

Protonentherapie in der Radioonkologie

M. Krause¹, B. Kummer¹, S. Makocki¹, E. G. C. Troost¹

Hintergrund

In den letzten Jahrzehnten konnten in der Radioonkologie große technische Fortschritte erzielt werden. Heute ist die photonenbasierte, hochkonformale Strahlentherapie die am häufigsten angewandte Technik zur Bestrahlung maligner Tumore mit kurativer oder palliativer Intention. Neben den Photonentechniken werden seit den letzten Jahrzehnten auch in zunehmendem Maße Protonen oder Schwerionen verwendet.

Die Protonentherapie ist eine Form der Teletherapie, welche positiv geladene Teilchen des Atomkerns zur Bestrahlung nutzt. Diese werden in einem Zyklotron oder Synchrotron beschleunigt und erreichen sehr hohe therapeutische Energien von bis zu 230 MeV [1, 2] (Abb. 1). Die Besonderheit der Protonen ist ihre physikalische Eigenschaft, dass sie ihre Gesamtenergie in einer je nach verwendeter Protonenenergie variierbaren (Körper)tiefe abgeben und die Dosis hinter dem sogenannten Bragg-Peak auf „null“ abfällt. Hierdurch können um den Tumor gelegene strahlensensible Risikoorgane maximal geschont werden. Ob diese vielversprechende Therapieform zu einer Reduktion der Normalgewebsschäden führt und zukünftig eventuell eine Dosiserhöhung auf bestimmte Tumoren ermöglicht, ist unter anderem der Fokus der aktuellen Forschung [2 – 5]. Das erste Protonenforschungszentrum in West-Europa hat seinen Betrieb 1984 am Paul Scherrer Institut (PSI) in Villi-



Abb. 1: Universitäts ProtonenTherapie Dresden

gen (Schweiz) aufgenommen. Seit circa 2009 gingen weitere Zentren in den klinischen Betrieb, so dass aktuell die Gesamtzahl weltweit bei etwa 60 Kliniken liegt [6].

Physikalische Eigenschaften der Protonentherapie

Aus der Tiefendosiskurve eines Photonenstrahls geht hervor, dass die abgegebene Dosis wenige Millimeter unter der Oberfläche ihr Maximum erreicht, um dann mit zunehmender Tiefe abzu-

fallen (Abb. 2). Im Gegensatz dazu haben Protonen zu Beginn ihres Weges im Gewebe aufgrund ihrer hohen Energie und Geschwindigkeit nur einen niedrigen Energieverlust und damit eine geringe ionisierende Wirkung. Mit zunehmender Strecke nehmen die kinetische Energie der relativ schweren Protonen ab und die Wechselwirkungswahrscheinlichkeit mit Materie zu. In einer von der Eintrittsenergie der Protonen abhängigen Tiefe wird die noch vorhandene Energie komplett an die

