

# Protonentherapie bei Hirntumoren

## Weniger Nebenwirkungen als bei konventioneller Radiotherapie

**Nebenwirkungen, die durch Radiotherapie verursacht werden, reichen von Intelligenzdefiziten mit Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Verlangsamung, Seh- und Hörstörungen über Störungen des Hormonhaushaltes bis zur Entwicklung von Zweittumoren. Die Protonenbestrahlung bietet hier deutliche Vorteile gegenüber der konventionellen Radiotherapie.**

Von Marc Walser<sup>1</sup>, Barbara Bachtary<sup>1</sup> und Damien C. Weber<sup>1, 2, 3</sup>

**H**irntumoren sind nach Leukämien die zweithäufigste maligne Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen (1) und weisen die höchste Rate krebserkrankter Todesfälle auf (2). In der Schweiz erkranken jährlich zirka 45 Kinder neu an einem Hirntumor (3). Die Strahlentherapie hat einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung von Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter. Nebst Chirurgie und Chemotherapie ist sie eine essenzielle Behandlungsmodalität innerhalb pädiatrischer onkologischer Studien- und Therapieprotokolle. Die Kombination der drei Therapiemodalitäten Chirurgie, Chemotherapie und Bestrahlung führte zu Verbesserungen der lokalen Tumorkontrollraten und des Gesamtüberlebens bei vielen Hirntumorentitäten (4). Im Gegenzug führen die teilweise aggressiven Behandlungen jedoch zu erheblichen Nebenwirkungen und Komplikationen, welche die Kinder für den Rest ihres Lebens beeinträchtigen.

Verschiedene Strategien haben zur Reduktion einer unerwünschten Strahlendosis in empfindlichen Hirnregionen geführt, um so die radiotherapieinduzierten Nebenwirkungen zu verringern. So konnte etwa durch Intensivierung der Chemotherapie die Dosis bei der Bestrahlung der kraniospinalen Achse teilweise kontinuierlich reduziert werden. Auch die Einführung neuer Behandlungstechniken bei der herkömmlichen Strahlentherapie mit Röntgenstrahlung wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) in den 1990er-Jahren führte dazu, dass besonders gefährdete Organe gezielter geschont werden können. Bei sehr lokalen Tumorsituationen kann mittels Brachytherapie durch das Einbringen radioaktiver Strahler ins Tumorgebiet sehr schonend behandelt werden.

### Photonen- versus Protonenstrahlung

Problematisch an der Photonenstrahlung (Röntgen- und Gammastrahlung) ist aber, dass sie für die medizinisch-therapeutische Anwendung für viele Tumorlokalisatio-

nen ungünstige physikalische Eigenschaften mit sich bringt. So entfaltet sich das Dosismaximum kurz nach Eintritt in den Körper, oft ausserhalb des eigentlichen Tumorgebietes. Um die gewünschte Strahlendosis im Tumor zu erreichen, muss deswegen aus vielen verschiedenen Richtungen eingestrahlt werden, um eine Dosiserhöhung in der Tumorregion zu generieren. Dies führt zu einer ungewollten Mehrbelastung von gesundem Hirngewebe mit niedrigen Strahlendosen in unbeteiligten Hirnregionen. Gerade im Hinblick auf die Entwicklung von Zweitmalignomen Jahre nach der Behandlung ist dies ein Problem.

Die Protonentherapie hat hier nun einen deutlichen Vorteil in der therapeutischen Anwendung. Partikelstrahlung, zu welcher die Protonenstrahlung gehört, hat deutlich günstigere physikalische Eigenschaften. Die biologische Wirkung von Protonen und Photonen wiederum unterscheidet sich kaum. Protonen geben ihre Hauptenergie dort im Körper ab, wo sie stoppen (*Abbildung 1*). Die Lokalisation ist mit der bestimmaren Eintrittsgeschwindigkeit wiederum sehr gut modulierbar.

