

Protonentherapie mit „Spot-Scanning“ bei Rhabdomyosarkomen im frühen Kindesalter

Erste Erfahrungen am PSI

Beate Timmermann¹, Andreas Schuck², Felix Niggli³, Markus Weiss⁴, Anthony Lomax¹, Gudrun Goitein¹

Ziel: Die Durchführbarkeit und Verträglichkeit der Spot-Scanning-Protonentherapie in tiefer Sedierung bei Kindern mit Rhabdomyosarkomen (RMS) sollten geprüft werden.

Patienten und Methodik: Seit 2004 werden junge Kinder am Paul Scherrer Institut (PSI), Villigen, Schweiz, auch in tiefer Sedierung mit Protonen bestrahlt. Ausgewertet wurden Kinder unter 5 Jahren mit RMS im Bereich des Kopfes und Körperstamms. Alle Kinder waren in eine Therapieoptimierungsstudie eingeschlossen und wurden prospektiv hinsichtlich der Verträglichkeit der Bestrahlung untersucht.

Ergebnisse: Neun Kinder im medianen Alter von 1,9 Jahren wurden untersucht (sechs embryonale RMS und je ein alveoläres, undifferenziertes und nicht klassifizierbares RMS). Die Lokalisationen waren parameningeal (n = 4), orbital (n = 3), Kopf-Hals-Bereich (n = 1) und Prostata (n = 1). Bei allen Kindern lag ein IRS-Stadium III vor. Die Bestrahlung erfolgte ausschließlich mit Protonen (Gesamtdosen 46–54 CGE [Cobalt-Gray-Äquivalent]). Akuttoxizitäten Grad 3 oder 4 nach RTOG/EORTC traten ausschließlich im Bereich des Knochenmarks auf.

Schlussfolgerung: Die Protonentherapie bei RMS im frühen Kindesalter war problemlos durchführbar und hervorragend verträglich. Prospektive, standardisierte Erhebungen von Spättoxizität und Lebensqualität sind essentiell.

Schlüsselwörter: Protonen · Weichteiltumoren · Bestrahlung · Kinder

Strahlenther Onkol 2006;182:653–9

DOI 10.1007/s00066-006-1592-y

“Spot-Scanning” Proton Therapy for Rhabdomyosarcomas of Early Childhood. First Experiences at PSI

Purpose: To evaluate the feasibility and acute toxicity of spot-scanning proton therapy under deep sedation in young children with rhabdomyosarcomas (RMS).

Patients and Methods: Since 2004, children requiring sedation can be admitted for proton therapy at Paul Scherrer Institute (PSI), Villigen, Switzerland. Children under 5 years of age with RMS of the head and the trunk were analyzed. All children were enrolled in a multidisciplinary treatment protocol and prospective, standardized evaluation of side effects was performed.

Results: Nine children were included aged 0.9–3.8 years (embryonal RMS in six, and alveolar, undifferentiated or nonclassified in one each). The tumor site was parameningeal (n = 4), orbital (n = 3), head and neck (n = 1), and prostate (n = 1). All children were in IRS group III. Total proton dose was 46–54 CGE (cobalt-gray equivalent). Only the myelotoxicity exceeded grade 3 or 4 (RTOG/EORTC).

Conclusion: Proton therapy for RMS in early children is feasible and well tolerated. The prospective standardized evaluation of toxicity and quality of life needs to be continued.

Key Words: Protons · Soft-tissue tumors · Irradiation · Children

¹ Abteilung Strahlenmedizin, Programm Protonen-Therapie, Paul Scherrer Institut, Villigen, Schweiz,

² Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Münster,

³ Abteilung Onkologie, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich, Schweiz,

⁴ Abteilung Anästhesie, Universitäts-Kinderkliniken Zürich, Schweiz.

