

Beate Timmermann

Die Protonentherapie

Chance zur besseren Verträglichkeit der Tumorbestrahlung bei Kindern

Einleitung

In den letzten Jahrzehnten hat sich in der onkologischen Therapie viel getan. Nachdem bis ca. 1930 Kinder mit Tumoren lediglich operiert wurden und im weiteren Verlauf zumeist verstarben, kamen später als zusätzliche Behandlungsformen die Strahlentherapie und nach 1960 noch die Chemotherapie hinzu. Mit dieser kombinierten Therapie konnten die Heilungschancen auf heute nahezu 80% gesteigert werden [1]. Genau wie die Operation ist die Strahlentherapie eine Methode zur lokalen, d.h. auf das Erkrankungsgebiet bezogenen Tumorkontrolle. Anders als die Operation kann sie jedoch auch dort zum Einsatz kommen, wo das Messer zuviel Schaden anrichten würde. Auch mit dem Wissen, dass Strahlung bei Kindern potenziell auch eine Gefahr darstellen kann, ist die Strahlentherapie für sehr viele Tumorerkrankungen eine wichtige Station auf dem Weg zur Heilung. Daher streben aktuelle Entwicklungen in der Strahlentherapie an, die Verträglichkeit zu verbessern oder auch die Therapie in solchen Fällen zu intensivieren, in denen mit bisherigen Verfahren eine lokale Tumorkontrolle nicht erreicht werden konnte. Hierzu wurden in den letzten Jahren die Techniken in der Strahlentherapie verfeinert und Behandlungskonzepte risikoadaptiert. Ideal wäre natürlich, wenn sich die Wirkung der Therapie möglichst ausschließlich auf das tumortragende Gewebe beschränken ließe und das gesunde Gewebe gespart bliebe. Hierfür scheint die Protonentherapie ein vielver-

sprechendes Instrument zu sein und ist daher gerade für den Bereich der Tumorerkrankungen im Kindesalter von zunehmendem Interesse.

Was ist an der Protonentherapie besser?

Die Protonentherapie besteht nicht aus hochenergetischen elektromagnetischen Wellen (wie die konventionelle Röntgen-/Photonentherapie), sondern aus geladenen Wasserstoff-Ionen (Protonen). Deren besondere physikalische Eigenschaften erlauben es, die Wirkung des Protonenstrahls in der Körpertiefe durch die Wahl der Energie zielgenau steuern zu können. Darüber hinaus stoppt die Wirkung des Protonenstrahls unmittelbar hinter dem Zielbereich abrupt ab. Das führt dazu, dass sich die Wirkung viel besser auf das Zielgebiet beschränken lässt als mit einer konventionellen Strahlentherapie (Abb. 1 a und b). Grundsätzlich ist die biologische Wirkung im Gewebe vergleichbar mit der einer konventionellen Photonentherapie, so dass der gesamte bisherige Erfahrungsschatz der Strahlentherapie für das Therapiekonzept herangezogen werden kann. Wie bereits ausgeführt, wird allerdings deutlich weniger umliegendes Gewebe ungewollt mitbestrahlt. Vergleichende Studien zur Dosisverteilung von Protonen- und konventioneller Photonenstrahlung haben ergeben, dass für ein gegebenes Zielvolumen mit Protonen etwa nur die Hälfte oder sogar nur ein Drittel des Körpervolumens mit Strahlung belastet wird [4]. Damit sollte das Risiko für Nebenwirkungen und insbesondere für die mögliche Entstehung von späteren bösartigen Neuerkrankungen als Folge der Strahlentherapie sinken.

Wie ist der Entwicklungsstand?

Die Protonentherapie ist nicht wirklich eine neue Methode. 1946 hat der Physiker Robert Wilson bereits über die vorteilhaften Eigenschaften der Protonenstrahlen berichtet [11], und seit 1954 werden Protonen klinisch in den USA angewandt (siehe folgende Webseite: http://ptcog.web.psi.ch/patient_statistics.html). Mittlerweile gibt es weltweit ca. 30 Anlagen, die mit Protonen oder anderen Teilchen Krebskranke behandeln. Allerdings sind die wenigsten Anlagen bisher dazu in der Lage, die Protonentherapie für eine große Zahl von Patienten und für alle Indikationen anzubieten. Oft sind die Kapazitäten beschränkt, so dass lange Wartezeiten in Kauf genommen werden müssen. Darüber hinaus stehen nicht immer alle Energiebereiche zur Verfügung, die erforderlich wären um in jeder Körperregion behandeln zu können. Oder der Strahlerkopf ist nicht beweglich, sondern starr, so dass Zielgebiete nicht gut erreicht werden können. Und die wenigsten Anlagen behandeln Tumoren in Regionen, die sich mit der Atmung bewegen, weil dafür wieder spezielle Zusatzausstattungen erforderlich wären.