<sup>1</sup> Paul-Scherrer-Institut

<sup>2</sup> Universität Zürich

<sup>3</sup> Universität Bern

### DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

- ▶ Radiotherapie spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Hirntumoren.
- ▶ Durch die Protonentherapie kann ein Grossteil des gesunden unbeteiligten Hirngewebes von Strahlung frei gehalten werden.
- ▶ Dies ist besonders beim sich entwickelnden Gehirn von Kleinkindern eminent wichtig, da dadurch kognitive, sensorische und endokrinologische Störungen minimiert werden können.
- ▶ Ausserdem sinkt die Gefahr für die Entwicklung von Sekundärmalignomen im weiteren Verlauf des Lebens nach erfolgter Heilung.
- ▶ Am Paul Scherrer Institut werden seit rund 20 Jahren Kinder und Jugendliche mit Protonen bestrahlt. Ein zunehmender Ausbau des Zentrums garantiert mittlerweile, dass jedes Kind in der Schweiz, welches eine Protonentherapie benötigt, eine solche erhalten kann.

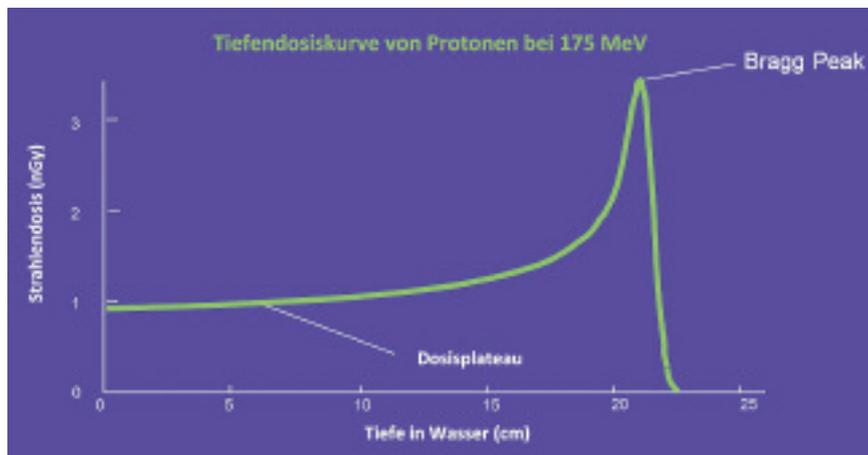


Abbildung 1: Tiefendosiskurve von Protonen in Wasser mit einer bestimmten Energie (hier 175 Megavolt). Bei Eintritt der Protonen in die Materie haben sie eine hohe Geschwindigkeit und geben wenig Dosis ab (Dosisplateau). Werden die Protonen immer langsamer und stoppen dann schliesslich, geben sie die Hauptenergie im sogenannten Bragg-Peak ab. Durch genaue Berechnung anhand einer Computertomografie kommt dieser Bragg-Peak dann genau im Tumor zu liegen.

Dadurch lässt sich das Tumorgebiet sehr gezielt bestrahlen, sodass umliegendes gesundes Hirngewebe deutlich besser geschont werden kann.

Die Protonentherapie erfordert jedoch einen wesentlich höheren infrastrukturellen und technischen Aufwand als die herkömmliche Strahlentherapie. Die Protonen müssen in einem Zyklotron auf 180 000 km/h ( $\frac{2}{3}$  der Lichtgeschwindigkeit) beschleunigt werden, um dann mittels aufwendiger Strahlführung zum Behandlungsplatz geleitet zu werden. Diese technischen Herausforderungen haben dazu geführt, dass in Europa erst seit den 1990er-Jahren an wenigen Zentren Protonentherapie durchgeführt werden kann. Inzwischen gibt es jedoch in mehr und mehr europäischen Ländern Protonenzentren, an denen Kinder behandelt werden können.

