

**D E G R O**

**Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.**

## **Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland**

**Juni 2015**

### **1. Einleitung**

Die seit über 40 Jahren zunächst an nur wenigen Standorten in der Welt durchgeführte Strahlentherapie mit Protonen hat in den letzten Jahren eine technische Entwicklung und weitere Verbreitung erfahren, die ihren Einsatz in deutlich größerem Umfang als bisher ermöglicht. In Deutschland stehen derzeit 4 Protonentherapieanlagen für den Patientenbetrieb zur Verfügung (Heidelberg, München, Essen, Dresden). Eine weitere Anlage in Marburg wird demnächst in Betrieb gehen. Zusätzlich besteht eine Anlage für die Bestrahlung von Patienten mit Augentumoren in Berlin. Insgesamt wurden in Europa, den USA und Asien in den letzten Jahren eine Reihe von klinischen Anlagen etabliert, so dass derzeit über 50 Zentren weltweit betrieben werden. Diese Zahl wird in den nächsten Jahren weiter steigen. Damit wird die Protonentherapie zunehmend als fester Bestand des strahlentherapeutischen Methodenarsenals verfügbar.

Durch Protonentherapieanlagen der neuesten Generation können mit Hilfe besonders scharf gebündelter Protonenstrahlen kleine und große Tumorumfänge sehr exakt erfasst werden. Aufgrund der typischen physikalischen Eigenschaften der Protonenstrahlung kann die Dosis außerhalb des eigentlichen Zielvolumens, insbesondere im Bereich niedriger und mittlerer Dosen, häufig geringer gehalten werden als mit der modernen Photonenbestrahlung an Linearbeschleunigern. In besonderen Fällen kann es mit der Protonentherapie sogar gelingen, dosislimitierende Normalgewebe komplett aus dem bestrahlten Volumen auszuschließen. Damit kann die Applikation auch einer indizierten Dosis bei einzelnen Patienten ermöglicht werden, die bei der Photonenbestrahlung auf Grund der Belastung kritischer Normalgewebe eventuell nicht eingestrahlt werden könnte. Aus physikalischer Sicht können daher Protonen in bestimmten Situationen besser als Photonen, die von der Strahlenschutzgesetzgebung geforderte Maximierung der Krebsabtötung und Minimierung der akuten Nebenwirkungen und Spätkomplikationen einer radioonkologischen Therapie im Sinne einer Verbesserung des therapeutischen Quotienten erreichen. Aufgrund umfangreicher klinischer Daten mit Langzeitnachbeobachtung kann ebenfalls festgestellt werden, dass die biologische Wirksamkeit der Protonenstrahlung im klinisch relevanten Energiebereich als locker ionisierende Strahlung der von hochenergetischer Röntgen- oder Elektronenstrahlung entspricht. Dabei muss die physikalische Dosis durch die Anwendung von Korrekturfaktoren (Gy RBE) angepasst werden, um eine direkte Vergleichbarkeit mit Photonendosen zu erreichen.

Aufgrund der physikalischen Charakteristika kann die Protonentherapie bösartiger Tumoren zu einer weiteren Verbesserung der Therapieergebnisse in der Radioonkologie beitragen. Dabei sind hohe Anforderungen an die Bestrahlungsplanung, Verifikation und Durchführung der technisch komplexen Bestrahlung zu stellen. Hierzu haben die Aufsichtsbehörden in Deutschland strenge Anforderungen an die Infrastruktur und an die Fachkunde von Ärzten und Medizinphysikern definiert. Um eine fundierte Differenzial-Indikation zu stellen, sollte die Protonentherapie idealerweise in radioonkologischen Zentren bzw. von Radioonkologen durchgeführt werden, die auch in hochkonformalen Photonentechniken, wie der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT), Brachytherapie und Stereotaxie erfahren sind.

