schon eine Strahlentherapie erhielten, schlussfolgerten (drei von vier Berichten), dass keine Evidenz für diese Indikation vorliegt oder, dass (ein Bericht basierend auf drei retrospektiven Fallserien) unzureichende Evidenz vorliegt.

**1 Review zu SR zu
Wiederbestrahlung
von Rezidiven:
keine Evidenz**

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) erachtet „kompliziert gelegene kurativ behandelbare Tumoren“, sowie die Behandlung „bei Schwangerschaft“ als gesicherte Indikationen, wohingegen bei anderen Indikationen PBT nur in prospektiven klinischen Studien eingesetzt werden sollte [12].

**DEGRO 2019:
gesicherte
Indikationen:
kompliziert gelegene
kurativ behandelbare
Tumore & bei
Schwangerschaft**

3.10 Erstattete Indikationen in Deutschland

Die Protonentherapie gilt in Deutschland als stationäre Leistung entsprechend § 137c SGB V: Die Entschlüsse zu ausgeschlossenen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus sind verbindlich, d. h., die ausgeschlossenen Methoden dürfen im Rahmen der Krankenhausbehandlung nicht zu Lasten der GKV erbracht werden [23].

**im stationären Sektor:
Erlaubnisprinzip mit
Verbotsvorbehalt**

**expliziter Ausschluss
von einigen
Indikationen:**

**Hirnmetastasen
OropharynxCa
Uveamelanom
(mit Ausnahmen)
RektumCa
(mit Ausnahmen)
MammaCa
operables HCC
Lebermetastasen
operables NSCLC
inoperables NSCLC IV
AMD**

Folgende Behandlungen der Protonentherapie sind von der Erstattung durch die GKV ausgeschlossen:

- PT bei Hirnmetastasen
- PT bei Oropharynxtumoren
- PT bei Uveamelanom, welches für eine Brachytherapie mit Jod- oder Ruthenium-Applikation geeignet ist
- PT beim Rektumkarzinom (Ausnahmen – bestätigt in Fallkonferenz – bestehen für Patient*innen mit Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms ohne Nachweis von hämatogenen Metastasen oder fortgeschrittener Erkrankung und unbeherrschbarer Symptomatik aufgrund des Lokalrezidivs)
- PT beim Mammakarzinom
- PT beim operablen hepatozellulären Karzinom
- PT bei altersabhängiger Makuladegeneration
- PT beim operablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom
- PT beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV
- PT bei Lebermetastasen.

**wenige anerkannte
Indikationen:
Chordome &
Chondrosarkome,
zAVM, Uveamelanom
(mit Einschränkung)**

Anerkannte Indikationen für eine Protonentherapie sind:

- PT bei Uveamelanom, welches nicht für eine Brachytherapie mit Jod- oder Ruthenium-Applikatoren geeignet ist,
- PT bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis
- PT bei zerebralen arteriovenösen Malformationen.

**befristete Indikationen
unter Auflagen
(Qualitätssicherung)**

**PCa
ÖCa
inoperables HCC
NSCLC I-III
fortgeschrittene
gliomatöse Hirntumore**

Das Bewertungsverfahren ist für folgende Indikationen „ausgesetzt“ und damit befristet. Die (ersten vier) Befristungen sind verbunden mit Beschlüssen zu Qualitätssicherung (die Anforderungen für die Erbringung des genannten Verfahrens in Krankenhäusern wird hier geregelt):

- PT beim Prostatakarzinom: bis 31.12.2021
- PT beim Ösophaguskarzinom: bis 31.12. 2021
- PT beim inoperablen hepatozellulären Karzinom: bis 31.12.2020
- PT beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III: bis 31.12.2021
- PT bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren bei Erwachsenen: bis 31.12.2025.

Ein Beispiel für eine begleitende Qualitätssicherung bei ausgesetzten Beschlüssen den Beschluss zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des Prostatakarzinoms findet sich hier [24].

**26 Methoden-
bewertungen ruhen
wegen geringer
Versorgungsrelevanz**

Insgesamt lagen dem G-BA 40 Indikationen zur Methodenbewertung vor, von denen 14 Indikationen entweder ausgeschlossen, anerkannt oder – unter der Bedingung weitere Evidenz zu generieren – „ausgesetzt“ (befristet) wurden. 26 Methodenbewertungen ruhen, wegen zu geringer Versorgungsrelevanz, da die Protonentherapie bei diesen Indikationen selten zur Anwendung kommt.

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung

Die identifizierten Übersichtsarbeiten artikulieren unisono, dass die vorliegenden – zumeist retrospektiven – Studien von niedriger Qualität und unzureichend sind, um abschließende Aussagen zum Mehrwert der Protonen- oder Kohlenstoffionen-Therapie machen zu können. Es zeigt sich ein unverändertes Bild zur Datenlage im Vergleich zu 2013 (vgl. Tabelle 4-1). Nur einige wenige Indikationen werden, mehr aus Gründen der Plausibilität, als aufgrund einer überzeugenden Datenlage für eine Protonen- oder Kohlenstoffionentherapie empfohlen. Dies sind:

- Chordome und Chondrosarkome
- Uveamelanom (unter Voraussetzungen)
- Pädiatrische Tumore (Schädelbasis-, Hirn- und Kopf-Hals-Tumore) zur Vermeidung von Sekundärtumoren

Weitere Indikationen, mit kurativer Intention und nicht metastasierend, werden nur unter Bedingungen prospektiver klinischer Studien empfohlen.

- Tumore an der Schädelbasis und im ZNS (Gliome)
- Tumore im Kopf-Hals-Bereich (Ausnahme Oropharynx: G-BA)
- Inoperable NSCLC Stadien I bis IIIb
- Lymphome, Sarkome
- Gastrointestinale Tumore (ÖsophagusCa, PankreasCa)
- Inoperable HCC
- Prostatakarzinom (mit Einschränkungen)

Eindeutig ausgeschlossene Indikationen:

- Operable HCC
- Operables NSCLC, NSCLC Stadium IV
- Rektumkarzinom (mit Ausnahmen)
- Mammakarzinom (mit Ausnahme)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zahlreiche Übersichtsarbeiten – trotz unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien (nur vergleichende Studien, nur prospektive Studien, auch retrospektive Fallserien) – zum selben Schluss kommen, nämlich, dass nur prospektive hochwertige Primärstudien Aussagen zur Überlegenheit oder Gleichwertigkeit der PBT und CIRT bei klinischen Endpunkten der Effektivität und Überlegenheit bei Endpunkten zur akuten und späten Toxizität machen können.