Eingang: 4. April 2006; Annahme: 3. August 2006

Einleitung

Ungefähr 5–8% aller Malignome im Kindesalter sind Weichteiltumoren. Dabei sind bei den Rhabdomyosarkomen (RMS) besonders häufig Kinder in den frühen Lebensjahren betroffen, mit fast der Hälfte aller Erkrankungen vor dem 5. Lebensjahr [29]. Leider ist gerade diese Gruppe von Kindern mit einem hohen Risiko behaftet, nach einer zumeist multimodalen Tumortherapie schwere Spätfolgen zu entwickeln [8, 9, 19, 20, 25]. Lässt sich eine Strahlentherapie zur Lokaltherapie nicht vermeiden, ist es daher notwendig, für diese Patientengruppe diejenige Methode zu finden, die das niedrigste Risiko für Spätfolgen trägt. Die in der Strahlentherapie verwendeten Techniken haben deutliche Fortschritte gemacht und werden immer vielfältiger [2, 10, 24].

Untersuchungen der Protonentherapie in der jüngeren Vergangenheit ergaben, dass sie eine hohe Konformität bei einer niedrigen Belastung des gesunden umliegenden Gewebes erzielen kann [12, 15, 17, 18, 28]. Diese Eigenschaften prädestinieren für eine Anwendung im pädiatrischen Bereich [7, 16, 32].

Patienten und Methodik

Seit 1996 werden am Paul Scherrer Institut (PSI), Villigen, Schweiz, Protonenstrahlen für Patientenbehandlungen eingesetzt. Im Jahre 2004 wurde in Kooperation mit den Universitäts-Kinderkliniken Zürich, Schweiz, die Behandlung von Kindern < 5 Lebensjahren in tiefer Sedierung eingeführt.

Patienten

Patienten < 5 Jahren mit RMS im Bereich von Kopf, Hals, Körperstamm und Becken qualifizierten sich für eine Protonentherapie am PSI. Voraussetzungen waren eine Gewebeprobe und die Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten.

Tabelle 1. Die in den verschiedenen Protokollen eingesetzten Chemotherapeutika. RT: Strahlentherapie.

Table 1. The cytotoxic agents used in different pediatric sarcoma protocols. RT: radiotherapy.

Protokoll	CWS2002	MMT-95	COGD9803
Zytostatika	Ifosfamid, Actinomycin D, Vincristin, Adriamycin ^a	Ifosfamid, Actinomycin D, Vincristin, Epirubicin ^a , Etoposid ^a , Carboplatin ^a	Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid, Topotecan ^b
Indikationen zur RT	<ul style="list-style-type: none"> • In Standard- und Hochrisikogruppe • Abhängig von Histologie, Ansprechen und Resektionsstatus 	<ul style="list-style-type: none"> • Abhängig von Lokalisation, Lymphknotenbefall, Resektionsstatus, Ansprechen • Im Rezidiv 	Abhängig von Histologie, Resektionsstatus, Lokalisation, Stadium und Alter
Zeitpunkt RT	9.–11. Woche	<ul style="list-style-type: none"> • 9. Woche (parameningeal, Alter > 3 Jahre) • 17. Woche (andere) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0.–2. Woche (parameningeal mit intrakraniellen Tumor) • 12.–14. Woche (andere)

^a nur für Hochrisikogruppe; ^b nur im experimentellen Arm

Das Staging wurde analog der jeweiligen Studie durchgeführt. Die Stadieneinteilung erfolgte gemäß der IRS-Klassifikation [3]. Anhand der MRT-Bildgebung nach Protonentherapie wurde eine Remissionsbeurteilung vorgenommen.

Die durch die Strahlentherapie induzierten akuten Nebenwirkungen wurden analog den RTOG/EORTC-Kriterien wöchentlich durch den behandelnden Radioonkologen bewertet und dokumentiert [1].

Vorbehandlung

Eine Biopsie zur Diagnosesicherung war obligat. Tumorverkleinernde Maßnahmen erfolgten in Abhängigkeit von der Operabilität.

Alle Patienten wurden im Rahmen des jeweiligen Therapieprotokolls chemotherapeutisch vorbehandelt. Teilweise wurde je nach Tumorentität und Protokoll auch während der Protonentherapie eine Chemotherapie verabreicht. Eine Übersicht über die in den gebräuchlichen Protokollen verabreichten Medikamente wird in Tabelle 1 gegeben.

Protonenbestrahlung

Immobilisierungshilfen wurden für alle Patienten zur Verminderung von Positionierungsungenauigkeiten angefertigt (Abbildung 1). Die Positionen wurden täglich vor der Fraktion durch Anfertigung von CT-Topogrammen der Bestrahlungsregion in zwei Ebenen überprüft und die Lagerung ggf. korrigiert, falls die Bestimmung anatomischer Referenzpunkte eine Abweichung von den Topogrammen des Planungs-CT ergab.

