

# Protonentherapie bei Kindern mit Hirntumoren

---

B. Timmermann, S. Schulze Schleithoff

Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum  
Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum  
Essen

*Kindliche Hirntumoren – Strahlentherapie –  
Protonentherapie – Klinische Erfahrungen – WPE*

---

pädiatrische praxis 88, 425–437 (2017)  
Mediengruppe Oberfranken –  
Fachverlage GmbH & Co. KG

## ■ Einführung

Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) stellen die häufigste Krebserkrankung bei den soliden Tumoren im Kindesalter dar [1]. Die Therapie von malignen Hirntumoren beinhaltet meist einen multimodalen Ansatz, bestehend aus Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie [2], wobei die lokalen Therapieverfahren wie Operation und Strahlentherapie bei den Tumoren des ZNS nach wie vor im Vordergrund stehen. Zumeist erfolgt die Strahlentherapie postoperativ und stellt bei Tumoren des Gehirns eine sehr effektive Komponente des therapeutischen Gesamtkonzeptes dar. Sie bietet dort eine wichtige Chance, wo die Grenzen der operativen Möglichkeiten überschritten sind. Aufgrund des sich noch entwickelnden Hirngewebes sind Kinder jedoch besonders vulnerabel für das Auftreten strahlenbedingter Nebenwirkungen und Zweitumoren [3]. Die moderne Strahlentherapie von Tumoren sollte daher eine optimale Tumorkontrolle unter Vermeidung strahlenbedingter Schädigungen des Gewebes erreichen. In diesem Zusammenhang sind moderne strahlentherapeutische Präzisionstechniken, wie z. B. die Protonentherapie (PT), von zunehmendem Interesse. Die PT besitzt aufgrund ihrer besonderen physikalischen Eigenschaften das Potenzial, den Tumor zielgenau zu bestrahlen und gleichzeitig das umliegende Gewebe zu schonen. Damit kann das Risiko für die Entstehung von strahleninduzierten Folgen reduziert werden [4]. Zudem nimmt derzeit die Verfügbarkeit von PT-Anlagen national sowie international zu, sodass eine breitere Anwendung möglich wird.

## ■ Strahlentherapie bei kindlichen Hirntumoren

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich der Stellenwert der Strahlentherapie in der pädiatrischen Onkologie auf der einen Seite als wichtiger Therapiebaustein in der Behandlung von Kindern mit Hirntumoren weiter verfestigt und auf der anderen Seite aber auch sichtbar gewandelt. Aufgrund der steigenden Überlebensraten liegt der Fokus nunmehr insbesondere auf der

Verringerung chronischer Therapiefolgen, die von erheblicher Bedeutung für die Lebensqualität der Kinder und späteren Erwachsenen sind, und begründet die verstärkte Anwendung von präzisen, normalgewebsschonenden Techniken. Das Therapieziel dieser Techniken ist daher nicht nur die Prognose mit dem Überleben und der Tumorkontrolle, sondern die Lebensqualität.

### Konzepte der Strahlentherapie

In Deutschland werden über 90% der Kinder mit diagnostizierten Hirntumoren innerhalb der diagnosespezifischen Hirntumorstudien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) behandelt [5]. Hierdurch wird eine flächendeckende Therapie nach aktuellem Gold-Standard oder aktuellen Konzepten gewährleistet. Die Strahlentherapie ist dabei neben der Operation und Chemotherapie fest in den Therapiekonzepten der GPOH-Studienprotokolle verankert. Eine besonders wichtige Rolle spielt die Strahlentherapie bei der Behandlung der soliden Tumoren, also den Tumoren des Zentralen Nervensystems sowie aber auch der Knochen- und Weichteilgewebe [6]. Die Strahlentherapie wurde seit den 1980er Jahren in diesen Protokollen laufend verfeinert und vor allem zunehmend risiko-adaptiert. Hierbei gilt, wie immer, nach dem Prinzip »so intensiv wie

nötig und so schonend wie möglich« vorzugehen. Noch bis vor 20 Jahren hingegen erhielten fast alle Kinder mit Hirntumoren – unabhängig von der histopathologischen Diagnose und dem Stadium – nahezu identisch intensive Bestrahlungskonzepte hinsichtlich der Dosierungen und der Bestrahlungsvolumina. Standardbehandlung war die ausgedehnte Bestrahlung des gesamten ZNS. Im Laufe der Zeit konnte in den Studien aber immer mehr differenziert werden zwischen den Erkrankungen, die wegen bestimmter Risikokonstellationen eine intensivere und denen, welche eine weniger intensive Therapie benötigten. So konnte man beispielsweise unterschiedliche Ausbreitungsmuster erkennen. Heute werden bei den meisten Hirntumoren nur noch begrenzte Zielvolumina, nämlich die primäre Tumorregion, bestrahlt (► Tab. 1). Diese umfasst meist nur den Tumor oder den Operationsbereich mit einem Sicherheitssaum und nicht mehr das gesamte ZNS, was zu einer deutlichen Verringerung des Risikoprofils einer Bestrahlung führt, welche überwiegend abhängig von Dosis, Volumen und patientenspezifischen Faktoren ist. Mit der Reduzierung von Bestrahlungsdosen und der Verkleinerung der Bestrahlungsgebiete konnte somit ein wesentlicher Beitrag zur besseren Verträglichkeit der Behandlungen für einen großen Teil der Patienten erreicht werden. Zusätzlich wurden aber auch die Bestrahlungstechniken immer präziser und fokussierter, was ebenfalls

Zielvolumen	Diagnose (Bsp.)	Bemerkung
Gesamtes ZNS	Medulloblastome, PNET, metastasierte Hirntumoren	Abhängig von Alter/Stadium; bei Metastasen
Ganzhirn	Leukämie	Selten
Ventrikelsystem	Keimzelltumoren	Abhängig von Histologie/Stadium
Tumorgebiet	Gliome, Ependymome, Kraniopharyngeome, ATRT, Plexustumoren, Schädelbasistumoren	lokalisierte Stadien

Tab. 1 | Hirntumorarten und Zielvolumina; nur selten muss noch das gesamte ZNS behandelt werden

