

Die Protonentherapie

Anwendungsspektrum und Indikationen

Die am Paul Scherrer Institut (PSI) entwickelte Spot-Scanning-Technik (PBS) wird seit 1996 erfolgreich bei tief liegenden Tumoren angewendet. Mit dieser Radiotherapietechnik kann einerseits lokal eine höhere Dosis auf den Tumor appliziert, andererseits können eine unnötige Strahlung und dadurch Nebenwirkungen im umliegenden Gewebe vermieden werden. Dieser Artikel beleuchtet das Anwendungsspektrum der Protonentherapie und die Indikationen, welche am PSI behandelt werden.

DOMINIC LEISER¹, ROBERT MALYAPA¹, RALF SCHNEIDER¹, DAMIEN WEBER^{1,2}

SZO 2015; 1: 14–17.



Dominic Leiser



Robert Malyapa



Ralf Schneider



Damien Weber

Protonen, im Gegensatz zu Photonen, reichen endlich weit und geben hinter einem umschriebenen Zielvolumen keine und auf dem Weg zum Zielvolumen weniger Strahlung ab (*Abbildung 1a*). Damit kann umgebendes Gewebe besser geschont werden (Integraldosis). Verglichen mit Photonen haben Protonen eine um das 1,1-Fache höhere relative biologische Wirksamkeit (RBE). Unter Verwendung dieses Umrechnungsfaktors ist die Abschätzung von möglichen dosisabhängigen Wirkungen analog zur Photonentherapie möglich, und Dosispläne können direkt miteinander verglichen werden.

Lag die Anzahl an Protontherapiezentren vor zwei Jahren noch bei 11, nimmt sie heute mit weltweit über 50 Zentren im klinischen Betrieb rasant zu. Inzwischen wird die Protonentherapie bereits über ein halbes Jahrhundert angewendet, und mehr als 100 000 Patienten wurden bis jetzt weltweit mit Protonen behandelt (1). Die am Paul Scherrer Institut (PSI), dem einzigen Schweizer Protontherapiezentrum, entwickelte Spot-Scanning-Technik (*Abbildung 1b*), wird seit 1996 erfolgreich bei tief liegenden Tumoren angewendet. Basierend auf publizierten systematischen Reviews über Protonentherapie (2, 3), fasst dieser Artikel die Evidenz ausgewählter Indikationen zusammen.

Augentumore/Aderhautmelanom

Therapieoption für Patienten mit Augenmelanom ist einerseits die Eukleation. Andererseits lässt sich mit dem Aufnähen von radioaktiven Plaques (bei kleinen Tumoren) oder einer Protonenbestrahlung das Auge erhalten. In prospektiven Studien konnte kein Unterschied zwischen diesen Methoden hinsichtlich des Überlebens gezeigt werden (3).

Mehrere publizierte grosse Serien mit Protonenbestrahlung zeigten eine sehr hohe Tumorkontrollrate (96–97%), eine niedrige Eukleationsrate (9,4–11%) und eine Sehschärfe von mindestens 0,5 in 44,8% der behandelten Augen (3). Nach dem Aufnähen von Clips auf das Auge zur Lokalisation des Melanoms wird am PSI die Protonentherapie innerhalb einer Woche in vier Therapiesitzungen mit jeweils sehr hoher Einzeldosis von 15 Gy (RBE) durchgeführt. Eine retrospektive Auswertung von 2435 am PSI behandelten Patienten zeigte ab 1993 eine lokale Tumorkontrollrate nach 5 Jahren von 89,9% (4). Die Augenerhaltungsrate beträgt nach 10 Jahren 86,2%. Am PSI werden mittels Protonenbestrahlung Aderhautmelanome, Hämangiome, Metastasen im Auge, Melanome der Bindehaut und der Iris behandelt.