**unveränderte
Datenlage zu 2013**

**wenige gesicherte
Indikationen**

**Indikationen mit
kurativer Intention,
nicht metastasierend:**

**nur in prospektiven
klinischen Studien**

**operable Indikationen
sind ausgeschlossen**

**nur hochwertige
Primärstudien können
Aussagen zur
Überlegenheit oder
Gleichwertigkeit
machen**

Tabelle 4-1: Synthese rezenter Evidenz und Empfehlungen nach Indikationen

Indikation	AWMF-Leitlinien Empfehlungen (+ LoE) https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/	DEGRO Empfehlungen 2019 [12]	G-BA 2020 [23].	HTA-Übersichtsarbeiten: Jefferson et al. 2019 [4], NHS England 2018 [9], KCE 2019 [3], KCE 2015 [10], Hwang 2020 [5, 6]	
Schädelbasistumore					
Chordom + Chondrosarkom	keine Leitlinien	Gesicherte Indikation	Anerkannte Indikation	Unzureichende Evidenz [4]	
Meningeom Grad II / Grad III		Nur in prospektiven klinischen Studien: Gutartige Tumoren z.B. Meningeome, Hypophysenadenome, Neurinome, Kraniopharyngeome, arterio-venöse Malformationen	-		Unzureichende Evidenz [4] Chordom + Chondrosarkom: Niedrige Evidenz, Gleichwertigkeit PBT und CIRT, ev. bessere lokale Tumorkontrolle als PT [5, 6] ZNS-Tumore (Meningeome): Niedrige Evidenz, Gleichwertigkeit PBT zu PT
Meningeom Grad I (komplex)					
Kraniopharyngeom					
Hypophysenadenom					
Akustikusneurinom					
Sarkome inkl. Ewing Sarkom		Nur in prospektiven klinischen Studien: Kraniofaziale und Schädelbasistumore (z.B. Adenoidzystisches Karzinom (ACC), Sarkome)			
Rhabdomyosarkome der Schädelbasis und Orbita					
Hirntumore					
Gliome Grad II	keine Leitlinien	Nur in prospektiven klinischen Studien: bei Erwachsenen	Ausgesetzte Entscheidung/ befristet: Bei fortgeschrittenen gliomatösen Hirntumoren (Erwachsene)	Unzureichende Evidenz [3] Unzureichende Evidenz [4]	
Gliome Grad III					
Glioblastom					
Ependymom					
Medulloblastom					
Hirnmetastasen			Ausgeschlossen		
Zerebrale arteriovenöse Malformation (zAVM)			Anerkannte Indikation		
Kopf-/Halstumore					
Larynxkarzinom	keine Erwähnung in LL [25]	Nur in prospektiven klinischen Studien: Lokal fortgeschrittene Tumore ohne Fernmetastasen		Unzureichende Evidenz [3] Unzureichende Evidenz [4] Niedrige Evidenz, die ev. Gleichwertigkeit zu PT zeigt [5, 6]	
Nasopharynxkarzinom	keine Leitlinie				
Oropharynxkarzinom					Ausgeschlossen
Zungengrundkarzinom	keine Erwähnung in LL [26]				
Speicheldrüsenkarzinom	keine Leitlinie				
Glomustumor					
Tränendrüsentumoren					
Thorakale Tumore					
Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) Stadium I, II, III	keine Erwähnung in LL [27]	Nur in prospektiven klinischen Studien: Bronchialkarzinome im Stadium I bis IIIB mit kurativem Ansatz	Ausgeschlossen beim operablen NSCLC Ausgeschlossen beim NSCLC Stadium IV	Unzureichende Evidenz [4]	

			Ausgesetzte Entscheidung/ befristet: bei inoperablem NSCLC Stadium I, II, III	
Pleuramesotheliom	keine Leitlinie	Nur in prospektiven klinischen Studien		-
Mammakarzinom	keine Erwähnung in LL [28]	Nur in prospektiven klinischen Studien: in ausgewählten geometrisch komplexen Situationen	Ausgeschlossen	Unzureichende Evidenz [3] Unzureichende Evidenz [4]
Mediastinale Tumoren (u.a. Lymphome, Thymome) Hodgkin Lymphom (HL)	Therapieoption: PBT kann bei mit strenger Indikation (z.B. prä- und/oder parakardialer Befall bei jungen Patient*innen) erwogen werden. Empfehlungsgrad 0 [29]	Nur in prospektiven klinischen Studien: Mediastinale Lymphome, Seltene Tumore (z.B. Thymome, Sarkome) bei kurativem Ansatz		-
Gastrointestinale Tumoren				
Magenkarzinom	keine Erwähnung in LL [30]	-		Unzureichende Evidenz [4]
Ösophaguskarzinom	keine Erwähnung in LL [31]		Ausgesetzte Entscheidung/ befristet	Unzureichende Evidenz [4]
Pankreaskarzinom	keine Erwähnung in LL [32]	Nur in prospektiven klinischen Studien: mit kurativem Ansatz		Unzureichende Evidenz [3] Unzureichende Evidenz [4]
Leberkarzinom (HCC) + cholangiozelluläre Karzinome	PBT+CIRT als Therapieoption, größere prospektive Studien notwendig [33]		Ausgeschlossen beim operablen HCC; Ausgesetzte Entscheidung/ befristet: bei inoperablem HCC; Ausgeschlossen Lebermetastasen	Unzureichende Evidenz [3] Unzureichende Evidenz [4]
Retroperitoneale und paraspinale Sarkome	keine Leitlinie	Nur in prospektiven klinischen Studien		-
Rektumkarzinom Analkarzinom	keine Erwähnung in LL [34]	Nur in prospektiven klinischen Studien: Rektum-, Analkarzinome im organerhaltenden Konzept	Ausgeschlossen: Mit Ausnahmen	Unzureichende Evidenz [3] Unzureichende Evidenz [4]
Knochen- und Extremitäten Tumore				
Osteosarkom		Nur in prospektiven klinischen Studien:		-
Weichteilsarkom	keine Leitlinie	Weichteilsarkome der Extremitäten		
Urologische Tumore				
Prostatakarzinom	kein Hinweis auf Vorteil von PBT im Vergleich zur IMRT bei lokal begrenztem PCa, Empfehlungsgrad A, LoE 4 [22]	Nur in prospektiven klinischen Studien: bei lokal begrenztem PCa (<T3) intermediäre oder Hochrisikogruppe und lokal fortgeschrittene PCa (≥T3, cN0, cM0) im kurativen Ansatz.	Ausgesetzte Entscheidung/ befristet	Unzureichende Evidenz [4]
Gynäkologische Malignome	keine Leitlinie	Nur in prospektiven klinischen Studien: Lokal fortgeschrittene gynäkologische Malignome		Keine oder unzureichende Evidenz [4]
Blasenkarzinom	keine Leitlinie	Nur in prospektiven klinischen Studien: Blasenkarzinome im organerhaltenden Konzept		Unzureichende Evidenz [4]

Augentumore				
Aderhaut-(Uvea)melanom	keine Leitlinie	Gesicherte Indikation: Melanome, die für eine Brachytherapie mit Ruthenium- oder Jodapplikatoren oder eine stereotaktische Bestrahlung nicht geeignet sind	Anerkannte Indikation: Uveamelanom nur, wenn nicht für Brachytherapie mit Jod- oder Ruthenium-Applikation geeignet. Sonst ausgeschlossen.	Unzureichende Evidenz [4] Niedrige Evidenz: ev. Überlegenheit der PBT vs. Brachytherapie bei okulären Melanomen [5, 6]
Irismelanom				
Pädiatrische Tumore				
Schädelbasis-, Hirn- Kopf- Halstumore, etc.	keine Leitlinien	Gesicherte Indikation: insbesondere bei kurativem Ansatz	NHS England: unschlüssige Evidenz für PBT in 6 Indikationen [9] KCE: unzureichende Evidenz für PBT und CIRT in 13 von 15 Indikationen, Evidenz für Gleichwertigkeit zwischen PBT und IMRT beim Craniopharyngioma, resp. einem geringeren Risiko für Sekundärtumore beim Retinoblastom [10, 11] Hwang: unzureichende Evidenz [5, 6]
Weitere Indikationen				
Kompliziert gelegene kurativ behandelbare Tumoren	keine Leitlinien	Gesicherte Indikation: Tumore, bei denen die klinisch indizierte Strahlendosis mit vertretbarem Risiko nur mit Protonen, nicht aber mit Photonen applizierbar ist.		-
Bei Schwangerschaft		Gesicherte Indikation: Schwangere mit dringender Indikation zu Radiotherapie, bei der durch PBT eine geringere Belastung des Fötus erreicht werden kann.		-
Hochdosierte Wiederbestrahlung unabhängig von der anatomischen Lokalisation		Nur in prospektiven klinischen Studien		Unzureichende Evidenz [4]
Oligometastase bei kontrolliertem Primärtumor bei ausgesuchten Indikationen				-