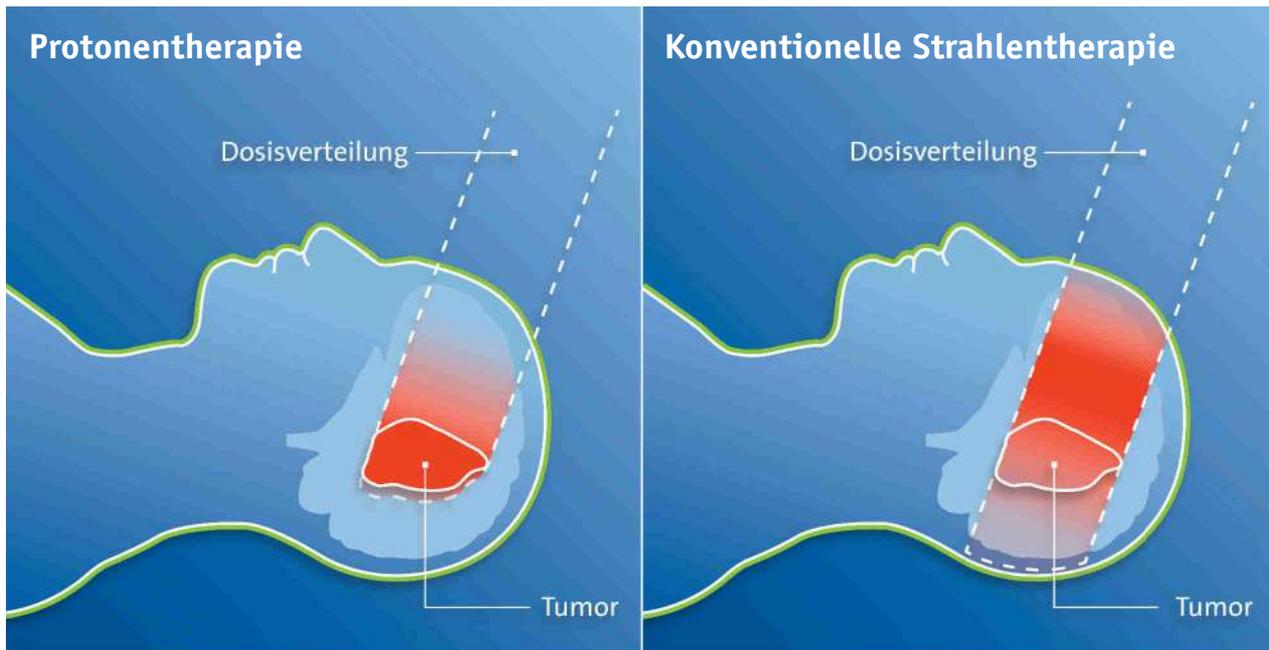


Abb. 1 | Dosisverteilung der Körpertiefe der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (Quelle: WPE)

zu einer Schonung des gesunden Gewebes und Verbesserung der Verträglichkeit beiträgt.

### Wirkung von Strahlen

Die Behandlung der Tumorerkrankungen im ZNS bei Kindern hat in den letzten Jahrzehnten durch die Weiterentwicklung der Bestrahlungstechniken bemerkenswerte Fortschritte erzielt. Ziel jeder Bestrahlung ist dabei immer die Zerstörung der Tumorzellen. Die Wirksamkeit von ionisierender Strahlung beruht auf der Störung von Zellstoffwechsel, Zellfunktion und -teilung, was insbesondere bei Tumorzellen zu irreparablen Schäden führt, während sich die gesunden Zellen von solchen Einflüssen besser wieder erholen können. Unterschiedliche Strahlenarten können hierfür eingesetzt werden. In der konventionellen externen Strahlentherapie werden die Strahlen für die Tumorthherapie meist in Beschleunigern auf eine hohe Energie gebracht, damit sie tief ins Gewebe eindringen und dort wirken können. Üblicherweise werden über einige Wochen tägliche Therapiesitzungen durchge-

führt. Die Behandlungen sind nicht spürbar und erfolgen in der Regel ambulant. Im Laufe der Zeit können sich unter Therapie örtliche »Reizerscheinungen« bemerkbar machen, die die intensive Wirkung im Gewebe erkennbar werden lassen und meist schnell wieder abklingen – oft schon gegen Ende der Therapieserie. Die Wirkungen und Nebenwirkungen beschränken sich dabei nahezu ausschließlich auf einen abgrenzbaren, lokalisierten Bezirk, das Bestrahlungsgebiet. Daher zählt die Strahlentherapie neben der Operation zu den lokalen Therapieverfahren.

### Moderne Techniken der Strahlentherapie

Der gegenwärtige Behandlungsstandard in den meisten Zentren ist die 3-D-konformale *Photonentherapie* und die Photonen-basierte *intensitätsmodulierte Radiotherapie* (IMRT). Hinzu kommen zur Steigerung der Präzision heute meist im Rahmen der Planung und täglichen Lagerung bildgebende Verfahren im Sinne einer sogenannten »bildgeführten Strahlentherapie« oder auch *Image Guided Radiotherapy* (IGRT). Je nach Alter



**Abb. 2** | Bestrahlungsplanung einer kraniospinalen Achse mit Protonen bei einem Kind mit einem Hirntumor; erstellt mit Planungssystem RayStation® Version 4.7.2, RaySearch, Schweden (Quelle: WPE)

des Kindes, Lage und Art des Hirntumors können aber auch andere moderne Bestrahlungsverfahren erwogen werden, wie die *Stereotaxie* (Technik mit höchster Präzision, rigider Fixierung und oftmals wenigen Sitzungen) oder die *Brachytherapie* (Behandlung durch strahlende Nuklide von innen). Mit all diesen Techniken sollen die Wirkungen möglichst präzise auf das tumortragende Gewebe gelenkt und vom gesunden Gewebe abgehalten werden, um das Auftreten von Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren.