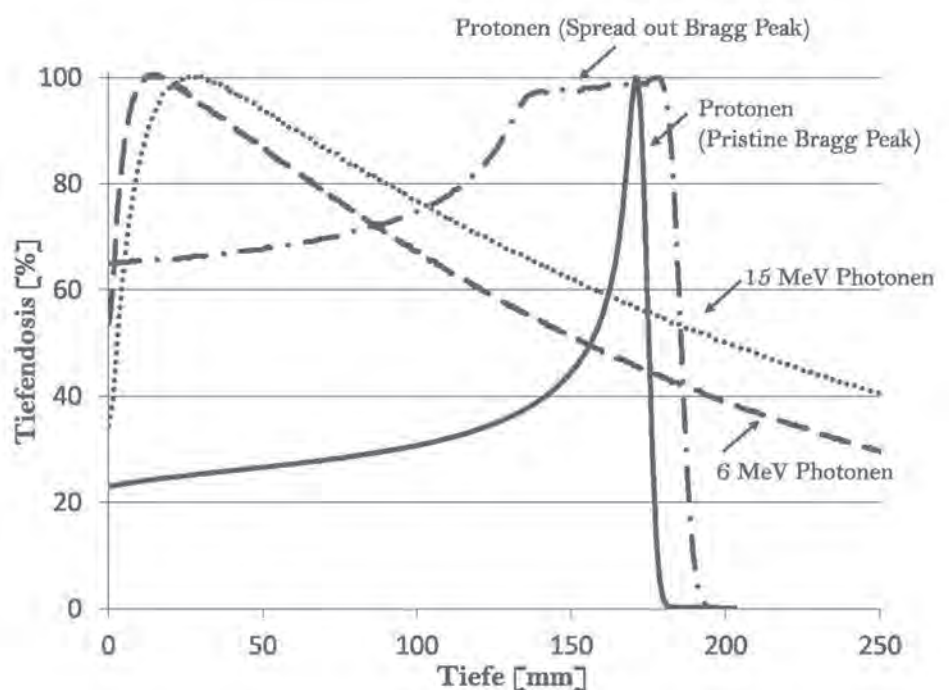


Abb. 2: Tiefendosisverteilung von Protonen und Photonen im Vergleich, Spread out Bragg Peak entsteht durch viele aufsummierte Pristine Bragg Peaks, MeV = Megaelektronenvolt [9]

¹ Poliklinik und Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden

umgebende Materie abgegeben (sogenannte Pristine Bragg Peak) [2, 3]. Um das gesamte Volumen eines Tumors vollständig bestrahlen zu können, werden viele Pristine Bragg Peaks mit unterschiedlicher Eintrittsenergie aufsummiert, um ein gleichmäßiges Plateau, den sogenannten Spread out Bragg Peak (SOBP), zu erreichen. Dadurch ergibt sich im Zielvolumen eine homogene Dosisverteilung [2] (Abb. 2).

Technik

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Protonentherapie zwei Techniken der Felderzeugung: passive („passiv scattering“, gestreute Protonen) und aktive Strahlführung („active scanning“).

Passive Strahlführung

Nachdem die Protonen auf maximale Energie beschleunigt wurden, wird aus diesem ein dünner, bleistiftförmiger Protonenstrahl extrahiert. Mit dieser Energie wird in Wasser eine Reichweite von circa 30 cm erreicht und ist daher für die meisten Tumore ungeeignet. Daher wird der erzeugte Protonenstrahl durch den Einsatz eines „Degraders“ auf die gewünschte Energie abgebremst. Damit hat der Strahl jetzt eine Energie, die für die Bestrahlung klinisch genutzt werden kann. Für die Behandlung größerer Volumina kann der Strahl aufgeweitet werden. In laterale Richtung geschieht die Aufweitung durch Einsatz von Streufohlen und in der Tiefe durch Erzeugung des SOBP (Abb. 3). Um das bestrahlte Volumen an das Zielvolumen anzupassen, werden für jeden Patienten individuelle Aperturen (laterale Volumenkonformation) und Kompensatoren (distale Volumenkonformation) angefertigt (Abb. 3) [7, 10]. Mit der passiven Strahlführung ist eine Anpassung des bestrahlten Volumens proximal des Tumors nicht möglich. Durch Überlagerung mehrerer Felder wird die Konformität der Dosisverteilung erreicht.

Aktive Strahlführung

Unter Zuhilfenahme des Raster-Scanning-Verfahrens wird das Tumorumfassen mit dem extrahierten bleistiftförmigen Strahl (auch „pencil beam“ genannt) bestrahlt. Hierzu wird der Tumor im Planungssystem in Schichten gleicher Reichweiten unterteilt und diese wiederum mit rasterförmig angeordneten Punkten belegt. Durch Variation der Energie des Strahls durch den Degrader wird ein Wechsel von Schicht zu Schicht ermöglicht. Die räumliche Ablenkung des Protonenstrahls wird durch ein Magnetsystem moduliert. Durch Variation der Verweildauer auf einem Punkt und damit der applizierten Dosis können hochkomplexe Dosisverteilungen auch in großen Volumina ermöglicht werden (Abb. 3).

