

Indikationen für die Protonentherapie

Protonentherapie am Paul Scherrer Institut

Das Paul Scherrer Institut (PSI) ist das grösste Forschungszentrum für Natur- und Ingenieurwissenschaften in der Schweiz. Es betreibt Spitzenforschung in den Bereichen Materie und Material, Mensch und Gesundheit sowie Energie und Umwelt. Lediglich am Zentrum für Protonentherapie (ZPT) werden Patientenbehandlungen durchgeführt. Es ist gleichzeitig das einzige Zentrum in der Schweiz, das Protonenbestrahlungen anbietet (Abb. 1).



Dr. med.
Ralf Schneider
Villigen

Dr. rer. nat.
Martin Grossmann
Villigen

Prof. Dr. med.
Damien Charles
Weber
Villigen

+ L'Institut Paul Scherrer (PSI) est le plus grand centre de recherche en sciences naturelles et en génie en Suisse. Il mène des recherches de pointe dans les domaines de la matière et des matériaux, de l'homme et la santé, ainsi que de l'énergie et de l'environnement. Seul au centre pour la thérapie de protons des traitements de patients sont réalisés. Il est également le seul centre en Suisse, où des traitements de radiothérapie de protons sont offerts (Fig. 1).

Protonen reichen im Gegensatz zu Photonen endlich weit und geben damit hinter einem umschriebenen Zielvolumen keine und auf dem Weg zum Zielvolumen weniger Strahlung ab (Abb. 2). Damit kann umgebendes Gewebe besser geschont werden (Integraldosis). Diese Erkenntnis ist nicht neu. Schon in den 50er Jahren wurden erste onkologische Patienten mit Protonen behandelt. Damit ist ihre Anwendung an Patienten so alt wie die von Photonen-Beschleunigern, ihre Verfügbarkeit jedoch wegen ihrer physikalischen Eigenschaften und technischen Komplexität über Jahrzehnte stark limitiert gewesen.

Erst die Entwicklung von Computertomographen machte individuelle konformale Protonen-Bestrahlungsplanungen möglich. Inzwischen erlauben immer leistungsfähigere Computer eine entsprechend exakte Darstellung und Berechnung der Protonenstrahl-Dosis, sodass die Protonentherapie (PT) zunehmend Bestandteil der onkologischen Medizin wird.

Relative biologische Wirksamkeit von Protonen

Die relative biologische Wirksamkeit (RBE) der Protonen im Vergleich zu Photonen liegt bei ca. 1.1. Damit ist die Abschätzung von zu erwartenden dosisabhängigen Wirkungen gut möglich, weil man von einem ähnlichen radiobiologischen Verhalten wie dem von Photonen ausgehen kann (20). Man berechnet die Protonendosis anstatt mit der Einheit Gy (Gray) mit Gy(RBE), um eine radiobiologische Vergleichbarkeit zu Dosierungskonzepten in der Photonentherapie zu erreichen. Etablierte Toleranzdosen für die Strahlentherapie mit Photonen sind damit generell übertragbar auf Protonen. Bisher haben