Die DEGRO hat 2008 eine Stellungnahme zur Protonentherapie vorgelegt. Auf Grund der weiteren technologischen Entwicklungen, der Zunahme der medizinisch-wissenschaftlichen Erfahrungen mit der Protonentherapie als auch aufgrund von Interpretationsschwierigkeiten dieser Stellungnahme durch die Fachöffentlichkeit, aber auch durch Ethikkommissionen und Aufsichtsbehörden legt die DEGRO hiermit eine überarbeitete Stellungnahme vor, welche das Papier von 2008 ablöst. Durch die zunehmende nationale und internationale Verfügbarkeit der Protonentherapie ist es für die Patientenversorgung und die Weiterentwicklung der Radioonkologie von außerordentlicher Relevanz, den Einsatzbereich der Protonentherapie aus Sicht der zuständigen nationalen medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaft zu definieren. Neben der wissenschaftlich medizinischen Bewertung der Protonentherapie hat die DEGRO in der vorliegenden Stellungnahme auch besonderen Wert auf folgende Aspekte gelegt:

- Trennung der Bewertung der Protonentherapie aus Sicht des Strahlenschutzes und des Patientenschutzes (rechtfertigende Indikation, Sicherheit des Patienten, Dosisminimierung) von der Frage, in welchen Indikationen heute die Protonentherapie als allgemeiner medizinischer Standard zu betrachten ist. Dies ist notwendig, da unterschiedliche Aufsichtsbehörden und Entscheidungsgremien des Gesundheitswesens für die Bewertung dieser beiden Aspekte zuständig sind. Die Erfahrungen der letzten Jahre zeigen, dass nicht allen Beteiligten die unterschiedlichen Bewertungskriterien und Mandate gegenwärtig sind.
- Die Anwendung und Fortentwicklung der Protonentherapie ist bereits jetzt von einer starken internationalen Zusammenarbeit geprägt, die zukünftig noch erheblich intensiver werden wird. Bei der Bewertung internationaler Stellungnahmen müssen die folgenden Aspekte berücksichtigt werden: Die deutsche Strahlenschutzgesetzgebung weist im internationalen Vergleich in Bezug auf die Bewertung von klinischen Studien spezifische Charakteristika auf. In europäischen Nachbarländern wird die bedarfsgerechte Etablierung und die Finanzierung der Protonentherapie als nationale Aufgabe angesehen und die Indikationsstellung eng an bestimmte medizinisch determinierte Zielgrößen geknüpft.

## **2. (Strahlenschutz-)rechtliche Rahmenbedingungen der Anwendung der Protonentherapie in Deutschland**

Die Entscheidung, ob eine Protonentherapie bei einem Patienten angewendet werden kann, obliegt dem fachkundigen Arzt (Fachkunde für Partikeltherapie), der an allen Protonentherapiezentren in

Deutschland zur Verfügung stehen muss. Dabei kann die Protonentherapie im Rahmen der Heilkunde (innerhalb oder außerhalb einer Studie nach dem Berufsrecht für Ärzte) oder im Rahmen einer durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) zu genehmigenden Studie (Medizinische Forschung im Sinne des § 23 Abs. 1 StrSchV i.V.m. § 3 Abs. 2 Nr. 14 StrSchV) erfolgen. Bei der Anwendung im Rahmen der Heilkunde ist zu differenzieren zwischen einer Anwendung im Rahmen eines anerkannten Therapieverfahrens, mithin im Rahmen des sogenannten medizinischen Standards, oder im Rahmen eines individuellen Heilversuchs. Beim individuellen Heilversuch werden mangels anderer erfolgsversprechender (Standard-)Methoden noch nicht voll erprobte Verfahren mit dem konkreten Ziel einer individuellen Heilmaßnahme und nicht systematisch angewendet. Für den Einsatz von Protonen im individuellen Heilversuch ist weder die Zustimmung der Ethikkommission noch die des BfS erforderlich, er liegt im Ermessen und der Verantwortung des für die Partikeltherapie fachkundigen Arztes, der zusammen mit dem Patienten die Entscheidung hierzu trifft. Entscheidend für den Einsatz eines strahlentherapeutischen Verfahrens im Rahmen des medizinischen Standards ist, dass es sich nach Art und Umfang um ein klinisch anerkanntes Strahlentherapieverfahren handelt. Die Frage, ob eine Behandlungsmethode zum medizinischen Standard gehört, ist zuvorderst aus medizinischer Sicht zu beantworten. Erforderlich ist, dass sie dem jeweiligen Stand der naturwissenschaftlichen Erkenntnis und ärztlichen Erfahrung, der zur Erreichung des ärztlichen Behandlungszieles erforderlich ist, entspricht und sich in der Erprobung bewährt hat (Carstensen 1989). Dabei obliegt es den zuständigen wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die zur Entscheidung über diese Frage erforderlichen Informationen bereitzustellen und Aussagen zu der generellen Eignung der Behandlungsmethode z.B. in Leitlinien oder anderen geeigneten Publikationen zu treffen. Der fachkundige Arzt ist gehalten, den patientenindividuell geschuldeten medizinischen Standard im Sinne einer Behandlung lege artis für den spezifischen Fall fest zu legen und die rechtfertigende Indikation zu stellen. Falls für Strahlenanwendungen der Nutzen und das Risiko für den Patienten unbekannt sind, kann die notwendige Nutzen-Risiko-Abwägung nicht vorgenommen werden, so dass dem fachkundigen Arzt die Stellung der rechtfertigenden Indikation im Rahmen des Therapiestandards nicht möglich ist. In diesem Fall kann die Strahlenanwendung nur im Rahmen einer klinischen Studie nach Genehmigung des BfS oder im Rahmen eines individuellen Heilversuchs erfolgen (ausführliche Informationen finden sich bei Simon et al. 2015). Die DEGRO weist in diesem Zusammenhang ausdrücklich darauf hin, dass die aufgeführten Kriterien für die Bewertung einer Strahlentherapie aus Sicht des Strahlenschutzes nicht spezifisch für die Protonentherapie sind, sondern ebenso für die Photonentherapie zutreffen.