Als Grundlage für die Bestrahlungsplanung diente bei allen Patienten ein Planungs-CT in Bestrahlungsposition.

Die Behandlung erfolgte für alle Patienten an einer 360°-drehbaren Gantry am PSI. Das Sektor-Zyklotron des PSI wurde zur Produktion eines Protonenstrahls mit einer Energie von 590 MeV verwendet. Vom Hauptstrahl wird ein kleiner Teil abgetrennt und für die medizinische Nutzung abgeschwächt. Die Energien 138, 160 oder 177 MeV können individuell gewählt werden. Mittels „Scanning“ wird das Zielgebiet mit einzelnen Protonenstrahlen abgefahren. Die Dosisberechnung erfolgte dreidimensional nach einem hauseigenen Planungsalgorithmus (PSI-Plan) durch die Überlagerung und Gewichtung einzelner Bragg-Peaks [14, 21].

Als Faktor für die relative biologische Wirksamkeit wurde 1,1 im Verhältnis zu ⁶⁰Co angenommen (Cobalt-Gray-Äquivalent [CGE] = Protonen Gy × 1,1). In einigen Fällen wurde eine intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT) angewandt. Dabei werden analog zur intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mehrere individuell inhomogene Felder verabreicht [13].

Die durchgeführte Strahlentherapie wurde gemäß der RiSK-Studie (Radiotherapie-induzierte Spätfolgen bei Kindern) dokumentiert, und die Daten wurden zentral in Münster gesammelt.

Sedierung

Aufgrund ihres jungen Alters waren die Kleinkinder nicht zur vollständigen Kooperation und bewussten Bewegungslosigkeit in der Lage, welche die Voraussetzung jeder präzisen strahlentherapeutischen Behandlung ist. Daher benötigten alle in diesem Bericht aufgeführten Kinder für die Planungs- und Behandlungsmaßnahmen eine tiefe Sedierung. Diese wurde durch ein Kinderanästhesieteam der Universitäts-Kinderkliniken Zürich gewährleistet.

Statistische Auswertung

Die Nachbeobachtungszeit wurde vom Datum der Biopsie bis zum letzten Kontakt mit dem Patienten oder letzten Ereignis berechnet. Die Überlebenszeit berechnete sich ab dem Zeitpunkt der ersten Biopsie. Endpunkte wurden definiert als Todesdatum (Gesamtüberleben) oder Datum des erneuten Tumorwachstums oder Rückfalls (progressionsfreies Überleben). Die geschätzten Überlebensraten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die statistische Analyse wurde mit SPSS durchgeführt (Version 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Ergebnisse

Patienten

2004/2005 wurden insgesamt 20 Kinder im Alter unter 5 Jahren in Sedierung am PSI mit Protonen behandelt. Neun von ihnen litten an einem RMS und sind Gegenstand dieser Auswertung.

Das Alter der Patienten betrug bei Erstdiagnose 0,9–3,8 Jahre. Zum Zeitpunkt der Protonenbestrahlung lag das mediane Alter bei 2,7 Jahren (vier Mädchen und fünf Jungen). Sechs Kinder wurden wegen eines embryonalen RMS behandelt und je eines wegen eines alveolären, eines undifferenzierten und eines unklassifizierbaren RMS. Die Tumorklassifikation war in vier Fällen parameningeal, in drei orbital, und in je einem Fall Kopf-Hals-Bereich und Prostata. Die initiale Tumorgöße betrug bei fünf der neun Kinder > 5 cm. Keines der Kinder wies eine Metastasierung auf.

Vorbehandlung

Bei allen neun Kindern lag vor Beginn der Chemotherapie ein postchirurgisches IRS-Stadium III vor (makroskopischer Tumorrest). Alle Kinder erhielten vor und während der Protonenbestrahlung eine Chemotherapie (Tabelle 1). Bei acht Kindern war vor Beginn der Protonentherapie noch ein radiologisch sichtbarer Tumorrest vorhanden. Das Intervall zwischen Erstdiagnose und Protonenbestrahlung betrug 5,1–8,6 Monate.