### Protonentherapie in der Schweiz

Das Paul Scherrer Institut (PSI) in Villigen im Kanton Aargau war mit das erste Zentrum in Europa und ist bis dato das einzige in der Schweiz, an welchem Protonentherapie angeboten wird. Bezüglich der Kapazität war man bei der Behandlung der ersten Kinder 1997 noch sehr beschränkt. Durch die Beschaffung eines Zyklotrons ausschliesslich für die Protonentherapie, durch die Erweiterung der Therapieplätze (Abbildung 2), aber auch durch die Optimierung der organisatorischen Abläufe sowie durch technische Verbesserungen konnte die Kapazität kontinuierlich erhöht werden. So kann mittlerweile für jedes Kind in der Schweiz mit der Notwendigkeit einer Radiotherapie eine Protonentherapie angeboten werden. Insgesamt wurden am PSI mittlerweile mehr als 450 Kinder bestrahlt, zu einem grossen Teil Patientinnen und Patienten mit zerebralen Tumoren. Die Zusammenarbeit erfolgt mit sämtlichen pädiatrisch-onkologischen Abteilungen in der Schweiz. Säuglinge und Kleinkinder werden in Narkose behandelt. Die Narkosen erfolgen durch das Anästhesieteam des Kinderspitals Zürich. Aufgrund der Möglichkeit zur besseren Schonung der strahlenempfindlichen Hirnregionen und der damit erreichten potenziellen Reduktion von Nebenwirkungen (s. unten) werden die höheren Therapiekosten von allen Schweizer Krankenkassen übernommen.

## Protonenbestrahlung schont gesundes Hirngewebe

Das kindliche Hirngewebe ist gegenüber ionisierender Strahlung äusserst vulnerabel, wobei das Alter des Kindes beziehungsweise die Ausreifung des Gehirns eine wesentliche Rolle spielt. Deshalb wird bei Kleinkindern eine Bestrahlung möglichst bis zum 4. Lebensjahr hinausgezögert und die Zeit bis zur Bestrahlung mittels Chemotherapie überbrückt.

### Neurokognitive Funktionen

Studien zeigten, dass die Bestrahlung von gesundem Hirngewebe bei Kindern unter 5 Jahren zu einer deutlichen Verschlechterung des Intelligenzquotienten führt, während sie bei zunehmendem Alter (ab 12 Jahren) keinen signifikanten Einfluss mehr hat (5). Die Schädigung des Gehirns ist natürlich auch dosis- und volumenabhängig. Gerade bei grossen Volumen kann die Protonentherapie zu einer wesentlichen Schonung des nicht betroffenen, gesunden Hirnparenchyms beitragen. Vergleiche zwischen Protonen- und Photonenbestrahlung bei der Radiotherapie von Hirntumorpatienten zeigten, dass mittels Protonenbestrahlung die Dosisbelastung im gesunden Hirngewebe verringert wird und in der Folge die neurokognitiven Funktionen deutlich besser erhalten werden können (6).

### Gehör

Auch in Bezug auf das Gehör hat die Protonentherapie Vorteile. So ist die Strahlendosis an der Cochlea entscheidend. Bei Patienten mit Tumoren im Bereich der hinteren Schädelgrube kann das Innenohr durch das ausschliessliche Einstrahlen mit Protonen von posterior maximal geschont werden (Abbildung 3). So kann die Dosis im Bereich der Cochlea zum Beispiel bei der Behandlung von Ependymomen im Bereich des IV. Ventrikels minimiert und das Auftreten von Hörverlust deutlich vermindert werden (7). In Studien mit konventioneller Photonenbestrahlung hingegen wurde gezeigt, dass eine sensorische Hörbeeinträchtigung bis hin zur Taubheit eine spät auftretende Komplikation ist, die bei bis zu 36 Prozent der langzeitüberlebenden bestrahlten pädiatrischen Hirntumorpatienten auftritt (8).