### **3. Anwendung der Protonentherapie aus Sicht des Strahlenschutzes**

Die Protonentherapie erweitert das Methodenspektrum der perkutanen Strahlentherapie. Mittlerweile stehen auf dem Markt mehrere ausgereifte Therapieanlagen-Systeme und Bestrahlungsplanungsprogramme entsprechend den Regelungen des Medizinproduktegesetzes für den klinischen Einsatz der Protonentherapie zur Verfügung. Dosimetrische Systeme sind in einer Vielzahl von Untersuchungen für die klinischen Belange der Protonentherapie validiert worden und werden durch die zuständigen Aufsichtsbehörden anerkannt. Insgesamt ist die Anwendung der Protonentherapie mit den heutigen modernen Therapieanlagen somit technologisch und bei richtiger Anwendung klinisch sicher. Maßgeblich für diese Beurteilung und die Zulassung für den klinischen Betrieb sind die jeweiligen Aufsichtsbehörden.

Die Protonentherapie wird in den USA, in Europa und in Asien seit vier Jahrzehnten bei einer eingeschränkten Anzahl von Indikationen und seit mehr als 15 Jahren bei einem großen Spektrum von Indikationen an einer mittlerweile sehr großen Patientengruppe klinisch eingesetzt. Dabei werden häufig Dosisverteilungen erreicht, die bei gleicher oder höherer Dosis im Tumor das umliegende gesunde Gewebe besser schonen als moderne Verfahren der Photonentherapie. Gerade auch bei besonders schwierig zu bestrahlenden Tumoren in der Nähe kritischer strahlenempfindlicher Normalgewebe, bei denen im Rahmen der Photonentherapie hohe Risiken von Normalgewebsschäden bestehen, wurde die klinische Sicherheit und die Verträglichkeit durch die Protonentherapie nachgewiesen. Bei Anwendung eines Korrekturfaktors um 1.1 für die biologische Wirksamkeit der Protonen im Vergleich zu Photonen können Dosisverschreibungen und Dosisgrenzwerte aus der Photonentherapie in der Protonentherapie angewendet werden. Ebenso wie in der Photonentherapie seit Jahrzehnten erfolgreich praktiziert, dient in der Protonentherapie die biologisch effektive Dosis als anerkannter Surrogatmarker für den Effekt der Therapie und somit zur Beurteilung der Güte eines Planes und einer Bestrahlungsstrategie.

Daher wird heute weltweit die Protonentherapie als ein technologisch und klinisch ausgereiftes Therapieverfahren der Strahlentherapie anerkannt. Die DEGRO schließt sich dieser Einschätzung an.