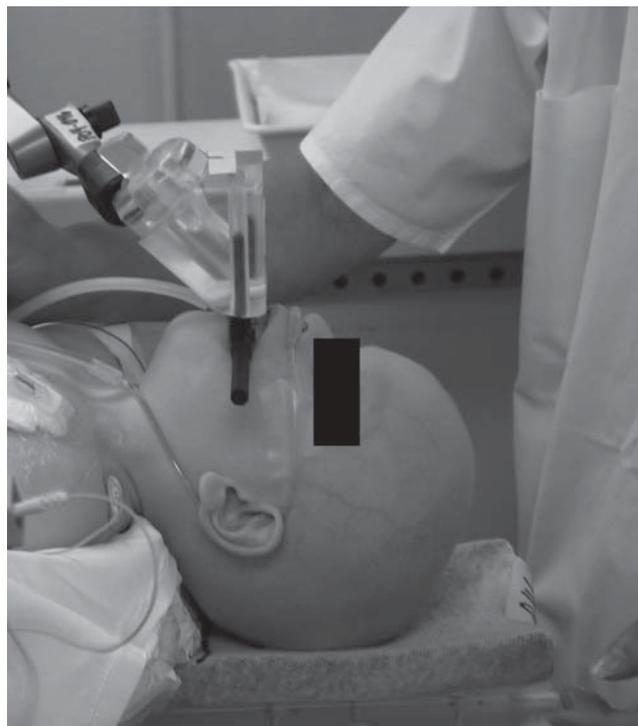


Abbildung 1. Beispiel einer Positionierung und Immobilisierung des Kopfes mit Vakuum-Aufbissblock bei einer orbitalen Protonentherapie bei einem kleinen Kind in tiefer Propofol-Sedierung mit Spontanatmung.

Figure 1. One example of positioning and immobilization using an individual customized bite block for orbital treatment in a very young child under deep sedation (propofol).

Protonentherapie

Die Strahlenbehandlung erfolgte bei allen Kindern ausschließlich mit Protonen. Die Gesamtdosis der Protonentherapie lag zwischen 46 und 54 CGE (median 50 CGE). Es wurde eine Einzeldosis von 2,0 CGE viermal pro Woche verabreicht. Im klinischen Zielvolumen wurde bei acht Kindern die initiale Tumorausdehnung eingeschlossen mit einem Sicherheitssaum von 10–15 mm für das Planungszielvolumen (PTV). Der Sicherheitssaum wurde dann geringgradig kompromittiert, wenn kritische Strukturen geschützt werden mussten. Bei drei Kindern wurde nach 36, 46 und 46 CGE das PTV auf den Resttumor reduziert. Bei einem Kind (embryonales RMS der Prostata; 0,93 Jahre bei Diagnose) wurde als Kompromiss ausschließlich der postchemotherapeutische Resttumor zusätzlich eines Sicherheitssaums eingeschlossen (im Sinne des kleinen Beckens, Abbildung 2). Das PTV umfasste zwischen 78,3 und 516,2 cm³ (median 210,1 cm³). Es wurden ein, zwei oder drei Bestrahlungspläne („Serien“) pro Kind ausgeführt. In zwei Fällen wurde für einen Teil der Therapie ein IMPT-Plan eingesetzt [13], und bei einem Kind wurde die gesamte Behandlung mittels IMPT durchgeführt (orbitales RMS, Abbildung 3).

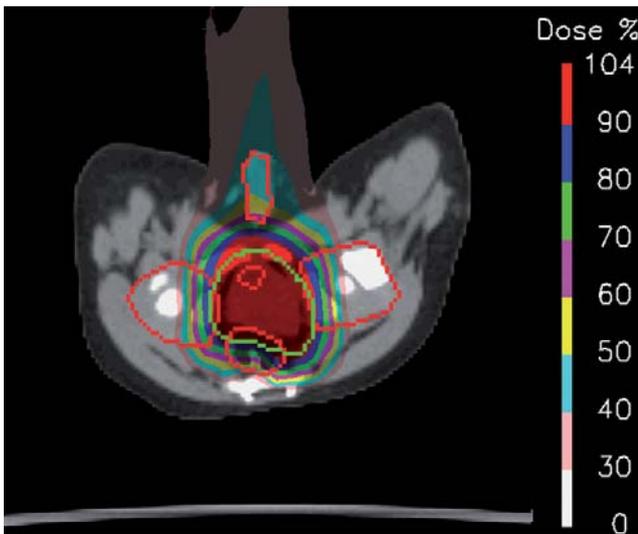


Abbildung 2. Dosisverteilung der Protonenbestrahlung bei einem 1,5-jährigen Jungen mit einem embryonalen Rhabdomyosarkom der Prostata (feine grüne Linie: PTV, rote Fläche: 90%-Isodose).

