

# Rolle der modernen Strahlen- und Protonentherapie für Tumoren des Kindes- und Jugendalters – Teil 1

Autorinnen: Prof. Dr. Beate Timmermann, Dr. Stefanie Schulze Schleithoff, Theresa Steinmeier, Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum, Essen

**Die Strahlentherapie wird bei verschiedenen Tumoren im Kindesalter eingesetzt, Sie ist ein wichtiger Bestandteil des multimodalen Behandlungskonzeptes und wird meist im Rahmen von Studien angewendet. Die kontinuierliche Entwicklung moderner Strahlentherapietechniken ermöglicht eine Therapie, die gleichzeitig so intensiv wie nötig und so schonend wie möglich ist. Im Folgenden stellen wir die Entwicklungen und Fortschritte der Strahlentherapie dar. In der nächsten Ausgabe der radiologie | technologie geht es dann um die konkrete Planung und Durchführung der Therapie sowie um akute und langfristige Nebenwirkungen.**

## Strahlentherapie in der pädiatrischen Onkologie

Krebserkrankungen im Kindesalter sind selten. In den letzten Jahrzehnten sind die Überlebenschancen von Kindern mit Krebserkrankungen stark gestiegen. Heute überleben in Deutschland 85 % der Kinder, die im Alter unter 15 Jahren an Krebs erkranken, mindestens fünf Jahre, 83 % überleben mindestens zehn Jahre.

Aufgrund ihrer Seltenheit, der großen Vielfalt an histologischen Typen und der Komplexität der Behandlungskonzepte sind Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen eine Herausforderung für jeden Radioonkologen. Nach den Leukämien (30,3 %) sind in Deutschland Tumoren des zentralen Nervensystems (23,8 %) die am häufigsten gemeldeten Krebserkrankungen. Knochentumoren und Weichteilsarkome machen zusammen weitere 11 % der Tumorerkrankungen aus.

Die Strahlentherapie ist neben der Chemotherapie und der Operation bei vielen Tumoren ein unverzichtbarer Bestandteil des multimodalen Behandlungskonzeptes.

## Entwicklungen und Fortschritte der Strahlentherapie

Bereits seit den 1930-er Jahren wird die Strahlentherapie in der pädiatrischen Onkologie routinemäßig durchgeführt, meist eingebunden in ein multidisziplinäres Behandlungskonzept aus Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie. Dabei hat sich die Rolle der Strahlentherapie in den vergangenen Jahrzeh-

ten stark gewandelt und ist inzwischen integraler Bestandteil der pädiatrischen Onkologie. Sehr häufig erfolgt die Strahlentherapie in Kombination mit der Operation oder auch allein.

## Ziele der Strahlentherapie

Ziel einer guten Strahlentherapie ist, die größtmögliche lokale Heilungswahrscheinlichkeit mit dem geringsten Risiko einer strahleninduzierten Komplikation zu erreichen. Daher ist es ein Grundprinzip der Strahlentherapie in der pädiatrischen Onkologie, die Behandlungsintensität auf das individuelle Risikoprofil der Kinder abzustimmen und die Behandlung nur so intensiv wie nötig und so schonend wie möglich zu gestalten. Heute wird die Strahlentherapie bei verschiedenen Tumorarten im Kindesalter eingesetzt, wie zum Beispiel häufig bei Sarkomen oder Tumoren des ZNS.

Ziel ist in der Regel die Heilung, beispielsweise wenn der Tumor nicht oder nicht ausreichend operabel ist, weil sich dieser in unmittelbarer Nachbarschaft zu kritischen Strukturen befindet. Aufgrund der steigenden Überlebensraten bei Kindern mit Krebserkrankungen, besteht das Hauptziel der Strahlentherapie jedoch nicht mehr nur darin, eine Tumorheilung zu erzielen und die lokale Tumorkontrolle zu maximieren, sondern auch darin, die behandlungsbedingten chronischen Spätnebenwirkungen zu reduzieren und damit die Lebensqualität der späteren Erwachsenen zu verbessern.