Unter Strahlenschutzgesichtspunkten bewertet die DEGRO die Protonentherapie unter folgenden Voraussetzungen als ein anerkanntes Therapieverfahren und damit Bestandteil der klinischen Heilkunde, das ohne besondere Genehmigung durch das BfS eingesetzt werden kann (innerhalb oder außerhalb von klinischen Studien nach dem Berufsrecht für Ärzte):

- Es besteht für den jeweiligen Tumor eine gesicherte Indikation zur Strahlentherapie nach dem aktuellen medizinischen Standard.
- Die Indikationsstellung zur Protonentherapie erfolgt durch einen fachkundigen Arzt. Hierbei ist sowohl die Fachkunde in der Partikeltherapie als auch in der Radiotherapie mit hochenergetischen Röntgenstrahlen notwendig, um eine Differentialindikation stellen zu können. Der Patient wird über die Protonentherapie und ggfls. auch über eine alternative Photonentherapie aufgeklärt und willigt schriftlich in die gewählte Therapie ein.
- Das verordnete Zielvolumen (GTV und CTV) entspricht dem aktuellen medizinischen Standard.
- Das Zielvolumen kann durch die Protonentherapie mindestens ebenso gut erfasst werden, wie durch eine moderne State-of-the-Art Photonentherapie. Gleichzeitig werden kritische umliegende Normalgewebe mindestens ebenso gut geschont, wie durch die State-of-the-Art Photonentherapie. Bei der Beurteilung des Bestrahlungsplans durch den für die Partikel- und Photonentherapie fachkundigen Arzt, unter Mitwirkung des für die Partikel- und Photonentherapie fachkundigen Medizinphysikexperten, werden die Besonderheiten der Protonentherapie berücksichtigt (z.B. Reichweiteungenaugigkeit, Strahlaufweitung, besondere Abhängigkeit von anatomischen Begebenheiten und Bewegung).
- Die jeweilige Bestrahlungsanlage kann den beurteilten Bestrahlungsplan umsetzen und ist für die gewählte Bestrahlungsart (z.B. Scattered Beam, Pencil Beam) durch die zuständige Aufsichtsbehörde zugelassen. Die für die Bestrahlung notwendigen bildgebenden Kontrollmöglichkeiten für die exakte Einstellung und für die Kontrolle von Bewegung und

anatomischen Veränderungen sind vorhanden, für diesen Zweck zugelassen und werden entsprechend abteilungsspezifischen Leitlinien eingesetzt.

- Die verordnete Dosis, die Dosis pro Fraktion, die Anzahl von Fraktionen pro Tag (einschließlich Zeitintervall zwischen den Fraktionen) und die Gesamtbehandlungszeit entsprechen bei dieser Indikation dem aktuellen medizinischen Standard.
- Eine strahlentherapiespezifische Nachsorge ist sichergestellt. Die Daten bezüglich Wirkungen und Nebenwirkungen werden über mindestens 5 Jahre erfasst, dokumentiert und fortlaufend analysiert.

Die DEGRO weist ausdrücklich darauf hin, dass die Einschätzung der Protonentherapie als eine Methode der Heilkunde sich unter diesen Voraussetzungen ausschließlich auf den Strahlenschutz und die Sicherheit des Patienten bezieht und nicht gleichzeitig bedeutet, dass die Therapie bei den Kostenträgern abrechenbar ist oder dass Patienten aus Nicht-Protonentherapiezentren in einem Protonentherapiezentrum vorgestellt werden müssen. Diese Aspekte werden im nächsten Abschnitt behandelt.

Wenn die oben genannten Voraussetzungen zu Zielvolumina, Dosen und Fraktionierung nicht zutreffen und die Therapie mit Photonen keine Alternative darstellt, mithin eine (ausreichend wirksame) Standardtherapie nicht verfügbar ist, kann eine Protonentherapiebehandlung nach Einschätzung der DEGRO nur als individueller Heilversuch (mit entsprechender Dokumentation) oder im Rahmen einer durch das BfS genehmigten Studie stattfinden. Bei Unklarheiten zur Einordnung einer Studie kann der fachkundige Arzt das Expertengremium der DEGRO konsultieren.