Strahlenbiologie der Protonen

Protonen sind die positiv geladenen Teilchen des Atomkerns mit der Massenzahl 1. Sie können im Gegensatz zu Photonen in Materie über Coulomb'sche Wechselwirkungen eine direkte Ionisation verursachen [2, 3, 7]. Dabei erfolgen die Energieabsorption und die Auslösung der biologischen Wirkung

innerhalb des gleichen Moleküls, so dass vor allem irreparable Schäden an der DNA über Einzelstrang- und Doppelstrangbrüche entstehen. Dadurch wird das unkontrollierte Tumorzellwachstum gehemmt. Bei den Protonen fällt gegenüber den Photonen eine gering erhöhte relative biologische Wirksamkeit (RBE) auf. Daher wird für die klinische Anwendung eine RBE von 1.1 zugrunde gelegt [2, 3, 8].

Indikation für eine Protonentherapie

Wie bei der klassischen Photonentherapie muss vor Beginn der Protonentherapie zur TNM-Klassifikation eine vollständige Diagnostik bei den Patienten durchgeführt werden, welche sich in den Anforderungen nicht von der Photonentherapie unterscheidet. Anschließend wird im interdisziplinären Tumorboard eine gemeinsame Therapieempfehlung abgegeben. Auf dieser Grundlage wird die Indikation zur Protonentherapie gestellt.

Indikationen für eine Protonentherapie basieren auf einer besseren Normalgewebsschonung und/oder auf der Möglichkeit, eine höhere Dosis zu applizieren.

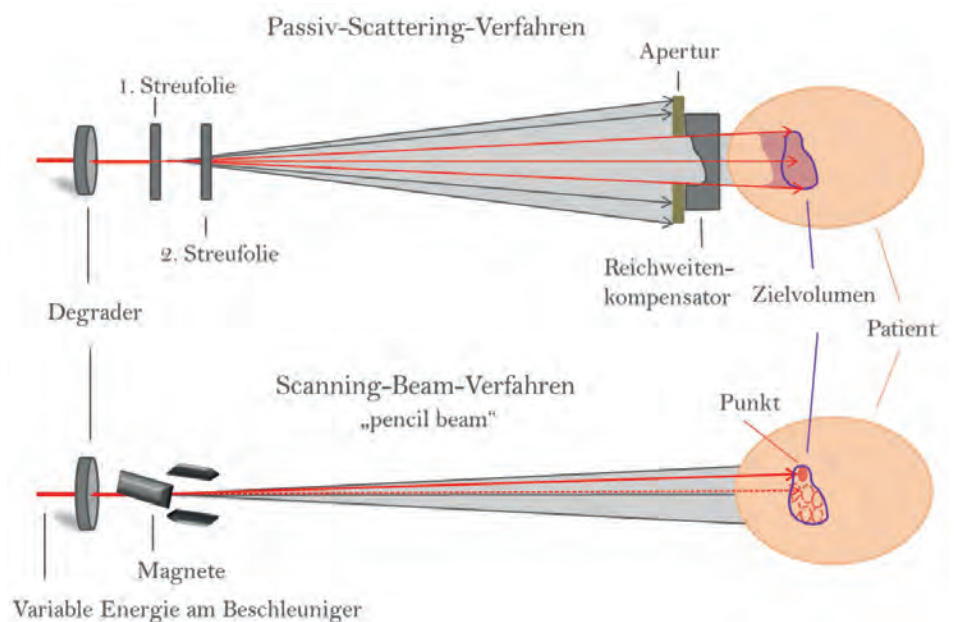


Abb. 3: Passiv-Scattering Verfahren und Scanning-Beam-Verfahren in der Protonentherapie [9]