## Moderne Bestrahlungstechniken in der pädiatrischen Onkologie

Moderne Behandlungskonzepte beinhalten die Minimierung der Langzeitnebenwirkungen und werden stetig verbessert. Um behandlungsbedingte, späte Nebenwirkungen zu vermeiden, ohne die Tumorkontrolle zu gefährden, wurden in den letzten Jahrzehnten immer individuellere Konzepte, aber auch präzisere strahlentherapeutische Modalitäten und Techniken entwickelt, die je nach Tumorrisiko auf eine Verringerung der Strahlendosis oder des bestrahlten Volumens abzielen. Neben der gezielteren, „konformalen“ (genaue 3D-Anpassung der Strahlendosis an die Tumorausdehnung) Dosisabgabe im Rahmen der Strahlentherapie haben auch technologische Fortschritte in der Diagnostik zu einer besseren Tumorabgrenzung und kleineren Zielvolumina geführt. Mit der konformalen Strahlentherapie soll eine möglichst exakte Verabreichung der therapeutisch wirksamen Dosis im zuvor definierten Zielvolumen erreicht werden und eine unnötige Belastung des gesunden umgebenden Gewebes verhindert werden.

Die Techniken der Strahlentherapie haben sich kontinuierlich weiterentwickelt. Zur Behandlung von Tumoren im Kindesalter wird überwiegend die externe Strahlentherapie mit Photonen oder Protonen oder die Brachytherapie eingesetzt, wobei vor allem die Protonentherapie in den letzten zehn Jahren verstärkt bei pädiatrischen Tumoren zum Einsatz kommt. Heute wird die Strahlentherapie vor allem eingesetzt bei (Tab. 1):

1. Hirntumoren
2. Weichteil- und Knochensarkomen
3. Neuroblastomen
4. Lymphomen
5. Nephroblastomen
6. Retinoblastomen.

## Photonentherapie

Die Photonen-(Röntgen-)Strahlentherapie ist der konventionelle strahlentherapeutische Ansatz bei pädiatrischen Tumoren. Hierbei werden die Photonen durch einen Beschleuniger auf eine sehr hohe Energie und als elektromagnetische Welle in den Körper gebracht, damit sie tief ins Gewebe eindringen können, und dort therapeutisch wirken. Obwohl die Strahlung auf den Tumor gerichtet ist, beeinflusst sie auch das gesunde Gewebe, das sie auf ihrem Weg in den Körper und aus dem Körper hinaus durchläuft.

Nachdem in den 1980-er Jahren der Einsatz von 2D-Techniken durch konventionelle 3D-Techniken ersetzt wurde, ist der aktuelle Behandlungsstandard in den meisten Zentren heutzutage die 3D konformale Strahlentherapie mit Photonen (3D-CRT). Die 3D-CRT nutzt CT-Bilder und spezielle Computer, um die Lage eines Tumors sehr genau in drei Dimensionen abzubilden. Je nach Entität, Lokalisation und Alter des Patienten löst die photonenbasierte intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) als eine weiterentwickelte Form der Strahlentherapie mit Photonen die 3D-CRT jedoch zunehmend ab. Neben vielen, verschiedenen Einstrahlrichtungen können bei dieser Technik auch sehr verschiedene Strahlintensitäten für die optimale Tumorabdeckung bzw. Gewebeschonung eingestellt werden. Heute werden dabei zusätzlich bildgebende Verfahren – wie Röntgensysteme, CT oder MRT - eingesetzt, um die Präzision in der Planung und täglichen Behandlungsanwendung zu erhöhen („Image Guided Radiotherapy“ (IGRT)). Die lokale Zuordnung von Dosis und Zielgebiet kann hiermit verbessert werden und ermöglicht eine Reduzierung der Sicherheitssäume einer Bestrahlung. Hierdurch kann dem Tumor eine hohe Strahlendosis bei gleichzeitiger Minimierung des bestrahlten Volu-

**Tabelle 1:** Nutzung der Strahlentherapie in der pädiatrischen Onkologie bei verschiedenen Tumoren.

Tumoren	Diagnosen (Beispiele)	Nutzung Radiotherapie
Hirntumoren	Ependymome, Medulloblastome,	Häufig
Tumoren der Knochen, Knorpel und Weichteile (Sarkome)	Rhabdomyosarkome, Ewing-Sarkome	Häufig
Keimzelltumoren	Germinome, Non-Germinome	Intrakraniell: Häufig Extrakraniell: Selten
Neuroblastome	Neuroblastome	Regelmäßig bei bestimmten Risikofaktoren
Nephroblastome	Nephroblastome	Regelmäßig bei bestimmten Risikofaktoren
Lymphome	Hodgkin-Lymphome, Non-Hodgkin-Lymphome	Regelmäßig bei bestimmten Risikofaktoren
Leukämien	Akute myeloische Leukämie (AML), Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Selten
Andere, seltene	Nasopharynx-Karzinome, Retinoblastome	Regelmäßig Risikoabhängig

