

Protonentherapie bei Kindern

Therapie mit maximaler Schonung von Gewebe und Organen

Die Radiotherapie bildet einen wichtigen Pfeiler in der pädiatrisch onkologischen Therapie. Mit der Protonentherapie, als besondere Behandlungsmodalität innerhalb der Radio-Onkologie, besteht die Möglichkeit, Kinder besonders schonend zu behandeln. Damit kann das Risiko für nachhaltige therapieinduzierte Nebenwirkungen minimiert werden. In diesem Artikel zeigen wir die Anwendungsmöglichkeiten und Vorteile der Protonentherapie bei der Behandlung von Kindern.

+ La radiothérapie est un pilier important du traitement en oncologie pédiatrique. La thérapie par protons, en tant que modalité de traitement spécial au sein de la radio-oncologie, permet de traiter les enfants avec ménagements. De cette façon, le risque d'effets secondaires durables induits par la thérapie peut être minimisé. Dans cet article, nous montrons les possibilités d'application et les avantages de la thérapie par proton dans le traitement des enfants.

In der Schweiz wird jährlich bei ca. 200 Kindern und Jugendlichen neu eine Krebsdiagnose gestellt. Dabei sind Leukämien (34 %), Tumore des zentralen Nervensystems (21 %) und Lymphome (11%) die am häufigsten auftretenden Neoplasien. Die Behandlung setzt sich, abhängig von der Tumorentität und dem Tumorstadium, bei Diagnose, oft aus einer Kombination verschiedener Therapien zusammen. Intensive multimodale Behandlungskonzepte haben die Heilungsraten bei Kindern über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich verbessert. Mittlerweile können über 80 % der Kinder geheilt werden (1). Die Strahlentherapie spielt dabei oft eine wichtige Rolle in diesen Behandlungskonzepten. Etwa die Hälfte der Kinder mit onkologischen Erkrankungen erhalten eine Radiotherapie. Allerdings sind diese onkologischen Behandlungen meist sehr toxisch und können zu erheblichen Langzeitnebenwirkungen führen. Um die Nebenwirkungsrate zu senken wird nach neuen Therapieansätzen und Strategien gesucht. In der Strahlentherapie ist es die Protonentherapie, die eine wesentliche Senkung der Nebenwirkungen verspricht. Zwar haben in der konventionellen Strahlentherapie mit Photonen (Röntgenstrahlen) technische Neuerungen bereits zu erheblichen Verbesserungen in Bezug auf Genauigkeit und besserer Schonung von Risikoorganen geführt, Protonen bieten jedoch aufgrund ihrer günstigen physikalischen Eigenschaften für die medizinisch therapeutische Anwendung nochmals ein deutlich höheres Potenzial für eine noch schonendere Bestrahlung. Es muss betont werden, dass sich der biologische Wirkmechanismus in Bezug auf die Schädigung der Tumorzelle zwischen Protonen und Photonen nicht unterscheidet.



Dr. med. Marc
Walser
Villigen

PD Dr. med.
Barbara Bachtiary
Villigen

Prof. Dr. med.
Damien C. Weber
Villigen

Protonentherapie

Protonen sind als Elementarteilchen Teil der Atomkerne, im Gegensatz zu Röntgenstrahlung, welche einer elektromagnetischen Welle entspricht, und zeigen beim Eintritt in Materie ein unterschiedliches physikalisches Verhalten. Röntgenstrahlung gibt ihre grösste Dosis unmittelbar nach dem Eindringen in den Körper ab und nimmt dann exponentiell ab bis zu ihrem Austritt.

Protonen hingegen haben eine in Abhängigkeit ihrer Anfangsgeschwindigkeit ganz bestimmte Eindringtiefe und geben am Ende ihrer Reichweite ihre grösste Dosis ab, in der sogenannten Bragg-Spitze. Dahinter fällt die Dosis steil ab (siehe Abbildung 1). Mithilfe von computergestützten Bestrahlungsplanungssystemen lässt sich die notwendige Eintrittsgeschwindigkeit der Protonen berechnen, so dass die Bragg-Spitze genau im Tumor zu liegen kommt. Damit hat man auf dem Weg zum Tumor eine geringe Dosisbelastung mit Protonen und hinter dem Tumor keine Dosis mehr im gesunden Gewebe. Die Integraldosis ausserhalb des Tumorgebietes ist somit bei Protonen deutlich geringer als mit Photonen, und damit können das gesunde Gewebe und Umgebungsorgane maximal geschont werden, was zu einer Reduktion von Nebenwirkungen führt.