4.2 Limitation

Dieses Update basiert ausschließlich auf Übersichtsarbeiten, was einen großen Informationsverlust bei Details aus klinischen Studien zur Folge hat. Da aber alle Übersichtsarbeiten und systematischen Reviews zu denselben Schlüssen kommen (prospektive Vergleichsstudien vonnöten), sollte die Validität der Aussagen des Updates nicht gefährdet sein. Zusätzlich wurde nur eine Handsuche nach weiteren Übersichtsarbeiten durchgeführt, wodurch ev. die eine oder andere Publikation nicht identifiziert wurde. Auch wurde kein Risk of Bias (RoB) Assessment der Übersichtsarbeiten durchgeführt.

**Basis:
Übersichtsarbeiten =
Informationsverlust
von Details**

**nur Handsuche
kein RoB Assessment**

4.3 Ausblick: Zukunft

Auf der PTCOG Website ist ein Überblick zu laufenden klinischen Studien sortiert nach Indikationen zu finden (vgl. Tabelle A-4). Derzeit sind in MedAustron (Abkürzung in PTCOG „EBG“) zwei Studien registriert:

**2 registrierte Studien
in MedAustron**

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740191>: eine einarmige klinische Studie zu „Spot-Scanning Based Hypofractionated Proton Therapy for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer“ mit geplanten 297 Patienten (Laufzeit bis 2027), Status: Recruiting.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049072>: eine prospektive Kohortenstudie zu Ion Therapy Patient Registry (REGI-MA-002015) mit geplanten 800 Patient*innen zu Protonen- wie Kohlenstoffionen Therapie bei Kindern und Erwachsenen (Laufzeit bis 2030), Status: Recruiting.

**Patientenregister
(unterschiedliche
Indikationen)**

Prostata-Studie

Die italienische Übersichtsarbeit 2019 befasst sich mit der vorliegenden und zukünftig zu erwartenden Evidenz (vgl. Tabelle 4-2) und machte eine grobe Abschätzung, bei welchen Indikation Studien laufen und daher eine verbesserte Evidenz wahrscheinlich („likely“) ist, bei welchen Indikationen das unwahrscheinlich („unlikely“) ist und zu welchen Indikationen gar keine Verbesserung der Evidenz zu erwarten ist.

**1 Review analysierte
laufende Studien, um
zukünftige
Verbesserung der
Evidenz abzuschätzen**

- Wahrscheinlich wird sich die Evidenz in naher Zukunft zu Indikationen der Schädelbasis und des ZNS, sowie zu Leberkarzinomen und pädiatrischen Krebs-Erkrankungen verbessern.
- Nicht wahrscheinlich ist es dagegen, dass sich in den anderen Indikationen eine verbesserte Datenlage zeigt.

Table 4-2: Available evidence and likelihood of generation of comparative evidence from ongoing studies on PBT/CIRT vs photon therapy.

Indication	PBT		CIRT		Superiority of PBT and CIRT versus photon therapy			
	N. ongoing non comparative studies	N. ongoing non comparative studies	N. ongoing comparative studies	N. ongoing comparative studies	Evidence of superiority from published studies		Likelihood that upcoming evidence could resolve uncertainty	
					PBT	CIRT	PBT	CIRT
Solid paediatric tumours	13	13	0	0	Uncertain	Not available	Likely	None*
Central nervous system tumours	11	11	1	4	Uncertain		Likely	
Sarcomas	4	4	0	2	Uncertain		Likely	
Chordomas	3	3	3	1	Uncertain		Likely	
Tumours of the head & neck region	6	6	6	1	Uncertain		Unlikely	
Cutaneous and uveal melanoma	1	1	0	0	Uncertain	Not available	Unlikely	None*
Lung malignancies	7	7	0	0	Uncertain			Unlikely
Breast malignancies	7	7	0	0	Uncertain	Not available	Unlikely	None*
Thyroid malignancies	0	0	0	0	Not available		None*	
Pancreas malignancies	2	2	6	1	Uncertain	Not available	Unlikely	Likely
Colon and rectum malignancies	4	4	1	0	Uncertain		Unlikely	None*
Prostate malignancies at high metastases risk	12	12	7	0	Uncertain		Unlikely	None*
Bladder malignancies	0	0	0	0	Uncertain		Unlikely	None*
Esophagus malignancies	3	3	0	0	Uncertain		Likely	None*
Urinary tract malignancies	0	0	0	0	Not available		None*	
Gastric malignancies	0	0	0	0	Uncertain		None*	
Uterine cervical malignancies	1	1	0	0	Not available		Unlikely	None*
Liver malignancies	4	4	7	0	Uncertain	Not available	Likely	None*
Recurrent tumours requiring repeat treatment in areas already exposed to radiotherapy	2	2	0	0	Uncertain	Not available	Unlikely	None*

Key: N. = number; *some studies may be repeated as they may be pertinent to different tumours

5 LITERATUR

- [1] Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). Statistics of patients treated in particle therapy facilities worldwide. 2020. Available from: <https://www.ptcog.ch/index.php/patient-statistics>.
- [2] Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). Facilities in Operation, Facilities under construction, Facilities in planning stage. 2020. Available from: <https://www.ptcog.ch/>.
- [3] Belgian Health Care Knowledge Center (KCE). Proton Beam Therapy in Adults - a systematic review 2019. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_307_Proton_beam_therapy_adults_Report.pdf.
- [4] Jefferson T., Formoso G., Venturelli F., Vicentini M., Chiarollo E. and Ballini L. Hadrontherapy for cancer. An overview of HTA reports and ongoing studies (incl. Appendix). *Recenti Prog Med* 2019;110:566-586.
- [5] Hwang E., Gorayski P., Le H. and al. e. Particle therapy tumour outcomes: An updated systematic review *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2020;Apr 8(doi:10.1111/1754-9485.13021).
- [6] Hwang E., Gorayski P., Le H. and al. e. Particle therapy toxicity outcomes: A systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2020;May 18(doi:10.1111/1754-9485.13036).
- [7] Götz G., Mitic M., Mittermayr T. and Wild C. Health Technology Assessment of Carbon-ion Beam Radiotherapy: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Safety for 54 Oncological Indications in 12 Tumour Regions *Anticancer Res.* 2019;Apr;39(4):1635-1650.
- [8] Statistik Austria. Krebs bei Kindern und Jugendlichen. 2020. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/index.html.
- [9] NHS England. Evidence review: The safety of proton beam therapy for childhood tumours. 2018. Available from: https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/proton-beam-therapy/user_uploads/1783-pbt-evidence-review.pdf.
- [10] Leroy R., Benahmed N., Hulstaert F., Mambourg F., Fairon N., Van Eycken E., et al. Hadron therapy in children – an update of the scientific evidence for 15 paediatric cancers. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2015. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_235_Hadron%20Therapy_Report.pdf.
- [11] Leroy R., Benahmed N., Hulstaert F., Van Damme N. and De Ruyscher D. Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):267-278.
- [12] Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO). Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland 2019 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.degro.org/wp-content/uploads/2019/07/201907_StellungnahmeProtonen_final.pdf.
- [13] Alahmari M. and Temel Y. Skull base chordoma treated with proton therapy: A systematic review. *Surg Neurol Int* ; 2019;10(96):doi:10.25259/SNI-25213-22019.
- [14] Thurin E., Nyström P., Smits A. and al. e. Proton therapy for low-grade gliomas in adults: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;174:233-238.
- [15] Wu A., Jin M., Meola A., Wong H. and Chang S. Efficacy and toxicity of particle radiotherapy in WHO grade II and grade III meningiomas: a systematic review. *Neurosurg Focus.* 2019;46(6):E12.
- [16] Lesueur P., Calugaru V., Nauraye C. and al. e. Proton therapy for treatment of intracranial benign tumors in adults: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2019;72:56-64.
- [17] Coggins W., Pham N., Nguyen A. and al. e. A Systematic Review of Ion Radiotherapy in Maintaining Local Control Regarding Atypical and Anaplastic Meningiomas. *World Neurosurg.* 2019;132:282-291.
- [18] Barsky A., Reddy V., Plastaras J., Ben-Josef E., Metz J. and Wojcieszynski A. Proton beam re-irradiation for gastrointestinal malignancies: a systematic review. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11(1):187-202(1):187-202.
- [19] Igaki H., Mizumoto M., Okumura T., Hasegawa K., Kokudo N. and Sakurai H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(3):423-433.