In den letzten Jahren jedoch fand darüber hinaus zunehmend die *Protonentherapie* Anwendung. Das große Interesse gründet auf den überlegenen Dosisprofilen, die mit der PT generiert werden [7]. Bei einer PT werden nicht wie bei der

konventionellen Photonentherapie hochenergetische elektromagnetische Wellen, sondern geladene Wasserstoff-Ionen (Protonen) eingesetzt. Durch die Auswahl der Protonenenergie kann die Eindringtiefe exakt definiert und gesteuert werden. Hierdurch lassen sich die typischerweise kanalartigen Durchstrahlungen des Körpers wie bei der konventionellen Photonentherapie vermeiden (►Abb. 1). Die PT erlaubt aufgrund ihrer physikalischen Charakteristika also eine fokussierte sowie gut steuerbare Dosisabgabe und schont dabei das umgebende Gewebe. Sie ist damit ein vielversprechendes Instrument, um entweder – wo nötig – die lokale Therapie vertäglich intensivieren zu können oder das Risiko für akute Nebenwirkungen sowie die Entstehung von Zweitumoren nach Behandlung zu reduzieren. Letztgenanntes Ziel steht in der pädiatrischen Onkologie bei den meisten Diagnosen im Vordergrund, nachdem bei Kindern die Heilungsraten schon heute hervorragend sind, aber eben leider immer noch ein hohes Risiko für die Entstehung von Spätfolgen besteht. Gerade für Behandlungen von Tumoren in unmittelbarer Nähe von kritischen Organen wie bei kindlichen Hirntumoren oder bei besonderer Gewebeempfindlichkeit in sehr frühem Kindesalter steigt das Interesse an der PT und wird entsprechend zunehmend häufig in vielen Ländern eingesetzt. Aktuell werden in Deutschland bereits ca. 30% der bestrahlten Kinder mit Protonen behandelt. Ziel der verstärkten Nutzung der PT für Tumoren des ZNS ist besonders die Vermeidung einer Schädigung des sich entwickelnden Hirngewebes und damit die Vermeidung schwerer neurokognitiver Spätfolgen – ohne die bisherigen hohen Heilungsraten zu gefährden. Anwendbar ist die PT für alle denkbaren Zielgebiete des ZNS, wird aber oft besonders für fokale Bestrahlungen der Tumorregion genutzt. Je nach Ausstattung werden auch Behandlungen des Ventrikelsystems oder der kraniospinalen Achse angeboten. Die Bestrahlung des gesamten ZNS ist noch immer für einige Patienten mit Hirntumoren, die innerhalb der Liquorräume disseminieren, unabdingbar. Mit Protonen können dabei die inneren Organe wie Herz, Darm, Schilddrüse oder weibliche Gonaden besser geschont werden.

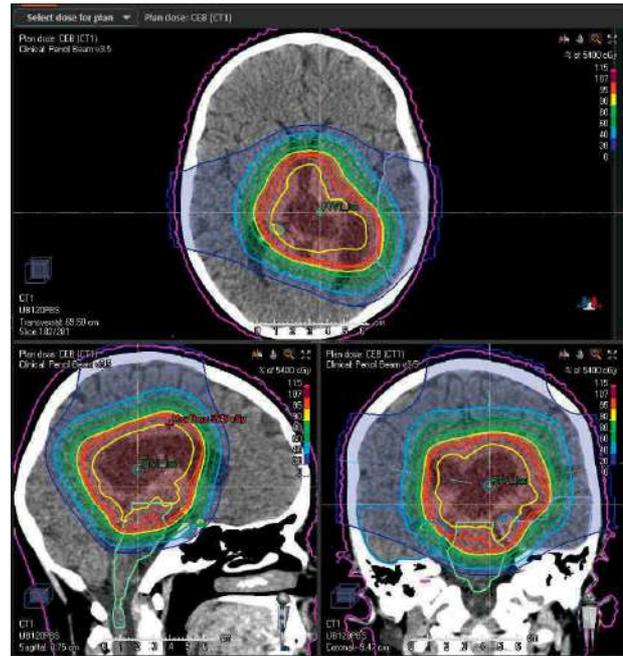
Die modernsten PT-Anlagen, wie das Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen (WPE), können dabei verschiedene Arten der PT anwenden und auch eine Intensitätsmodulation gewährleisten (intensitätsmodulierte Protonentherapie, IMPT) mit der Möglichkeit einer verbesserten Normalgewebsschonung und einem individuellen Dosisgefälle im Zielgebiet (Simultaneous Integrated Boost, SIB) sowie zur routinemäßigen, robusten Bestrahlung der gesamten kraniospinalen Achse bei Tumoren des ZNS (►Abb. 2).

### ■ Protonentherapie bei kindlichen Hirntumoren

In der Krebstherapie von Kindern ist neben der Photonentherapie auch die PT als eine der modernen Therapietechniken bereits weltweit akzeptiert und konnte sich für zahlreiche Diagnosen mit vielversprechenden Erfolgen etablieren. Die klinischen Erfahrungen mit dieser Methode sind mittlerweile teilweise über 50 Jahre alt und steigen mit der zunehmenden Verfügbarkeit stetig an.

### Historie, Verbreitung und Potenzial

Die ersten medizinischen Anwendungen der PT fanden auf dem Boden von physikalisch-technischen Forschungsanlagen in den 1950er Jahren in den USA statt. Zunächst standen die technische Forschung und Entwicklung im Vordergrund, bis im Jahr 1991 die erste PT-Anlage, die rein medizinische Zwecke verfolgte, in den USA in Betrieb genommen wurde [8]. Bis heute wurden weltweit mehr als 130.000 Patienten mit einer PT behandelt, fast 10% davon Kinder [9]. Trotz der steigenden Kapazität ist aufgrund der weiterhin auf einige Länder begrenzten Verfügbarkeit von PT-Anlagen und unterschiedlichen technischen Möglichkeiten die Anwendung der PT insgesamt weiterhin sehr unterschiedlich ausgeprägt. In Deutschland stehen immerhin fünf Anlagen (in Dresden, Essen, Heidelberg, Marburg und München) für die Behandlungen von tiefliegenden Tumoren und eine Anlage für die Behandlung nur von Augentumoren (in Berlin)



**Abb. 3** | Protonentherapie-Dosisplan mit Isodosen für supratentoriellen Hirntumor; erstellt mit Planungssystem RayStation® Version 4.7.2, RaySearch, Schweden (Quelle: WPE)

zur Verfügung.

