



**ARBEITSGEMEINSCHAFT PÄDIATRISCHE
RADIOONKOLOGIE (APRO)**

der

Deutschen Gesellschaft
für Radioonkologie
(DEGRO)

Gesellschaft für Pädiatrische
Onkologie und Hämatologie
(GPOH)

Positionspapier der GPOH, DEGRO und APRO zur Partikeltherapie bei Kindern

Vorgelegt von B. Timmermann

(Sprecherin der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO) der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO))

Abgestimmt mit dem Vorstand der DEGRO und der GPOH, der AG Partikeltherapie/innovative Techniken der APRO (D. Schulz-Ertner, F. Wenz, A. Schuck, K. Dieckmann, J. Debus, J. Dunst, A. Wittig)

Hintergrund:

Die Therapie mit geladenen Teilchen („Partikeltherapie“) wie den Protonen oder Schwerionen hat in den letzten Jahren zunehmend Interesse geweckt. Im Bereich der Kinderkreberkrankungen werden bisher fast ausschließlich die Protonen eingesetzt. Die Protonentherapie wurde dabei bereits vor vielen Jahren als vielversprechende Innovation erkannt, um die Zielgenauigkeit einer Bestrahlung zu verbessern und die Bestrahlung von Normalgewebe zu reduzieren. Damit können potentiell die Risiken einer Strahlentherapie reduziert werden. Bis vor kurzem war die Therapiemethode jedoch nur sehr eingeschränkt verfügbar, da es nur wenige Protonentherapie-Zentren gab, konnte ein Therapieplatz oft gar nicht oder nicht zeitgerecht angeboten werden. Mit dem Bau mehrerer Anlagen wird der Zugang zur Partikeltherapie in den nächsten Jahren deutlich erleichtert, und die Protonentherapie an mehreren Zentren innerhalb pädiatrischer Therapiestudien verfügbar sein.

Ziel::

Wir wollen darstellen, welche Verfügbarkeit der Protonentherapie heute vorliegt. Zudem soll aber erläutert werden, dass nicht in allen Fällen eine Protonentherapie klinisch notwendig ist oder vorteilhaft ist. Durch technische Fortschritte bieten die modernen Methoden der herkömmlichen (Photonen-) Strahlentherapie eine sehr gute Therapiealternative. Hier möchten wir außerdem darstellen, wie und auf welchem Wege die APRO und GPOH bzw. die Studiengruppen Hilfe anbieten, die geeignete Therapieform für jedes Kind zeitgerecht und ohne Informations- und Qualitätsverlust zu finden.

Historie:

Bereits 1946 wurde von dem Physiker Robert Wilson dargestellt, dass die physikalischen Eigenschaften der Protonen ein großes Potential für eine medizinische Nutzung haben. Die komplexe Entwicklung von Anlagen, an denen Patienten sicher und genau mit Partikeln behandelt werden können, wurde zunächst an Forschungseinrichtungen vorangetrieben, die vor allem für die physikalische Forschung ausgelegt waren. Hierbei erwiesen sich nicht nur die hohen Anforderungen an die Steuerbarkeit geladener Teilchen als schwierige Aufgabe, sondern auch die Frage der Sicherheitsmaßnahmen. Auch die ersten medizinischen Anwendungen wurden ebenfalls an solchen Forschungseinrichtungen durchgeführt, in denen die Hindernisse nur langsam überwunden wurden. Erst 1991 entstand in den USA die erste wirklich rein medizinische Anlage (Loma Linda). Bemühungen der letzten Jahre streben u.a. die weitere Optimierung der Steuerung, Erhöhung der Kapazität und Erweiterung des Anwendungsspektrums der Bestrahlungsanlagen an. Fast jede Anlage ist für sich ein „Prototyp“ mit der Notwendigkeit, Erfahrungen mit diesem neuen Instrument zu sammeln. Neben der Überwindung der technischen Hürden zielt die Forschung auch darauf, zu prüfen, in welcher Situation ein klinischer Vorteil einer Bestrahlung mit Partikeln besteht. Bisher ist ein solcher Vorteil für nur wenige Indikationen (insbesondere bestimmte Tumoren des Auges und der Schädelbasis) nachgewiesen.

