



Protonen-/Schwerionentherapie bei Hirntumoren im Kindesalter: Möglichkeiten und Grenzen

Moderne Bestrahlungstechniken und Therapie mit geladenen Teilchen

Rolf-Dieter Kortmann, Beate Timmermann

Die Strahlenbehandlung gehört nach der Operation zur zweitwichtigsten Therapie bei Hirntumoren im Kindesalter. Heute haben sich flächendeckend moderne Linearbeschleuniger etabliert, die hochenergetische Röntgenstrahlung mit unterschiedlichen Energien und Elektronen mit kurzer Reichweite produzieren. In Verbindung mit neueren, dreidimensionalen Bestrahlungsplanungssystemen und modernen Bestrahlungstechniken (stereotaktische Präzisionstechniken und intensitätsmodulierte Radiotherapie -IMRT-) werden exakte Bestrahlungen mit individuellen Feldanpassungen ermöglicht (Kortmann et al., 1998). Es resultiert eine verbesserte Erfassung des Tumorgebietes bei gleichzeitiger Schonung von gesundem Hirngewebe. Hierdurch werden verbesserte Heilungsraten und ein reduziertes Nebenwirkungsrisiko erwartet.

Die Anwendung geladener Teilchen bedeutet einen weiteren Fortschritt in der Radioonkologie und verfolgt ein identisches Ziel mit der Verbesserung der Heilungschance und der Schonung von Normalgewebe.

Unterschied zwischen herkömmlicher Photonenstrahlung, Protonen- und Schwerionenstrahlung

Bei Protonen besteht die wirksame Strahlung aus Wasserstoffionen, bei der Schwerionentherapie aus unterschiedlichen Atomkernen. Aktuell unterliegen Kohlenstoff (Carbon)-Ionen der wissenschaftlichen Forschung (Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt). Beide Therapieformen mit geladenen Teilchen zeichnen sich

im Vergleich zur herkömmlichen Photonenbestrahlung (= elektromagnetische Strahlung) dadurch aus, dass sie ihre maximale Energie, d.h. wirksame Dosis, erst in der Tiefe entwickeln. Diese physikalischen Eigenschaften erlauben eine exakte Dosisabgabe in einer bestimmten Körpertiefe. Im Bereich des Strahlungseintrittes und -austrittes entsteht deutlich weniger Dosis im Vergleich zur Photonentherapie. Im Wesentlichen ergibt sich eine gleichmäßige Dosisverteilung im Zielgebiet bei einer im Vergleich zur Photonenstrahlung deutlichen Absenkung von Dosis im Normalgewebe. Dieser Vorteil wird dadurch verstärkt, dass weniger Einstrahlrichtungen (oder „Felder“) für eine gute Dosisanpassung im Zielgebiet notwendig sind, und dadurch die Verteilung von Streudosis im Gewebe deutlich reduziert wird (Lomax et al. 1999). Dieser Unterschied ist potenziell für die kindlichen, unreifen Gewebe von besonderem Interesse, weil die noch ausreifenden Organe strahlenempfindlicher sind als ausgewachsene Organe der Erwachsenen. Mit den heutigen Technologien in der Photonentherapie wird ebenfalls eine genaue Anpassung der Strahlentherapie an das Zielvolumen erlaubt durch eine Einstrahlung aus mehreren unterschiedlichen Richtungen. Während die biologische Wirksamkeit der herkömmlichen Protonenbestrahlung bekannt ist und in etwa der Wirkung von Photonenstrahlung entspricht (60CO Photonen Gray Equivalent = Protonen Gray x 1,1), unterliegt die Bestimmung der biologischen Wirksamkeit von Carbon-Ionen einer intensiven Forschung. Die Carbon-Ionen zeigen gegenüber

herkömmlichen Protonen eine bessere physikalische Dosisverteilung.