Als Standardindikationen für eine PT im Erwachsenenalter sind in Deutschland seltene Tumoren der Schädelbasis und Tumoren des Augenhintergrundes anerkannt. Auch für die Behandlung von Tumoren im Kindesalter rät die Fachgesellschaft der Deutschen Strahlentherapeuten (DEGRO) zur Anwendung einer PT [10]. Tatsächlich werden seit einigen Jahren weltweit zunehmend gerade Kinder mit Protonen bestrahlt. Die PT gilt dabei insbesondere für die Hirntumoren als potenziell vorteilhaft, weil sie eben ohne eine breite Streuung von Niedrig- und Mitteldosis eine präzise, lokal hohe Intensität erzielen kann – unter Schonung der kritischen Strukturen wie z. B. Hirnstamm, Hirn- und Sehnerven, oft in engster Nachbarschaft zum Tumor [4, 11]. Die verbesserte Fokussierung der Strahlen auf das Zielgebiet (►Abb. 3) und die somit geringere Belastung für das gesunde Hirngewebe wurde umfangreich zunächst in theoretischen Berechnungen untersucht [12, 13]. Die Strahlenbelastung des normalen Gewebes kann mit Protonen im Vergleich zur herkömmlichen Bestrahlung mit Photonen um den Faktor 2 bis

3 signifikant reduziert werden [14]. Auch insbesondere die Risikoreduktion für das Auftreten von strahleninduzierten Zweittumoren war von großem Interesse und wurde von Untersuchern mit einem Faktor von L2 prognostiziert [15]. Zunehmend wurden aber auch klinische Untersuchungen zur Tumorkontrolle, Nebenwirkungen und Lebensqualität durch die Nutzung der PT generiert.

### **Klinische Erfahrungen**

Die klinische Evidenz der PT bei Tumoren im Kindesalter ist aufgrund der früher sehr limitierten Verfügbarkeit dieser Therapiemethode und der geringen Prävalenz von Tumoren im Kindesalter insgesamt noch jung und begrenzt – wie auch für andere moderne und innovative Methoden. Der Großteil der Untersuchungen ist aktuell noch retrospektiver Art. Eingesetzt wurde die PT bisher vor allem für die Behandlung der fokalen Tumoregion bei lokalisierten Hirntumoren bzw. hirnnah gelegenen Tumoren wie Ependymomen, Astrozytomen, Medulloblastomen, Kraniopharyngeomen und Chordomen oder Chondrosarkomen der Schädelbasis.

Zusammenfassend belegen die bisherigen Untersuchungen an Kindern mit diagnostizierten Hirntumoren die gute lokale Tumorkontrolle und die gute Verträglichkeit der PT [16, 17]. Auch bezüglich Lebensqualität, Zweittumorvermeidung und Reduktion von Akut- und Langzeitnebenwirkungen zeigt die bisherige Datenlage vielversprechende Ergebnisse der PT bei kindlichen Hirntumoren [18–20].

### **Lokale Tumorkontrolle und Überlebensraten**

Die Überlebensraten der Kinder mit Hirntumoren nach einer PT sind mit denen der mit Photonen bestrahlten Kinder vergleichbar, wenn dieselben Zielvolumen- und Dosiskonzepte angewandt wurden und lagen beispielsweise bei Kraniopharyngeomen im Kindesalter nach 3 Jahren bei 94,1% nach PT bzw. bei 96,8% nach Bestrahlung mit Photonen [21]. Bei Medulloblastomen wurden Überlebensraten von 82% bzw. 87,6%

nach 5 Jahren beschrieben [17]. Bei Kindern mit nicht-metastasierten atypischen teratoiden/rhabdoiden Tumoren (AT/RT) nach PT wurden Überlebensraten von 64,6% nach 2-Jahren berichtet [22]. Bei Kindern mit niedrig-gradigen Gliomen wurden Überlebensraten nach einer Protonenbehandlung von bis zu 100% nach 8 Jahren angegeben [23]. Auch in einer weiteren aktuellen Untersuchung von Kindern mit Ependymomen, niedrig-gradigen Gliomen bzw. Kraniopharyngeomen konnten drei Jahre nach Protonenbestrahlung sehr gute lokale Tumorkontrollraten von 85%, 88% bzw. 100% beobachtet werden [16]. Trotz hervorragender Ergebnisse sind aber bei diesen Untersuchungen wegen der gleichen Dosis- und Zielvolumenkonzepte in der Photonen- und Protonentherapie keine grundsätzlichen Unterschiede im Überleben und der Tumorkontrolle zu erwarten, sondern eben eine Verringerung der Belastung durch die Therapie.

Im Gegensatz dazu stehen die Konzepte und Therapieziele der Protonenbehandlung für die an der Schädelbasis gelegenen Chordome und Chondrosarkome. Bei diesen Diagnosen nämlich wurden die Protonen zum Erreichen einer höheren lokalen Intensität im Vergleich zur konventionellen Photonentherapie bei erhaltener Verträglichkeit eingesetzt. Die Therapien dieser Diagnosen stellen nach wie vor eine große Herausforderung dar, weil wegen empfindlicher benachbarter Strukturen bei diesen Tumoren eine operative Totalresektion häufig nicht möglich ist, und der nach einer Operation vorhandene Resttumor aber eine sehr intensive Bestrahlung mit Dosen bis über 70 Gy verlangt. Hier konnten die Protonen postoperativ ihre Vorteile durch die hohe Konformität und Präzision ausspielen. Erfreulicherweise wurden so hervorragende Heilungsraten bei gleichzeitig guter Verträglichkeit trotz hoher Dosen erreicht. Die lokalen Kontrollraten für Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis im Kindesalter lagen bis zu 100% durch die von der PT ermöglichte Dosissteigerung [24, 25].