Abb. 1: Ansicht Bestrahlungsraum Gantry 2/ZPT PSI

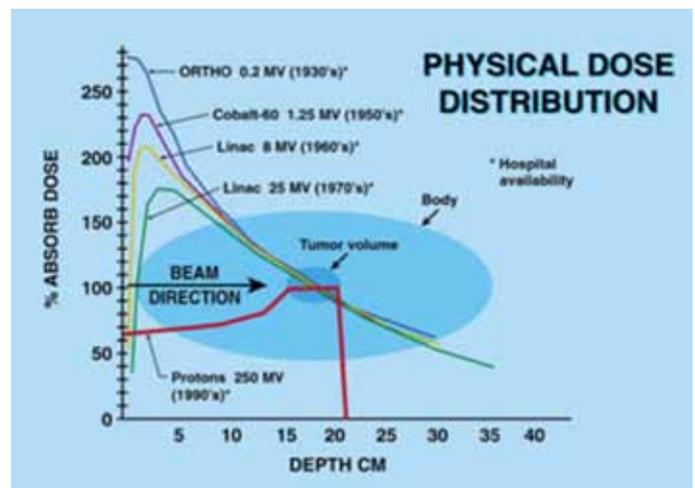
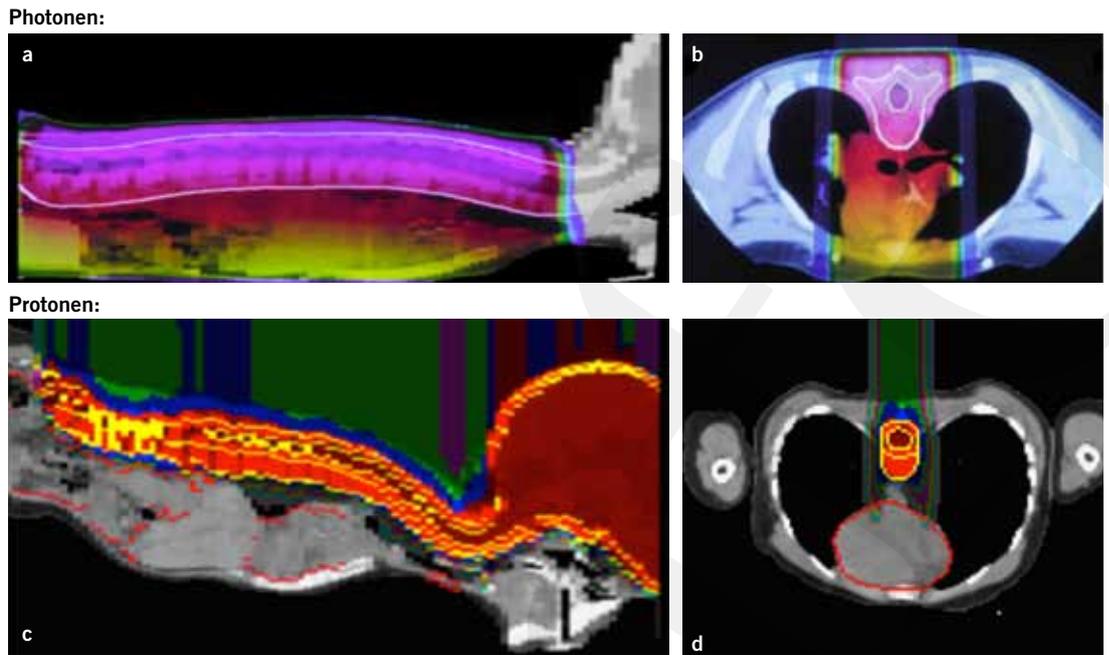


Abb. 2: Dosisabgabe unterschiedlicher Strahlqualitäten



Figur 3 a–d: Dosisverteilung mit Photonen (obere Planungsbilder) und Protonen (untere Planungsbilder). Kind mit Medulloblastom der hinteren Schädelgrube, 1. Zielvolumen für Kranio-spinalachse, Tumorboost für die hintere Schädelgrube nicht dargestellt

Publikation zu klinischen Daten von mit Protonen behandelten Patienten keine unerwarteten akuten oder späten Nebenwirkungen nach Protonentherapie gezeigt. Beschriebene höhergradige Toxizitäten waren abhängig von den gegebenen Einzel- und Gesamtdosen analog zu Photonenbestrahlungen, sodass die Festlegung auf eine relative biologische Wirksamkeit von 1.1 bisher klinische Bestätigung gefunden hat. Gleichwohl gibt es am distalen Ende des Strahles einen Bereich von deutlich höherem RBE, der für die Bestrahlungsplanung von Protonen berücksichtigt wird.

Etablierte Indikationen für die Protonentherapie

Heute ist die Protonenbestrahlung von seltenen und komplexen Tumoren der Schädelbasis, der Wirbelsäule und des Sakrums als Therapie der Wahl akzeptiert, wenn hohe Dosen in direkter Umgebung zu Risikoorganen verabreicht werden müssen. Chordome, Chondrosarkome sowie Weichteilsarkome gehören ebenso dazu, wie auch adenoidzystische- und Nasopharynxkarzinome, Meningeome oder Uveamelanome. Zahlreiche Publikationen zu diesen Indikationen liegen vor, die einen eindeutigen Vorteil bezüglich der lokalen Tumorkontrolle gegenüber konformaler Photonenbestrahlung zeigen (16, 6, 22, 3, 21, 24, 17, 4).

