
Positionspapier zur Protonentherapie bei Kindern

Vorgelegt von B. Timmermann in Zusammenarbeit mit Mitgliedern der APRO/GPOH/DEGRO bestehend aus W. Budach, K. Dieckmann, A. Grosu, S. Harrabi, R.-D. Kortmann, R. Schwarz, E. Troost, J. Welzel, A. Wittig

Ziel:

Es soll dargestellt werden, welche technische und kapazitative Verfügbarkeit der Protonentherapie (PT) aktuell vorliegt. Zudem soll ein Überblick gegeben werden, in welchen Fällen die Protonentherapie Anwendung findet und in welche interdisziplinären klinischen und wissenschaftlichen Strukturen diese eingebunden ist.

Einleitung:

Die Therapie mit geladenen Teilchen („Partikeltherapie“), wie den Protonen oder Schwerionen, hat sich in den letzten Jahren zunehmend etabliert. Besonders im Bereich der Krebserkrankungen bei Kindern werden zunehmend Protonen eingesetzt. Die Protonentherapie wurde bereits vor vielen Jahren als vielversprechende Innovation erkannt, um die geometrische Passgenauigkeit der Dosisdeposition im Zielvolumen einer Bestrahlung zu verbessern und die Belastung von Normalgewebe zu reduzieren. Damit können potentiell Nebenwirkungen und Risiken einer Strahlentherapie reduziert werden.

Bereits 1946 wurde vom Physiker Robert Wilson dargestellt, dass die physikalischen Eigenschaften der Protonen ein großes Potential für die medizinische Nutzung haben. Die komplexe Entwicklung von Anlagen, an denen Patienten sicher und genau mit einer Partikeltherapie behandelt werden können, wurde zunächst an Forschungseinrichtungen vorangetrieben, die im Wesentlichen für physikalische Forschungszwecke ausgelegt waren. Hierbei erwiesen sich nicht nur die hohen Anforderungen an die Steuerbarkeit geladener Teilchen als schwierige Aufgabe, sondern auch die klinische Einbindung.

So wurden die ersten medizinischen Anwendungen an physikalisch-technischen Forschungseinrichtungen durchgeführt, in denen die genannten Hindernisse nur langsam überwunden wurden. Erst 1991 entstand in den USA die erste rein medizinisch genutzte Anlage (Loma Linda).

Die seitdem stete Weiterentwicklung der qualitativen und quantitativen Verfügbarkeit dient u.a. der weiteren Optimierung der Protonentechnik, der Erhöhung der Kapazität, der Erweiterung des Anwendungsspektrums, der interdisziplinären Einbindung und der wissenschaftlichen Evaluation.

Behandlungskapazitäten der Protonentherapie:

Vor einigen Jahren war die Therapiemethode nur eingeschränkt verfügbar, da es nur wenige Protonentherapie-Zentren gab. So konnte ein Therapieplatz oftmals gar nicht oder nicht zeitgerecht angeboten werden. Mit dem Bau mehrerer Anlagen in Deutschland wurde der Zugang zur Partikeltherapie in den letzten Jahren deutlich erleichtert, und die Protonentherapie ist heute an mehreren Zentren verfügbar. Die steigende Bedeutung der Protonentherapie im Behandlungskonzept für Tumoren im Kindesalter führt dabei zu einer spürbaren Zentralisierung der Radiotherapie in diesen PT-Einrichtungen und zur Ausbildung von funktionierenden Netzwerken in der Behandlung von komplexen Erkrankungen innerhalb pädiatrischer Therapiestudien.

In Deutschland gab es bis Mitte 2009 nur in Berlin eine Anlage, an der ausschließlich Patienten mit Tumorerkrankungen des Auges behandelt werden konnten. Zudem existierte in Darmstadt eine – mittlerweile für den medizinischen Betrieb geschlossene - Forschungsanlage für Schwerionen, die für Kinder nur in geringem Umfang eingesetzt wurde. In der Schweiz war am Paul Scherrer Institut („PSI“) eine Protonenanlage verfügbar, die sich eines größeren Spektrums von Patienten und Erkrankungen annehmen konnte, kontinuierlich erweitert wurde und noch heute geöffnet ist.