Figure 2. Proton dose in a 1.5-year-old boy with an embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate (thin green line: PTV, red area: 90% isodose).

Toxizität

Die Akuttoxizität während der Protonentherapie war überwiegend mild (Tabelle 2). Toxizitäten Grad 3 oder 4 traten ausschließlich im Bereich des Knochenmarks bei parallel applizierter Chemotherapie auf. Bei einem Mädchen mit parameningealem Tumor und Einbeziehung nahezu eines gesamten Schläfenlappens sowie des gleichseitigen Keilbeins (54 CGE) kam es innerhalb 1 Monats nach Strahlenbehand-

Tabelle 2. Akuttoxizität der Protonentherapie bei paralleler Chemotherapie gemäß EORTC/RTOG-Score [1]. GIT: Gastrointestinaltrakt; KM: Knochenmark; UGT: Urogenitaltrakt; ZNS: zentrales Nervensystem.

Table 2. Acute toxicity of proton therapy and parallel chemotherapy according to the EORTC/RTOG Score [1]. GIT: gastrointestinal tract; KM: bone marrow; UGT: genitourinary tract; ZNS: central nervous system.

Organ, Organsystem	Patienten, auswertbar (n)	Grad				
		0	1	2	3	4
Karnofsky	9	7	2	–	–	–
KM	9	–	–	3	3	3
Haut	9	1	4	4	–	–
Mukosa	8	2	3	3	–	–
GIT	1	1	–	–	–	–
UGT	1	1	–	–	–	–
ZNS	8	8	–	–	–	–
Auge	8	3	4	1	–	–
Ohr	8	7	1	–	–	–

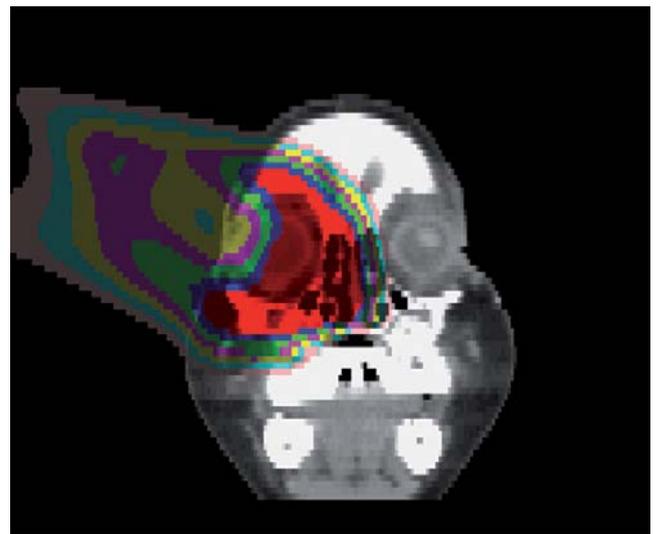


Abbildung 3. Dosisverteilung der Protonenbestrahlung mittels IMPT bei einem 2-jährigen Jungen mit einem alveolären Rhabdomyosarkom der Orbita und des Ductus nasolacrimalis (rote Fläche: 90%-Isodose, gelbe Fläche: 50%-Isodose, Schonung Tränenrüse).

Figure 3. Proton dose in an IMPT plan for a 2-year-old boy with an alveolar rhabdomyosarcoma of the orbita and nasolacrimal duct (red area: 90% isodose, yellow area: 50% isodose, sparing of the lacrimal gland).

lung zu einem ausgeprägten Lethargiesyndrom, das dann jedoch spontan und vollständig verschwand. Darüber hinaus traten eine rezidivierende Otitis und Mastoiditis auf der bestrahlten Seite auf. Bei zwei Kindern mit einem orbitalen Sarkom kam es innerhalb von 3 Wochen nach Abschluss der Therapie zu einer mäßigen Schwellung und Rötung im Bereich der ipsilateralen Augenlider.