Bei pädiatrischen Behandlungen besteht zunächst die Notwendigkeit zur maximalen Schonung von mitbestrahltem gesundem Gewebe, selten die einer Dosis Eskalation (7, 8, 14). Eine umfassende Evaluation von Langzeitüberlebenden in der pädiatrischen Onkologie erbrachte hohe Raten von höhergradigen Toxizitäten bei herkömmlicher Behandlung (18). 62% der Patienten litten unter mindestens einer schwerwiegenden Nebenwirkung, 25% unter hochgradigen, teilweise lebensbedrohlichen Spät komplikationen. Ebenfalls 25% hatten drei oder mehr chronische, die Lebensqualität beeinträchtigende Beschwerden. Deshalb wird die Protonentherapie inzwischen zunehmend als strahlentherapeutische Therapie der Wahl in der pädiatrischen Onkologie akzeptiert, auch wenn noch genügend Langzeitdaten fehlen. Die signifikant niedrigere Integraldosis im das Zielvolumen umgebenden gesunden Gewebe sollte zu einer entsprechend niedrigeren chronischen Toxizitätsrate

und damit zu einer entsprechend erhöhten Lebensqualität führen (11, 23) (Abb. 3 a–d).

Indikationen zur Bestrahlung am Paul Scherrer Institut

Die oben beschriebenen „klassischen Indikationen“ zur Protonentherapie werden grösstenteils auch am Paul Scherrer Institut bis heute erfolgreich behandelt und die Ergebnisse regelmässig veröffentlicht.

Alle am PSI durchgeführten Bestrahlungen werden zunächst an einem internen Tumorboard bezüglich ihrer Indikation und Durchführbarkeit geprüft. Letztlich müssen die Behandlungen aber auch im Einklang mit der vom BAG und den Krankenkassen erstellten Indikationenliste sein (Tab. 1).

Ausblick

Bestrahlung beweglicher Tumore: Behandlungen beweglicher Tumore werden in der Protonentherapie von enormer Bedeutung sein (2, 5, 15, 19). 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.

TAB. 1	Indikationenliste für Bestrahlungen am Zentrum für Protonentherapie (Pflichtleistungen gemäss BAG)
	Tumoren des Auges (Melanome der Uvea, Hämangiome)
	Pädiatrische Malignome
	Tumoren der Schädelbasis und Wirbelsäulenregion (Chordome und Chondrosarkome)
	ORL-Tumoren (Parotistumoren, Nasopharynx-Karzinome, Adenoidzystische Karzinome u.a.)
	Meningeome
	Niedriggradige Gliome
	Weichteil- und Knochentumoren (Sarkome)

Sowohl lokale Tumorkontrolle wie auch Reduktion der Metastasierung müssen verbessert werden. Unklar ist bisher die Rolle der Protonentherapie im Rahmen der interdisziplinären onkologischen Betreuung dieser Patienten.

Gating- und Tracking-Systeme sind bereits üblich in der Photonentherapie des Bronchialkarzinoms. Die Übertragbarkeit auf Protonenanlagen ist allerdings noch sehr viel komplizierter. Eine besonders schnelle Strahl-Applikation mit definierten Atempausen, dem mehrfachen Rescanning eines Volumens, scheint sehr erfolgversprechend zu sein. Zahlreiche wissenschaftliche Voruntersuchungen sowie intensive Messungen an der neuen Gantry 2 des PSI lassen die Umsetzung in prospektive klinische Studien in naher Zukunft zu, sodass eine schnelle, sichere und für den Patienten sehr komfortable Therapie im Thorax speziell für eher zentral sitzende grossvolumigere Tumoren oder auch Mesotheliome möglich wird (10). Aber auch Behandlungen im Oberbauch können so durchgeführt werden (25).

In einer prospektiven Studie in den USA wurde die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) mit der klassischen Protonentherapie (Scattering) am Bronchialkarzinom verglichen (1). Aber auch erste Behandlungen mit der Spot scanning Technologie wurden an beweglichen Tumoren durchgeführt, eine Herausforderung an die Medizinphysik, speziell, wenn dabei eine intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) eingesetzt werden soll (9, 12, 13). Ob und wie solche Pläne zukünftig sicher und reproduzierbar an beweglichen Tumoren angewendet werden können, ist Gegenstand intensiver Forschungstätigkeit am PSI, u. a. in enger Kollaboration mit der ETH und anderen Forschungszentren.