Kinder

Aus strahlenbiologischer Sicht ist zu erwarten, dass die Vorteile der Protonentherapie insbesondere bei Kindern, deren wachsende Organe durch eine höhere Strahlenempfindlichkeit gekennzeichnet sind, von großer Bedeutung sind [1]. Beim Rhabdomyosarkom im Kindesalter konnte bereits eine niedrigere Rate an Nebenwirkungen durch die Protonentherapie nachgewiesen werden [15]. Kinder mit einer Bestrahlung aufgrund eines Hirntumors haben eine bessere Lebensqualität, wenn Protonen statt Photonen angewendet werden [16]. Die signifikante Reduktion der Strahlendosis mit Protonen an den gesunden umliegenden Risikoorganen konnte auch beim Ependymom, Kraniopharyngeom, Medulloblastom, Primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET), Neuroblastom oder Lymphom gezeigt werden [1]. Die Protonentherapie ist bei pädiatrischen Tumoren des zentralen Nervensystems eine anerkannte Therapieoption und wird bei kurativer Zielsetzung bereits der Photonenbestrahlung vorgezogen [7]. Der Vergleich der Bestrahlungspläne mit Protonen beziehungsweise Photonen verdeutlicht die Vorteile der Anwendung von Protonen am Beispiel der Bestrahlung der kraniospinalen Achse. Die strahlensensiblen kindlichen

Tab. 1: Übersicht der gesicherten Indikationen zur Protonentherapie

Gesicherte Indikation zur Protonentherapie [6]

Pädiatrische Tumoren insbesondere

- Zerebrale Tumore
- Tumore im Schädelbasisbereich
- Rückenmarksnahe Tumore
- Bestrahlung der kraniospinalen Achse
- Tumore in der Nähe von Risikoorganen

Kompliziert gelegene Tumoren mit kurativem Behandlungskonzept, bei denen die indizierte Strahlendosis mit Photonen nicht erreicht wird

Aderhaut- und Irismelanome

Chordome und Chondrosarkome

Schwangere Patientinnen

Organe, welche außerhalb des Zielvolumens liegen, werden mit signifikant geringerer bis gar keiner Strahlendosis belastet [1] (Abb. 4).

Indikation zur Protonentherapie bei Erwachsenen

Planungsstudien belegen, dass auch Patienten mit Tumoren in der Nähe von Risikoorganen, zum Beispiel Hirntumoren oder Schädelbasistumoren, von einer Protonentherapie profitieren [7, 17]. Auch die bessere Schonung weiterer Risikoorgane, wie Nerven, Chiasma opticum, Speicheldrüsen oder Darm, deren akute und späte Funktionseinschränkungen durch die hochdosierte Strahlentherapie zur Reduktion der Lebensqualität führen können, ist die

Basis einer Indikationsstellung [4, 18, 19] (Tab. 1). Für einige Tumorentitäten konnte in internationalen Studien eine Verbesserung der lokalen Kontrolle nach Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Photonentherapie gezeigt werden, was auch auf eine oft höhere applizierbare Dosis beziehungsweise bessere Erfassung des Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung gesunder Gewebe zurückzuführen ist [17]. Die gesicherten Indikationen wurden unter Berücksichtigung der Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) durch die DEGRO zusammengefasst (Tab. 1).

Aderhaut- und Irismelanome

Aderhautmelanome sind eine der gesicherten Indikationen für eine Protonenbestrahlung und werden unter anderem an der Charité Berlin in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum Berlin behandelt (Tab. 2). Lange Zeit konnte den Patienten mit Aderhaut- oder Irismelanomen nur eine Enukleation angeboten werden. Durch Einführung der organerhaltenden Strahlentherapie in den 1990er Jahren gibt es eine Alternative. Neben einer durch Tumorgöße und -eindringtiefe limitierten Brachytherapie gehört vor allem bei größeren Tumoren eine Protonenbestrahlung zu den therapeutischen Optionen [6, 7].