In Deutschland gab es bis Mitte 2009 nur in Berlin eine Anlage, an der ausschließlich Patienten mit Tumorerkrankungen des Auges behandelt werden konnten. In Darmstadt gab es dazu eine Forschungsanlage für Schwerionen, die für Kinder kaum eingesetzt werden durfte und auch nur für wenige Indikationen bei Erwachsenen genutzt werden konnte. In der Schweiz gab es eine Protonenanlage am Paul Scherrer Institut („PSI“), die sich eines größeren Spektrums von Patienten und Erkrankungen annehmen konnte. Dennoch war auch hier die Kapazität weit niedriger als die einer konventionellen Anlage, und es gab auch hier technische Einschränkungen, was z.B. die maximale Feldgröße oder die Therapie atemverschieblicher Tumoren betraf.

In den derzeit und in Kürze in Deutschland zur Verfügung stehenden Anlagen kann die Bestrahlung mit Protonen, eingebunden in interdisziplinäre Strukturen, für die Behandlung vieler Tumorarten angeboten werden.

Diese Entwicklung vollzieht sich in anderen europäischen Ländern nicht mit gleicher Geschwindigkeit, so dass hier die Bestrahlungsaktivitäten mit Protonen noch länger auf sich warten lassen als in Deutschland. Aber auch in anderen europäischen Ländern existieren verschiedene Projekte zur Erweiterung bestehender Anlagen oder zum Neuaufbau.

Aktueller Stand:

Basierend auf den ersten klinischen Erfahrungen ist das Interesse an der Strahlentherapie mit Protonen in den letzten Jahren stark gestiegen. Dies hat zur Folge, dass in Deutschland mehrere Anlagen zur Teilchentherapie aufgebaut werden. Diese befinden sich in unterschiedlichen Stadien der Fertigstellung: Die Anlagen in München und Heidelberg stehen für die Patientenbehandlung bereits zur Verfügung. In Essen, Marburg und Kiel dauern die Bemühungen um einen Start an, welcher im Zeitraum von 2011-2013 zu erwarten ist. Die Anlagen in Essen und München spezialisieren sich auf die Nutzung von Protonen, wohingegen die anderen Anlagen auch die Schwerionentherapie untersuchen wollen. Die genannten Anlagen unterscheiden sich in Ihrer Ausstattung, ihren Charakteristika und damit der optimalen Nutzung. Auch in den neuen deutschen Anlagen gibt es weiterhin technische Einschränkungen. Alle Zentren verfügen aber über die Option einer Behandlung in Narkose.

Festzuhalten ist aktuell: Die Kapazitäten sind aktuell limitiert, werden aber durch die Inbetriebnahme der Partikeltherapiezentren in Deutschland seit 2009 erweitert und werden in den nächsten Jahren weiterhin steigen. Technische Weiterentwicklungen sind für einige Tumorarten (z.B. atemverschiebliche Tumoren der Lunge und des Oberbauches oder die Bestrahlung einer Neuroachse) noch notwendig, um hier die Protonentherapie für weitere klinischen Situationen anbieten zu können. Daher sollte derzeit immer individuell geprüft werden, ob eine Protonentherapie möglich und sinnvoll ist. Nach heutigem Kenntnisstand stellt die moderne konventionelle Strahlentherapie mit Photonen oft eine gute alternative Möglichkeit dar, insbesondere in Fällen, in denen eine Partikeltherapie klinischen oder technischen Einschränkungen unterliegt.