### **Akute Nebenwirkungen**

Die in verschiedenen Studien bei Kindern mit Hirntumoren dokumentierten akuten Toxizi-

täten nach einer PT-Behandlung waren meist mild bis moderat und betrafen neben Müdigkeit und Kopfschmerzen vor allem die Haut und Schleimhäute [12]. Schwerwiegende akute Nebenwirkungen vom Grad  $\geq 3$  konnten beispielsweise bei Kindern mit atypischen teratoiden/rhabdoiden Tumoren (AT/RT) nach PT nicht beobachtet werden [22]. Für diesen Effekt wird die gegenüber der konventionellen Radiotherapie geringere Dosisbelastung der Risikoorgane, wie beispielsweise von Hippocampus und Hypothalamus, verantwortlich gemacht [23, 26]. Auch Modellversuche mit modernen aber konventionellen Strahlentherapieformen wie der Photonen-basierten IMRT und 3D-CRT zeigten eine deutlich höhere Dosisbelastung im kindlichen Hirngewebe als bei Anwendung der PT [27]. Nachdem zunächst mit Protonen nur Tumorbettbehandlungen technisch durchführbar waren, können nun zunehmend auch Kinder mit kraniospinalen Bestrahlungsgebiet für das gesamte ZNS mit PT behandelt werden [17]. Erste, entsprechende Untersuchungen zeigen auch dabei weniger Nebenwirkungen durch die PT gegenüber der konventionellen Strahlentherapie und befürworten die Nutzung der Protonen bei einer kraniospinalen Bestrahlung [18, 28, 29]. So traten beispielsweise hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen nach einer kraniospinalen Bestrahlung mit Protonen bei kindlichen Hirntumoren seltener auf als bei einer kraniospinalen Bestrahlung mit Photonen [30]. Die guten Ergebnisse der PT müssen jedoch weiter in prospektiven, randomisierten Studien untermauert werden.

### **Spätnebenwirkungen und Zweittumoren**

Nach Strahlentherapie des ZNS, gerade in sehr jungem Alter, können bei größeren Zielvolumina psychosoziale und intellektuelle Entwicklungsstörungen sowie hormonell bedingte Wachstumsstörungen und Zweittumoren auftreten. Daher steht derzeit bei der Bestrahlungsplanung insbesondere die Schonung sehr empfindlicher Regionen im Gehirn im Vordergrund. U. a. ist der Hippocampus, der für die geistigen Leistungen, wie Kombination und Gedächtnis verantwortlich ist, im speziellen

Fokus der Strahlentherapeuten [31]. Man erhofft, durch die geringere Dosisbelastung einer PT an solchen Organen ein geringeres Auftreten von neurokognitiven und endokrinologischen Komplikationen im Langzeitverlauf zu erzielen [22].

Die beobachteten chronischen Folgen einer PT stellten sich bisher größtenteils moderat dar. Untersucht wurden vor allem Haut, Hörvermögen, neurokognitive Funktionen und endokrines System. Langzeituntersuchungen in Japan fünf und zehn Jahre nach Protonenbestrahlung bei Kindern mit Hirntumoren ergaben höher-gradige Spättoxizitäten bei nur 8% bzw. 20% der untersuchten Kinder [32]. In einer prospektiven Studie bei Kindern mit einem Medulloblastom kam es zwar fünf Jahre nach PT bei 55% der Kinder zu behandelbaren neuroendokrinen Defiziten, übliche schwerwiegendere Langzeitschäden jedoch, wie kardiologische, pulmonale oder gastrointestinale Nebenwirkungen, welche nach einer Photonenbehandlung häufiger auftreten können, blieben aus [18]. Auch bei 60 Kindern mit unterschiedlichen Hirntumoren konnten 2,5 Jahre nach PT erfreulicher Weise keine neurokognitiven Defizite nach PT nachgewiesen werden, was angesichts des oft sehr jungen Alters der mit PT behandelten Kinder besonders erfreulich war. Einbußen konnten nach Protonenbehandlung lediglich bei der Verarbeitungsgeschwindigkeit der Kinder festgestellt werden, vor allem bei Kindern  $\leq 12$  Jahren. Nach der Bestrahlung mit Photonen hingegen zeichnete sich bereits nach 1–2 Jahren eine fortschreitende Verschlechterung der neurokognitiven Funktion ab [33].

Auch strahleninduzierte Zweittumoren können schon nach niedrigster Dosis ionisierender Strahlung im gesunden Gewebe als Zufallstreffer eines Röntgenquants (sogenannter stochastischer Strahlenschaden) entstehen. Es gilt daher, die Strahlung möglichst nur auf das Tumorgebiet zu konzentrieren und die Belastung der gesunden Umgebung möglichst zu vermeiden, um somit das Risiko für radiogen induzierte Tumoren so gering wie möglich zu halten.

Interessant sind hierzu die ersten Ergebnisse zur möglichen Verringerung der Zweittumorraten

durch eine PT. In den USA ergab eine Untersuchung von Erwachsenen mit Schädelbasistumoren und einem durchschnittlichen Alter von 59 Jahren eine kumulative Inzidenz von Zweittumoren von 5,4% bzw. 8,6% zehn Jahre nach Behandlung mit Protonen bzw. Photonen [34]. Unter Berücksichtigung der Faktoren, dass die Patienten dieser Untersuchung überwiegend Erwachsene waren, und dass die »Protonengruppe« nur einen Teil der Bestrahlung mit Protonen erhalten hatte, würde man bei einer reinen PT bei Kindern mit höherer Disposition für Zweittumoren sogar von einem deutlich größeren Vorteil ausgehen müssen. Eine andere Untersuchung von mehr als 60 Kindern mit Hirntumoren und Protonenbestrahlungen zeigte ein kumuliertes Auftreten von Zweittumoren bei 8% und 13% nach 10 bzw. 20 Jahren [32]. Eine andere Evaluation zu Zweittumoren nach PT ist für eine pädiatrische Kohorte mit Retinoblastomen verfügbar. Die kumulative Inzidenz für das Auftreten von Zweittumoren lag in der Photonengruppe mit 14% nach 10 Jahren deutlich höher als mit 5% in der Protonengruppe [35]. Insgesamt schätzt man demnach heute, dass sich das Risiko für Zweittumoren nach einer PT im Vergleich zu einer konventionellen Radiotherapie ungefähr halbiert. Zur Bestätigung dieser Annahme sind allerdings weitere Langzeituntersuchungen notwendig. Das Vollbild der Spätfolgen wie den Zweittumoren lässt sich häufig erst viele Jahre nach Beendigung der onkologischen Therapie erkennen. Generell sollten Langzeitfolgen, wie Spätnebenwirkungen und Zweittumoren, dabei immer im Zusammenhang mit den interdisziplinären Behandlungskonzepten bewertet werden. Denn oftmals erhalten die Kinder mit Hirntumoren zusätzlich Kombinationstherapien mit intensiven Chemotherapien, sodass Interaktionen, Effekte und Abgrenzungen der einzelnen Therapiebausteine erschwert werden.