Dr. med. Ralf Schneider

Dr. rer. nat. Martin Grossmann

Prof. Dr. med. Damien Charles Weber

Zentrum für Protonentherapie, Paul Scherrer Institute Villigen

ralf.schneider@psi.ch

Take-Home Message

- ◆ Das Paul Scherrer Institut ist das einzige Zentrum für Protonentherapie in der Schweiz
- ◆ Die relative biologische Wirksamkeit von Protonen liegt im Vergleich zu Photonen bei 1:1, womit eine Abschätzung von den zu erwartenden dosisabhängigen Wirkungen möglich ist
- ◆ Die Protonenbestrahlung von seltenen und komplexen Tumoren der Schädelbasis, der Wirbelsäule und des Sakrums sind als Therapie der Wahl akzeptiert
- ◆ Die Protonentherapie wird zunehmend als strahlentherapeutische Therapie der Wahl in der pädiatrischen Onkologie wegen der geringeren Nebenwirkungen akzeptiert

Message à retenir

- ◆ L'Institut Paul Scherrer est le seul centre de thérapie aux protons en Suisse
- ◆ L'activité biologique relative des protons par rapport aux photons est de 1:1, donc une estimation des effets dose-dépendants attendus est possible
- ◆ L'irradiation avec protons dans des tumeurs rares et complexes de la base du crâne, de la colonne vertébrale et du sacrum est acceptée comme le traitement de choix
- ◆ La thérapie de protons est de plus en plus acceptée comme un traitement de radiothérapie de choix en oncologie pédiatrique en raison de moins d'effets secondaires

Literatur:

1. Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1087–1096
2. Chang JY, Komaki R, Lu C, et al. Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III non small cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117: 4707–4713
3. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 732–739
4. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 138–147
5. Hoppe BS, Flampouri S, Henderson RH, et al. Proton Therapy With Concurrent Chemotherapy for Non-small-cell Lung Cancer: Technique and Early Results. *Clin Lung Cancer* 2012
6. Hug EB. Review of skull base chordomas: prognostic factors and long-term results of proton-beam radiotherapy. *Neurosurg Focus*. 2001; 10: E11. Review.
7. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, et al. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol*. 2002; 178: 10–17
8. Jimenez RB, Sethi R, Depauw N, et al. Proton radiation therapy for pediatric medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: outcomes for very young children treated with upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87: 120–126
9. Knopf AC, Hong TS, Lomax A. Scanned proton radiotherapy for mobile targets – the effectiveness of re-scanning in the context of different treatment planning approaches and for different motion characteristics. *PhysMed Biol* 2011; 56: 7257
10. Kraysenbuehl J, Hartmann M, Lomax AJ, et al. Proton therapy for malignant pleural mesothelioma after extrapleural pleuropneumectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78: 628–634
11. Kuhlthau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, et al. Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2079–2086
12. Lomax A. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. *PhysMed Biol* 2008; 53: 1027–1042
13. Lomax A. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions. *Phys Med Biol* 2008; 53: 1043–1056
14. Macdonald SM, Sethi R, Lavally B, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol*. 2013; 15: 1552–1559
15. Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Three Treatment Protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1039–1045
16. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol*. 1999; 175: 57–63. Review
17. Noël G, Bollet MA, Calugaru V, et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1412–1422
18. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–1582
19. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al. Results of proton beam therapy without concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 370–375
20. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 407–421
21. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 2006; 132: 1242–1249
22. Rutz HP, Weber DC, Goitein G, et al. Postoperative spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma in children and adolescents: initial experience at Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 220–225
23. Timmermann B, Lomax A, Nobile L, et al. Novel Technique of Craniospinal Axis Proton Therapy with the Spot-Scanning System. *Strahlenther Onkol* 12 2007; 183: 685–688
24. Weber DC, Chan AW, Lessell S, et al. Visual outcome of accelerated fractionated radiation for advanced sinonasal malignancies employing photons/protons. *Radiation Oncol*. 2006; 81: 243–249. (25) Zhang Y, Boye D, Tanner C, et al. Respiratory liver motion estimation and its effect on scanned proton beam therapy. *Phys Med Biol*. 2012; 57: 1779–1795