Pädiatrische Tumoren

Grosse Fortschritte wurden in der pädiatrischen Onkologie erreicht, etwa 85% der pädiatrischen Patienten werden geheilt. Allerdings haben 65% der Langzeitüberlebenden chronische Gesundheitspro-

ABSTRACT

Proton therapy: applications and indications

Proton therapy (PT) has now been used for more than half a century and more than 100 000 patients worldwide are reported to have been treated with protons. Proton therapy, especially with pencil beam scanning (PBS) delivery technology developed at Paul Scherrer Institute (PSI), has the potential for improving tumor control by dose escalation and reducing toxicity to normal organs by decreasing the patient's integral dose. The latter effect of protons is a strong argument to deliver PT to children.

Keywords: proton therapy, Paul Scherrer Institute, clinical evidence.

1: Paul Scherrer Institut, Villigen
2: Universität Zürich, Zürich

bleme, und es sterben 20% aufgrund von Zweitkarzinomen oder anderer Nebenwirkungen (3). Zirka 50% aller onkologisch behandelten Kinder benötigen eine Radiotherapie.

Langzeiteffekte der Radiotherapie bei pädiatrischen Tumoren sind unter anderem Hypoplasie des Weich- und des Knochengewebes, Hörverlust, endokrine Störungen, kardiale Probleme, Infertilität bei Beckenbestrahlung und strahleninduzierte Zweittumore. Belastend sind auch neuropsychologische Effekte im Zentralnervensystem, insbesondere verminderte neurokognitive Entwicklung und Verhaltensstörungen. Diese Effekte sind dosis- und volumenabhängig (5). Das Problem bei der Anwendung von prinzipiell unendlich weitreichenden Photonen ist speziell bei Kindern und Jugendlichen das Niedrigdosisbad in der Umgebung des Bestrahlungsgebietes (Abbildung 2). Die Dosisverteilung kann als Surrogatmarker für die Wirkung (und die Nebenwirkungen) angesehen werden. Daher lässt sich aus Dosisvergleichen beispielsweise eine mindestens 2-fache Risikoreduktion für strahleninduzierte Zweitkarzinome für ein Kind mit einem Rhabdomyosarkom und eine 8- bis 15-fache Reduktion für ein Kind mit einem Medulloblastom errechnen (5). Weiter kann sogar in der Kosten-Nutzen-Rechnung zum Beispiel beim Medulloblastom (Abbildung 2), dem zweithäufigsten pädiatrischen Hirntumor, ein theoretischer Vorteil für die Protonentherapie gegenüber der modernen Photonentherapie resultieren. So waren in einer Analyse aus Schweden die initialen Kosten der Protonentherapie ungefähr 2,5-mal höher als diejenigen der Photonentherapie. Im Gegensatz dazu waren die Behandlungskosten der Nebenwirkungen, die mit der Photonentherapie assoziiert waren, 8-mal höher als diejenigen der Protonenbehandlungsfolgen. Diese Zusatzkosten entstanden aufgrund von IQ-Verlust, Haarverlust, Wachstumshormondefizit, Hypothyreoidismus, Osteoporose und Zweitkarzinomen. Unter Berücksichtigung der initialen Therapiekosten errechnete sich, dass die Photonentherapie sogar 2,6-mal teurer sein kann als die Protonentherapie, und das bei 0,68 qualitätsangepassten Lebensjahren (QALY) weniger (6).

Aufgrund der möglichen Reduktion von Nebenwirkungen wird die Protonentherapie zunehmend in pädiatrischen Behandlungsprotokollen als strahlentherapeutische Therapie der Wahl empfohlen. Am PSI werden bei Kindern vor allem infratentorielle und supratentorielle Ependymome, atypische teratoide/rhabdoide Tumoren (ATRT) (7), Low-grade-Gliome (LGG), Rhabdomyosarkome (vornehmlich in ORL- und Pelvisbereichen) sowie Ewing-Sarkome behandelt. Das PSI offeriert zudem unter anderem bei Medulloblastomen und primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) kraniospinale Achsenbestrahlungen im PBS-Verfahren (Abbildung 2).