Spätfolgen

Therapiefolgen sind bei den Kindern bisher nicht systematisch vergleichend untersucht worden. Nach orientierenden Informationen über Kinder, die eine Protonen- oder Photonentherapie erhielten, waren die Beobachtungen vielversprechend, ohne vorerst einen sicheren Unterschied nachweisen zu können (Hug et al., 2002, Debus et al., 1999). Ermutigend waren auch Ergebnisse einer Studie von Schädelbasistumoren aus Boston: Hierbei wurden 29 Kinder im Alter zwischen 1 und 19 Jahren mit Protonen behandelt mit einer mittleren Dosis von 70 Gy. Es waren leider keine standardisierten neurokognitiven Tests durchgeführt worden. Die Interviews waren aber unauffällig, und 17 von 22 Überlebenden hatten eine Vollzeitbeschäftigung, 4 eine Teilzeitbeschäftigung und nur einer besuchte eine Sonderschule (Hug 2002 IJROBP).

Bisherige Erfahrungen in der praktischen Anwendung

Weltweit wurden bis 2004 Protonen bei 39.000 Patienten, jedoch nur sehr selten bei Kindern eingesetzt (Sisterson 2004). Die Anwendung geht bereits auf die 50er Jahre zurück und wurde bis in die 90er Jahre aus technischen Gründen vorwiegend auf sehr kleine Tumoren (Tumoren des Auges und seltene Tumoren der Schädelbasis) begrenzt. Häufig wurden die Behandlungen mit herkömmlicher Photonenstrahlung kombiniert. Aktuellere technologische Entwicklungen

erlauben heute jedoch eine verlässliche Therapie auch von größeren Zielgebieten, auch wenn weiterhin die Protonentherapie nicht bei allen Zielgebieten einsetzbar ist. Die bisherigen Erfahrungen bei Hirntumoren im Kindesalter beschränken sich bis jetzt nur auf wenige Kinder mit niedrig-malignen Gliomen und Medulloblastomen und nur auf kurzfristige Nachbeobachtungszeiträume (Hug et al. 2002, St. Clair et al., 2004). Berichte über Langzeitergebnisse existieren noch nicht, so dass man heute über die Verlässlichkeit der bisher berichteten Heilungsraten und Spätfolgen nur sehr wenig weiß.

Im Protoneninstitut in Boston werden Kinder nach prospektiven Therapieprotokollen behandelt. Bisher sind lediglich die Vorteile in der Dosisverteilung im Vergleich zu herkömmlichen Technologien bekannt (bessere Schonung von Normalgewebe), nicht jedoch die Heilungsraten. Am Beispiel eines 43 Monate alten Jungen wurde eine Planvergleichsstudie durchgeführt (St. Clair et al., 2004). Es wurden die herkömmlichen Photonen- mit Protonentechniken verglichen. Die Dosisbelastung im Innenohr konnte von 100% auf 2,4 %, der Hirnanhangsdrüse von 62% auf 0,1 % und die Herzbelastung von 18% auf 0,1 % gesenkt werden. Die vorgesehenen Dosisverschreibungen entsprechen den bisherigen etablierten Standards, so dass keine Verbesserung der Heilungsraten zu erwarten ist.

Im Protoneninstitut von Loma Linda (Kalifornien) wurden 27 Kinder mit niedrig-malignen Gliomen behandelt. Die lokalen Tumorkontrollraten lagen je nach Lokalisation zwischen 60 und 87 %, bei einer Überlebensrate zwischen 60 und 93 % (Hug et al., 2002). Im Vergleich zur konventionellen Photonenstrahlung mit stereotaktischen Präzisionstechniken und identischen Dosierungen werden mit der Protonentherapie keine besseren Heilungsraten erreicht (über 90%) (Debus et al., 1999). Die von Loma Linda untersuchte Verträglichkeit der Protonenbehandlung für intrakranielle Tumoren im Kindesalter war hervorragend (McAllister 1997)[1].