## Lebensqualität

Bezüglich der Lebensqualität nach PT bei Kindern mit Hirntumoren existieren erst wenige Untersuchungen. Es gibt aber erste Hinweise, dass die Lebensqualität bei Kindern mit Tumoren

trotz intensiver Lokalthherapie mittels PT stabil blieb, ohne sich zu verschlechtern. So konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität in einer vergleichenden, prospektiven Untersuchung bei Kindern mit verschiedenen Hirntumoren drei Jahre nach einer Bestrahlung mit Protonen besser erhalten werden als nach einer konventionellen Strahlentherapie [36]. Eine Untersuchung bei Kindern mit nicht-metastasierten AT/RT konnte ebenfalls keine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach PT feststellen [22]. Andere Studienergebnisse zeigten sogar eine Verbesserung der Lebensqualität nach erfolgter PT im Vergleich zu Beginn der PT. Dies wurde zum einen darauf zurückgeführt, dass tumorspezifische Beschwerden mit der Zeit abklingen oder ansprechen; zum anderen wiesen die Autoren auf die Schonung des Normalgewebes durch die PT und damit die Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen der PT hin [3].

## ■ Herausforderungen der Protonentherapie bei Kindern

### Verfügbarkeit Protonentherapie

Klinische Anwendungsmöglichkeiten und Erfahrungen waren in der Vergangenheit oftmals durch die geringe Verfügbarkeit der aufwendigen Technologie begrenzt. In den letzten Jahren sind allerdings vielerorts neue Protonenanlagen gebaut worden. So ist die Anzahl verfügbarer PT-Anlagen in den USA von 2001 bis 2016 von 3 auf 25 gestiegen, weitere befinden sich derzeit noch im Aufbau [37]. Der Einsatz der PT bei Kindern hat dort von 2004–2012 von 1% auf 15% zugenommen [38]. In Deutschland stieg die Anzahl von PT-Anlagen von 2010 bis 2017 von 3 auf 6 [9], wobei nicht an allen Standorten der Schwerpunkt auf der Behandlung von Tumoren im Kindesalter liegt. Schätzungsweise werden in Deutschland ungefähr 300 Kinder jährlich mit Protonen behandelt. In Europa hat sich die Anzahl der insgesamt mit PT behandelten Kinder in den letzten 2 Jahren verdoppelt (2014: 212 Kinder, 2016: 426 Kinder). Über die rein kapazitiven Steigerungen hinaus ist zu erwarten, dass

auch durch die technische Weiterentwicklung der Anlagen die Nutzung der PT in den nächsten Jahren noch deutlich zunehmen wird, weil dadurch die Behandlung neuer Indikationen ermöglicht werden wird. Im Bereich der ZNS-Tumoren ist allerdings nur die Behandlung der kraniospinalen Achse weiterhin für viele Zentren eine technische und logistische Herausforderung.

Die Bestrahlung mit Protonen geht aufgrund hoher Anforderungen an die Bestrahlungsplanung, Verifikation und Durchführung immer mit einer hohen Komplexität einher. Bei der Therapie von Kindern sind auch immer ein hohes Maß an Expertise und Erfahrungen bedeutend. Die Behandlung von Kindern stellt die PT-Zentren aber zusätzlich vor weitere Herausforderungen. Da die Bestrahlung sehr genau auf das Zielgebiet erfolgen soll, muss die Bestrahlungsposition täglich präzise und reproduzierbar eingenommen werden. Lagerungs- und Immobilisierungshilfen, wie Masken und Vakuumkissen, unterstützen dabei. Kinder erfordern bei der Bestrahlung eine besondere Zuwendung. Ältere Kinder (ab 5–6 Jahren) lassen sich durch viel Zeit, Geduld und Einfühlungsvermögen zur erforderlichen Mitarbeit motivieren und können so positiv auf die Situation, in der sie über längere Zeit vollständig ruhig liegen müssen, vorbereitet werden. Gerade für sehr kleine Kinder (15 Jahren) ist die Bestrahlung sowie ein dafür erforderliches Planungs-CT/-MRT jedoch oft nur unter Sedierung möglich (► Abb. 4). Das WPE beherbergt Europas größtes Kinderprogramm und kooperiert mit einem erfahrenen Anästhesieteam, welches fest am WPE etabliert ist, sodass selbst kleinste Patienten hier in Narkose bestrahlt werden können. Zusätzlich sorgt eine psychosoziale Begleitung während des gesamten Behandlungsablaufs am WPE dafür, den Kindern die Ängste vor der Behandlungsprozedur zu nehmen, sie altersentsprechend auf die Protonenbestrahlung vorzubereiten, sie zu begleiten und nicht zuletzt die ganze Familie zu stärken.

Grundsätzlich ist bei Kindern natürlich ein hohes Maß an interdisziplinärer Zusammenarbeit mit den behandelnden Kinderkliniken erforderlich. Am WPE ist durch die intensive Zusammenarbeit

mit dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Essen, in dem Kinder und Jugendliche aller Altersstufen behandelt werden, eine kindgerechte, hochkompetente und umfassende Betreuung während der meist etwa sechswöchigen Protonenbehandlung gewährleistet. Hier können klinische Kontrollen, supportive Maßnahmen oder auch simultane Chemotherapien erfolgen. Mit weiteren Disziplinen vor Ort wie der Radiologie, Neurologie, Neurochirurgie, Kinder-Endokrinologie, HNO oder Ophthalmologie besteht regelmäßiger Austausch für viele dieser komplexen Fälle. Ebenfalls eingebunden sind die Studienzentralen der GPOH und Société International D'Oncologie Pédiatrique (SIOP) sowie die betreuenden heimatnahen pädiatrischen Onkologen.