#### **4. Anwendung der Protonentherapie aus Sicht eines allgemeinen onkologischen Standards unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebotes des § 12 SGB V**

Durch die Protonentherapie können oftmals gesunde Gewebe außerhalb des Zielvolumens besser geschont werden als durch die Photonentherapie. Damit kann in diesen Fällen ein besserer Strahlenschutz für den Patienten erreicht werden. Dies ist die Grundlage dafür, dass viele Länder derzeit neue Protonentherapiezentren aufbauen und dass bereits seit Jahren definierte Patientengruppen (z.B. Kinder oder Patienten mit besonders ungünstig gelegenen kurativ behandelbaren Tumoren) an klinisch etablierte Protonenzentren sogar über Landesgrenzen hinweg überwiesen werden. Gleichzeitig sind Aufwand und Kosten der Therapie mit Protonen deutlich höher als bei der Strahlentherapie mit Photonen. Daher wird von den medizinischen Fachgesellschaften und den Entscheidungsträgern der Gesundheitssysteme gefordert, in Studien zu prüfen, bei welchen Indikationen sich die physikalischen Vorteile der Protonentherapie, insbesondere die bessere Schonung von Normalgeweben, in solch große klinische Vorteile übersetzen lassen, dass Mehraufwand und Mehrkosten gegenüber einer modernen Hochpräzisions-Photonentherapie und somit höhere Kosten für die Gesellschaft gerechtfertigt sind. Für diese Fragestellung ist das BfS nicht zuständig, die entsprechenden Rahmenbedingungen sind in Deutschland vielmehr im Sozialgesetzbuch V geregelt und müssen von Protonentherapiezentren mit den entsprechenden Kostenträgern konsentiert werden.

Die DEGRO bewertet hierbei in Übereinstimmung mit internationalen Fachgesellschaften der Radioonkologie wie ESTRO und ASTRO die klinische Anwendung der Protonentherapie heute vom Strahlenschutz her als unkritisch (Vgl. 3), unterscheidet aber aus sozialgesetzlichen und gesellschaftlichen Erwägungen folgende Indikations-Situationen:

#### **a) Gesicherte Indikationen für eine Protonentherapie**

- **Aderhautmelanome** und **Irismelanome**, die für eine Brachytherapie mit Ruthenium- oder Jodapplikatoren oder eine stereotaktische Bestrahlung nicht geeignet sind.
- **Chordome** und **Chondrosarkome**
- **Pädiatrische Tumoren**, insbesondere neuroonkologische Tumoren und Tumoren im Schädelbereich sowie Wirbelsäulen und rückenmarksnahe Tumoren. Auch für sonstige Tumoren im Kindesalter sollte bei kurativem Ansatz eine Protonentherapie erwogen werden, wenn die Dosisverteilung im Vergleich zur Photonentherapie günstiger ist und hierdurch Normalgewebe besser geschont werden können. Wie bei der Photonentherapie sollte die Behandlung in die Studienkonzepte der zuständigen Fachgesellschaften integriert werden bzw. in Analogie zu diesen erfolgen.
- **Kompliziert gelegene kurativ behandelbare Tumoren**, bei denen die klinisch indizierte Strahlendosis mit vertretbarem Risiko nur mit Protonen, nicht aber mit Photonen applizierbar ist.
- **Schwangere Patientinnen** mit dringender Indikation zu einer Radiotherapie in der Schwangerschaft, bei denen durch die Protonentherapie eine geringere Belastung des Fötus erreicht werden kann.

Die Indikation muss von einem für die Protonentherapie fachkundigen Arzt gestellt werden. Zentren, die nicht über Protonen verfügen, können sich bei den genannten Indikationen und kurativem Therapieansatz, durch Protonentherapiezentren beraten lassen. Die DEGRO empfiehlt, zur weiteren wissenschaftlichen Evaluierung auch Patienten mit gesicherten Indikationen in prospektiven Studienprotokollen zu behandeln bzw. die Behandlung prospektiv in Datenbanken zu dokumentieren. In diesem Fall muss ein entsprechendes Votum durch die zuständige Ethikkommission nach Berufsrecht für Ärzte eingeholt werden. Falls die unter 3. genannten Voraussetzungen nicht zutreffen (z.B. wenn eine Studie zur Dosisescalation mit bislang ungeprüfter Fraktionierung durchgeführt werden soll), muss eine Studie zusätzlich durch das BfS genehmigt werden. In Zweifelsfällen kann sich der fachkundige Arzt durch das Expertengremium der DEGRO beraten lassen.

