

Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland

Die seit über 30 Jahren an nur wenigen Standorten in der Welt durchgeführte Strahlentherapie mit Protonen hat in den letzten Jahren eine technische Entwicklung erfahren, die ihren Einsatz in größerem Umfang als bisher möglich werden lässt. Mit Protonentherapieanlagen der neuesten Generation können mit Hilfe besonders scharf gebündelter Protonenstrahlen kleine und große Tumervolumina sehr exakt erfasst werden. Aufgrund typischer physikalischer Eigenarten der Protonenstrahlung kann dabei die Dosis außerhalb des eigentlichen Zielvolumens häufig sehr gering gehalten werden. Die biologische Wirksamkeit der Protonenstrahlung ist noch nicht in allen Details erforscht, entspricht aber insgesamt ungefähr der von Photonen.

Aufgrund dieser Charakteristika kann die Protonentherapie bösartiger Tumoren zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse in der Radioonkologie beitragen. Für einige wenige seltene Tumorarten in speziellen Lokalisationen konnte dies bereits in der Vergangenheit belegt werden. So stellt beispielsweise die Protonenbehandlung von Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis oder von Aderhaut- und Irismelanomen, die für eine Brachytherapie mit Ruthenium- oder Jod-Applikatoren nicht geeignet sind, eine anerkannte Therapieform dar.

Für eine Vielzahl von Tumorarten bzw. –situationen ist jedoch derzeit noch ungeklärt, ob die physikalisch günstigen Eigenschaften der Protonenstrahlung zu messbaren Vorteilen gegenüber den sonstigen modernen Methoden der Strahlentherapie mit Photonen (z. B. 3-D-konformale Bestrahlung, IMRT, Brachytherapie, stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie etc.) hinsichtlich Tumorkontrolle, Überlebensraten, Nebenwirkungen, Komplikationen und Spätfolgen führen können. In weiten Bereichen der Radioonkologie lassen sich diesbezüglich auf der Basis evidenzbasierter Qualitätskriterien eindeutige Vorteile der Protonenbehandlung im Vergleich zu den üblichen modernen Strahlentherapiemethoden bisher nicht darstellen. Zudem erfordert die Protonentherapie unter allen Bestrahlungsbedingungen einen ähnlich hohen Aufwand hinsichtlich der sicherzustellenden Präzision bei der Planung und Durchführung der Bestrahlung wie die besten Hochpräzisionsverfahren der Photonenstrahlentherapie (Radiochirurgie und IMRT) bei einem deutlich höheren Kostenfaktor.

Mögliche Vorteile der Protonentherapie gegenüber den herkömmlichen modernen Methoden der Strahlentherapie können einerseits in ihrem Potenzial zu einer Dosiserhöhung (Dosisescalation) am Tumor, andererseits in einer Absenkung der Dosisbelastung außerhalb des Zielvolumens an den Normalgeweben gesehen werden. Hinsichtlich beider Punkte sind viele Fragen offen:

- In wie weit kann eine Dosisescalation am Tumor mit der Möglichkeit der verbesserten Tumorkontrolle ohne zusätzliche Komplikationen durchgeführt werden?

- In wie weit kann dadurch das Metastasierungspotenzial eines Tumors besser als bisher überwunden werden, so dass insgesamt eine Verbesserung der Prognose im Vergleich zur bisherigen Strahlentherapie resultiert?
- Ist eine Änderung des herkömmlichen einmal täglichen Fraktionierungsrhythmus der Bestrahlung hierbei durchführbar oder komplikationsträchtig, insbesondere im Hinblick auf eine Hypofraktionierung?
- Kommt eine Absenkung der Dosis außerhalb des Zielvolumens durch Protonenbestrahlung gegenüber sonstigen modernen Methoden der Strahlentherapie (z. B. stereotaktisch geführte Strahlentherapie mit Photonen, Brachytherapie) wirklich zustande?
- Ist eine solche Dosisabsenkung durch Protonentherapie im Hinblick auf das Risiko der Tumorinduktion für Patienten jeden Alters von Bedeutung oder nur für junge Patienten? Wo liegen dabei die Altersgrenzen und in welchem Ausmaß kann das Risiko der Induktion von Zweitumoren durch Einsatz der Protonentherapie vermindert werden?
- Welche Heilungswahrscheinlichkeit muss bei einem Patienten vorliegen, damit rechnerische Vorteile hinsichtlich einer Sekundärtumorinduktion berücksichtigt werden sind?
- Unter welchen Aspekten ist eine extrem niedrige Dosis außerhalb des Zielvolumens, die eine Bestrahlung mit Protonen erfordern würde, bei Behandlungen in palliativer Intention bzw. bei der Behandlung alter Patienten wichtig?
- Wie ist die Interaktion von Protonen mit den bisher etablierten Chemotherapeutika und neuen „targeted therapies“? Erweitern oder vermindern Protonen die Anwendung neuer Strategien in der Tumorbehandlung wie z.B. der EGFR-Blockade?
- In welcher Weise müssen für die hoch konformale Protonentherapie Tumor- und Organbeweglichkeiten berücksichtigt werden (speziell Tumoren der Lunge und Prostata)?