Abbildung 1: Tiefendosis Kurve von Photonen und Protonen. Nach Eintritt der Photonenstrahlung (blaue Kurve) in den Körper wird die Hauptdosis wenige Zentimeter unter der Körperoberfläche deponiert. Danach fällt die Dosis Kurve exponentiell ab. Bei Protonen (rote Kurve) wird die Hauptdosis am Ende der Wegstrecke in der Bragg-Spitze deponiert. In welcher Tiefe diese zu liegen kommt, ist abhängig von der Geschwindigkeit bei Eintritt in den Körper.

Klinische Konsequenzen

Der kindliche Organismus ist gegenüber Strahlung besonders empfindlich. Ein erhebliches Problem onkologischer Therapien stellt die Induktion von Sekundärmalignomen dar, die durch Chemotherapeutika und ionisierende Strahlung ausgelöst werden können. Chemotherapie induziert typischerweise hämatologische

Erkrankungen, die in den ersten 5 Jahren nach Behandlung auftreten, wogegen eine Strahlentherapie meist solide Tumoren hervorbringt, die sich nach 10 Jahren und mehr manifestieren (2). Durch die Reduktion der Dosis im gesunden Gewebe kann das Sekundär malignomrisiko gesenkt werden, bei einer kranio-spinalen Achsenbestrahlung mit Protonen zum Beispiel um den Faktor 8 bis 15 gegenüber einer Photonentherapie (3).

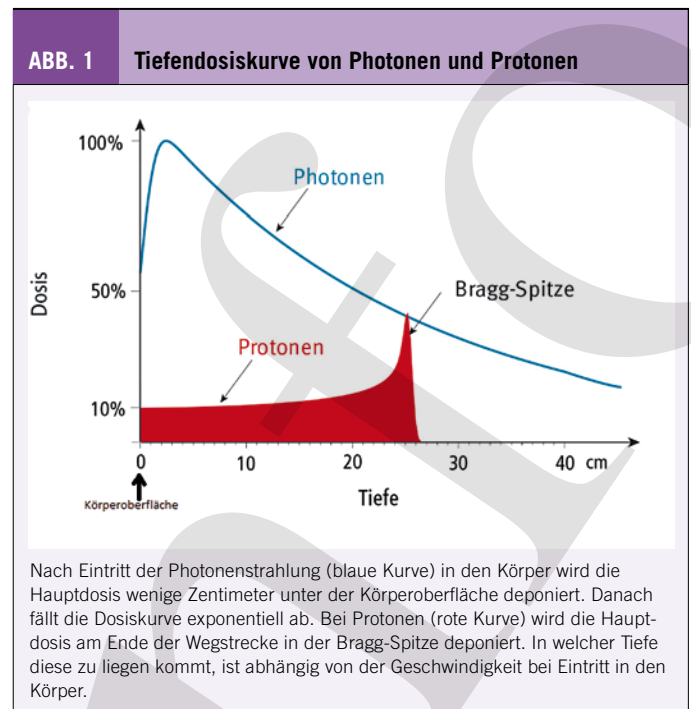
Bei der Bestrahlung intrakranieller Tumore gilt es, speziell das Hirngewebe und Risikoorgane zu schonen. Die Ausprägung der Schädigung ist nachgewiesenermassen dosis- und volumenabhängig. So konnte in Vergleichen zwischen Protonen- und Photonenstrahlungen gezeigt werden, dass die Dosisbelastung mit Protonen im gesunden Hirngewebe verringert wird und dadurch die neurokognitiven Funktionen deutlich besser erhalten werden können (4, 5). Ausserdem haben Studien gezeigt, dass auch das Alter der Kinder eine wesentliche Rolle spielt. So ist das Gehirn junger Patienten besonders empfindlich. Bestrahlungen bei unter 5-jährigen führen zu einer deutlichen Verschlechterung des IQ, während sie bei über 12-jährigen keinen signifikanten Einfluss mehr haben (6). Aber auch das Gehör kann durch eine Radiotherapie nachhaltig geschädigt werden. So können verschiedene Schweregrade einer sensorischen Hörverschlechterung bis hin zum kompletten Hörverlust auftreten. In einer Untersuchung bestrahlter Kinder wurde, bei bis zu 36% aller pädiatrischen langzeitüberlebenden Hirntumorpatienten, eine Hörbeeinträchtigung diagnostiziert (7). Die Protonentherapie hat ausserdem das Potenzial, durch die bessere Schonung von Hypophyse und Hypothalamus, das Risiko der Induktion endokriner Defizite zu reduzieren. Im Vergleich mit einer Photonentherapie kann das relative Risiko eines Wachstumshormondefizits um 75%, und jenes einer Hypothyreose um 85% reduziert werden (8).