Seitdem wurden in Deutschland mehrere zusätzliche klinische Einrichtungen zur Protonentherapie (und teilweise auch Schwerionentherapie) in Betrieb genommen und können Behandlungen anbieten (HIT/Heidelberg, WPE/Essen, UPTD/Dresden, MIT/Marburg). In den aktuellen Anlagen kann die Bestrahlung mit Protonen für die Behandlung eines großen Indikationsspektrums angeboten werden. Dabei werden die Patienten in der Regel im Rahmen prospektiver (Register-) Studien behandelt. Alle Zentren verfügen darüber hinaus über die Option einer Behandlung in Narkose, welche für die Behandlung sehr junger Kinder oftmals Voraussetzung ist.

Die Steigerung von Einrichtungen und Behandlungskapazitäten vollzog sich in anderen europäischen Ländern bislang nicht mit gleicher Geschwindigkeit, so dass hier die Optionen zur Bestrahlung mit Protonen bisher nicht in dem Maße vorhanden sind wie in Deutschland. Aber auch dort sind inzwischen verschiedene Projekte zur Erweiterung bestehender Anlagen oder zu deren Neuaufbau angelaufen oder erfolgreich umgesetzt. So existieren in Europa neben Deutschland heute auch Anlagen in Schweden, Dänemark, England, Niederlande, Belgien, Polen, Frankreich, Spanien, Tschechien, Österreich, Schweiz und Italien. Zudem wurden vielfach Kooperationswege und Zuweisungspfade etabliert, die es ermöglichen, Kinder in Einrichtungen anderer Länder behandeln zu lassen.

Festzuhalten ist aktuell: Die Kapazitäten sind zwar grundsätzlich weiterhin limitiert, erlauben aber für Kinder in Deutschland bereits eine sehr gute Verfügbarkeit. Technisch konnten durch Weiterentwicklungen für einige Tumorarten bestehende Restriktionen der klinischen Anwendung (z.B. für atemverschiebliche Tumoren der Lunge und des Oberbauches sowie zur Behandlung der gesamten Neuroachse) weitgehend aufgehoben werden. Damit ist die Protonentherapie für mittlerweile nahezu alle klinischen Situationen grundsätzlich nutzbar.

Trotz der dargestellten Einschätzung zu Vorteilen der Protonentherapie bei der Behandlung vieler kindlicher Tumoren stellt nach wie vor die moderne 3-D-geplante hochkonformale Strahlentherapie mit Photonen für viele Situationen eine wichtige und gute Möglichkeit dar; insbesondere dann, wenn technische oder logistische Einschränkungen vorliegen oder sich aufgrund der Tumorlokalisierung bzw. des Behandlungsvolumens kein entscheidender Vorteil ergibt. In zeitkritischen Fällen kann überdies eine Entscheidung zur Photonentherapie getroffen werden, da die Planung und Qualitätssicherung der Protonentherapie oftmals aufwendiger ist. Unabhängig von der verwendeten Bestrahlungsmodalität ist weiterhin auf eine Einbindung des pädiatrischen Patienten in eine interdisziplinäre Therapie- oder Registerstudie der GPOH zu achten. Im Folgenden wird der aktuelle Stand in der interdisziplinären Anwendung zusammengefasst.

Klinischer Einsatz der Protonentherapie

Neben der zwischenzeitlich schon vielfach gelungenen Überwindung technischer Hürden zielt die Forschung weiterhin darauf ab, zu verifizieren, in welcher Situation ein klinischer Vorteil einer Bestrahlung mit Protonen besteht. Bisher gilt ein solcher Vorteil für wenige Indikationen (insbesondere bestimmte Tumoren des Auges und der Schädelbasis) als eindeutig erwiesen. Dennoch existieren inzwischen international für eine Vielzahl weiterer Indikationen vielversprechende Daten zur Wirksamkeit und Reduzierung von Nebenwirkungen, wie aktuelle Reviews zu Tumoren im Kindesalter (1) (2) sowie entitätsspezifische Publikationen zu Hirntumoren, wie den niedriggradigen Gliomen (3), und extrakraniellen soliden Tumoren, wie den Neuroblastomen (4), exemplarisch zeigen. Auch für Rhabdomyosarkome des Beckens und der Kopf-Hals-Region konnten vielversprechende Ergebnisse erzielt werden, so dass in AWMF-Leitlinien der GPOH für Weichteilsarkome (025/007), Osteo- (025/005) und Ewingsarkome (025/006), Medulloblastome (025/009), Hodgkin-Lymphome (025/012), Kraniopharyngeome (025/026) und niedriggradige Gliome (025/024) im Kindesalter die Protonentherapie als Bestrahlungsoption genannt oder sogar explizit empfohlen wird (für niedriggradige Gliome bei sehr jungen Kindern). In der aktuellen CWS (*Cooperative Weichteilsarkom Study Group* der GPOH) –Guidance (Version 1.6.1) wird die Protonentherapie zudem insbesondere bei Tumorlokalisationen im Kopf-Hals- und Schädelbasisbereich, aber auch spinal/paraspinal oder im Becken empfohlen. Von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e. V. werden in einer Stellungnahme zur Protonentherapie (Juli 2019) die pädiatrischen Tumoren besonders als Indikationen hervorgehoben (5).