mens des Normalgewebes verabreicht werden. Die Abgabe einer hohen Dosis an den Tumor durch mehrere Photonenfelder führt jedoch unter Umständen zu einer unerwünschten Exposition und Dosis-Verschmierung im umgebenden Normalgewebe, was zu einem höheren Risiko strahleninduzierter Nebenwirkungen führen kann. Daher muss bei der Auswahl der Strahlentherapietechnik besonders bei Kindern immer eine individuelle, kritische Abwägung von potentiellen Vor- und Nachteilen erfolgen.

## Protonentherapie

Anders als bei der konventionellen Photonentherapie erfolgt die Strahlentherapie mit Protonen mit geladenen Wasserstoffionen, die mit einem Beschleuniger auf ca. 200.000 km/s und damit auf etwa 2/3 der Lichtgeschwindigkeit beschleunigt werden. Im Unterschied zur konventionellen Bestrahlung erfolgt bei der Behandlung mit Protonen keine Durchstrahlung des Körpers. Vielmehr kann die Eindringtiefe des Protonenstrahls präzise eingestellt werden. Dies ist aufgrund der physikalischen Eigenschaft der Protonen möglich: Die maximale Dosis wird durch die Wahl der entsprechenden Energie genau am Zielort erreicht und fällt danach abrupt ab, was im Gegensatz zur Photonenbestrahlung die Ausgangsdosis vermeidet („Bragg-Peak“). Die Protonentherapie kann dadurch die Strahlenbelastung des umgebenden Gewebes reduzieren – im Vergleich zur Bestrahlung mit Photonen um den Faktor 2 bis 3. Somit können mit der Protonentherapie gegenüber der Photonentherapie potentiell strahleninduzierte Nebenwirkungen und das Auftreten von Sekundärmalignomen reduziert und die Lebensqualität von Patienten verbessert werden.

Von dem potenziellen Vorteil der Protonentherapie wurde erstmals 1946 berichtet, als der Physiker Robert Wilson aufgrund ihrer besonderen physikalischen Eigenschaften Protonen für den klinischen Einsatz vorschlug. Damals wurden die Anlagen zur Protonentherapie lediglich als Forschungsanlagen für die technische Nutzung und Weiterentwicklung konzipiert. Erst seit den 1990-er Jahren wurden derartige Anlagen speziell für die Patientenbehandlung errichtet. Technische Fortschritte, wie beispielsweise die Einführung des Pencil Beam Scanning (PBS) und der intensitätsmodulierten Protonentherapie (IMPT), konnten eine noch bessere Dosiskonformität, eine geringere Eintrittsdosis (die Strahlenbelastung, die bei der Durchdringung auf dem Weg von der Haut bis zum Zielgebiet entsteht) und eine geringere Neutronendosis-Kontamination ermöglichen. Dies ist von besonderer Bedeutung bei der Behandlung pädiatrischer Tumoren, weil neben der Entstehung von Akutnebenwirkungen vor allem langfristige Nebenwirkungen auf den sich noch entwickelnden Körper oder das Risiko von Sekundärtumoren von immenser Bedeu-

tung sind. Die Protonentherapie ist also ein vielversprechendes Instrument, um entweder - wenn nötig - die lokale Therapie zu intensivieren oder das Risiko akuter Nebenwirkungen und der Entstehung von Sekundärtumoren nach der Tumorbehandlung zu reduzieren und damit die Lebensqualität zu erhöhen. Obwohl die Verfügbarkeit der Protonentherapie im Vergleich zu anderen Techniken schlecht ist, wurden in den letzten Jahren nachhaltige Fortschritte erzielt. Insbesondere bei der Behandlung von Tumoren in der Nähe kritischer Organe wie ZNS-Tumoren oder in sehr früher Kindheit wächst das Interesse an der Protonentherapie.

## Protonentherapie in Deutschland

Mittlerweile sind weltweit etwa 65 Protonenanlagen in Betrieb, weitere befinden sich derzeit im Bau bzw. sind in Planung. Bis Ende 2018 wurden weltweit etwa 220.000 Patienten mit Partikeln bestrahlt, etwa 190.000 Patienten davon mit Protonen.