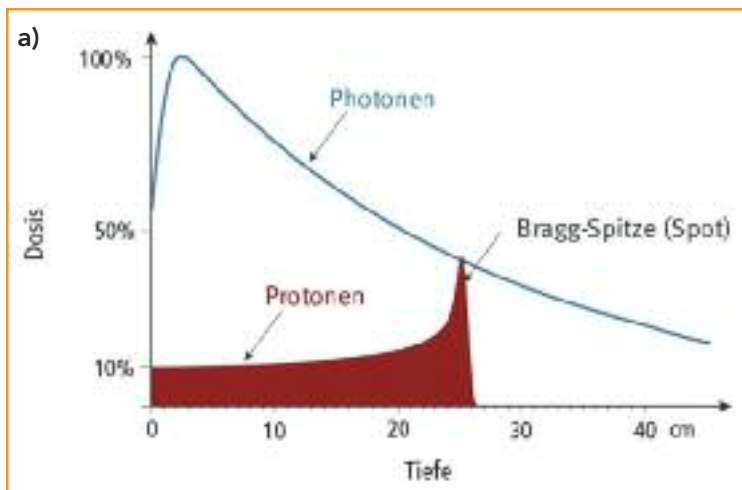


Abbildung 1:
1a: Strahlendosis eines Protonenstrahls entlang der Eindringtiefe in den Körper im Vergleich mit einem Photonendosisverlauf.
1b: Prinzip der am PSI entwickelten Spot-Scanning-Technik: Durch Verschieben und Überlagern der Dosisspots eines Protonenbleistiftstrahls können beliebig geformte Dosisverteilungen erzeugt und die Dosis kann besonders präzise dreidimensional an die Form des Tumors angepasst werden.

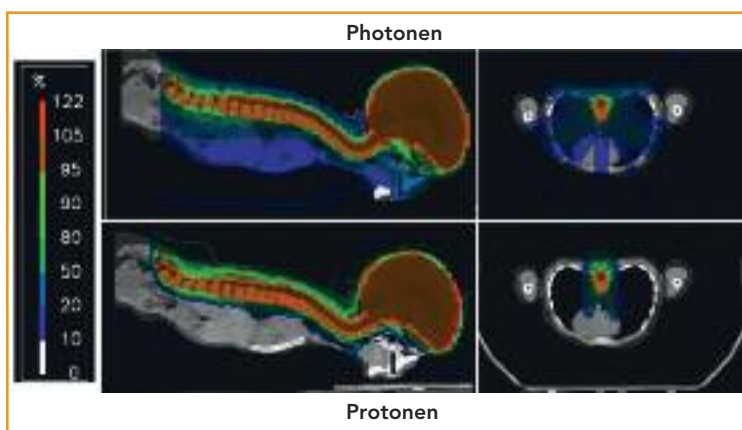


Abbildung 2:
Dosisverteilung mit Photonen (obere Planungsbilder) und Protonen (untere Planungsbilder). Kind mit Medulloblastom der hinteren Schädelgrube, 1. Zielvolumen für Kraniospinalachse, Tumorboost für hintere Schädelgrube nicht dargestellt.

Chordome, Chondrosarkome und Meningeome

Chordome und Chondrosarkome werden primär operiert. Bei Lokalisation an der Schädelbasis kann aber eine komplette Resektion häufig nicht erzielt werden. Eine adjuvante oder eine alleinige Radiotherapie aufgrund einer beschriebenen Dosis-Wirkungskurve mit sehr hoher Dosis wird empfohlen (Abbildung 3). Prospektive, randomisierte Studien zum Vergleich von Protonen- zu Photonen-Radiotherapie

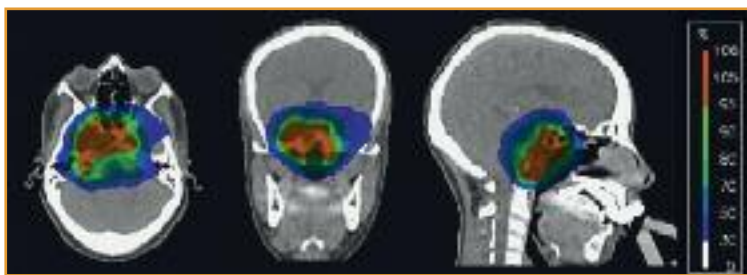


Abbildung 3: Dosisverteilung bei einer jungen Patientin mit inkomplett reseziertem Schädelbasis-Chordom. Mit der Protonentherapie kann eine hohe Dosis – 74 Gy (RBE) = 100% – auch nahe der kritischen Organe (Augen, Sehnerv, Chiasma, Hirnstamm) appliziert werden.