Für zwei Kinder, die überlebten und > 1 Jahr nachbeobachtet wurden, konnten wir Spätfolgen evaluieren. Bei einem Kind (embryonales RMS der Prostata) waren 1,5 Jahre nach Bestrahlung keinerlei Spätfolgen aufgetreten. Bei dem anderen Kind (alveoläres RMS der Orbita) hatte sich eine Myopie des bestrahlten Auges entwickelt, die das Tragen einer Sehhilfe erforderte. Im MRT zeigte sich 1,5 Jahre nach Protonentherapie eine diskrete Wachstumsasymmetrie der Orbitae.

Ansprechen

Bei acht Kindern lag vor Beginn der Protonentherapie noch ein radiologisch messbarer Tumorrest vor. Bei ihnen konnte das Tumoransprechen auf die Protonentherapie bewertet werden. Die postprotonentherapeutische Bildgebung ergab bei zwei Kindern eine komplette Remission, bei zwei Kindern eine partielle Remission und bei vier Kindern eine stabile Tumorausdehnung. Eine Progression war bei keinem der Kinder aufgetreten. Bei drei Kindern mit stabiler Erkrankung führte der Restbefund zu einer erneuten Operation. Bei keinem konnte dabei histologisch vitales Resttumorgewebe nachgewiesen werden.

Lokale Kontrolle/Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der Analyse 12,3 Monate (9,4–23,8 Monate). Bei zwei Kindern trat nach 11,2 bzw. 14,5 Monaten ein Lokalrezidiv auf. Das erste Kind litt an einem parameningealen, undifferenzierten RMS und das zweite an einem großen, parapharyngealen, unklassifizierbaren RMS mit Verlegung der oberen Atemwege und einliegendem Tracheostoma vor Protonentherapie. In beiden Fällen lag das Rezidiv im Hochdosisbereich der Protonenbestrahlung („In-field“-Rezidiv nach 52 bzw. 54 CGE). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens beträgt nach 1 Jahr 83,3% und nach 2 Jahren 62,5% (Abbildung 4). Beide Kinder verstarben infolge ihres Lokalrezidivs 11,4 bzw. 20 Monate nach Erstdiagnose ohne Hinweise für eine Metastasierung. Das Gesamtüberleben nach 1 Jahr beträgt somit ebenfalls 83,3%.

Diskussion

In der vorliegenden Studie berichten wir über unserer ersten Erfahrungen mit Protonentherapie für Weichteiltumoren im frühen Kindesalter unter tiefer Propofol-Sedierung.

Nahezu alle Kinder mit Weichteilsarkomen werden heutzutage im Rahmen von multidisziplinären Therapieoptimierungsstudien behandelt, die die Kombination einer intensiven, systemischen Zytostatikatherapie mit einer lokalen Maßnahme wie der Operation oder Radiotherapie vorgeben. Die Strahlentherapie ist dabei ein wichtiges Instrument der Lokalthherapie. Sie findet ihren Einsatz in Abhängigkeit von der Histologie, dem Tumorstadium, dem Ansprechen auf Chemotherapie und der Operabilität der Tumoren. Grundsätzlich wird eine Strahlentherapie bei den Weichteilsarkomen einer kosmetisch oder funktionell kompromittierenden Operation vorgezogen und ist in der Lage, bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder eine lokale Kontrolle zu erreichen.

Für die lokalisierten RMS-artigen Tumoren im Kindesalter liegen die lokalen Kontrollraten einer kombinierten Radiochemotherapie in den großen amerikanischen IRS- und deutschen CWS-Studien zwischen 70% und 90%, die Überlebenswahrscheinlichkeit bei ca. 75% [3, 26, 30]. In der europäischen MMT84-Studie, in der man die radikale Lokalthherapie im Sinne einer aggressiven Operation oder Strahlentherapie zu vermeiden versuchte, konnte nur bei 43% der Patienten eine lokale Kontrolle erreicht werden [4]. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug dann nach Salvage-Operation oder -Bestrahlung 68%. Bei den nicht-RMS-artigen Tumoren sind die Ergebnisse nach einer Untersuchung des St. Jude Children's Hospital in Memphis, TN, USA, bei Patienten mit initialer Biopsie oder inkompletter Resektion deutlich ungünstiger, mit lokalen Kontrollraten von nur 30% und einer Überlebenswahrscheinlichkeit von < 60% [27].