Die Anzahl und die Qualität dieser Fragestellungen zeigen eindeutig, dass hier ein **hoher Bedarf an klinischer und experimenteller Forschung** besteht. Auch angesichts möglicher Risiken der Protonenbehandlung z. B. hinsichtlich des Entstehens von Randrezidiven bei zu starker Konformalität der Bestrahlung oder des Auftretens von Komplikationen bei Dosisescalation / Hypofraktionierung erscheint die Forderung nach ausschließlicher Durchführung der Protonentherapie im Rahmen kontrollierter Studien unverzichtbar. Mit wenigen Ausnahmen kann eine Protonentherapie daher gegenwärtig nicht als eine Standardmethode der Strahlenbehandlung angesehen werden. Sie bedarf in vielen Situationen hinsichtlich klinischer Evidenzbasierung, des Standes der Technik, des Strahlenschutzes sowie medizinisch-physikalisch der weiteren wissenschaftlichen Evaluation.

Die DEGRO hat daher einen Katalog von Tumorsituationen zusammengestellt, in denen eine kontrollierte, d. h. im Rahmen prospektiver Therapiestudien angewendete Strahlentherapie mit Protonen teils als alleinige Protonentherapie, teils als Boosttherapie Sinnvollerweise in Frage kommen kann. Dieser folgende Katalog stellt eine Grundlage für weitere Überlegungen dar und kann sich demzufolge in der Zukunft noch ändern:

1. Etablierte Indikationen:

Aderhautmelanome und Irismelanome, die für eine Brachytherapie mit Ruthenium- oder Jodapplikatoren oder eine stereotaktische Bestrahlung nicht geeignet sind.

Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis.

2. Indikationen für Studien bei kurativer Intention der Behandlung:

Tumoren im Kindesalter

Die Behandlung muss in die Studienkonzepte der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO) der DEGRO und der GPOH integriert werden.

Thorakale Tumoren

Lungenkarzinome im Stadium I und II bei medizinischen Kontraindikationen gegen eine Operation.

Thorakale Tumoren, 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 und mit Pleuramesotheliomen, bei denen die Lungenbelastung in kurativen Therapieprotokollen mit Photonen zu hoch werden würde.

Retroperitoneale solitäre Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor. Eine Protonenbestrahlung kann sinnvoll sein, wenn eine Photonentherapie keine Erfolg versprechende Maßnahme darstellt.

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 Tumoren

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.

Oberbauchtumoren, 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.

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 Achsenskeletts.

Lokal fortgeschrittene Magenkarzinome postoperativ nach R1/2-Resektion. Z. B. Protonen-Boost auf das Tumorbett nach postoperativer Radiochemotherapie mit konventioneller Photonenstrahlentherapie.

Prostatakarzinome. Z. B. Protonen-Boost nach konventionell fraktionierter Photonentherapie.

Lokal fortgeschrittene gynäkologische Malignome, z. B. Protonen-Boost nach konventionell fraktionierter Photonentherapie, wenn ein Brachytherapie-Boost nicht möglich ist.

Nicht resektable Rektumkarzinom-Rezidive ohne strahlentherapeutische Vorbelastung, z. B. Protonen-Boost nach Radiochemotherapie mit Photonen bei kurativer Intention.

Kopf-Hals-Tumoren

Fortgeschrittene schädelbasisnahe Kopf-Hals-Tumoren, Nasennebenhöhilentumoren.

Lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren. Z. B. Protonen-Boost-Therapie bei simultaner Chemotherapie zur Senkung von Nebenwirkungen.

Intrakranielle Tumoren

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

Meningiome der Schädelbasis. Z. B. Protonen-Boost nach Photonentherapie.

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

Tumoren der Extremitäten

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

Die DEGRO betrachtet auf der Grundlage der oben dargestellten Überlegungen und dieses Kataloges eine kontrollierte Einführung der Strahlentherapie mit Protonen in die deutsche Strahlentherapie als eine große Chance für die Weiterentwicklung der radioonkologischen Therapiemethoden im Interesse der Tumorpatienten. Sie hat die Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universität Heidelberg (Direktor Prof. Dr. J. Debus) in Abstimmung mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) beauftragt, eine Koordinationsstelle für die zu entwickelnden Protonentherapiestudien zu bilden, welche kooperativ alle an der Protonentherapie interessierten Zentren einbinden soll.

Münster, 8.12.2005

Prof. Dr. Normann Willich
Präsident der DEGRO