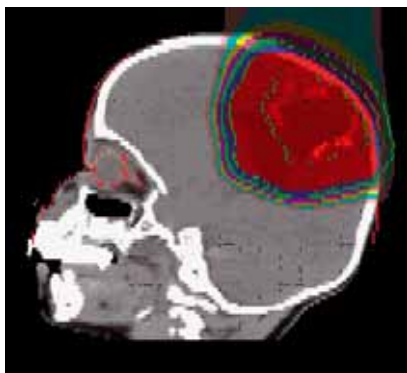


Abb. 1 Dosisverteilung eines Bestrahlungsplanes mit Protonen bei einem 2,5-jährigen Jungen mit einem supratentoriellen, anaplastischen Ependyom mit Schonung der nicht betroffenen Hirnareale.

Im PSI (Paul Scherrer Institut) werden Protonen in ausgewählten Fällen, teilweise auch bei sehr kleinen Kindern in Narkose angewandt (Abbildung 1: Protonenbehandlungsplan eines Kindes mit supratentoriellem Ependyom). Es wurden seit 2004 prospektive standardisierte Untersuchungen der Therapiefolgen und der Lebensqualität durchgeführt, wobei längerfristige Ergebnisse noch nicht vorliegen. Die Methode hat sich als durchführbar bei einer guten Verträglichkeit erwiesen.

Begründung für die Therapie mit geladenen Teilchen bei Hirntumoren im Kindesalter

Heilungsraten

Eine Verbesserung der Heilungsraten ist nur dann zu erwarten, wenn lokale Dosiserhöhungen bei sichtbaren, nicht operativ entfernbaren Tumoren durchgeführt werden und für diese eine Dosiswirkungsbeziehung wahrscheinlich ist. Erfahrungen dazu fehlen bei Tumoren des Kindesalters zumeist. Eine Ausnahme sind die Chordome und niedriggradige Chondrosarkome der Schädelbasis. Hier hat in der jüngeren Vergangenheit die Einführung der Partikeltherapie in kritischen Lokalisationen eine Dosissteigerung bis 70 oder gar 80 Gy erlaubt, womit man die Heilungsraten drastisch anheben konnte (Hug/IJROBP 2002, Noel 2005). Wahrscheinlich wird aber nur in bestimmten Fällen eine lokale

Dosiserhöhung sinnvoll sein, die die bisherigen Möglichkeiten mit modernen, konventionellen Technologien übersteigt.

Spätfolgen

Im Mittelpunkt steht daher die Senkung des Spätfolgenrisikos durch bessere Schonung von Normalgewebe. Hierzu gehören im wesentlichen Einschränkungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit, Hormon- und Wachstumsstörungen sowie die Senkung des Zweitumorrisikos.

Aufgrund der fehlenden Langzeitbeobachtungen liegen aber keine ausreichenden Untersuchungen dazu vor. Grundsätzlich erwartet man, dass der Nutzen von Protonen umso höher ist, je größer die Zielvolumina und je jünger die Kinder sind.

Theoretische Berechnungen erwarten eine Senkung des Risikos für strahlentherapiebedingte Zweitumoren um den Faktor 8 bis 15 bei der Therapie des Medulloblastoms (Mirabell et al., 2002). Das Risiko kommt ab ca. 5 bis 10 Jahren nach Radiotherapie zum Tragen, wobei ein langfristiges generelles Zweitumorrisiko von unter 5 % angenommen werden muss. Die effektive Senkung fällt daher eher gering aus. Bei der Bewertung muss das Zweitumorrisiko, bedingt durch häufig angewandte zusätzliche Chemotherapien, die durch die Protonentherapie kurzfristig nicht ersetzt werden können, berücksichtigt werden.

Die Anwendung geladener Teilchen sollte daher zur Zeit unter kontrollierten Bedingungen unter Einschluss eines standardisierten Programms zur Erfassung von Therapiefolgen erfolgen.