### Hormone

Auch in Bezug auf die endokrinologische Funktion kann die Protonentherapie schonend wirken. Endokrine Defizite nach einer Strahlentherapie betreffen Wachstums-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Sexualhormone. Durch die Schonung der hypothalamisch-hypophysären Achse, aber auch der Schilddrüse bei der kraniospinalen Bestrahlung kann die endokrinologische Beeinträchtigung reduziert werden. Im Vergleich zur Photonenbestrahlung gelangt bei der Protonentherapie deutlich weniger Dosis an Hypothalamus und Hypophyse. Dies führt zu einer relativen Risikoreduktion von 75 Prozent für ein Wachstums-hormondefizit und von 85 Prozent für Hypothyreose (9).

### Sekundärmalignome

Therapieinduzierte Sekundärmalignome sind, wie oben erwähnt, im Verlauf der Kindheit und des Erwachsenenalters ein Problem. Während durch die Chemotherapie induzierte hämatologische Neoplasien in den ersten

5 Jahren nach Therapie auftreten, sind es bei der Radiotherapie hauptsächlich solide Zweittumoren, die sich nach 10 und mehr Jahren nach der Behandlung entwickeln (10). Unter den soliden Tumoren treten Sarkome und Meningiome gehäuft auf. Hierbei spielt auch die genetische Disposition eine Rolle. So weisen Tumoren, die im Rahmen einer Neurophakomatose, eines Rhabdoidtumorprädispositionssyndroms, eines Retinoblastoms oder eines Li-Fraumeni-Syndroms auftreten, genetische Veränderungen auf (11).

Die Protonentherapie kann durch die Reduktion der Integraldosis im gesunden Gewebe das Sekundärmalignomrisiko deutlich verringern. Bei einer Bestrahlung der kraniospinalen Achse kann die Inzidenz sekundärer Tumoren um den Faktor 8 gegenüber IMRT und um den Faktor 15 gegenüber konventioneller Photonentherapie reduziert werden (12).

### Protonenstrahlung bei pädiatrischen ZNS-Tumoren

Bei pädiatrischen Tumoren des ZNS handelt es sich hauptsächlich um astrozytäre Tumoren, embryonale Tumoren wie Medulloblastome, PNET (primitiver neuroektodermaler Tumor), atypische teratoide/rhabdoide oder ependymale Tumoren sowie Tumoren der Sellaregion wie Kraniopharyngeome, Keimzell-, Pinealis- oder Plexus-choroideus-Tumoren. Das Auftreten kindlicher Hirntumoren ist altersabhängig. In den ersten 2 bis 3 Lebensjahren treten vermehrt supratentoriell gelegene Tumoren auf. Infratentorielle Tumoren zeigen sich vor allem bei Kindern zwischen dem 4. und 10. Lebensjahr. Ab dem 10. Lebensjahr treten die Tumore infra- und supratentoriell nahezu gleich häufig auf.

#### Lokalisation und potenzielle Nebenwirkungen

Die Lokalisation des Tumors ist entscheidend hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen, welche durch die Radiotherapie verursacht werden können beziehungsweise im Hinblick darauf, welche Hirnstrukturen möglichst geschont werden müssen. Bei supratentoriell gelegenen Tumoren können verschiedene Strukturen Probleme für die Bestrahlung bereiten. So muss bei den Augen vor allem auf die Linsen, die Bindehaut, die Retina, die Tränenrüden und die Sehnerven geachtet werden. In der Sellaregion sind es die Hypophyse, das Chiasma und der Hypothalamus, die einer besonderen Schonung bedürfen. Weiter wird versucht, vor allem die Hippocampi zu schonen, um eine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion möglichst zu vermeiden und eine Schädigung der Stammzellen zu verhindern, welche für die adulte Neurogenese wesentlich sind. Bei infratentoriell gelegenen Tumoren ist die Schonung der Innenohren von höchster Priorität, aber auch eine Dosisüberbelastung des Hirnstamms kann zu schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen führen.