#### ■ **Ausblick**

Vor dem geschilderten Hintergrund wird deutlich, dass insbesondere bei Kindern mit Hirntumoren das Interesse an der PT als strahlentherapeutische Therapieoption weiter wächst. Mit der weltweit zunehmenden Entstehung von PT-Anlagen wird der Zugang zur PT in den nächsten Jahren deutlich erleichtert und das Potenzial der PT für Kinder mit Hirntumoren vermehrt genutzt werden können. Die Einführung der Protonen in die deutsche Strahlentherapie wird dabei als eine große Chance für die Weiterentwicklung der radioonkologischen Therapiemethoden gesehen. Die GPOH hat mit Hilfe der Deutschen Kinderkrebsstiftung dafür gesorgt, dass in den Therapieoptimierungsstudien die potenzielle Anwendung der PT verankert ist. Dabei wird sowohl auf die potenziellen Indikationen hingewiesen als auch eine zentrale Beratung für Kollegen und betroffene Familien angeboten. Das Beratungszentrum für Partikeltherapie in der pädiatrischen Onkologie der GPOH wird gefördert von der Deutschen Kinderkrebsstiftung. Die Kostenträger und der gemeinsame Bundesausschuss haben sich für die Finanzierung solcher Therapien stark gemacht und unterstützen die Bemühungen, den entsprechenden Patienten diese Therapie zukommen zu lassen. Die weitere Implementierung dieser strahlentherapeutischen Therapieform wird



**Abb. 4** | Protonentherapie bei einem Kind mit Hirntumor unter Sedierung (Quelle: WPE)

helfen, in Zukunft die Einsatzmöglichkeiten und potenziellen Vorteile individuell abwägen und auch bewerten zu können. Obwohl bisherige Studien und klinische Erfahrungen hinsichtlich des Nutzens und der Nebenwirkungen der PT bei Kindern mit Hirntumoren mögliche Vorteile aufzeigen, bedarf es weiterer Untersuchungen mit größeren Patientenkohorten, prospektivem Untersuchungsdesign und längerer Beobachtungszeiträume, um definitive Aussagen über die Langzeiteffekte und insbesondere die Inzidenz von Zweittumoren nach erfolgter PT bei kindlichen Hirntumoren machen zu können. Dabei wird der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern mit Hirntumoren, die eine PT erhalten, eine besondere Bedeutung zukommen.

Neben der teilweise bereits erfolgten Verbesserung der Kapazität und der zunehmenden Etablierung in die Hirntumor (HIT)-Studienlandschaften wird aber auch die Optimierung und Ausweitung der technischen Möglichkeiten in

den Anlagen eine wichtige Rolle spielen, um noch mehr Kindern eine PT zu Gute kommen lassen zu können.

### ■ Fazit

Die Strahlentherapie stellt einen wichtigen Baustein zur langfristigen Heilung im Therapiekonzept von kindlichen Hirntumoren dar. Da Kinder besonders empfindlich für das Auftreten von strahleninduzierten Therapiefolgen sind, bietet die PT als eine zugleich effektive und schonende Form der Strahlentherapie dosimetrische Vorteile für eine vielversprechende Therapie, besonders für Kinder mit Hirntumoren. Die PT besitzt großes Potenzial, radiogene Spätfolgen, wie die Beeinträchtigung neurologischer und neurokognitiver Funktionen und der Lebensqualität zu minimieren. Die bisherigen klinischen Ergebnisse sind vielversprechend. Um genauere Aussagen über die positiven Langzeiteffekte der PT treffen

zu können, bedarf es allerdings weiterer Untersuchungen mit größeren Patientenkohorten und längeren Nachbeobachtungszeiten. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die PT in Zukunft immer häufiger für Kinder mit Hirntumoren eingesetzt werden wird und künftig einen integralen Part im Kompetenznetzwerk zur Behandlung dieser Kinder darstellt.

### ■ Zusammenfassung

Die moderne Strahlentherapie von Kindern mit Hirntumoren ist eine wichtige Maßnahme zur langfristigen Heilung der Patienten. Da aktuell bei Kindern mit malignen Hirntumoren wegen größtenteils bereits hervorragenden Heilungsraten eher die Schonung als die Intensivierung im Vordergrund steht, sind auch die Strahlentherapeuten herausgefordert, die Möglichkeiten der Risikominimierung der onkologischen Therapie voran zu treiben. Hierbei kommt der Etablierung von neuen Präzisionstechniken, neben der zunehmenden individuell maßgeschneiderten Risikoadaptierung von Zielvolumen und Dosierung der Strahlentherapie, eine große Bedeutung zu. Mit der Protonenbestrahlung steht eine Bestrahlungsmodalität zur Verfügung, mit der das Auftreten radiogener Spätfolgen weiter minimiert werden kann. Die vorläufigen Erfahrungen mit der Protonentherapie (PT) bei Kindern mit Hirntumoren sind vielversprechend, auch in sehr jungem Alter. Durch zunehmende Verbreitung und technische Weiterentwicklung ist es zu einem deutlich vermehrten Einsatz der PT gekommen. Mittlerweile werden ungefähr ein Drittel aller bestrahlten Kinder in Deutschland mit Protonen bestrahlt – ein deutlicher Schritt, unserem Ziel entgegen zu kommen, Kinder mit Hirntumoren nicht nur zu heilen, sondern gleichzeitig das Auftreten von strahleninduzierten Beeinträchtigungen und Zweittumoren zu vermeiden und trotz intensiver Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Die PT versteht sich dabei als wichtiger, neuer Baustein in dem dichten Kompetenznetzwerk in der Versorgung krebskranker Kinder – gemeinsam mit allen anderen beteiligten Disziplinen und insbesondere den pädiatrischen Kollegen.

---

Timmermann B, Schulze Schleithoff S:  
Proton therapy in pediatric brain tumors

**Summary:** Modern radiotherapy of children with brain tumors is an important method for the long-term healing of patients. Since there are, for the most part, excellent healing rates in children with malignant brain tumors, the focus is more on protection than on intensification. Therefore, radiation therapists are also encouraged to intensify the possibilities of minimizing the risk of oncological therapy. The establishment of new precision techniques is of great importance in addition to the increasing individual tailor-made risk adaptation of target volume and dosage of radiation therapy. With proton therapy (PT) an irradiation modality is available, with which the occurrence of radioactive late sequences could be further minimized. The preliminary experience with PT is promising in children with brain tumors even at a very young age. As a result of increasing dissemination and technical development, use of PT has significantly increased. In the meantime about one third of all irradiated children in Germany are irradiated with protons – an important step towards our goal not only to heal children with brain tumors, but concurrently to avoid the occurrence of radiation-induced impairments and second tumors, or to improve the quality of life – despite intensive therapy. The PT is seen as an important new component in the dense network of expertise in the care of children with cancer, together with all other disciplines involved, in particular the pediatric colleagues.