Wann sollte bei Kindern an eine Protonentherapie gedacht werden:

- Bei sehr jungen Patienten, denn in diesen Fällen ist aufgrund des besonders hohen Risikos für Spätfolgen und Zweittumoren die Einsparung vermeidbarer Bestrahlungsdosis besonders relevant.
- Bei Tumoren, die im kurativen Ansatz eine hohe Bestrahlungsdosis bedingen, und bei deren Behandlung die Gewebe mit signifikanter Mittel- und Niedrigdosis noch immer gravierende Spätfolgen entwickeln können.
- Bei Tumoren in der Nähe von kritischen Risikoorganen, so dass durch eine PT eine bessere Zielvolumenabdeckung und/oder Normalgewebsschonung erreicht werden kann.

- Bei größeren Zielvolumina (wie z.B. der Bestrahlung der kraniospinalen Achse), denn hier steigt in der Regel der Vorteil der Gewebeschonung gegenüber einer Photonentherapie.
- Typische Beispiele einer Bestrahlungsindikation mit Protonen sind z.B. Tumore des Zentralnervensystems, Sarkome, Neuroblastome, Retinoblastome, mediastinale Lymphome und Nasopharynx-Karzinome sowie weitere Tumorentitäten, insbesondere in komplexen Lokalisationen des Körperstamms, wie z.B. der Schädelbasis, Hirn, Kopf-Hals, Wirbelsäule, Neuroachse oder Becken.
- In Abhängigkeit der technischen, apparativen und planerischen Ausstattung kann es Hinderungsgründe für die Durchführung einer PT geben, z.B. Metall-Implantate, eine atemverschiebliche Tumorage oder z.T. auch bei sehr großen Bestrahlungsfeldern (z.B. Hemithorax oder abdominelles Bad). Allerdings bestehen gerade in den deutschen Anlagen zunehmend weniger technische Einschränkungen.
- Soziale oder logistische Gründe können die Nutzung einer Protonentherapie erschweren und sollten individuell ebenfalls gründlich gegenüber dem Vorteil abgewogen werden; in diese Abwägung sind die Chancen auf eine langfristige Heilung einzubeziehen.
- Eine Finanzierung der Therapie über die gesetzlichen Kostenträger ist in der Regel für Kinder gewährleistet. In individuellen Fällen ist das Stellen eines Kostenübernahmeantrags erforderlich.

Wenn eine Protonentherapie erwogen wird, ist Folgendes zu beachten:

- Wenn eine Strahlentherapie im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts wahrscheinlich ist, sollten die behandelnden Ärzte frühzeitig (und das heißt möglichst bei Diagnosestellung!) den Kontakt mit der jeweiligen Studienzentrale und ggf. den Referenz-Radiotherapeuten suchen, um Konzept und Technik zu klären. Hierzu werden die notwendigen Unterlagen durch die behandelnden Ärzte entsprechend zur Verfügung gestellt.
- Sollte eine Protonentherapie präferiert werden, sind mit dem Protonentherapiezentrum frühzeitig die Eignung der Protonentherapie für den individuellen Fall einschl. der logistischen und technischen Machbarkeit sowie die zeitgerechte Übernahme zu klären, um Verzögerungen der Strahlentherapie und damit verbundene Nachteile zu vermeiden; auch Wartezeiten dürfen nicht dazu führen, dass eine Therapie nicht protokollgerecht erfolgt.
- Der Zeitaufwand der Bestrahlungsplanung und patientenindividuellen Qualitätssicherung der Protonentherapie ist oftmals sehr hoch, so dass bei der klinischen Notwendigkeit einer sehr zeitnahen Einleitung der Strahlentherapie ggf. eine Photonentherapie zu präferieren ist.
- Sollte eine Protonentherapie in Frage kommen, sollte dieses durch den behandelnden Arzt zunächst mit den Eltern / der Familie besprochen werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn eine solche Therapie nur heimatfern vorgenommen werden kann, da dies mit entsprechenden Herausforderungen (z.B. Verlust der vertrauten Umgebung, Wechsel der onkologischen Betreuung für die Zeit der Radiotherapie, geringeres soziales Netz verfügbar) verbunden ist.
- Das Zentrum sollte die Familien und Zuweiser bei der Bewältigung der logistischen Hürden bestmöglich unterstützen.