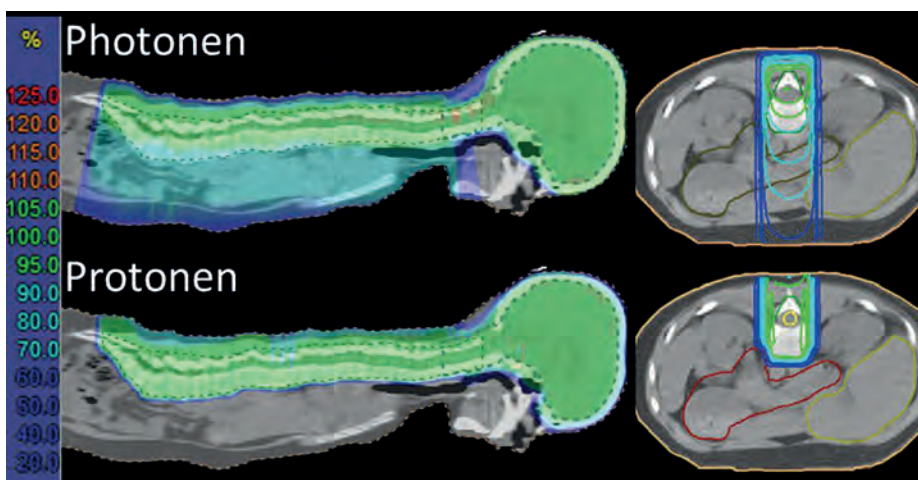


Abb. 4: Dosisimetrischer Vergleich (sagittal und axial) zwischen einem Photonen- und Protonenplan am Beispiel der kraniospinalen Achse. Die Strahlendosis ist farblich in Prozent der verschriebenen Dosis dargestellt, die Risikoorgane sind in der Axialschicht konturiert. [9]

Chordome und Chondrosarkome

Die häufig in unmittelbarer Nähe von Hirnstamm und/oder Rückenmark auftretenden Chordome und Chondrosarkome stellen ebenfalls eine gesicherte Indikation für die Protonentherapie dar. Aufgrund der Dosisverteilung der Protonen können höhere Bestrahlungsdosen appliziert und damit eine höhere Lokalkontrollrate erzielt werden [7, 17]. Nach inkompletter Tumorresektion werden mit der Protonentherapie lokale Tumorkontrollraten nach fünf Jahren von bis zu 81 Prozent bei Chordomen und 94 Prozent bei Chondrosarkomen erreicht [20].

Schwangere Patientinnen

Zur Reduktion der Strahlenbelastung des Fötus können schwangere Patientinnen abhängig von der Primärtumoralokalisation ebenfalls mit Protonen bestrahlt werden [6].

Auftreten von Sekundärmalignomen

Insbesondere für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene tritt aufgrund ihrer Lebenserwartung die Chance zur Reduktion der Inzidenz an Sekundärmalignomen durch eine geringere integrale Körperdosis in den Vordergrund. Die bisherigen Daten zeigen keine erhöhte Rate an Sekundärmalignomen [2, 21, 22, 23]. Zum Nachweis eines Vorteils durch die Protonentherapie sind jedoch Langzeitstudien notwendig.

Aktuelle Studien

Viele (Planungs-)Studien konnten bereits den Vorteil der Protonenbestrahlung vor allem für die bessere Homogenität der Dosisverteilung im Tumor, die bessere Normalgewebsschonung sowie die Gleichwertigkeit der resultierenden lokalen Tumorkontrolle zeigen [5, 18, 22, 27]. Derzeit geht man davon aus, dass circa 10 bis 15 Prozent der Krebspatienten von einer Protonentherapie profitieren würden. Aufgrund aufwändiger Finanzierung und Bestrahlungsplanung

Tab. 2: Protonentherapiezentren in Deutschland

Protonentherapiezentren in Deutschland		
Heidelberger Ionenstrahl-Zentrum (HIT) am Universitätsklinikum Heidelberg	seit November 2009	Klinik und Forschungszentrum www.klinikum.uni-heidelberg.de
Helmholtz-Zentrum Berlin/Charité Berlin	seit Juni 1998, seit 2007 unter Federführung der Charité Berlin	Klinik und Forschungszentrum www.berlinprotonen.de für Augentumoren
Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum (MIT) Teil des HIT	seit Oktober 2015	Klinik und Forschungszentrum www.mit-marburg.de
Rinecker Proton Therapy Center München	seit März 2009	Privates Unternehmen www.rptc.de
Universitäts Protonentherapie Dresden (UPTD) am Universitätsklinikum Dresden	seit September 2014	Klinik und Forschungszentrum www.uniklinikum-dresden.de/protonentherapie
Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen am Universitätsklinikum Essen	seit Mai 2013	Klinik und Forschungszentrum www.wpe-uk.de