- [20] Spsychalski P., Kobiela J., Antoszevska M., Błażyńska-Spsychalska A., Jereczek-Fossa B. and M. H. Patient specific outcomes of charged particle therapy for hepatocellular carcinoma - A systematic review and quantitative analysis. *Radiother Oncol.* 2019;132:127-134.
- [21] Schroeck F., BL. J., SB. B., PL. N., Penson D. and Hu J. Cost of New Technologies in Prostate Cancer Treatment: Systematic Review of Costs and Cost Effectiveness of Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy, Intensity-modulated Radiotherapy, and Proton Beam Therapy *Eur Urol.* 2017;Nov;72(5):712-735.
- [22] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 5.1–Mai 2019 AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2019 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.
- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand: 9. April 2020, des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2121/KHMe-RL_2020-01-16_iK-2020-04-09.pdf.
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Protonentherapie des Prostatakarzinoms 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1713/QS-Maßnahmen_Protonen_Prostata_2018-09-20_iK-2018-12-13.pdf.
- [25] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. Langversion 1.1–November2019AWMF-Registernummer: 017/076OL. 2019 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version1.1/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.1.pdf.
- [26] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" AWMF-Registernummer (007-100OL). 2012 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion_.pdf.
- [27] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 1.0–Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
- [28] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.3–Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2020 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf.
- [29] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten Version 2.1–April 2019 AWMF-Registernummer: 018/029. 2019 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin-Lymphom_Langversion_2.1.pdf.
- [30] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Langversion 2.0–August 2019 AWMF-Registernummer: 032/009OL. 2019 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2.0/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.

- [onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf).
- [31] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Langversion 2.0–Dezember 2018 AWMF-Registernummer:021/023OL. 2018.
- [32] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom Version 1.0–Oktober 2013 AWMF-Registernummer: 032/010OL. 2013 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Pankreaskarzinom/LL_Pankreas_OL_Langversion.pdf.
- [33] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms Version 1.0–Mai 2013 AWMF-Registernummer: 032/053OL. 2013 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf.
- [34] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Langversion 2.1.–Januar 2019 AWMF-Registernummer:021/007OL. 2019 [cited 28/05/2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf.

ANHANG

Tabelle A-1: Hadronen (Protonen- und Kohlenstoffionen-) -Zentren in Betrieb (last update: Mai 2020) [2]

COUNTRY	WHO, WHERE	PARTICLE	S/C/SC* MAX. ENERGY (MeV)	BEAM DIRECTIONS	START OF TREATMENT
Austria	MedAustron, Wiener Neustadt	p	S 253	2 horiz., 1 vertical fixed beam**, 1 gantry** (under construction)	2016
Austria	MedAustron, Wiener Neustadt	C-ion	S 403/u	2 horiz. and 1 vertical fixed beam**	2019
China	WPTC, Wanjie, Zi-Bo	p	C 230	2 gantries, 1 fixed beam	2004
China	SPHIC, Shanghai	p	S 250	3 fixed beams**	2014
China	SPHIC, Shanghai	C-ion	S 430/u	3 fixed beams**	2014
China	Heavy Ion Cancer Treatment Center, Wuwei, Gansu	C-ion	S 400/u	4 fixed beams**	2019
Czech Republic	PTC Czech r.s.o., Prague	p	C 230	3 gantries**, 1 fixed beam	2012
Denmark	Dansk Center for Partikelterapi, Aarhus	p	C 250	3 gantries**, 1 horiz. fixed beam**	2019
England	Clatterbridge	p	C 62	1 fixed beam	1989
England	Proton Partner's Rutherford CC, Newport	p	C 230	1 gantry**	2018
England	The Christie Proton Therapy Center, Manchester	p	C 250	3 gantries**	2018
England	Rutherford Health Proton Beam Therapy, Reading, Birkshire	p	C 230	1 gantry**	2019
England	Rutherford Health Proton Beam Therapy, Northumberland	p	C 230	1 gantry**	2019
France	CAL/IMPT, Nice	p	C65, SC 235	1 fixed beam, 1 gantry**	1991, 2016
France	CPO, Orsay	p	SC 230	1 gantry**, 2 fixed beams	1991, 2014
France	CYCLHAD, Caen	p	SC 230	1 gantry**	2018
Germany	HZB, Berlin	p	C 250	1 fixed beam	1998
Germany	RPTC, Munich	p	C 250	4 gantries**, 1 fixed beam	2009
Germany	HIT, Heidelberg	p	S 250	2 fixed beams, 1 gantry**	2009, 2012
Germany	HIT, Heidelberg	C-ion	S 430/u	2 fixed beams, 1 gantry**	2009, 2012
Germany	WPE, Essen	p	C 230	4 gantries***, 1 fixed beam	2013
Germany	UPTD, Dresden	p	C 230	1 gantry***	2014
Germany	MIT, Marburg	p	S 250	3 horiz., 1 45deg. fixed beams**	2015
Germany	MIT, Marburg	C-ion	S 430/u	3 horiz., 1 45deg. fixed beams**	2015
India	Apollo Hospitals PTC, Chennai	p	C 230	2 gantries, 1 fixed beam**	2019