- Das behandelnde Protonenzentrum sollte das zuweisende Zentrum eng in die Entscheidungen und den Verlauf der Behandlung einbeziehen.

Implementierung der Protonentherapie in die Therapiekonzepte der GPOH und individuelle Beratung:

Es war und ist der GPOH und der APRO ein wichtiges Anliegen, eine optimale Einbindung der Protonentherapie in die Angebote und Konzepte der Therapiestudien zu erreichen, damit die richtige Auswahl der Methode für jeden Einzelfall (Indikationsstellung zur Protonentherapie) einschließlich einer Beratung und einer hohen Qualität der Therapie gewährleistet ist. Hierbei muss und soll der Tatsache Rechnung getragen werden, dass auch die Strahlentherapie mit Photonen ständig weiterentwickelt und verbessert wird. Eine faire Betrachtung der Vor- und Nachteile jeder Methode kann also nur gemeinsam im Rahmen der Studienkommissionen und der interdisziplinären Tumorboards erfolgen.

Ziel der Fachgesellschaften in Bezug auf die Protonentherapie war und ist, gemeinsam technische und konzeptionelle Qualitätssicherung zu betreiben, ähnliche Vorgehensweisen zu definieren und weiterzuentwickeln, die Einbindung in Studien zu gestalten und die Stärken der Methode oder der Anlagen weiter auszubauen. Die Arbeitsgruppe der DEGRO und APRO arbeitet dabei eng mit der GPOH zusammen.

Strukturelle Maßnahmen der Qualitätssicherung und Optimierung sind u.a.:

- Die Protonentherapie sollte wann immer möglich in multidisziplinäre Therapiekonzepte und Studien der GPOH eingebunden sein.
- Es sollte eine individuelle Beratung durch die Radiotherapierferenzzentren der GPOH-Studien (z.B. das HIT-Konsortium) oder das Beratungszentrum für Partikeltherapie in der pädiatrischen Onkologie (Essen) erfolgen (Strahlentherapie-/Protonentherapie-Referenz-Experten sind in nahezu allen Studien der GPOH etabliert). Diese Referenzzentren können auch -falls nötig- durch eine Stellungnahme die Kostenübernahme unterstützen.
- In den entitätsspezifischen Studienkonzepten sollten die jeweiligen Referenz-Strahlentherapeuten oder das Partikelreferenzzentrum entsprechend eine möglichst konkrete Empfehlungen zur Rolle der Techniken und auch der Protonentherapie geben.
- Die Indikation zu einer Protonentherapie wird im Einzelfall unter Berücksichtigung der Tumorerkrankung und der Risikofaktoren unter Abwägung anderer Parameter wie der individuellen Belastungssituation (z.B. heimatnahe Photonen vs. heimatferne Protonen) gestellt.
- Es gibt keine Tumorerkrankung, die ausschließlich und unabhängig von der individuellen Konstellation mit Protonen behandelt werden sollte oder könnte. Daher sollte in den Tumor- oder Studienzentren eine Diskussion aller einsetzbaren strahlentherapeutischen Techniken erfolgen.
- Die radioonkologische Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollte, unabhängig von der Bestrahlungstechnik, an Zentren mit einem adäquaten interdisziplinären Umfeld durch spezialisierte Teams erfolgen.

- Die Form, die Ergebnisse und Nebenwirkungen der Protonentherapie (wie jeder anderen Strahlentherapie bei Kindern) sollen in begleitenden Studien/Registern dokumentiert und analysiert werden, um Erkenntnisse über Chancen oder Risiken zu gewinnen, die aktuell nicht in ausreichender Weise vorliegen und den nächsten Generationen zu Gute kommen.
- Insbesondere die Spätfolgen sollen in den Begleitstudien der GPOH-Protokolle dokumentiert und untersucht werden.
- Im Zuge der Qualitätssicherung werden in aktuellen und kommenden Protokollen zunehmend auch Bestrahlungspläne zur weiterführenden Auswertung zusammengetragen und untersucht. Dieses gilt gleichermaßen für Protonen- wie andere Bestrahlungsmodalitäten.