#### Medulloblastom und PNET

Das Medulloblastom ist der häufigste maligne kindliche Hirntumor und tritt in der hinteren Schädelgrube meist im Bereich des IV. Ventrikels und des Kleinhirns auf. Aufgrund der häufigen Liquoraussaat wird nach erfolgter Operation des Primärtumors nebst dem Tumorbett zusätzlich der gesamte Liquorraum bestrahlt. Die Bestrah-



Abbildung 2: Neuer Behandlungsplatz (Gantry 3), der ab Frühjahr 2018 zur Verfügung stehen wird. Die Strahlführung ist komplett um den Patienten rotierbar, sodass der Tumor aus der optimalen Richtung bestrahlt werden kann.

lung dieser kraniospinalen Achse mit Protonen hat vor allem in Bezug auf die Schonung thorakaler (Herz/Lunge) sowie abdominalen Organe (Darm/Nieren) einen grossen Vorteil (13, 14). Die supratentorielle Variante des Medulloblastoms ist der primitive neuroektodermale Tumor (PNET), ebenfalls ein embryonaler Tumor mit aggressivem Wachstum und grosse Tendenz zur Liquoraussaat. Die Protonentherapie erfolgt analog zur Behandlung des Medulloblastoms mit kraniospinaler Achsenbestrahlung und anschliessender Dosisaufsättigung im Primärtumorbereich.

#### Atypische teratoide/rhabdoide Tumoren

Atypische teratoide/rhabdoide Tumoren (AT/RT) gehören zu den seltenen embryonalen Tumoren. Sie haben meist eine sehr schlechte Prognose. Bei fehlendem Hinweis einer Liquoraussaat wird im Allgemeinen eine lokale Nachbestrahlung des Primärtumorgebiets durchgeführt. Am PSI wurden mittlerweile etwa 20 Kinder mit AT/RT behandelt. Die Auswertung der Daten der ersten 15 bestrahlten Patienten am PSI lieferte erfreuliche Ergebnisse sowohl im Hinblick auf die lokale Tumorkontrollrate als auch bezüglich des Auftretens radiotherapieinduzierter Nebenwirkungen (15).

#### Gliome

Bei den Gliomen erfolgt die Behandlung in Abhängigkeit von Schweregrad und Lokalisation. Die Strahlentherapie niedriggradiger Gliome erfolgt meist bei älteren Kindern und Jugendlichen, vorzugsweise bei inoperablen oder rezidierten Tumoren nach Operation und/oder Chemotherapie. Die Protonentherapie soll dabei helfen, die strahlenempfindlichen Umgebungsstrukturen je nach Tumorlokalisierung maximal zu schonen. Eine Auswertung der am PSI mit Protonen behandelten Patienten mit niedriggradigen Gliomen ergab eine minimale Nebenwirkungsrate (16). Höhergradige Gliome können selten komplett reseziert werden. Eine adjuvante Bestrahlung sollte immer erfolgen, meist in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Prognose bei höhergradigen Gliomen ist schlecht.

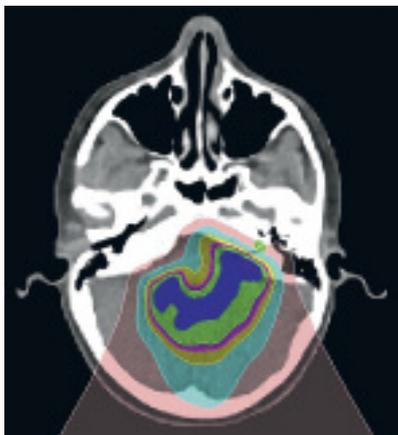


Abbildung 3: Patientin mit Ependymom im IV. Ventrikel. Die Farben zeigen die Isodosenkurven der Strahlendosis (blau: höchste Dosis; pink-braun: niedrigste Dosis). Obwohl der Tumor bis zum linken Nervus vestibulocochlearis reicht, liegt die linke Cochlea (grün markiert) lediglich im niedrigsten, pink-braunen Dosisbereich, was zirka 10 Prozent der Tumordosis entspricht und keine relevante Langzeittoxizität verursachen dürfte. Man sieht auch, dass durch das ausschliessliche Einstrahlen von posterior keine Strahlendosis im Bereich des Gesichts ankommt.