sowie begrenzter Kapazitäten können nicht alle Patienten mit Protonen bestrahlt werden. Um Patienten mit dem größten Nutzen durch die Protonentherapie zu identifizieren, sollten daher alle Protonentherapie-Patienten in klinischen Studien behandelt werden, um den potenziellen Vorteil der Normalgewebsschonung, die Möglichkeit der Dosisescalation im Tumor, aber auch den potenziellen Nachteil des steilen Dosisgradienten zu eruieren. Patienten mit einem soliden Tumor, der nicht eine international anerkannte Indikation für die Protonentherapie darstellt, kann im Rahmen einer prospektiven Studie die Protonentherapie angeboten werden. Dies trifft aktuell zum Beispiel für Patienten mit kurativ intendiert zu behandelndem Prostata-, Bronchial-, Pankreas- oder Leberkarzinom zu. In diesen teils multizentrischen Studien werden Patienten (randomisiert) mit modernsten Photonen- oder Protonentherapie-Techniken bestrahlt, meist mit dem Ziel, die Reduktion der Nebenwirkungswahrschein-

lichkeit durch Protonen zu zeigen. Überdies werden diese Studien mit Blutuntersuchungen und/oder Bildgebung (CT, MRT) kombiniert, um Nebenwirkungen möglichst auch objektiv darstellen zu können. Dabei sollen die vom GBA erstellten Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Protonentherapie berücksichtigt werden.

Kontraindikationen

Metallimplantate in der Nähe des Zielvolumens können eine Kontraindikation für eine Protonentherapie darstellen. Artefakte können zur Verfälschung der Hounsfield-Einheiten in der Computertomographie (CT) führen. Zudem bremsst Metall den Protonenstrahl erheblich stärker ab als menschliches Gewebe. Zusammenfassend können diese beiden Effekte zu Unsicherheiten bei der Dosisberechnung führen. Möglicherweise kann Protonenstrahlung mit Herzschrittmachern interferieren, so dass gegebenenfalls auf eine Protonentherapie zu Gunsten einer Photonentherapie verzichtet werden sollte.

Lagerung und Lagerungskontrolle des Patienten

Durch die hohe Präzision der Strahlenapplikation spielt die Bewegung des Patienten einerseits und des Tumors sowie der umliegenden Organe andererseits eine wesentliche Rolle. Um die Bewegung des Patienten während der Bestrahlung auf ein Minimum zu reduzieren und damit geringere Sicherheitsmarge verwenden zu können, wird der Patient möglichst stabil und reproduzierbar gelagert. Dies geschieht bei Erwachsenen mit Lagerungshilfen wie einer Vakuummatratze, individueller Kopfstütze und Maske. Bei kleinen Kindern erfolgt zusätzlich, wenn notwendig, eine kurze Anästhesie. Bei Zielvolumina, die in der Kontrollbildgebung nicht einfach sichtbar sind oder die sich zwischen Fraktionen signifikant bewegen können, werden Marker zur Positionsverifikation in die Nähe des Tumors implantiert. Hierbei sind die Besonderheiten der Markereigenschaften unter Photonen- und Protonentherapie zu berücksichtigen. Ein optimaler Marker, der Sichtbarkeit in der Bildgebung, Protonengängigkeit, Hantierbarkeit (endoskopische Implantation) und biologischen Abbau nach Therapieende kombiniert, befindet sich in der Entwicklung beziehungsweise klinischen Evaluation [25]. Um eine Lagerungsänderung des Patienten zwischen einer Bildgebung und der eigentlichen Bestrahlung zu vermeiden, wird die Bildgebung idealerweise bereits auf dem Bestrahlungstisch im Bestrahlungsraum aufgenommen. Diese Vorgehensweise wird entweder mit direkter digitaler 2D Radiographie, 3D Cone Beam CT oder in-room CT durchgeführt. Das CT wird auch zur Detektion von Lagevariabilität zwischen den Fraktionen, zum Beispiel durch Progression oder Regression des Tumors, Ödem oder Atelektase verwendet. Bei dosimetrisch relevanten anatomischen Veränderungen wird das CT dazu verwendet, das Bestrahlungsvolumen anzupassen [26].