Protonentherapie am Paul Scherrer Institut

Das Paul-Scherrer-Institut in Villigen AG (PSI) war weltweit eines der ersten Zentren, an welchem Patienten mit Protonen behandelt werden konnten. So wurde 1984 der erste Patient mit einem Augentumor bestrahlt. Das PSI ist momentan schweizweit die einzige Institution, die eine Protonentherapie anbieten kann. 1996 wurde der weltweit erste Behandlungsplatz in Betrieb genommen, an welchem mittels spot-scanning Technik bestrahlt werden kann. Diese innovative Bestrahlungstechnik ist eine Erfindung des PSI und wird mittlerweile in allen modernen Protonentherapieanlagen verwendet. Der Protonenstrahl kann mittels Magneten so abgelenkt werden, dass der Tumor Punkt für Punkt in allen drei Dimensionen abgescannt werden kann. Dies ermöglicht eine hochkonformale Bestrahlung des Tumors mit maximaler Schonung der Umgebung. Seit 1997 sind am PSI mit dieser Technik mittlerweile über 450 Kinder und Jugendliche bestrahlt worden.

Häufigste behandelte Tumorentitäten

Intrakranielle Tumore machen die Mehrheit der bestrahlten Neoplasien aus. Am häufigsten handelt es sich dabei um embryonale Tumore wie Medulloblastome oder PNETs (primitiver neuroektodermaler Tumor), astrozytäre Tumore und Ependymome, sowie Tumore der Sellaregion wie Kraniopharyngeome und Hypophysenadenome. Seltener auftretende Hirntumore sind atypische teratoid/rhabdoide Tumore (AT/RT), Plexus choroideus-Karzinome oder Pineoblastome. Die Radiotherapie kommt meist als adjuvante Behandlung nach Tumoroperation zur Optimierung der loka-



len Tumorkontrolle zum Einsatz. Die Protonentherapie ermöglicht dabei, dem Tumorgebiet benachbarte Risikoorgane maximal zu schonen. Bei inoperablen Tumoren, wie Hirnstammgliomen, behandelt man ausschliesslich mittels definitiver Bestrahlung. Retrospektive Analysen, der am PSI behandelten Kinder mit Ependymomen (9), Gliomen (10) und AT/RTs (11), zeigten ausgezeichnete Ergebnisse in Bezug auf Tumorkontroll- und Nebenwirkungsarten. Bei Tumoren mit hohem Risiko an Tumorzellaussaat in den Liquor oder bereits nachgewiesenen Metastasen im ZNS-Bereich, muss zusätzlich zur lokalen Primärtumorregionbestrahlung auch der komplette Liquorraum mittels kranio-spinaler Achsenbestrahlung behandelt werden. Dabei zeigt die Protonentherapie vor allem bei der Bestrahlung des spinalen Liquorraumes deutliche Vorteile gegenüber der herkömmlichen Radiotherapie. Bei ausschliesslich dorsalem Einstrahlen stoppen die Protonen komplett in der Wirbelsäule. Die davor liegenden zervikalen, thorakalen, abdomina-

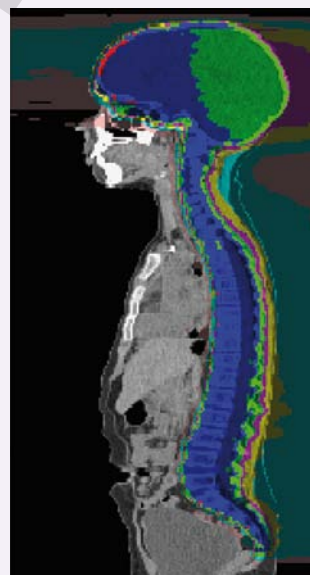


Abb. 2: Dosisverteilung bei einer kranio-spinalen Achsenbestrahlung mit Protonen

Die unterschiedlichen Farben markieren unterschiedliche Dosisniveaus. Es wird ausschliesslich von dorsal eingestrahlt. Die Protonen stoppen an der Vorderkante der Wirbelsäule. Dadurch bleiben sämtliche Organe und Gewebe ventral der Wirbelsäule strahlungsfrei.

len und pelvinen Gewebe und Organe bleiben völlig strahlungsfrei (siehe Abbildung 2). Damit können Spätschäden an verschiedenen Organen wie z.B. Schilddrüse, Herz, Lunge und Darm vermieden werden.

