

## **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 der typischen physikalischen Eigenarten der Protonenstrahlung kann dabei die Dosis außerhalb des eigentlichen Zielvolumens sehr viel geringer gehalten werden als mit den bisher eingesetzten ultraharten Röntgenstrahlen. Damit erfüllen Protonen optimal 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. 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. Die Strahlenbehandlung mit Protonen stellt extrem hohe Anforderungen an die Bestrahlungsplanung, Verifikation und Durchführung der Bestrahlungen, die mit der IMRT und stereotaktischen Strahlentherapie vergleichbar sind und diese teilweise übertreffen. Sie muss deshalb radioonkologischen Zentren vorbehalten bleiben, die in diesen strahlentherapeutischen Techniken erfahren sind und sie regelmäßig einsetzen.

Die **Indikationen** für einige wenige seltene Tumorarten in speziellen Lokalisationen konnten bereits in der Vergangenheit belegt werden. So stellt 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 der Tumorkontrolle, Überlebensraten, Nebenwirkungen, Komplikationen und Spätfolgen führen können. In weiten Bereichen der Radioonkologie lassen sich Evidenzbasierte 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 Dosis (Dosisescalation) am Tumor, andererseits in einer Absenkung der Dosis 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 Absenkung der Dosis 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 berücksichtigungswert 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 Bewegungen des Tumors und der Organe berücksichtigt werden (speziell Tumoren der Lunge und der Prostata)?

Die Anzahl und die Qualität dieser Fragestellungen zeigen eindeutig, dass noch ein **hoher Bedarf für klinische und experimentelle 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 so-

wie medizinisch-physikalisch der weiteren wissenschaftlichen Evaluation. Diese Einschätzung wird auch durch die Empfehlungen der Deutschen Strahlenschutzkommission vom 11.12.2007 zur „Strahlenhygienischen Bewertung von Therapieverfahren mit Protonen und Schwerionen“, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 vom 25.5.2007, geteilt.

Die DEGRO fasst zusammen, welche **Voraussetzungen** für den Einsatz der Strahlentherapie mit Protonen gegeben sein müssen:

- Strahlentherapie mit Protonen nur als Teil radioonkologischer Zentren, die über das gesamte Spektrum der strahlentherapeutischen Techniken und Möglichkeiten verfügen;
- Strahlentherapie mit Protonen nur an Tumorzentren, in denen die Patienten in interdisziplinären Tumorboards vorgestellt werden und in denen die Indikationsstellung zur adäquaten Therapie (Chirurgie, Chemotherapie, Strahlentherapie oder multimodale Therapie) im Konsens gestellt wird;
- Die Anforderungen an die Qualität der Strahlenbehandlung müssen höchsten Standards entsprechen, ein Qualitätsmanagement-System muss etabliert sein;
- Die Indikationen orientieren sich zurzeit an den im Folgenden genannten;
- Alle Patienten müssen in klinischen Phase II – IV – Studien geführt und dokumentiert werden. Wurde ein Behandlungsprotokoll erfolgreich im Rahmen einer Phase II Studie geprüft, kann es auch ohne Randomisierung geeigneten Patienten angeboten werden. Die Studienprotokolle müssen mit der Koordinierungsstelle für klinische Studien mit Hadronen abgestimmt sein.

Die DEGRO hat 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 Boost-Therapie sinnvollerweise in Frage kommen kann. Dieser folgende Katalog stellt eine Grundlage für weitere Überlegungen dar und kann sich 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 Strahlenbehandlung von Tumoren im Kindesalter wird grundsätzlich empfohlen. 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. Insbesondere zählen hierzu die folgenden Indikationen (s.a. Indikationsliste der zwischen dem VdAK und der Universitätsklinik Heidelberg vereinbarten Protonen-Indikationen):

- **Ependymome**
- **Gliome**
- **Keimzelltumoren**
- **Lymphome**
- **Medulloblastome**
- **Nephroblastome**
- **Neuroblastome**
- **Retinoblastome**
- **Sarkome**

## Thorakale Tumoren

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

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** in den Stadien IIIA und IIIB und **Pleura-mesotheliome**, 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 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**.

**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 Achsenskeletts.

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

Lokal begrenzte **Prostatakarzinome (<T3)** und lokal fortgeschrittenen **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.

## Kopf-Hals-Tumoren

Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener **Kopf-Hals-Tumoren** ohne Fernmetastasen, Nasennebenhöhrentumoren.

## Intrakranielle Tumoren

**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.

## 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 des Indikationen-Katalogs die 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.

Berlin, 30. Juli 2008

Prof. Dr. Volker Budach  
Präsident der DEGRO