In unserer Gruppe wurde bei sieben von neun Kindern eine lokale Tumorkontrolle erreicht. Die Konstellation der Risikofaktoren war ungünstig, mit einer initialen Tumorgroße > 5 cm bei über der Hälfte der Kinder trotz des sehr jungen

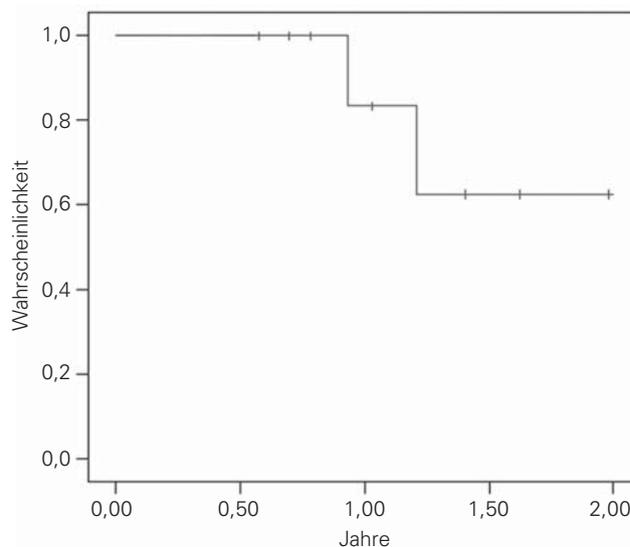


Abbildung 4. Kaplan-Meier-Kurve für die geschätzte progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit.

Figure 4. Kaplan-Meier plot of the estimated progression-free survival rate.

Alters von im Median 1,9 Jahren bei Diagnosestellung. Beide Rezidivfälle traten bei Kindern mit ungünstiger Histologie auf (undifferenziertes RMS), lokalisiert parameningeal und parapharyngeal. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit des Überlebens betrug nach 1 Jahr 83,3%, wobei natürlich die kurze Nachbeobachtungszeit und die geringe Fallzahl die statistische Aussage schwächen.

Die typische Altersverteilung der RMS im Kindesalter zeigt unglücklicherweise eine Bevorzugung der frühen Lebensjahre mit > 50% der Erkrankungen im Alter von < 5 Jahren [29]. Leider ist die Strahlentherapie gerade im frühen Kindesalter häufig mit gravierenden Folgen verbunden, da die noch unreifen Gewebe sehr strahlensensibel sind. Betroffen sind u.a. typischerweise Wachstum, Knochensymmetrie, Zahnentwicklung, Sinnesorgane, Hormonstatus und Fertilität [22, 23]. Auch sind natürlicherweise gerade die Lokalisationen, die einer radikalen Operation schwer zugänglich sind, z.B. Prostata, Orbita oder Schädelbasis, mit einem hohen Risiko behaftet, durch eine Strahlentherapie Schaden zu nehmen.

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass mit modernen, konformalen Methoden der Bestrahlung oftmals die onkologisch notwendige Erfassung eines Zielgebiets trotz der erwünschten Schonung von Risikoorganen gelingen kann. Schon eine dreidimensional CT-geplante konventionelle Strahlentherapie konnte hier wesentliche Fortschritte erzielen. Für bestimmte Lokalisationen wie Orbita, Kopf-Hals-Bereich, Schädelbasis oder Hirn ist aber auch zunehmend die IMRT im Einsatz, um Strukturen wie Speicheldrüsen, Tränenrüsen, Myelon, Hirnstamm oder Innenohr zu schonen. Für Kinder mit RMS im Kopf-Hals-Bereich wurden eine gute Verträglichkeit und eine hohe lokale Kontrollrate berichtet

[31]. Auch für Kinder mit Tumoren der hinteren Schädelgrube wurde die IMRT erfolgreich zur Schonung des Innenohres eingesetzt [6]. Allerdings sind die Nachbeobachtungszeiten für eine abschließende Beurteilung noch zu kurz. Es bestehen zurzeit jedoch erhebliche Bedenken, die IMRT in größerem Umfang für kindliche Tumoren einzusetzen, da man durch die Notwendigkeit der Viel-Felder-Technik (z.B. sieben oder oft neun Felder) eine starke Streuung im Mittel- und Niedrigdosisbereich erzielt. Diese mag für Erwachsene und auch für selektierte Risikoorgane unerheblich sein, birgt aber möglicherweise besonders für Kinder das Risiko einer erhöhten Rate von Zweittumoren [11].