*Keywords: Pediatric brain tumors – radiation therapy – proton beam therapy – clinical experiences – WPE*

---

## Literatur

1. German Childhood Cancer Registry – Annual Report. 2016. (<http://www.kinderkrebsregister.de>). Zugegriffen: 03.08.2017.
2. Khatua S, Sadighi ZS, Pearlman ML, Bochare S, Vats TS. Brain tumors in children--current therapies and newer directions. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 922–927.
3. Kuhlthau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, Rivera Morales D, Delahaye J, Hill KS 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.
4. Timmermann B. Proton beam therapy for childhood malignancies: status report. *Klin Padiatr* 2010; 222: 127–133.
5. Fruhwald MC, Rutkowski S. Tumors of the central nervous system in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 390–397.
6. Hoffman KE, Yock TI. Radiation therapy for pediatric central nervous system tumors. *J Child Neurol* 2009; 24: 1387–1396.
7. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S et al. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer Radiother* 2015; 19: 775–789.
8. Coutrakon G, Hubbard J, Johanning J, Maudsley G, Slaton T, Morton P. A performance study of the Loma Linda proton medical accelerator. *Med Phys* 1994; 21: 1691–1701.
9. Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). (<https://www.ptcog.ch/index.php/other-news>). Zugegriffen: 23.6. 2017.
10. Timmermann B. Positionspapier der GPOH, DEGRO und APRO zur Partikeltherapie bei Kindern. 2011. ([http://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e2260/e5888/e28639/e84831/e92471/PapierPartikeltherapie\\_Final28211\\_ger.pdf](http://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e2260/e5888/e28639/e84831/e92471/PapierPartikeltherapie_Final28211_ger.pdf)). Zugegriffen: 3.8.2017.
11. MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, Wolfgang J, Fullerton B, Yeap BY et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 979–986.
12. Suneja G, Poorvu PD, Hill-Kayser C, Lustig RA. Acute toxicity of proton beam radiation for pediatric central nervous system malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1431–1436.
13. Amsbaugh MJ, Grosshans DR, McAleer MF, Zhu R, Wages C, Crawford CN et al. Proton therapy for spinal ependymomas: planning, acute toxicities, and preliminary outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1419–1424.
14. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999; 51: 257–271.
15. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. 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: 824–829.
16. Indelicato DJ, Bradley JA, Sandler ES, Aldana PR, Sapp A, Gains JE et al. Clinical outcomes following proton therapy for children with central nervous system tumors referred overseas. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 00:e26654.
17. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Weyman EA, Thornton LT, Mazewski C et al. Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy: A Comparison of Disease Control and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 133–138.
18. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 287–298.
19. Jimenez RB, Sethi R, Depauw N, Pulsifer MB, Adams J, McBride SM 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.
20. De Amorim Bernstein K, Sethi R, Trofimov A, Zeng C, Fullerton B, Yeap BY et al. Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 114–120.
21. Bishop AJ, Greenfield B, Mahajan A, Paulino AC, Okcu MF, Allen PK et al. Proton beam therapy versus conformal photon radiation therapy for childhood craniopharyngioma: multi-institutional analysis of outcomes, cyst dynamics, and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 354–361.
22. Weber DC, Ares C, Malyapa R, Albertini F, Calaminus G, Kliebsch U 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: 389–397.
23. Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, MacDonald SM, Jones RM, Butler WE 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: 1060–1068.
24. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, Feuvret L, Petras S, Datchary J et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 672–675.
25. Rombi B, Ares C, Hug EB, Schneider R, Goitein G, Staab A et al. Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric

chordoma and chondrosarcoma: clinical outcome of 26 patients treated at paul scherrer institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 578–584.

26. Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Combs SE et al. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol* 2016; 192: 759–769.

27. Takizawa D, Mizumoto M, Yamamoto T, Oshiro Y, Fukushima H, Fukushima T et al. A comparative study of dose distribution of PBT, 3D-CRT and IMRT for pediatric brain tumors. *Radiat Oncol* 2017; 12: 40.

28. Brown AP, Barney CL, Grosshans DR, McAleer MF, de Groot JF, Puduvalli VK et al. Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 277–284.

29. Farace P, Bizzocchi N, Righetto R, Fellin F, Fracchiolla F, Lorentini S et al. Supine craniospinal irradiation in pediatric patients by proton pencil beam scanning. *Radiother Oncol* 2017; 123: 112–118.

30. Song S, Park HJ, Yoon JH, Kim DW, Park J, Shin D et al. Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. *Acta Oncol* 2014; 53: 1158–1164.

31. Kut C, Janson Redmond K. New considerations in radiation treatment planning for brain tumors: neural progenitor cell-containing niches. *Semin Radiat Oncol* 2014; 24: 265–272.

32. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci* 2017; 108: 444–447.

33. Pulsifer MB, Sethi RV, Kuhlthau KA, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 400–407.

34. Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 46–52.

35. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2014; 120: 126–133.

36. Yock TI, Bhat S, Szymonifka J, Yeap BY, Delahaye J, Donaldson SS et al. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors. *Radiother Oncol* 2014; 113: p. 89–94.

37. The National Association for Proton Therapy. (<http://www.proton-therapy.org/map.htm>). Zugegriffen:03.08.2017.

38. Odei B, Frandsen JE, Boothe D, Ermoian RP, Poppe MM. Patterns of Care in Proton Radiation Therapy for Pediatric Central Nervous System Malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 60–63.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestand.



Prof. Dr. med. Beate Timmermann  
Klinik für Partikeltherapie  
Universitätsklinikum Essen  
Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen  
Hufelandstr. 55  
45147 Essen

[beate.timmermann@uk-essen.de](mailto:beate.timmermann@uk-essen.de)