Italy	INFN-LNS, Catania	p	C 60	1 fixe beam	2002
Italy	CNAO, Pavia	p	S 250	3 horiz., 1 vertical, fixed beams	2011
Italy	CNAO, Pavia	C-ion	S 480/u	3 horiz., 1 vertical, fixed beams	2012
Italy	APSS, Trento	p	C 230	2 gantries**, 1 fixed beams	2014
Japan	HIMAC, Chiba	C-ion	S 800/u	horiz.***, vertical***, fixed beams, 1 gantry	1994, 2017
Japan	NCC, Kashiwa	p	C 235	2 gantries***	1998
Japan	HIBMC, Hyogo	p	S 230	1 gantry	2001
Japan	HIBMC, Hyogo	C-ion	S 320/u	horiz.,vertical, fixed beams	2002
Japan	PMRC 2, Tsukuba	p	S 250	2 gantries***	2001
Japan	Shizuoka Cancer Center	p	S 235	3 gantries, 1 fixed beam	2003
Japan	STPTC, Koriyama-City	p	S 235	2 gantries**, 1 fixed beam	2008
Japan	GHMC, Gunma	C-ion	S 400/u	3 horiz., 1 vertical, fixed beams	2010
Japan	MPTRC, Ibusuki	p	S 250	3 gantries***	2011
Japan	Fukui Prefectural Hospital PTC, Fukui City	p	S 235	2 gantries***, 1 fixed beam	2011
Japan	Nagoya PTC, Nagoya City, Aichi	p	S 250	2 gantries***, 1 fixed beam	2013
Japan	SAGA-HIMAT, Tosu	C-ion	S 400/u	3 horiz., vertical, 45 deg., fixed beams	2013
Japan	Hokkaido Univ. Hospital PBTC, Hokkaido	p	S 220	1 gantry	2014
Japan	Aizawa Hospital PTC, Nagano	p	C 235	1 gantry	2014
Japan	i-Rock Kanagawa Cancer Center, Yokohama	C-ion	S 430/u	4 horiz., 2 vertical, fixed beams	2015
Japan	Tsuyama Chuo Hospital, Okayama	p	S 235	1 gantry	2016
Japan	Hakuhokai Group Osaka PT Clinic, Osaka	p	S 235	1 gantry	2017
Japan	Kobe Proton Center, Kobe	p	S 235	1 gantry	2017
Japan	Narita Memorial Proton Center, Toyohgashi	p	C 230	1 gantry**	2018
Japan	Osaka Heavy Ion Therapy Center, Osaka	C-ion	S 430/u	3 fixed beams, 6 ports**	2018
Japan	Hokkaido Ohno Memorial Hospital, Sapporo	p	C 235	1 gantry**	2018
Japan	Nagamori Memorial Center of Innovative Cancer Therapy and Research, Kyoto	p	S 220	2 gantries**	2019
Poland	IFJ PAN, Krakow	p	C 230	1 fixed beam, 2 gantries	2011, 2016
Russia	ITEP, Moscow	p	S 250	1 fixed beam	1969
Russia	JINR 2, Dubna	p	C 200****	1 fixed beam	1999
Russia	MIBS, Saint-Petersburg	p	C 250	2 gantries**	2018

Russia	MRRC, Obninsk	p	S 250	1 fixed beam	2016
Russia	Federal HighTech Center of FMBA, Dimitrovgrad	p	C 230	4 gantries**	2019
South Korea	KNCC, Ilsan	p	C 230	2 gantrie, 1 horiz. fixed beam	2007
South Korea	Samsung PTC, Seoul	p	C 230	2 gantries	2015
Spain	Quironsalud PTC, Madrid	p	SC 230	1 gantry**	2019
Spain	CUN, Madrid	p	S 220	1 gantry**	2020
Sweden	The Skandion Clinic,Uppsala	p	C 230	2 gantries**	2015
Switzerland	CPT, PSI, Villigen	p	C 250	3 gantries**, 1 horiz. fixed beam	1984, 1996, 2013, 2018
Taiwan	Chang Gung Memorial Hospital, Taipei	p	C 230	4 gantries**, 1 fixed beam exp.	2015
The Netherlands	UMC PTC, Groningen	p	C 230	2 gantries***	2018
The Netherlands	HollandPTC, Delft	p	C 250	2 gantries**, 1 horiz. fixed beam**	2018
The Netherlands	ZON PTC, Maastricht	p	SC 250	1 gantry**	2019
USA, CA.	J. Slater PTC, Loma Linda	p	S 250	3 gantries, 1 horiz. fixed beam	1990
USA, CA.	UCSF-CNL, San Francisco	p	C 60	1 horiz. fixed beam	1994
USA, MA.	MGH Francis H. Burr PTC, Boston	p	C 235	2 gantries***, 1 horiz. fixed beam	2001
USA, TX.	MD Anderson Cancer Center, Houston	p	S 250	3 gantries***, 1 horiz. fixed beam	2006
USA, FL.	UFHPTI, Jacksonville	p	C 230	3 gantries***, 1 fixed beam	2006
USA, OK.	Oklahoma Proton Center, Oklahoma City	p	C 230	1 gantry, 3 fixed beams	2009
USA, PA.	Roberts PTC,UPenn, Philadelphia	p	C 230	4 gantries***, 1 horiz. fixed beam	2010
USA, IL.	Chicago Proton Center, Warrenville	p	C 230	1 gantry**, 3 fixed beams	2010
USA, VA.	HUPTI, Hampton	p	C 230	4 gantries, 1horiz. fixed beam	2010
USA, NJ.	ProCure Proton Therapy Center, Somerset	p	C 230	4 gantries***	2012
USA, WA.	SCCA ProCure Proton Therapy Center, Seattle	p	C 230	4 gantries***	2013
USA, MO.	S. Lee Kling PTC, Barnes Jewish Hospital, St. Louis	p	SC 250	1 gantry	2013
USA, TN.	ProVision Cancer Cares Proton Therapy Center, Knoxville	p	C 230	3 gantries**	2014
USA, CA.	California Protons Cancer Therapy Center, San Diego	p	C 250	3 gantries**, 2 horiz. fixed beams**	2014
USA, LA.	Willis Knighton Proton Therapy Cancer Center, Shreveport	p	C 230	1 gantry**	2014
USA, FL.	Ackerman Cancer Center, Jacksonville	p	SC 250	1 gantry	2015
USA, MN.	Mayo Clinic Proton Beam Therapy Center, Rochester	p	S 220	4 gantries**	2015

USA, NJ.	Laurie Proton Center of Robert Wood Johnson Univ. Hospital, New Brunswick	p	SC 250	1 gantry	2015
USA, TX.	Texas Center for Proton Therapy, Irving	p	C 230	2 gantries**, 1 horiz. fixed beam	2015
USA, TN.	St. Jude Red Frog Events Proton Therapy Center, Memphis	p	S 220	2 gantries**, 1 horiz. fixed beam	2015
USA, AZ.	Mayo Clinic Proton Therapy Center, Phoenix	p	S 220	4 gantries**	2016
USA, MD.	Maryland Proton Treatment Center, Baltimore	p	C 250	4 gantries**, 1 horiz. fixed beam**	2016
USA, FL.	Orlando Health PTC, Orlando	p	SC 250	1 gantry	2016
USA, OH.	UH Sideman CC, Cleveland	p	SC 250	1 gantry	2016
USA, OH.	Cincinnati Children's Proton Therapy Center, Cincinnati	p	C 250	3 gantries**	2016
USA, MI.	Beaumont Health Proton Therapy Center, Detroit	p	C 230	1 gantry**	2017
USA, FL.	Baptist Hospital's Cancer Institute PTC, Miami	p	C 230	3 gantries**	2017
USA, DC.	MedStar Georgetown University Hospital PTC, Washington DC	p	SC 250	1 gantry**	2018
USA, TN.	Provision CARES Proton Therapy Center, Nashville	p	C 230	2 gantries**	2018
USA, GA.	Emory Proton Therapy Center, Atlanta	p	C 250	3 gantries**, 2 horiz. fixed beams**	2018
USA, OK.	Stephens Cancer Center, Oklahoma	p	SC 250	1 gantry**	2019
USA, MI.	McLaren PTC, Flint	p	S 250/330	3 gantries**	2019
USA, NY.	The New York Proton Center, East Harlem, New York	p	C 250	3 gantries**	2019
USA, DC.	Johns Hopkins National Proton Center, Washington	p	S 250	3 gantries**, 1 horiz. fixed beam*	2019
USA, FL.	South Florida Proton Institute, SFPTI, Delray Beach	p	C 250	1 gantry**	2019
USA, FL.	UFHPTI, Jacksonville	p	C 230	1 gantry**	2019
USA, VA.	Inova Mather PT Cancer Center, Fairfax	p	C 230	2 gantries**	2020