Zur Person

Die Autorin, Priv.-Doz. Dr. med. Beate Timmermann, absolvierte das Studium für Humanmedizin an der Universität Hamburg. Anschließend war sie 7 Jahre lang an der Radioonkologischen Klinik der Universität Tübingen beschäftigt, wo sie promovierte, ihre Facharztausbildung (Strahlentherapie) abschloss und im strahlen-

therapeutischen Referenzzentrum der Hirntumorstudien mitarbeitete. Die nächsten 7 Jahre arbeitete sie an dem Protonentherapiezentrum des PSI in der Schweiz und baute das Programm für kindliche Tumorerkrankungen auf. Sie habilitierte an der Universität Münster. Heute ist sie die Sprecherin der APRO (Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Radioonkologie), Vorstandsmitglied der GPOH und stellvertretende ärztliche Leiterin des Westdeutschen Protonentherapie-zentrums Essen (WPE).

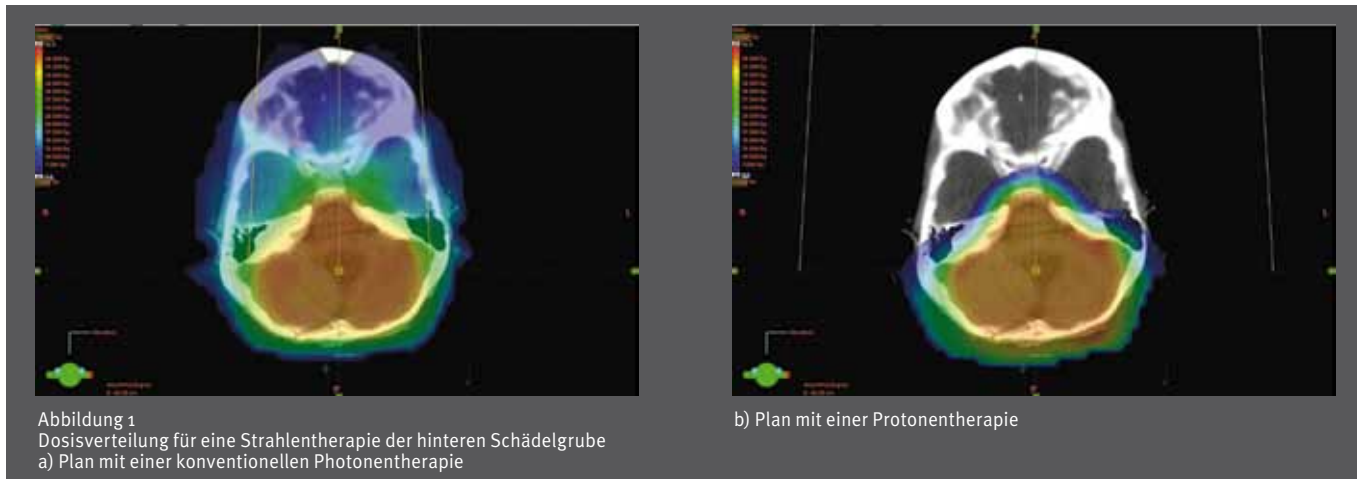


Abbildung 1
Dosisverteilung für eine Strahlentherapie der hinteren Schädelgrube
a) Plan mit einer konventionellen Photonentherapie

b) Plan mit einer Protonentherapie

In Deutschland befinden sich aktuell 5 neue Anlagen in Bau oder in der Entwicklung. Zwei davon haben bereits einen eingeschränkten Betrieb aufgenommen. Eine Anlage in Berlin ist bereits seit langem in Betrieb; sie ist aber durch ihre Ausstattung auf die Therapie von Tumoren des Augenhintergrundes beschränkt.

Gibt es auch mögliche Nachteile einer Protonentherapie?