Die Nutzung der Protonentherapie steigt in Europa stetig an. Während im Jahr 2014 insgesamt etwa 200 Kinder eine Protonentherapie erhielten, waren es im Jahr 2018 bereits knapp 700. In Deutschland stehen sechs Anlagen mit unterschiedlichen technischen Ausstattungen und klinischen Schwerpunkten zur Verfügung (Abb. 1). Bei etwa einem Drittel der Kinder in Deutschland erfolgt eine Strahlentherapie mit Protonen.

Das Westdeutsche Protonentherapiezentrum in Essen hat sich speziell auf die Behandlung von Kindern fokussiert und bietet das größte Bestrahlungsprogramm für Kinder in Europa. Dieser technische Fortschritt in der Bestrahlung bewirkt eine bessere Schonung des normalen Gewebes und dadurch eine Minimierung der Langzeitfolgen der Strahlung. Die aktuelle Forschung fokussiert sich daher zunehmend auch auf das Auftreten und die Vermeidung von Spätfolgen, die für die Lebensqualität von entscheidender Bedeutung sind.

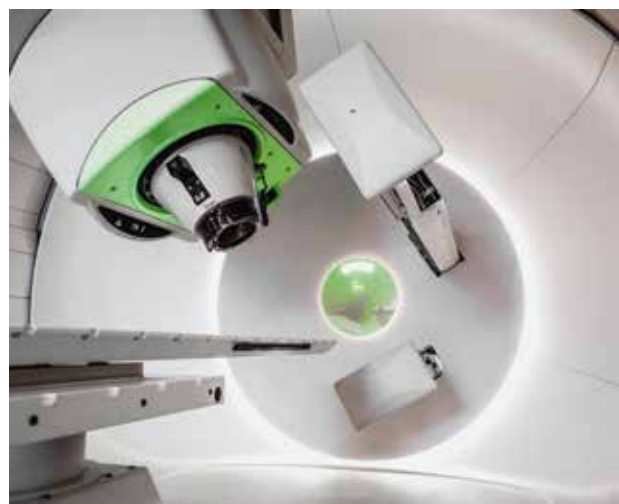
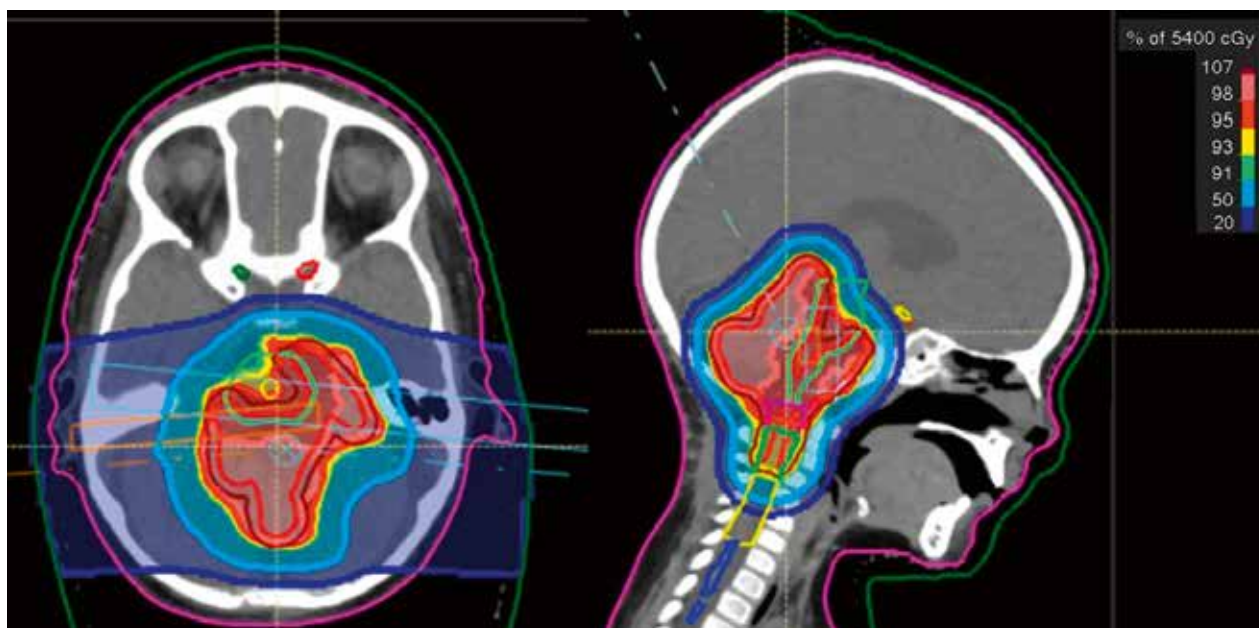