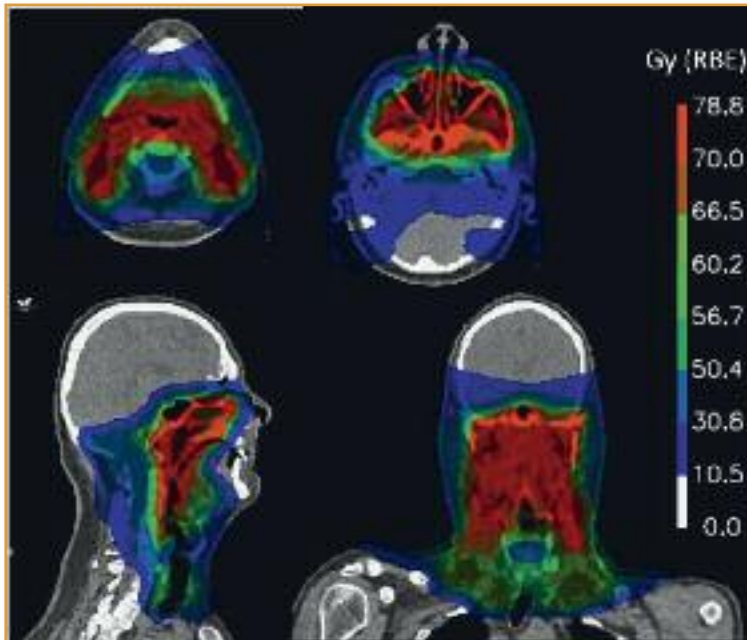


Abbildung 4: Dieser Patient mit fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom (cT4 cN2 M0) kann mit Spot-Scanning-Protonentherapie mit einer hohen/ kurativen Dosis von 70 Gy (RBE) behandelt werden, das bei guter Schonung der umgebenden Organe.

wurden nicht durchgeführt. Die angestrebten hohen Dosen können mit der Photonentherapie nicht mit akzeptierbarer Toxizität erreicht werden. Aus retrospektiven Analysen von nicht randomisierten Behandlungsgruppen wurde gefolgert, dass unter anderem Chordompatienten, die mit Protonen bestrahlt wurden, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für lokale Tumorkontrolle haben (3, 8). Die publizierten 5-Jahres-Ergebnisse des PSI für Chordome zeigen eine lokale Kontrolle von 81% und ein Gesamtüberleben von 62% (9). Diese Resultate sind im internationalen Vergleich (mit einer Bandbreite für lokale Kontrolle von 46% bis 73% bei 5 Jahren) (3) sehr gut. Die Unterschiede zwischen den Zentren können ein Ergebnis der Patientenselektion sein und/oder Differenzen in der Protonentherapietechnik darstellen. Die lokalen 5-Jahres-Kontrollraten für Chondrosarkome sind durchgängig sehr hoch. Die PSI-Serie zeigt nach 5 Jahren eine lokale Tumorkontrollrate von 94% und ein Gesamtüberleben von 91% (9). *Meningeome* werden, falls nötig und möglich, ebenfalls primär operiert. Auch nach kompletter Resektion kann es zu Rückfällen kommen. Die Radiotherapie als adjuvante, definitive oder Salvagetherapie zeigte in

Im Fokus: Radioonkologische Behandlungsoptionen und -techniken

historischen Serien eine Erhöhung der Tumorkontrollraten. Meningeome gelten aufgrund der benötigten hohen Dosis und der geringen Nebenwirkungen nach Protonentherapie als etablierte Indikation am PSI. Die lokalen publizierten 5-Jahres-Kontroll- und Überlebensraten betragen 85 und 82% (10).