Die Protonentherapie ist eine Spezialtechnik der Strahlentherapie, deren Vorteile gegenüber konventionellen Techniken nach dem heutigen Erkenntnisstand nur für bestimmte Tumorerkrankungen als gesichert gelten können. Aufgrund der enormen Unterschiede in der technischen Ausstattung der Anlagen kann es bislang weder eine allgemein gültige Indikationsliste für eine Protonentherapie geben, noch können gar alle Indikationen mit Protonen behandelt werden. Vielmehr liegen in einer ungeeigneten Indikationsstellung heute noch mögliche Gefahren verborgen, die sowohl das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen als auch das gehäufte Auftreten von Rezidiven betreffen könnten. Insofern gehört sowohl die Indikationsstellung als auch die Anwendung der Protonentherapie in die Hände erfahrener Experten, um die Vorteile und Grenzen der gewählten Technik richtig einschätzen zu können.

Der Protonenstrahl ist darüber hinaus sehr anfällig gegenüber Veränderungen der Gewebedichte im Strahlenverlauf. Um eine ungeplante Dosisverteilung zu verhindern, müssen daher die Bewegungen sowohl des Patienten als auch seiner inneren Organe sorgfältig kontrolliert werden. Dies ist ein weiterer Grund dafür, dass eine gute Protonenbehandlung viel Erfahrung und große Sorgfalt erfordert.

Die durch die bisher geringen Behandlungskapazitäten bedingten teilweise noch langen Wartezeiten bis zum Therapiebeginn bergen natürlich auch die Gefahr, den besten Zeitpunkt für eine Therapie zu verpassen und damit den Therapieerfolg zu gefährden. Eine Protonentherapie wird sich nur dann gut in das Gesamttherapiekonzept eingliedern, wenn sie zeitlich, örtlich und konzeptionell optimal eingefügt ist.

Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Radioonkologie (APRO) und die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfehlen daher, die Protonentherapie in die kooperativen GPOH-Studien zu integrieren. Dies schließt ein, eine Empfehlung durch die in den Studien verankerten Experten zu einer möglichen Protonentherapie einzuholen.

Welche klinischen Erfahrungen gibt es?

Mittlerweile sind über 60.000 Patienten weltweit mit Protonen behandelt worden. Der größte Teil hiervon waren allerdings Patienten mit ganz bestimmten Tumoren: Tumore des Augenhintergrundes (meist uveale Melanome) [2] und knochen-assoziierte Tumoren im Bereich der Schädelbasis [6]. In den USA besteht desweiteren ein Schwerpunkt für die Behandlung von Prostata-Karzinomen [9].

Im pädiatrischen Bereich sind mittlerweile einige Erfahrungen zu den lokalisierten Hirntumoren verfügbar sowie auch auf dem Gebiet der Knochen- und Weichteilsarkome [5,7,10] (Abb. 2). Allerdings war die Patientenzahl meist klein (mit weniger als 30 Kindern), die Nachbeobachtungszeit begrenzt (meist unter 3 Jahren) und keine geordnete, prospektive Beobachtung der Patienten integriert. Insofern können bis heute noch keine definitiven Schlussfolgerungen gezogen werden. Man kann aber sicher sagen, dass man durch die Protonentherapie erfreuliche Erfolge in der lokalen Kontrolle erzielen konnte und keine unerwarteten, unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet hat. Im Gegenteil: Man konnte offenbar sehr intensive Therapien sicher und erfolgreich durchführen, gerade bei früher nahezu unheilbaren Erkrankungen wie den Chordomen und niedrig-gradigen Chondrosarkomen [3,8].



Abbildung 2
Kind auf der Behandlungsliege zur Protonentherapie (PSI, Schweiz)

Wie ist der praktische Ablauf?

Die Indikationsstellung sollte durch die Experten der Studiengruppen erfolgen. In Deutschland und dem europäischen Ausland wurde eine Kostenerstattung von den Versicherungen und Krankenkassen bislang meist problemlos übernommen, wenn es eine entsprechende Expertenempfehlung gab.