Abbildung 2: Dosisverteilung bei einer kranio-spinalen Achsenbestrahlung mit Protonen. Die unterschiedlichen Farben markieren unterschiedliche Dosisniveaus. Es wird ausschliesslich von dorsal eingestrahlt. Die Protonen stoppen an der Vorderkante der Wirbelsäule. Dadurch bleiben sämtliche Organe und Gewebe ventral der Wirbelsäule strahlungsfrei.

Bei den extrakraniellen Tumoren, die mittels Radiotherapie behandelt werden, handelt es sich häufig um Sarkome (Rhabdomyosarkome, Ewing-Sarkome) oder Neuroblastome. Die Therapieprotokolle bei diesen Tumorentitäten sehen initial meist eine Chemotherapie vor. Im Idealfall schrumpft der Tumor und lässt sich damit leichter reseziieren. Es folgt dann die Bestrahlung des

Tumorbettes oder Resttumors. Auch bei der Bestrahlung dieser Tumoren lässt sich mittels Protonentherapie das gesunde Gewebe besser schonen, so dass die Integraldosis aber auch die Dosis an Risikoorganen minimiert werden kann. Auch zu Sarkomen wurden retrospektive Auswertungen der Ergebnisse der am PSI behandelten Kinder publiziert, welche eine gute Verträglichkeit der Therapie und erfreuliche Tumorkontrollraten gezeigt haben (12, 13, 14).

Dr. med. Marc Walser
PD Dr. med. Barbara Bachtary
Prof. Dr. med. Damien C. Weber, Damien.weber@psi.ch
 Paul Scherrer Institut, Zentrum für Protonentherapie
 5232 Villigen

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren deklarieren keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel

Take-Home Message

- ◆ Die Protonentherapie ermöglicht eine maximale Schonung strahlenempfindlicher Gewebe und Organe.
- ◆ Das Risiko der Induktion von Sekundärmalignomen und Langzeittoxizitäten in der Umgebung des zu bestrahlenden Volumens wird verringert.
- ◆ Kinder profitieren besonders von einer Behandlung mit Protonen, dies wegen der erhöhten Strahlenempfindlichkeit
- ◆ Protonentherapie kann in der Schweiz bisher nur am PSI angeboten werden.

Messages à retenir

- ◆ La thérapie par protons permet une protection maximale des tissus et organes sensibles aux radiations.
- ◆ Le risque d'induction de tumeurs malignes secondaires et de toxicité à long terme est réduit.
- ◆ Les enfants bénéficient particulièrement du traitement par protons en raison d'une sensibilité accrue aux radiations.
- ◆ La thérapie par protons ne peut actuellement être proposée qu'en Suisse chez le PSI.

Literatur

1. Gatta G. et al.: Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 35-47
2. Morris EB et al.: Survival and late mortality in long-term survivors of pediatric CNS tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1532–1538.
3. 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): 824–829.
4. Pulsifer MB et al.: Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients with Brain and Central Nervous System Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(2): 400–407.
5. Greenberger BA et al.: Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(5): 1060–1068.
6. Merchant TE et al.: Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3691–3697.
7. Brinkman TM et al.: Treatment-induced hearing loss and adult social outcomes in survivors of childhood CNS and non-CNS solid tumors: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer* 2015; 121(22): 4053–4061.
8. Vatner RE et al.: Endocrine Deficiency as a Function of Proton Radiation Dose to the Hypothalamus in Children with Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(2): 231–232.
9. Ares C et al.: Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *J Neurooncol* 2016; 128(1): 137–145.
10. Badiyan SN et al.: Clinical and Radiologic Outcomes in Adults and Children Treated with Pencil-Beam Scanning Proton Therapy for Low-Grade Glioma. *Int J Particle Ther* 2017; 3(4): 450–460.
11. 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* 2015; 121(2): 389–397.
12. Leiser D et al.: Tumour control and Quality of Life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol* 2016; 120(1): 163-168
13. Weber DC et al.: Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Pediatric Paraneuronal Rhabdomyosarcomas: Clinical Outcome of Patients Treated at the Paul Scherrer Institute. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(10): 1731–1736.
14. Weber DC et al.: Pencil beam scanned protons for the treatment of patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(12): (Doi: 10.1002/pbc.26688)