### Ependymome

Bei Ependymomen spielt die Radiotherapie eine wichtige Rolle zur Reduktion des Lokalrezidivrisikos nach erfolgter Primärtumoroperation. Die aufgearbeiteten Daten der am PSI mit Protonen behandelten Patienten mit Ependymomen liefern erfreuliche Resultate mit 78 Prozent lokaler Tumorkontrollrate und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 84 Prozent. In Bezug auf die Nebenwirkungen zeigten sich die Ergebnisse eher besser in den publizierten Photonenstudien (17).

### Kraniopharyngeome

Auch bei Kraniopharyngeomen hat die Radiotherapie einen wichtigen Stellenwert zur Erreichung der lokalen Tumorkontrolle. Neuere Studien ergaben Tumorkontrollraten von über 90 Prozent nach Bestrahlung. Die Indikation zur Bestrahlung besteht entweder nach inkompletter Tumorsektion oder in der Rezidivsituation. Bei Kindern und Jugendlichen handelt es sich in den allermeisten Fällen um adamantinöse Kraniopharyngeome, welche vorwiegend zystisch aufgebaut sind. Die komplette Entfernung dieser Zysten ist oft schwierig, sodass die Zysten im weiteren Verlauf immer wieder rezidivieren. So muss man sich bewusst sein, dass die Zysten auch unter der sechswöchigen Radiotherapie noch wachsen können, und es müssen regelmässig bildgebende Kontrolluntersuchungen gemacht werden, um sicherzugehen, dass die Zysten nicht aus dem Bestrahlungsgebiet herauswachsen. Dies ist vor allem bei der hochpräzisen Bestrahlung mit Protonen wichtig. Jedoch bietet gerade die Protonentherapie bei Tumoren in der Sellaregion die Möglichkeit, die vielen radiosensiblen Risikostrukturen maximal schonen zu können, was in mehreren Studien gezeigt werden konnte (18).

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Marc Walser  
Paul Scherrer Institut  
WPTA/136  
5232 Villigen  
E-Mail: Marc.Walser@psi.ch

Interessenlage: Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.

#### Literatur:

1. Pfister S et al.: Histology and molecular pathology of pediatric brain tumors. *J Child Neurol* 2009; 24(11): 1375–1386.
2. Pollack IF, Jakacki RI: Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions. *Nat Rev Neuro* 2011; 7(9): 495–506.
3. Martin A et al.: Socioeconomic disparities in childhood cancer survival in Switzerland. *Int J Cancer* 2016; 138(12): 2856–2866.
4. Ostrom QT et al.: CBRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol* 2015; 17(suppl 4): 1–62.
5. 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.
6. 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.
7. Macdonald SM et al.: Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol* 2013; 15(11): 1552–1559.
8. 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.
9. Vatner RE et al.: Endocrine deficiency as a function of proton radiation dose to the hypothalamus in children with brain tumors. *Int J Radiation Oncology Biology Physics* 2016; 96(2): 231–232.
10. Morris EB et al.: Survival and late mortality in long-term survivors of pediatric CNS tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1532–1538.
11. Zhang J et al.: Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 2336–2346.
12. 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.
13. Ho ESQ et al.: A review of dosimetric and toxicity modeling of proton versus photon craniospinal irradiation for pediatrics medulloblastoma. *Acta Oncol* 2017; 56(8): 1031–1042.
14. Yock TI et al.: Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 287–298.
15. 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.
16. 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.
17. Ares C et al.: Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *J Neurooncol* 2016; 128(1): 137–145.
18. Bradley JA, Indelicato DJ: Craniopharyngioma and proton therapy. *Int J Particle Ther* 2014; 1(2): 386–398.