Zusammenfassung

Die Einführung der Protonentherapie in Behandlung von Tumoren des Zentralnervensystems im Kindesalter bedeutet wahrscheinlich einen technischen Fortschritt. Zu den Schwerionen existieren bisher keine Erfahrungen. Der Stellenwert der Protonentherapie gegenüber modernen Bestrahlungstechniken unter Anwendung von Photonen ist jedoch noch nicht ausreichend definiert. Die



Anwendung von Schwerionen wie Carbon-Ionen kann derzeit bei Hirntumoren im Kindesalter nicht empfohlen werden mit Ausnahme der Tumoren der Schädelbasis. Die Indikationen müssen streng geprüft werden. Außerdem müssen mehr Erfahrungen

bei der Behandlung von Kindern bzw. bei der Anwendung von Protonen im Kindesalter gesammelt werden. Aktuell konzentrieren sich diese Erfahrungen in Europa in dem Institut für Protonentherapie in Orsay/Frankreich und dem Paul Scherrer Institut in Villigen/Schweiz.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist bei Anwendung vergleichbarer Dosierungen keine Verbesserung der Heilungsraten durch die Anwendung von Protonen zu erwarten. Die bessere Fokussierung der Strahlung im Tumorgebiet erlaubt aber prinzipiell eine bessere Schonung von Normalgewebe oder eine Dosissteigerung in kritischen Regionen, ohne dass bisher jedoch ausreichend Langzeitergebnisse vorliegen. Eine kontrollierte Anwendung der Protonentherapie ist

im Rahmen der etablierten Netzwerkstrukturen des HIT-Kompetenznetzes eine notwendige Voraussetzung, um die Vorteile, gegebenenfalls auch die Nachteile dieser neuen Therapieform festzustellen. Eine generelle Anwendung ist außerhalb von Studien daher zur Zeit nicht empfohlen.

*Verfasser: Prof. Dr. Rolf-Dieter Kortmann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
04105 Leipzig, Stephanstr. 9 a
Tel.: 0341 9718400 / FAX: 0341 9718409
e-Mail: rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de*

*PD Dr. Beate Timmermann
Paul Scherrer Institut, Division of Radiation Medicine
Proton Therapy Project
WPTA 103, CH-5232 Villigen-PSI
Tel.: 0041-56-310 3524 / Fax: 0041-56-310 3515
e-Mail: beate.timmermann@psi.ch*

Literatur

Debus J, Kocogoncu KO, Hoss A, Wenz F, Wannenmacher M. Fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for optic glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44 : 243-248.

Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, DeVries A, Liwnicz B, Loredon LN, Grove RI, Slater JD. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytoma. *Strahlentherapie und Onkologie*, 178 : 10-7, 2002a.

Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002b Mar 15;52(4):1017-24.

Kortmann RD, Timmermann B, Becker G, Kuhl J, Bamberg M: Advances in treatment techniques and time/dose schedules in external radiation therapy of brain tumours in childhood. *Klein. Padiatr.* 210 (1998) 220-226

Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, Coucke PA, Mirimani RO. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1999 Jun;51(3):257-71. PMID: 10435821 [PubMed - indexed for MEDLINE]

McAllister B, Archambeau JO, Nguyen MC, et al. Proton therapy for pediatric cranial tumors: preliminary report on treatment and disease-related morbidities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):455-60.

Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Nov 1;54(3):824-9.

Noel G, Feuvret L, Calugaru V, Dhermain F, Mammari H, Haie-Meder C, Ponvert D, Hasboun D, Ferrand R, Nauraye C, Boisserie G, Beaudre A, Gaboriaud G, Mazal A, Habrand JL, Mazon JJ. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol.* 2005;44(7):700-8.

Sisterson J (2004) World wide charged particle patient totals. *Particles* 30: 20

St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, Loeffler JS, Tarbell NJ Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 1;58(3):727-34.

Wilson RR (1946) Radiological uses of fast protons. *Radiology* 47: 487