* S/C/SC = Synchrotron (S) or Cyclotron (C) or SynchroCyclotron (SC)

** with pencil beam scanning

*** with spread beam and pencil beam scanning

**** degraded beam

Tabelle A-2: Hadronen (Protonen- und Kohlenstoffionen-) -Zentren in Errichtung (last update: Dezember 2019) [2]

COUNTRY	WHO, WHERE	PARTICLE(S)	MAX. ENERGY (MeV) ACCELERATOR TYPE (VENDOR)*	BEAM DIRECTIONS	NO. OF TREATMENT ROOMS	START OF TREATMENT PLANNED
Argentina	CNEA and UBA, Roffo Cancer Institute	p	230 cyclotron (IBA)	2 gantries (PBS), 1 horiz.PBS nozzle (research)	2	2022

Belgium	<u>ParTICLE, Leuven</u>	p	230 SC cyclotron (IBA)	1 gantry (PBS), 1 horiz. fixed beam	2	2020
China	<u>HITFil at IMP, Lanzhou, Gansu</u>	C-ion	400/u synchrotron (?)	4 horiz, vertical, oblique, fixed beams	4	2020?
China	<u>Ruijin Hospital, Jiao Tong University, Shanghai</u>	p	250 synchrotron (Apactron)	1 gantry, 2 horiz. fixed beams	3	2020
China	Zhuozhou Proton Therapy Center, Baoding, Hebei	p	230 cyclotron (IBA)	4 gantries, 1 horiz. fixed beam	5	2020?
China	Guangdong Hengjian Medical Technologies Co., Guangzhou	p	230 cyclotron (IBA)	3 gantries	3	2020
China	Qingdao Zhong Jia Lian He Healthcare, Shandong	p	230 cyclotron (IBA)	4 gantries, 1 fixed beam	5	2019?
China	Beijing Proton Center, Beijing	p	230 cyclotron (?)	3 gantries, 1 horiz. fixed beam	4	2020?
China	HIMC Center, Hefei, Anhui	p	250 SC cyclotron (Varian)	3 gantries, 1 horiz. fixed beam	4	2020?
China	<u>Guangzhou Concord Cancer Center, GCCC, Guangdong</u>	p	250 SC cyclotron (Varian)	4 gantries	4	2021
Emirate of Abu Dhabi	<u>Proton Partners Int., Abu Dhabi</u>	p	230 cyclotron (IBA)	1 gantry, 1 horiz. fixed beam	1	2020
France	<u>ARCHADE, Caen</u>	C-ion	400/u cyclotron (IBA)	1 fixed beam (r&d)	1	2023
India	<u>Tata Memorial Centre, Mumbai</u>	p	230 cyclotron (IBA)	3 gantries	3	2020
India	Health Care Global	p	250 SC cyclotron (Varian)	1 gantry	1	2020

Japan	Social Medical Corporation Kouseikai Takai Hospital, Tenri City, Nara Pref.	p	230 cyclotron (Sumitomo)	1 gantry	1	?
Japan	<u>Teishinkai Hospital, Sapporo, Hokkaido</u>	p	235 cyclotron (Sumitomo)	1 gantry	1	2020
Japan	<u>Yamagata University Hospital, Yamagata</u>	C-ion	430/u synchrotron (Toshiba)	1 SC gantry, 1 horiz. & vertical fixed beam	2	2020
Japan	Shonan Kamakura Advanced Medical Center	p	220 synchrotron (Hitachi)	1 gantry	1	2020
Russia	PMHPTC, Protvino	p	250 synchrotron (?)	1 horiz. fixed beam	1	?
Saudi Arabia	<u>King Fahad Medical City PTC, Riyadh</u>	p	250 SC cyclotron (Varian)	3 gantries, 2 fixed beams	5	2019
Singapore	<u>National Cancer Center Singapore (NCCS)</u>	p	250 synchrotron (Hitachi)	4 gantries, 1 horiz. fixed beam	5	2021
Singapore	<u>Singapore Institute of Advanced Medicine Pte.</u>	p	250 SC cyclotron (Varian)	1 gantry	1	2020
Slovak Rep	CMHPTC, Ruzomberok	p	250 synchrotron (?)	1 horiz. fixed beam	1	?
South Korea	<u>KIRAMS, Busan</u>	C-ion, p	430/u, 230 synchrotron (?)	2 vertical and horiz. fixed beams, 1 horiz. fixed beam	3	2021?
Spain	<u>CUN, Madrid</u>	p	220 synchrotron (Hitachi)	1 gantry	1	2020
Tailand	Her Royal Highness Princess Chakri Sirindhorn PTC, Bangkok	p	250 SC cyclotron (Varian)	1 gantry	1	2020
Taiwan	<u>National Taiwan University CC, Taipei</u>	p	250 SC cyclotron (Varian)	2 gantries, 1 experimental room	3	2020
Taiwan	<u>Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung</u>	p	230 cyclotron (Sumitomo)	3 gantries	3	2020

Taiwan	<u>Taipei Veterans General Hospital, Taipei</u>	C-ion	430/u synchrotron (Hitachi)	2 vertical and 2 horizontal fixed beams	2	2021/2022
United Kingdom	<u>PTC UCLH, London</u>	p	250 SC cyclotron (Varian)	3 gantries	3	2020
United Kingdom	<u>Proton Partners Int., Imperial-West, London</u>	p	230 cyclotron (IBA)	1 gantry	1	2020
USA	<u>MGH, Boston, MA</u>	p	330 synchrotron (ProTom)	1 gantry	1	2020
USA	<u>Inova Schar Cancer Institute, Capital Beltway, Washington D.C.</u>	p	230 cyclotron (IBA)	2 gantries	2	2020
USA	<u>University of Alabama PTC, Birmingham</u>	p	250 SC cyclotron (Varian)	1 gantry	1	2020
USA	<u>UM Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL.</u>	p	250 SC cyclotron (Varian)	1 gantry	1	2020
USA	<u>Penn Medicine, Philadelphia, PA.</u>	p	250 SC cyclotron (Varian)	1 gantry	1	2021
USA	<u>MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.</u>	p	250 SC cyclotron (Varian)	4 gantries	4	2023

*) Vendors delivering the technology, ? = project of R&D institution or vendor unknown
SC = superconducting

Tabelle A-2: Hadronen (Protonen- und Kohlenstoffionen-) -Zentren in Planung [2]