Kopf-Hals-Tumore

Die chirurgische Resektion von Tumoren der Nasenhöhle, des paranasalen Sinus und des Nasopharynx ist schwierig. Mehrere kleine Phase-II-Studien und retrospektive Analysen mit Protonen sind publiziert worden. Die meisten betrafen seltene Krankheiten (olfaktorische Neuroblastome, maligne Melanome, lokale Rezidive, Nasopharynx-, Nasenhöhlen-, paranasale Sinus- und adenoidzystische Karzinome) (3, 11). Für diese seltenen Erkrankungen wurden exzellente Resultate beschrieben. Die Rolle der Protonentherapie verglichen mit der modernen Photonen-IMRT-Therapie in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ist noch nicht klar definiert (Abbildung 4). Am PSI werden insbesondere Tumore nahe der Schädelbasis behandelt.

Weitere mögliche Indikationen

Zukünftig werden auch Behandlungen beweglicher Tumoren in der Protonentherapie von Bedeutung sein. Die Ergebnisse der Bestrahlung von Bronchial- und Pankreaskarzinomen wie auch von hepatozellulären Karzinomen mit Photonen sind bis auf Ausnahmen wie den peripheren Bronchialkarzinomen im Frühstadium bis heute unbefriedigend. Die Rolle der Protonentherapie im Rahmen der interdisziplinären onkologischen Betreuung dieser Patienten ist noch unklar. Die Entwicklung einer besonders schnellen Strahlapplikation mit definierten Atempausen und mehrfachem Rescanning eines Volumens an der neuen Gantry 2 des PSI lässt in naher Zukunft auch die Umsetzung prospektiver klinischer Studien für bewegliche Tumoren zu. Sie könnten zentral sitzende, grossvolumige Tumoren des Thorax, Mesotheliome und Tumoren im Oberbauch umfassen. Bewegliche Tumoren des Thorax und des Abdomens können wahrscheinlich im Lauf dieses Jahres am Zentrum für Protonentherapie bestrahlt werden.

Beim Mammakarzinom können sich in bestimmten Fällen durch die Radiotherapie die kardiovaskuläre Mortalität und das Risiko für Zweitkarzinome erhöhen. Eine weitere Dosisoptimierung zur Teilbrustbestrahlung oder bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (Mammaria-interna-Lymphknotenbefall) kann theoretisch mit Protonen erreicht werden (12). Eine Brustbestrahlung mit Protonen ist aber noch experimentell (laufende Studien in den USA) und wird am PSI derzeit nicht angeboten.

Eine prospektive Phase-III-Studie wurde für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom durch-

geführt, mit einer Dosisescalation von Photonen und Protonen versus alleiniger Photonenbehandlung. Ein Nutzen konnte nur für die schlecht differenzierten Tumoren gezeigt werden (13). Diese Ergebnisse und eine zweite prospektive Phase-III-Studie zur Dosisescalation mit Protonen führten dazu, dass bis heute in den USA Prostatakarzinompatienten bis 80% der mit Protonen behandelten Patienten ausmachen (14). Die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit Protonen wird auch aufgrund neuerer Publikationen kontrovers diskutiert und zurzeit am PSI nicht angeboten.

Diskussion

Am PSI werden zurzeit gemäss der Indikationenliste des BAG folgende Indikationen behandelt und als Pflichtleistung von den Krankenkassen bezahlt:

- ▲ Tumoren des Auges (Melanome der Uvea, Hämangiome)
- ▲ pädiatrische Malignome
- ▲ Tumoren der Schädelbasis und der Wirbelsäulenregion
- ▲ Chordome und Chondrosarkome
- ▲ HNO-Tumoren (Parotistumoren, Nasopharynxkarzinome, adenoidzystische Karzinome u.a.)
- ▲ Meningeome
- ▲ niedriggradige (WHO I-II)-Gliome
- ▲ Weichteil- und Knochentumoren (Sarkome).