#### **b) Indikationen, für die in Studien geprüft werden sollte, ob eine Protonentherapie zu klinisch relevanten Verbesserungen der Ergebnisse führt**

Bei allen anderen als den unter a) genannten Indikationen für eine Strahlentherapie bewertet die DEGRO in Übereinstimmung mit internationalen Fachgesellschaften die Datenlage derzeit als nicht ausreichend, um zu entscheiden, ob sich die physikalischen Vorteile der Protonentherapie, insbesondere die bessere Schonung von Normalgeweben, in solch große klinische Vorteile

übersetzen lassen, dass Mehraufwand und Mehrkosten gegenüber einer modernen Hochpräzisions-Photonentherapie gerechtfertigt sind. Gleichzeitig bewertet die DEGRO die Protonentherapie als eine wichtige sowohl technisch ausgereifte als auch klinisch sichere Methode der Hochpräzisionsbestrahlung und betrachtet es als sinnvoll, den Wert der Protonentherapie gegenüber der Photonentherapie in prospektiven Studien weiter zu evaluieren (Vgl. 3). Beispiele für besonders relevante Indikationen für solche Studien hat die DEGRO bereits vorgelegt (siehe Anlage 1). Hierzu muss ein entsprechendes Votum durch die zuständige Ethikkommission nach Berufsrecht für Ärzte eingeholt werden. Treffen die unter 3. genannten Voraussetzungen nicht zu, z.B. wenn eine Dosisescalation oder eine bislang nicht etablierte Fraktionierung durchgeführt wird, muss zusätzlich eine Genehmigung des BfS eingeholt werden. In Zweifelsfällen kann sich der fachkundige Arzt durch das Expertengremium der DEGRO beraten lassen.

## **5. Dokumentation der Protonentherapie, Erhebung prospektiver Daten und Datenanalyse**

Aus der vorliegenden DEGRO Stellungnahme folgt, dass im Interesse der Patienten, aber auch im Interesse eines evidenzbasierten Umgangs mit den Ressourcen des Gesundheitswesens ein großer Bedarf besteht, die Protonentherapie weiter zu evaluieren und weiter zu entwickeln. Sämtliche Patienten, die mit Protonen behandelt werden, sollten daher nach Auffassung der DEGRO in aussagekräftige prospektive Studien eingeschlossen werden. Dabei kommen sowohl direkte Vergleichsstudien, einarmige Studien, Interventionsstudien als auch Registerstudien in Betracht. Die Daten sollten so aufbereitet sein, dass sie in multizentrische Datenbanken aufgenommen werden können, damit der Stellenwert der Protonentherapie auch in Subkollektiven mit ausreichender statistischer Kraft geprüft werden kann. Auch erst später entstehende wissenschaftliche Fragestellungen können auf diese Weise bearbeitet werden. Die DEGRO empfiehlt den Protonentherapiezentren, die Patienten explizit darüber aufzuklären, dass multizentrische und internationale Zusammenarbeit notwendig ist, um die Protonentherapie qualifiziert weiter zu entwickeln. Patienten sollten gebeten werden, der Auswertung ihrer Daten unter Beachtung der entsprechenden Datenschutzgesetzgebungen auch in multizentrischen und internationalen Datenbanken zuzustimmen.

## **6. Offene Fragen der Protonentherapie**

Aus Sicht der DEGRO sind in den nächsten Jahren eine Reihe offener Fragen innerhalb von Studien zu klären, die durch das BfS genehmigungspflichtig oder nicht genehmigungspflichtig sind (Vgl. 3). Mögliche Vorteile der Protonentherapie gegenüber den anderen State-of-the-Art Methoden der Strahlentherapie können einerseits in ihrem Potential zur Absenkung der Dosis außerhalb des Zielvolumens an den Normalgeweben und somit der Reduktion von Nebenwirkungen, andererseits in ihrem Potenzial zu einer Dosisescalation am Tumor und damit möglicherweise einer verbesserten Heilungsrate sowie drittens in der Ermöglichung kürzerer, für den Patienten weniger aufwändiger Bestrahlungsformen gesehen werden. Zu den vordringlichen Fragen gehören:

- Übersetzen sich die physikalischen Vorteile der Protonentherapie in solch große klinische Vorteile (Wirkung-/Nebenwirkungsprofil, Lebensqualität, Lebensdauer), dass Mehraufwand

und Mehrkosten gerechtfertigt sind? Dies muss für die verschiedenen Bestrahlungsindikationen einzeln geprüft werden.