Eine weitere Herausforderung für die Protonentherapie ist die Lageveränderung der Tumore durch Atmung oder variable Organfüllung. Hier kommen Immobilisationshilfen oder die atemgetriggerte Bestrahlung (Gating) zum Einsatz. In der photonenbasierten Teletherapie entwickelte Methoden werden in zunehmendem Maße auch in der Protonentherapie etabliert.

Spezifische Nebenwirkungen der Protonentherapie

Durch die sofortige Wechselwirkung der Protonen in der Haut können diese je nach Lage des Zielvolumens gegebenenfalls eine erhöhte Rate an niedriggradigen akuten radiogenen Dermatitis erzeugen [18]. Dies wird jedoch zusätzlich durch die Anzahl der Einstrahlrichtungen beeinflusst und hängt von der Tiefe des zu bestrahlenden Volumens ab.

Durch den steilen Dosisgradienten der Protonenbestrahlung und die geringere Niedrig-Dosisbelastung um das Zielvolumen können die umliegenden gesunden Normalgewebe besser geschont und somit deren Funktion wahrscheinlich besser erhalten werden. Planungsstudien haben eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit von Normalgewebstoxizitäten durch die Protonentherapie im Vergleich zur Photonentherapie berechnet [4, 19]. Viele klinisch-retrospektive Studien und erste prospektive Phase II Studien, zum Beispiel bei der adjuvanten Bestrahlung eines Bronchialkarzinoms oder der Bestrahlung des Rhabdomyosarkoms im Kindesalter, bestätigen dies [1, 15, 18]. Ergebnisse von großen, internationalen, prospektiv-randomisierten Phase III Studien oder großen prospektiven matched-pair-Studien stehen noch aus.

Finanzierung

Die drei deutschen akademischen Zentren, welche eine Protonentherapie

anbieten, haben für bestimmte Indikationen Verträge zur Vergütung dieser noch recht neuen Therapieform mit Krankenversicherungen abgeschlossen. Für Patienten, die nicht bei einer dieser Krankenkassen versichert sind, müssen individuelle Kostenübernahmeanträge bei den entsprechenden Krankenkassen gestellt werden. Alternativ können die Kosten durch den Patienten selbst übernommen werden.

Zusammenfassung

Die Protonentherapie ist eine Form der Teletherapie in der Radioonkologie zur Behandlung von malignen Tumoren. Die Protonen werden im Zyklotron oder Synchrotron beschleunigt, um die Tumore mit hochenergetischen Partikeln von bis zu 230 Megaelektronenvolt (MeV) mittels Passiv-Scattering- oder aktivem Scanning-Beam-Verfahren zu bestrahlen. Durch die spezifischen physikalischen und biologischen Eigenschaften der Protonen kann mit hochpräziser Planung das Zielvolumen bestrahlt und die dahinter liegenden Risikoorgane meist besser geschont werden, als mit Photonen. Neben erwachsenen Patienten mit Tumoren der Schädelbasis oder Chordomen/Chondrosarkomen profitieren vor allem Kinder von dieser Therapie, da mit Protonen die integrale Körperdosis sowie die Dosis auf die im Wachstum befindlichen Organe reduziert werden kann. Für weitere Tumorarten bei Erwachsenen und Kindern laufen klinische Studien. ■

Literatur bei den Autoren

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierende Autorin:

Prof. Dr. med. Dr. Esther Troost
Poliklinik und Klinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie

Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen
Universität Dresden
Fetscherstraße 74, PF 41, 01307 Dresden
E-Mail: esther.troost@uniklinikum-dresden.de