COUNTRY	WHO, WHERE	PARTICLE	MAX. ENERGY (MeV), ACCELERATOR TYPE, (VENDOR)	BEAM DIRECTIONS	NO. OF TREATMENT ROOMS	START OF TREATMENT PLANNED
Australia	Australian Bragg Centre for Proton Therapy and Research (SAHMRI), Adelaide	p	230, synchrotron, (?)	2 gantries, 1 fixed beam	3	2021
Belgium	University Hospitals Wallonia, Charleroi	p	230, cyclotron, (IBA)	1 gantry	1	2021
China	<u>Hong Kong Sanatorium and Hospital PTC, Shau Kei Wan, Hong Kong</u>	p	220, synchrotron, (Hitachi)	2 gantries	2	2021
China	Tianjin Taishan Cancer Hospital, Sino-US proton treatment & research center, TAEA, Tianjin	p	230, cyclotron, (?)	3 gantries	3	2021
China	Boao Evergrande International Hospital, Boao Lecheng, Hainan	p	250, synchrotron, (ProTom)	2 gantries, 1 fixed beam	3	2021
China	Jinshazhou Hospital, Guangzhou, Guangdong	p	250, SC synchro-cyclotron, (Mevion)	1 gantry	1	2021
China	Himed Cancer Hospital, Xuzhou City, Jiangsu Province	p, C-ion	250, 430/u synchrotron, (Hitachi)	1 gantry (p), 3 fixed beams (C-ion)	4	2021?
China	<u>Shenzhen Tumor Hospital, Shenzhen, Guangdong Province</u>	p	230, cyclotron, (IBA)	4 gantries, 1 fixed beam	5	2022?
China	West China Hospital, Chengdu, Sichuan Province	p	250, cyclotron, (open)	5 gantries	5	2024
China	Hospital 215, Xi'an, Province Shaanxi	p	250, cyclotron, (open)	4 gantries, 1 fixed beam?	5	2024?
Egypt	Children's Cancer Hospital Foundation, Cairo	p	230, cyclotron, (IBA)	1 gantry	1	2020?
India	Tata Memorial Centre, Proton Therapy, Mumbai	p	230, cyclotron, (IBA)	3 gantries	3	2020
Italy	European Institute of Oncology, Milan	p	230, cyclotron, (IBA)	1 gantry	1	2021
Italy	CNAO Proton Therapy, Pavia	p	220, synchrotron, (Hitachi)	1 gantry	1	2022
Norway	Norwegian Radium Hospital, Oslo	p	250, SC cyclotron, (Varan)	3 gantries, 1 fixed beam for clinical research	3	2023

Norway	Haukeland University Hospital, Bergen	p	250, SC cyclotron, (Varian)	1 gantry, 1 additional gantry as an option	1 (2)	2023-2025
Russia	Hospital No.63 PTC, Moscow	p	250, synchrotron, (Hitachi)	open	?	2020?
Singapore	Mount Elizabeth Novena Hospital, Singapore	p	230, cyclotron, (IBA)	1 gantry	1	2021
South Korea	Yonsei Univ. Hospital, Seoul	C-Ion	430/u, synchrotron, (Toshiba)	2 gantries	2	2022?
Switzerland	<u>PTC Zürichobersee, Galgenen</u>	p	230, cyclotron, (Sumitomo)	4 gantries?	4?	?
Switzerland	<u>CHUV, Lausanne</u>	p	250, SC synchro-cyclotron, (Mevion)	1 gantry	1	2022?
Taiwan	<u>Chung Shan Medical University Hospital, Taichung City</u>	p	250, SC synchro-cyclotron, (Mevion)	1 gantry	1	2022?
USA	Atlantic Health System, New Jersey, NY	p	330, synchrotron, (?)	2? gantries	2?	2020?
USA	Huntsman Cancer Institute, University of Utah	p	250, SC synchro-cyclotron, (Mevion)	1 gantry	1	2021?
USA	Mercy Hospital, St. Louis, MO.	p	250, SC synchro-cyclotron, (Mevion)	1 gantry	1	2021?
USA	University of Kansas Health, Kansas City, KS.	p	230, cyclotron (IBA)	1 gantry	1	2021?
USA	<u>Kansas Provision Care Cancer Center, Kansas City, KS.</u>	p	230, cyclotron (ProNova)	3 gantries	3	?
USA	Mayo Carbon Ion Therapy Center, Jacksonville, FL.	p, C-ion	250, 430/u, synchrotron (Hitachi)	1 gantry (p), 2-3 fixed beams (C-ion)	3-4	2025+

*) Vendor delivering the technology, ? = open

Tabelle A-3: Klinische Studien zur Hadronen (Protonen- und Kohlenstoffionen-) –Therapie (update January 3, 2019) [2]

Indication:	Loc:	Links to protocols (clinicaltrials.gov & UMIN-CTR):
Pediatrics	CNS, RMS, Meduloblastoma, H&N, Brain	MDA, NCC, NCC, NCC, JUDE, JUDE, JUDE, JUDE, MGH, NCI, SMC, UW, UW, CGM, TSUKU, GUNMA, CURIE, WUSTL, MAYO,
Head & Neck	Nasal Cavity, Nasopharynx, Oropharynx, ...	MGH, MGH, MGH, NIRS, NIRS, NIRS, NIRS, HIT, HIT, HIT, MDA, MDA, MDA, MDA, MDA, TUD, SPHIC, SPHIC, SPHIC, SPHIC, SPHIC, IRC CS, IRCCS, iROCK, iROCK, MAYO, HCL, SAGA, GUNMA, GUNMA, GUNMA, MSKCC, MSKCC, UOM, UOM, CNAO, LEID, SAMSUNG,
Lung	NSCLC	LL, MDA, MDA, MDA, MDA, MDA, MDA, UF, UF, UF, MRO, MRO, MRO, MGH, MGH, RTOG, UP, UP, UP, UP, UP, MGH, MGH, MGH, UW, UW, UW, YU, NHS, NIRS, TUD, HOKK, SHIZ, iROCK, SAGA, SAGA, SAGA, GUNMA, GUNMA, MAYO, LOUV, PSI,
CNS	Base of Skull, Spine, ...	MDA, MDA, RTOG, COG, RTOG, NRG, UP, UP, MGH, MGH, MGH, MGH, MGH, MGH, HIT, HIT, HIT, HIT, HIT, MRO, UF, NCC, NCC, RTOG, RTOG, RTOG, UF, UW, GUNMA, TUD, TUD, UPP, MAYO, NRGO, MSKCC,
Breast	Partial Breast, Lymph-Nodes, Hodgkins, ...	UP, UP, UP, UP, IU, UF, UF, UF, MGH, MGH, MGH, LL, LL, PCG, PCG, MDA, MAYO, MAYO, MAYO, MPTRC, FUKUI, NIRS, GUNMA,
GI	Liver	LL, LL, LL, LL, MGH, MGH, MGH, NCC, NCC, NCC, NCC, MDA, UW, SMC, SMC, CG, i-ROCK, PBTC, GUNMA, GUNMA, GUNMA, GUNMA, GUNMA, GUNMA, SPHIC, TSUKU, TSUKU, TSUKU, HOKK, HOKK, HYOGO, SAGA, NRGO,
	Pancreas	MGH, MGH, MGH, MGH, NCC, NCC, UF, UF, UF, UF, LL, HIT, PMRC, HYOGO, HYOGO, HYOGO, NIRS, NIRS, NIRS, UM, SPHIC, UTS,
	Upper GI, Esophageal, Rectum	UP, MDA, MDA, MDA, LL, UW, HIT, NCCK, NIRS, NIRS, UOC, SMC, HIT, UF, NCC, WUSTL,
GU	Prostate	IU, NCC, NCC, UP, UP, UP, MGH, PCPT, UF, UF, UF, UF, UF, UF, UF, MDA, MDA, MDA, MDA, LL, PCG, PCG, PCG, EIO, HIT, NCI, iROCK, iROCK, iROCK, iROCK, AZAWA, PMRC, PMRC, SPHIC, SPHIC, SPHIC, TSUKU, HOKK, HOKK, NIRS, NIRS, GUNMA, GUNMA, TUD, MAYO, MAYO, EBG , UC,
	Bladder	UP,
	Gyn	NCC, GUNMA, NIRS, NIRS, NIRS, SPHIC,
Lymphoma	Hodgkin Lymphoma	IU, UF, UF, MGH,
Sarcoma	Chordoma, Chonrosarcoma, Spine, Retroperitoneal,	UF, UF, UF, MGH, MGH, MGH, MGH, MDA, MDA, UP, UP, UP, HIT, HIT, KSA, JUDE, LL, iROCK, SAGA, SAGA, GUNMA, HCL, CNAO,
Eye	Melanoma, Retinoblasoma, Macular Degeneration	MEEI, UF, UC, UC, CAL, CAL, CAL, JUDE, CU, CURIE,
General	not specified	EBG , HOKK, NIRS,