Implementierung der Protonentherapie in die Therapiekonzepte der GPOH und individuelle Hilfestellung:

Es ist der GPOH und der APRO ein wichtiges Anliegen, eine optimale Einbindung der Protonentherapie in die Angebote und Konzepte der Therapiestudien zu erreichen, damit die richtige Auswahl der Methode für jeden Einzelfall (Indikationsstellung zur Protonentherapie) einschließlich einer Beratung und einer hohen Qualität der Therapie gewährleistet ist. Daher wurde bereits im Jahr 2005 eine „Arbeitsgruppe Partikeltherapie und innovative Techniken“ gegründet. In dieser Gruppe sind sowohl Vertreter der einzelnen Fachgruppen und Protonenexperten vertreten als auch Experten moderner Photonenmethoden (konventionelle Bestrahlungsform). Hierbei muss und soll der Tatsache Rechnung getragen werden, dass auch die konventionellen Methoden ständig weiterentwickelt und verbessert werden. Eine faire Betrachtung der Vor- und Nachteile jeder Methode kann also nur gemeinsam erfolgen.

Ziel der Gruppe in Bezug auf die Protonentherapie ist es, einen gemeinsamen Weg zu finden, wie es gelingt, technische Qualitätssicherung zu betreiben, ähnliche Vorgehensweisen zu definieren, die Einbindung in Studien zu gestalten und einen transparenten Austausch der Stärken und Schwächen der Methode oder der Anlagen zu erreichen. Die Sprecherin der Gruppe arbeitet dabei eng mit der GPOH zusammen. In dieser Gruppe wurde in Abstimmung mit der GPOH und ihren Studiengruppen folgendes beschlossen:

- Die Beratung erfolgt durch Experten, die in den GPOH-Studien im Referenzzentrum Strahlentherapie verankert sind (solche Experten sind heute bereits in fast allen Studien etabliert).
- Die Protonentherapie sollte in das multidisziplinäre Therapiekonzept eingebunden sein. Es wird davon abgeraten, eine Partikeltherapie außerhalb der GPOH-Studien zu initiieren.
- Es können aktuell keine allgemein gültigen Indikationslisten erstellt werden (das heißt es gibt keine Tumorerkrankung, die ausschließlich und unabhängig von der Anlage mit Protonen behandelt werden sollte oder könnte).
- Die Indikation zu einer Protonentherapie wird im Einzelfall durch Beratung unter Berücksichtigung nicht nur der Tumorerkrankung, sondern auch der Verfügbarkeit eines Platzes zum geeigneten Zeitpunkt gestellt.
- Für alle Studienkonzepte müssen die jeweiligen Experten konkrete Empfehlungen abgeben.
- Die Indikationsstellung der Experten sollte eine Stellungnahme zur Kostenübernahme beinhalten; die Kostenträger akzeptieren in der Regel die Kosten, wenn eine entsprechende Stellungnahme vorliegt.
- Die radioonkologische Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollte an Zentren mit einem optimalen interdisziplinären Umfeld durch spezialisierte Teams erfolgen.

- Die Form, die Ergebnisse und Nebenwirkungen der Protonentherapie sollen zentral in den sogenannten RiSK-Studien dokumentiert und analysiert werden, um Erkenntnisse über Chancen oder Nachteile zu gewinnen, die aktuell nicht in befriedigender Weise vorliegen und den nächsten Generationen zu Gute kommen.
- Die Spätfolgen werden in den Begleitstudien der GPOH-Protokolle untersucht, wie die Neuropsychologie oder Lebensqualitätsuntersuchungen der HIT-Studien neben den Erfassungen durch RiSK und LESS

Wenn an eine Protonentherapie gedacht wird, sollte man also folgendes berücksichtigen:

- Wenn eine Strahlentherapie wahrscheinlich ist, sollten die behandelnden Ärzte frühzeitig (und das heißt möglichst bei Diagnosestellung!) den Kontakt mit der Studienzentrale suchen, um dann prüfen zu lassen, ob eine Protonentherapie geeignet ist oder anderen Methoden überlegen sind.
- Typische klinische Situationen sind zurzeit lokalisierte inoperable Sarkome (Schädelbasis, Wirbelsäule, Becken) bei Kindern in jungem Alter oder lokalisierte Hirntumoren mit guten Heilungschancen. Hinderungsgründe sind aktuell z.B. oft Beweglichkeit der Tumore, Metall-Implantate, große Volumina mit der Notwendigkeit der Planung von Feldkombinationen.
- Die behandelnden Ärzte sollen die notwendigen Unterlagen der Studienzentrale und dem Experten zur Verfügung stellen.
- Nach Ergebnis dieser Prüfung sollten die Eltern aktiv in die Diskussion eingebunden werden und die Möglichkeit haben, gegebenenfalls auch direkt mit dem Experten das Für und Wider zu besprechen.
- Es sollte allen bewusst sein, dass mit einer meist dem Wohn- und Therapieort entfernten Bestrahlungsplatz in einer Protonenanlage auch negative Folgen verbunden sind, die durch einen potentiellen Vorteil gerechtfertigt sein müssen (hierzu zählen z.B. Verlust an Informationen, Verlust der vertrauten Umgebung, dünneres soziales Netz der Unterstützung der Eltern und auch des Kindes, Wechsel der Kinderärzte und der onkologischen Versorgung).

Schlussfolgerung und Ausblick:

Die Strahlentherapie mit Protonen bietet bei Kindern und Jugendlichen vermutlich Vorteile. Der individuelle Stellenwert der Protonentherapie muss aber zukünftig noch definiert und gesichert werden. Außerdem bestehen zurzeit noch technische Einschränkungen bei bestimmten Zielvolumina. Für den Behandlungserfolg sind zudem nicht nur die Dosisverteilung, sondern auch zahlreiche andere Parameter wichtig (Zielvolumendefinition, Fraktionierung und Dosierung, Management von Nebenwir-

kungen, Einbindung der Strahlentherapie in einen onkologischen Behandlungsplan). Der Einsatz von Partikeln ist per se also nicht automatisch besser. Die Protonentherapie gewinnt aber zunehmend an Bedeutung für Kinder und kann grundsätzlich analog der herkömmlichen Methoden eingesetzt werden. Die Behandlung mit Schwerionen hingegen ist insbesondere für Kinder nach dem derzeitigen Kenntnisstand nur für besonders ausgewählte Fälle sinnvoll und deshalb genehmigungspflichtig. Eine Partikeltherapie sollte grundsätzlich im Rahmen der GPOH-Studien erfolgen. Die DEGRO und APRO gehen davon aus, dass die Partikeltherapie mit zunehmender Verfügbarkeit und Erfahrung mit der Methode zukünftig vermehrt eingesetzt wird. Bei Fragen zur Partikeltherapie stehen die radiotherapeutischen Studienleitungen der GPOH-Studien und die APRO beratend zur Verfügung.

Die GPOH beabsichtigt weiterhin, die Studienleitungen zu unterstützen, um mittelfristig mit Hilfe der APRO und den entstehenden Anlagenbetreibern die Behandlungssituation für Kinder und Jugendliche zu verbessern und die Partikeltherapie optimal in die Studien einzubinden. Auch die Deutsche Kinderkrebsstiftung hat sich dieses Anliegens angenommen und steht mit den Experten der Studien in Austausch. Diskutiert wird eine Förderung eines Beratungszentrums im Sinne eines zentralen Referenzzentrums Protonentherapie für krebskranke Kinder.

Eine Weiterentwicklung der Technik und der aktuelle Ausbau an Anlagen und Kapazitäten sollten über den Zeitraum von einigen Jahren dazu führen, dass wir auch bei Kindern klare Indikationen stellen und entsprechende Studienkonzeptionen umsetzen können. Bis dahin bleibt für die nächsten 3-5 Jahre zu erwarten, dass man durch transparente Informationswege und eine gute Expertenberatung erreicht, dass jedes einzelne Kind die für den jetzigen Stand und Zeitpunkt geeignete Therapie erhält.

Beate Timmermann für die APRO, DEGRO und die GPOH am 28.02.2011