- Ist die sog. Modellbasierte Indikationsstellung ein valides Instrument, um den Stellenwert der Protonentherapie für individuelle Patienten und Studienkollektive vorauszusagen? Die Modellbasierte Indikationsstellung wurde in den Niederlanden entwickelt und mittlerweile von weiteren europäischen Ländern übernommen, um die nationalen Kapazitäten für die Protonentherapie zu planen. Für die Patienten bzw. für Patientengruppen (class solution) wird ein Vergleichsplan für die Protonen- und die Photonentherapie erstellt. Anhand von Dosis-Volumen-Effektmodellen für relevante Normalgewebsreaktionen für die Photonentherapie wird die Verringerung des Risikos relevanter Nebenwirkungen durch eine Protonentherapie berechnet. Übersteigt dieser Prozentsatz einen national konsentierten Betrag, wird die Protonentherapie für einen Patienten bzw. eine Patientengruppe als indiziert angesehen und durchgeführt (Langendijk et al. 2013). Während und nach der Protonentherapie werden die definierten Normalgewebstoxizitäten prospektiv in Datenbanken evaluiert, um die benutzten Modelle zu validieren und weiter zu entwickeln. Hiermit entsteht ein dynamisches evidenzbasiertes wissenschaftliches System zur Gestaltung von Studien, zur Indikationsstellung, Qualitätssicherung, Kostenerstattung und Kapazitätsplanung.
- Können niedrigere Dosen in den Normalgeweben so stark die Nebenwirkungen reduzieren, dass eine Dosisescalation der Therapie bei resistenten Tumoren angestrebt werden kann?
- Erlauben die niedrigeren Dosen in Normalgeweben, die Bestrahlung mit wenigen hochdosierten Fraktionen zu applizieren (Hypofraktionierung)?
- Führt die Absenkung der Dosis in gesunden Geweben durch die Protonentherapie zu einer messbaren Reduktion des Risikos einer Sekundärtumorinduktion? Für welche Patientengruppen gilt dies?
- Unter welchen Aspekten ist eine Protonentherapie auch bei palliativer Intention sinnvoll?
- Kann die Toxizität der Chemotherapie bei kombinierten Therapieprotokollen durch den Einsatz der Protonentherapie verringert werden?
- Wie ist die Interaktion von Protonen mit neuen „targeted therapies“? Kann eine noch genauere Definition der biologischen Wirksamkeit der Protonentherapie (und gleichzeitig der Photonen- und Elektronentherapie, für die es ebenfalls gewisse Schwankungen gibt) in einer noch präziseren Bestrahlungsplanung ausgenutzt werden?
- Welche technischen Innovationen der Protonentherapie sind geeignet, die Präzision dieser Behandlung noch weiter zu verbessern (z.B. direkte Messung der Reichweite im Patienten).

## **7. Überarbeitung der Stellungnahme**

Die hier vorliegende Stellungnahme der DEGRO zeigt, dass sich die Protonentherapie derzeit sehr dynamisch entwickelt. Daher gilt diese Stellungnahme vorbehaltlich einer früheren Aktualisierung oder einer ausdrücklichen Bestätigung bis Ende 2018.

DEGRO – Arbeitsgruppe „Aktualisierung der Stellungnahme zu Protonen in Deutschland“ 2015: Prof. Michael Baumann, Prof. Volker Budach, Prof. Stephanie Combs, Prof. Jürgen Debus, Prof. Wolfgang Enghardt, Prof. Michael Flentje, Prof. Oliver Jäkel, Prof. Mechthild Krause, Prof. Beate Timmermann, Prof. Dirk Vordermark, Prof. Frederik Wenz



Literatur:

Carstensen G (1989). Vom Heilversuch zum medizinischen Standard. Deutsches Ärzteblatt 1989, A-2431, 2432, B-1736, 1737, C-1531, 1532.