MedAustron = EBG, es finden sich 2 Einträge zu Studien mit den Links:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740191>,
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049072>

Tabelle A-4: Indikationen laut Protonenzentren

Protonenzentrum	Land	Indikationen	Quellen: Link
HZB, Berlin	Deutschland	Aderhautmelanom, Ziliarkörpermelanom, Irismelanom, andere, gutartige Tumore im Auge (Bindehautmelanome, Hämangiome, Retinoblastome)	https://www.berlinprotonen.de/
RPTC, Munich	Deutschland	BETRIEB ZUM 31.12.2019 EINGESTELLT	
HIT, Heidelberg	Deutschland	Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis; Speicheldrüsenkarzinome (inkl. den adenoidzystischen Karzinomen); Chordome und Chondrosarkome des Beckens; Kindliche Tumore; Neuroonkologische Tumore; Arteriovenöse Missbildungen im Hirn; Lungenspitzentumore (Pancoast Ca); Mediastinale maligne Lymphome; Sarkome der hinteren Leibeswand Leberzellkarzinome; Pankreaskarzinome; Inoperable Enddarmkrebsrezidive; Inoperable Rezidive gynäkologischer Beckentumore; Inoperable Knochensarkome; Prostatakrebs; u.a.	https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/en/interdisziplinaere-zentren/heidelberger-ionenstrahl-therapiezentrum-hit
WPE, Essen	Deutschland	<u>Erwachsene:</u> Gliome Grad II oder III; Glioblastome; Meningeome; Kraniopharyngeome; Hypophysenadenome; Ependymome, Medulloblastome, stPNET, Germinome (auch kraniospinale Behandlungen); Chordome/Chondrosarkome der Schädelbasis, der Wirbelsäule, und des Beckens Glomustumoren; Knochen- oder Weichteilsarkome der Schädelbasis, der Wirbelsäule und des Beckens; Nasopharynxkarzinome (als Boost oder Lymphabfluss); Karzinome der Nasennebenhöhlen; Ästhesioneuroblastome; Fortgeschrittene Beckentumoren mit Lymphabfluss Speicheldrüsenkarzinome, Adenoidzystische Karzinome; Prostatakarzinome (besonders intermediate / high risk); Komplexe Rezidivsituationen <u>Kinder:</u> Zentrales Nervensystem (ZNS); parameningeal/ kraniofazial; Wirbelsäule; Becken	https://www.wpe-uk.de/
UPTD, Dresden	Deutschland	<u>Gesicherte Indikationen:</u> Weichgewebe-/Knochentumoren: Chordome, Chondrosarkome; viele pädiatrische, also Kinder-Tumoren, insbesondere im Hirn; Tumoren der Speicheldrüsen, insbesondere adenoidzystische Karzinome; Tumoren, die sehr nahe an empfindlichen, gesunden Organen liegen, z. B. an der Schädelbasis oder dem Rückenmark; Augentumoren Weitere Tumorarten, für die wir die Wirksamkeit der Protonentherapie durch <u>klinische Studien</u> untersuchen: Hirntumoren; Prostatakarzinome; Tumoren in vorbestrahlter Region mit Indikation zur hochdosierten Wiederbestrahlung; Sarkome (Weichgewebstumoren); Speiseröhrentumoren; inoperable Lungenkarzinome; inoperable Leberzellkarzinome; Bauchspeicheldrüsenkarzinome; andere Indikationen, sofern eine hochdosierte Therapie indiziert ist, die angestrebte Dosis aber nicht mit der herkömmlichen Strahlentherapie mit Photonen erreichbar ist.	https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/universitaets-protonen-therapie-dresden/

MIT, Marburg	Deutschland	<p><u>Nachfolgende Indikationen werden im Rahmen von Studienprotokolle am MIT behandelt:</u> Glioblastome, Gliome WHO III°, niedriggradige Gliome; Meningeome; Hypophysenadenome Kraniopharyngeome; Ästhesioneuroblastome, Akustikusneurinome (AKN), Vestibularis-Schwannome , Glomustumoren, Rezidive; Zerebrale arteriovenöse Malformationen (AVM), Tumorlokalisationen im Bereich der Schädelbasis; Pankreas; Prostata adjuvante; Fortgeschrittenen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, insb. Nasennebenhöhlen- und Nasenhaupthöhlenkarzinome zum Organerhalt; Speicheldrüsenkarzinome, insb. Adenoidzystische Karzinome (ACC); Nasopharynxkarzinome; Lokale Rezidive; Fortgeschrittene Lungenkarzinome; Pancoast-Tumoren; Ösophaguskarzinome (fortgeschritten); Lymphome-Tumoren im mediastinalen Bereich; Retroperitoneale Sarkome; Pankreaskarzinome; Prostatakazinome; Beckenwandrezidive von gynäkologischen Tumoren; Rektumkarzinomrezidive; Paraspinale Sarkome/Karzinome; Chordome; Chondrosarkome; Osteosarkome; Weichteilsarkome <u>Kindliche Tumoren:</u> Ependymome, Retinoblastome, Medulloblastome, Gliome, Lymphome, Sarkome, Neuroblastome, Keimzelltumoren, Kraniopharyngeome, Alle Tumore im Rahmen einer GPOH-Studie</p>	https://www.mit-marburg.de/
CPT, PSI, Villigen	Schweiz	<p><u>Tiefliegende Tumore:</u> Meningiome (gutartig und bösartig), niedriggradige Gliome (Grad 1 und 2), Tumore im Bereich der Schädelbasis und im Hals-, Nasen- Ohren-Bereich (HNO-Tumore), Sarkome, Chordome und Chondrosarkome, Tumore bei Kleinkindern (inkl. Anästhesie), Kindern und Jugendlichen; <u>Augentumore:</u> Aderhautmelanome; Blutgefäßwucherungen im Auge (Hämangiome); Metastasen im Auge, Melanome der Bindehaut und der Iris</p>	https://www.psi.ch/de/proton-therapy