Ogleich eine Evidenz der höchsten Stufe nicht vorhanden ist, ist heute die Protonenbestrahlung die Therapie der Wahl bei Kindermalignomen und bei seltenen, komplexen Tumoren der Schädelbasis, der Wirbelsäule und des Sakrums, wenn hohe Dosen in direkter Umgebung von Risikoorganen verabreicht werden müssen. Es ist umstritten, ob und für welche Indikationen grosse, randomisierte, klinische Studien zum Vergleich von Protonen- und Photonentherapie durchgeführt werden sollten und ob diese überhaupt ethisch zu rechtfertigen sind (15). Insbesondere gilt das für seltene Tumoren, bei welchen die limitierte Anzahl von Patienten die Durchführung randomisierter Studien erschwert, oder bei Tumoren, bei welchen sich die Protonentherapie bereits als bessere Behandlung etabliert hat.

Am PSI werden Therapieresultate laufend erfasst, ausgewertet und publiziert. Für Patienten mit primär inoperablen Weichteilsarkomen wurde in Zusammenarbeit mit dem Kantonsspital Aarau und weiteren Kliniken eine Phase-I/II-Studie ins Leben gerufen. Diese Studie untersucht, ob die Wirksamkeit der Protonentherapie durch Kombination mit Hyperthermie verbessert werden kann. Pädiatrische Patienten werden innerhalb prospektiver Behandlungsprotokolle therapiert und darüber hinaus in prospektiven multizentrischen Toxizitäts- (RISK-Studie) und Lebensqualitätsstudien (PEDQOL-Studie) beobachtet.

Das Indikationsspektrum für Protonentherapie wird sich vermutlich auch in Zukunft weiter entwickeln und insbesondere für bewegliche Tumore öffnen. ▲

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Robert Malyapa
Zentrum für Protonentherapie
Paul Scherrer Institut
5232 Villigen
E-Mail: robert.malyapa@psi.ch

Merkmale

- ▲ **Aufgrund der endlichen Reichweite des Protonenstrahls** kann eine unnötig hohe Strahlendosis für die umliegenden Organe vermieden werden.
- ▲ **Insbesondere bei Kindern** können durch die Vermeidung der unnötig hohen Dosis ausserhalb des Zielvolumens Zweitkarzinome, Wachstumsstörungen und neurokognitive Defizite reduziert werden.
- ▲ **Die Protonentherapie erlaubt** unter anderem bei ZNS-, Schädelbasis- und Augentumoren die Applikation einer höheren Strahlendosis (Dosis-Eskalation) im Vergleich zur konventionellen Photonenbestrahlung.

Quellen:

1. Jermann M, et al.: Particle Therapy Co-Operative Group. Retrieved 11 20, 2014, from <http://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
2. Foote R, et al.: The clinical case for proton beam therapy. *Radiat Oncol* 2012; 7: 174.
3. Ogino T.: Clinical evidence of particle beam therapy (proton). *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 79–84.
4. Egger E, et al.: Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 138–47.
5. Miralbell R, et al.: Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(3): 824–29.
6. Lundkvist J, et al.: Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer* 2005; 103(4): 793–801.
7. Weber DC, et al.: Tumor control and QoL outcomes of very young children with atypical teratoid/rhabdoid Tumor treated with focal only chemo-radiation therapy using pencil beam scanning proton therapy. *J Neurooncol*. Epub ahead of print, 2014.
8. Deraniyagala RL, et al.: Proton therapy for skull base chordomas: an outcome study from the university of Florida proton therapy institute. *J Neurol Surg B Skull Base* 2014; (75(1): 53–57.
9. Ares C, et al.: Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 15: 75: 1111–18.
10. Weber DC, et al.: Spot Scanning-Based Proton Therapy for Intracranial Meningioma: Long-Term Results From the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 865–71.
11. Mendenhall NP, et al.: Proton therapy for head and neck cancer: rationale, potential indications, practical considerations, and current clinical evidence. *Acta Oncol* 2011; 50: 763–71.
12. Weber DC, et al.: Radiation therapy planning with photons and protons for early and advanced breast cancer: an overview. *Radiation Oncology* 2006; 1: 22.
13. Shipley WU, et al.: Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 3–12.
14. Zietman, A.: Proton beam and prostate cancer: An evolving debate. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2013; 338–42.
15. Goitein M, et al.: Should randomized clinical trial be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol* 2008; 26: 175–76.