Simon M et al. (2015). Genehmigungsverfahren klinischer Studien im Bereich der Radioonkologie. Strahlenther Onkol. 2015, in Vorbereitung

Langendijk JA et al. (2013). Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. Radiother Oncol. 2013 Jun; 107(3):267-73

Anlage 1: Indikationen für Studien bei kurativer Intention der Behandlung (Auszug aus der DEGRO Stellungnahme zu Protonen in Deutschland von 2008)

## **Intrakranielle Tumore**

**Gliome Grad II/III** im Erwachsenenalter, z. B. Studie zur Reduktion der Spättoxizitäten.

**Meningiome** der Schädelbasis.

Große **arterio-venöse Malformationen des Gehirns**, z. B. zur Reduzierung der Neurotoxizität, wenn andere Behandlungsformen (Operation, interventionelle Maßnahmen, stereotaktische Bestrahlungen) nicht in Frage kommen.

## **Kopf-Hals-Tumore**

Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener **Kopf-Hals-Tumore** ohne Fernmetastasen, Nasennebenhöhrentumore.

## **Thorakale Tumore**

**Bronchialkarzinome** im Stadium I und II mit kurativem Ansatz, bei medizinischen Kontraindikationen gegen eine Operation.

Thorakale Tumore, die innerhalb der Toleranz der umgebenden Organe (Lunge, Rückenmark) mit Photonen nicht kurativ behandelt werden können. Hierzu gehören ausgewählte Patienten mit großen, **lokal fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen** in den Stadien IIIA und IIIB und **Pleuramesotheliome**, bei denen keine Pleuropneumonektomie durchgeführt werden kann bzw. bei denen die Lungenbelastung in kurativen Therapieprotokollen mit Photonen zu hoch werden würde.

**Ösophaguskarzinome** (z. B. T3-4 und T1-2 medizinisch nicht operabel), z. B. Protonen-Boost nach Radiochemotherapie mit Photonen.

**Mammakarzinome**, wenn der gesamte Lymphabfluss (supra- und infraklavikuläre Lymphknoten, parasternale Lymphknoten und ggf. auch axilläre Lymphknoten) bestrahlt werden muss.

## **Abdominelle Tumore**

**Leberzellkarzinome**, bei denen bei kurativer Zielsetzung aufgrund großer erforderlicher Zielvolumina kurative Gesamtdosen innerhalb der Lebertoleranz (abgeschätzt durch entsprechende Dosis-Volumen-Parameter) mit Photonen nicht appliziert werden können.

Oberbauchtumore, die innerhalb der Toleranz der umgebenden Organe (Leber, Niere, Rückenmark) mit Photonen nicht kurativ behandelt werden können. Hierzu gehören ausgewählte Patienten in

multimodalen Therapiekonzepten, z. B. **cholangiozelluläre Karzinome** oder einige fortgeschrittene **retroperitoneale Sarkome**.

**Retroperitoneale solitäre Metastasen** bei kontrolliertem Primärtumor. Eine Protonenbestrahlung kann sinnvoll sein, wenn eine Photonentherapie keine Erfolg versprechende Maßnahme darstellt. **Lebermetastasen** bei kolorektalen Karzinomen, falls eine Operation nicht indiziert ist. Retroperitoneale solitäre Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor. Eine Protonenbestrahlung kann sinnvoll sein, wenn eine Photonentherapie keine Erfolg versprechende Maßnahme darstellt.

**Paraspinale Sarkome und Karzinome** in kurativen Therapiekonzepten sowie nicht operable Osteo- und Chondrosarkome des Achsen skeletts.

**Lokal fortgeschrittene Magenkarzinome** postoperativ nach R1/2-Resektion in Verbindung mit einer postoperativen Radiochemotherapie.

Lokal begrenzte **Prostatakarzinome (<T3)** und lokal fortgeschrittene **Prostatakarzinome (>T3, cN0)** in der intermediären oder Hochrisikogruppe.

Lokal fortgeschrittene **gynäkologische Malignome**, die für einen Brachytherapie-Boost nicht geeignet sind bzw. strahlentherapeutisch vorbehandelt sind.

Nicht resektable **Rektumkarzinom-Rezidive** ohne strahlentherapeutische Vorbelastung.

## **Tumore der Extremitäten**

Patienten mit großen **Weichteilsarkomen der Extremitäten** nach Extremitäten erhaltender Operation zur Reduktion von Nebenwirkungen.