Schlussfolgerung und Ausblick:

Nach derzeitigem Kenntnisstand verspricht die Strahlentherapie mit Protonen bei Kindern und Jugendlichen in vielen Behandlungssituationen Chancen bezüglich der Reduktion akuter Nebenwirkungen und Spätfolgen der Radiotherapie. Die Wahl einer möglichst schonenden Therapieform ist insbesondere aufgrund der sich stetig verbessernden Therapieprognosen und der damit verbundenen langen Lebenserwartung von Kindern/Jugendlichen nach Therapieende von großer Relevanz. Dennoch muss der individuelle Stellenwert der Protonentherapie weiterhin fortlaufend evaluiert und gesichert werden. Zudem gilt es weiterhin, letzte, noch bestehende technische und logistische Einschränkungen zu überwinden. Für den Behandlungserfolg sind zudem nicht nur die Dosisverteilung, sondern auch zahlreiche andere Einflussfaktoren wichtig (Zielvolumendefinition, Fraktionierung und Dosierung, Management von Nebenwirkungen, Einbindung der Strahlentherapie in einen gesamt-onkologischen Behandlungsplan). Der Einsatz von Protonen ist also nicht immer grundsätzlich besser. Die Protonentherapie wird aber zunehmend für die Tumorbehandlung bei Kindern alternativ zu anderen Bestrahlungstechniken eingesetzt. Eine Protonentherapie sollte nach Möglichkeit im Rahmen von GPOH- oder anderen international etablierten interdisziplinären Studien erfolgen. Bei Fragen zur Protonentherapie stehen die radiotherapeutischen Referenzzentren der GPOH-Studien und das „Beratungszentrum für Partikeltherapie in der pädiatrischen Onkologie“ (Essen) beratend zur Verfügung.

Die GPOH und DEGRO beabsichtigen auch zukünftig, die Studienleitungen zu unterstützen, um die Qualität der Strahlentherapie von Kindern und Jugendlichen zu sichern und weiter zu verbessern. Wie schon in den letzten Jahren geschehen, wird die Protonentherapie – wie jede andere Form der Strahlentherapie - fortlaufend in die Studien eingebunden. Die Deutsche Kinderkrebsstiftung hat sich dieses Anliegens angenommen und mit der Förderung von Referenzzentren sowie eines nationalen Beratungszentrums für Partikeltherapie in der pädiatrischen Onkologie eine gute Basis geschaffen.

Somit steht schon heute vielen Kindern in Deutschland im Rahmen ihrer onkologischen Therapie die Option einer Protonentherapie zur Verfügung. Bislang werden ca. ein Drittel aller Kinder mit Protonen behandelt, die meisten mit Hirntumoren oder Knochen- und Weichteilsarkomen. Auch zukünftig bedarf es weiterer intensiver Anstrengungen zur Qualitätssicherung, um die technischen und logistischen Voraussetzungen zu verbessern.

Ebenso wird es fortlaufender und auch international vernetzter Forschungsanstrengungen bedürfen, um die derzeit anzunehmenden Vorteile einer Protonentherapie bei Kindern mit größerer Evidenz zu untermauern und auch die langfristige Kostenübernahme der Protonentherapie für Kinder zu sichern.

Beate Timmermann für die APRO, DEGRO und die GPOH am 05.08.2021

Literatur

1. Thomas H, Timmermann B. Paediatric proton therapy. The British journal of radiology. 2019;20190601.
2. Greenberger BA, Yock TI. The role of proton therapy in pediatric malignancies: Recent advances and future directions. Seminars in oncology. 2020;47(1):8-22.
3. Indelicato DJ, Rotondo RL, Uezono H, Sandler ES, Aldana PR, Ranalli NJ, et al. Outcomes Following Proton Therapy for Pediatric Low-Grade Glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104(1):149-56.
4. Hill-Kayser CE, Tochner Z, Li Y, Kurtz G, Lustig RA, James P, et al. Outcomes After Proton Therapy for Treatment of Pediatric High-Risk Neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104(2):401-8.
5. DEGRO. 2019 [updated 06/2020. Available from: https://www.degro.org/wp-content/uploads/2019/07/201907_StellungnahmeProtonen_final.pdf.