Abb. 1: Behandlungsraum mit rotierbarer Gantry

Quelle: Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE)



**Abb. 2:** Transversale und sagittale Ansicht eines Protonen-Bestrahlungsplans für ein Kind mit Ependyomom. Rote Linie: Bestrahlungsvolumen/Tumorbett, hellblau bis dunkelblau: Bereiche mit geringer Dosis.

## Brachytherapie

Im Gegensatz zur externen Strahlentherapie mit Photonen oder Protonen handelt es sich bei der Brachytherapie um eine Kontakt-Strahlentherapie. Hierbei wird eine umschlossene Strahlenquelle direkt neben oder in das Zielvolumen platziert. Der Dosisabfall in die Umgebung ist im Vergleich zu externen Strahlentherapiemethoden extrem steil. Der Vorteil der Brachytherapie besteht in der Möglichkeit, eine hohe Strahlendosis auf einen kleinen und definierten Bereich zu übertragen, ohne dass Schädigungen des weiter entfernten, normalen Gewebes entstehen. Obwohl die meisten Tumoren im Kindesalter mit externer Strahlentherapie in einem multimodalen Umfeld behandelt werden, wird die Brachytherapie in Einzelfällen als vorteilhaft hinsichtlich unerwünschter Ereignisse angesehen, zum Beispiel bei kleinen und örtlich abgegrenzten Tumorumfängen. Die Brachytherapie wird zum Beispiel im Zusammenspiel mit einer Operation bei einigen Weichteilsarkomen des Kopf-/ Halsbereichs, bei Tumoren des Urogenitalsystems oder auch bei lokal begrenzten Retinoblastomen eingesetzt.

## Konzepte der Strahlentherapie

Neben den verschiedenen Techniken haben sich auch die Konzepte in der Strahlentherapie gewandelt. Insbesondere bei der Behandlung von soliden Tumoren des ZNS oder von Tumoren der Knochen und des Weichgewebes ist die Strahlentherapie nach wie vor ein sehr wichtiger Bestandteil der multimodalen Therapiestrategie. Aber auch bei Neuroblastomen, Lymphomen, Wilmstumoren oder Retinoblastomen findet sie regelmäßig Anwendung. Seltener kommt die Strahlentherapie bei Behandlungen von Leukämien zum Einsatz (Tab. 1). Während beispielsweise ZNS-Tumoren noch bis in die 1980-er Jahre im-

mer identisch behandelt wurden, erlauben moderne, individualisierte Strahlentherapiekonzepte heutzutage eine dem Tumorrisiko angepasste Bestrahlung mit Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellation der Patienten. Es wird dadurch derzeit nicht mehr wie früher das gesamte ZNS (Gehirn und Rückenmark) bestrahlt, sondern oft nur noch die Region, in der sich der Tumor befindet (Abb. 2). Hierdurch wird eine Reduktion des bestrahlten Gesamtvolumens erreicht, wodurch sich auch das Risiko für strahleninduzierte Schädigungen des gesunden Gewebes reduziert. Moderne Behandlungskonzepte tragen also dazu bei, die Lebensqualität der Kinder und jungen Erwachsenen zu erhalten und das Auftreten von Spätfolgen und Zweittumoren zu reduzieren. Nur bei dringendem Bedarf wird die kraniospinale Achse (also das gesamte ZNS) ebenfalls bestrahlt.

## Strukturelle Verbesserungen

Auch strukturell hat sich in der pädiatrischen Onkologie einiges getan. Unter dem Dach der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) konnten vor allem durch den Aufbau kooperativer Strukturen für Erfassung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen Wissen generiert und eine positive Entwicklung der Therapiekonzepte und damit der Heilungsraten ermöglicht werden. In Deutschland werden über 90 % aller Kinder und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung in interdisziplinären Therapieoptimierungsstudien und Registern diagnostiziert und behandelt. Diese Studien dienen der Qualitätssicherung, Standardisierung und Optimierung von Therapieoptionen. Die Fachleute der Strahlentherapie sind dabei integraler Bestandteil des Expertennetzwerkes.

*Literatur bei den Autorinnen.*