Die bisher geringe Verbreitung der Anlagen führt meist dazu, dass die Patienten von weit her anreisen müssen, oft natürlich mit Begleitperson(en). Hierfür ist dann nicht nur die Unterkunft, sondern oftmals auch die kinderärztliche Betreuung einschließlich ggf. Chemotherapie oder bei sehr jungen Kindern auch die tägliche Narkose zu organisieren. Die Protonentherapie erfolgt meist – wie die konventionelle Therapie auch – in vielen Einzelsitzungen über 4 - 7 Wochen (je nach Erkrankung) und an 5 Tagen pro Woche. In den allermeisten Fällen erfolgt die Therapie ambulant und die Lebensqualität wird kaum beeinträchtigt.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Protonentherapie erlangt zunehmend Bedeutung in der pädiatrischen Onkologie. Sie ist ein vielversprechendes Instrument, um einerseits das Risiko für Nebenwirkungen und die Entstehung von Zweittumoren nach Behandlung zu reduzieren und/oder andererseits die lokale Therapie zu intensivieren. Die bisher geringe Zahl von Anlagen und die technischen Bedingungen erschweren derzeit noch eine breitere Anwendung. In vielen Fällen bietet aber auch eine moderne, hoch-konformale konventionelle Strahlentherapie eine gute, manchmal sogar eine bessere Alternative. Experten der kooperativen Therapiestudien sollten daher die Indikationsstellung und Zuweisung für eine Protonentherapie stets begleiten.

Mittelfristig ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Protonentherapie hinsichtlich Technik und Verfügbarkeit so weiter entwickeln wird, dass sie in einigen Jahren für die Mehrheit der Indikationen zeit- und bedarfsgerecht angeboten werden kann.

Literatur

1. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002;95:1767-1772
2. Gragoudas ES, Marie Lane A. Uveal melanoma: proton beam irradiation. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:111-118, ix
3. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:672-675
4. MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:979-986
5. 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;39:455-460
6. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999;175 Suppl 2:57-63
7. Noel G, Habrand JL, Helfre S, et al. Proton beam therapy in the management of central nervous system tumors in childhood: the preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:309-315
8. Rutz HP, Weber DC, Goitein G, et al. Postoperative spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma in children and adolescents: initial experience at Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:220-225
9. Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:348-352
10. Timmermann B, Schuck A, Niggli F, et al. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: First experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:497-504
11. Wilson RR. Radiological uses of fast protons. *Radiology* 1946;47:487

Priv.-Doz. Dr. med. Beate Timmermann

Stellvertretende ärztliche Leiterin

Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE) und

Sprecherin der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Radioonkologie

Universität Essen, Am Mühlentbach 1, 45147 Essen

Tel.: 0049-201-72255-0, Fax.: 0049-201-723-5169

Wir gratulieren!

Professor Christoph Klein

erhält Leibniz-Forschungsförderpreis



Ausgezeichnet:
Prof. Dr. Christoph Klein

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat Professor Dr. Christoph Klein von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) den Förderpreis im Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Programm zuerkannt, den renommiertesten Wissenschaftspreis in Deutschland und auch weltweit eine der angesehensten wissenschaftlichen Auszeichnungen. Gemeinsam mit acht weiteren Wissenschaftlern wird der Direktor der MHH-Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, am 15.

März 2010 in Berlin die Auszeichnung und damit eine Förderung von 2,5 Millionen Euro erhalten. „Christoph Klein verbindet medizinische Grundlagenforschung und klinische Praxis auf höchstem

Niveau, was in Deutschland immer noch eher selten ist“, heißt es in der Begründung.

Professor Klein hat auf der Grundlage genetischer Analysen verschiedene Gendefekte identifiziert, die schwere und oft tödliche Erkrankungen des Immunsystems auslösen. Seine Arbeiten eröffnen neue Therapieaussichten für Kinder, die bislang kaum Überlebenschancen hatten. Der Preisträger betonte, dass mit dem Leibniz-Preis die Arbeit seines gesamten Teams ausgezeichnet wird. Professor Klein ist seit 2000 an der MHH tätig, zunächst als Oberarzt, Sektionsleiter und Leiter einer DFG-geförderten klinischen Forschergruppe, seit 2008 als Lehrstuhlinhaber und Direktor der Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Im Rahmen der Forschungsförderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung auf dem Gebiet der sehr seltenen pädiatrischen Tumorerkrankungen erging im Jahr 2008 eine Förderzusage an ein Projekt unter Leitung von Professor Christoph Klein und Dr. Britta Maecker-Kolhoff: PTLD-Register für lymphoproliferative Erkrankungen bei Kindern nach Organtransplantation (siehe Bericht in **wir2/09**).