Gerade hier liegt die potentielle Stärke der Protonentherapie für Tumoren im Kindesalter. Die Konformität ist mit der der IMRT oder anderer konformaler Techniken vergleichbar und in einigen Fällen sogar besser [5, 28]. Durch die geringe Anzahl an Bestrahlungsfeldern – in unserer Untersuchung wurden meist zwei Felder verwandt – ist nur ein geringes Gewebesvolumen außerhalb des Zielgebiets jeglicher Strahlung ausgesetzt [15]. Dies führt zu einer theoretischen Reduktion der Zweittumorinzidenz um den Faktor 8 oder sogar 15 [16]. Diese Untersuchungen rechtfertigen den verstärkten Einsatz in der Praxis. Dennoch müssen, wie auch bei der IMRT, zunächst sorgfältige Untersuchungen der Akut- und Spättoxizität wie auch der Inzidenz von Zweittumoren erfolgen. Die klinischen Ergebnisse sind rar und bisher nicht prospektiv erhoben.

Seit 2004 wird die Protonenbehandlung mit Spot-Scanning in tiefer Sedierung bei kleinen Kindern am PSI mit aufwendigen prospektiven Begleitstudien für die Dokumentation der Organdosen und der Akut- und Spätreaktionen sowie für die Lebensqualität durchgeführt. Dies ist eine wichtige Grundlage, um in Zukunft die Frage nach der klinischen Wertigkeit der Protonentherapie beantworten zu können. Bisher reichen die Beobachtungszeiten nur für eine zuverlässige Beurteilung der Akuttoxizität unserer Therapie. Die Verträglichkeit war hervorragend, ohne eine Hospitalisierung aufgrund der Protonenbehandlung trotz der im Vergleich zur Körpergröße beträchtlichen Zielvolumina von meist > 200 cm³ im Median.

Schlussfolgerung

Die ersten klinischen Erfahrungen mit der Spot-Scanning-Protonentherapie am PSI im frühen Kindesalter unter Sedierung sind vielversprechend. Am PSI wird die Behandlung von Kindern mit Tumoren des Kopfes und des Körperstamms weiterhin eine zentrale Aufgabe bleiben.

Die sorgfältige Aufarbeitung der Spätnebenwirkungen und der Lebensqualität muss Aufschluss darüber geben, inwieweit sich die theoretischen Vorteile im realen Therapieergebnis widerspiegeln.

Literatur

- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341–6.
- DeLaney TF, Trofimov AV, Engelsman M, et al. Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 2005;12:27–35.
- Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma – a report from the IRSG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:718–28.
- Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology: MMT84. *Eur J Cancer* 1998;34:1050–62.
- Hocht S, Stark R, Seiler F, et al. Proton or stereotactic photon irradiation for posterior uveal melanoma? A planning intercomparison. *Strahlenther Onkol* 2005;181:783–8.
- Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:599–605.
- Hug EB, Slater JD. Proton radiation therapy for pediatric malignancies: status report. *Strahlenther Onkol* 1999;175:Suppl 2:89–91.
- Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC. Dental abnormalities in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:96–101.
- Kony SJ, de Vathaire F, Chompret A, et al. Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. *Lancet* 1997;350:91–5.
- Kretzler A, Molls M, Gradinger R, et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlenther Onkol* 2004;180:365–70.
- Kry SF, Salehpour M, Followill DS, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1195–203.
- Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:362–72.
- Lomax A. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 1999;44:185–205.
- Lomax AJ, Bohringer T, Bolsi A, et al. Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: initial experiences. *Med Phys* 2004;31:3150–7.
- Miralbell R, Cella L, Weber D, et al. Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: intensity-modulated X-ray beams vs. intensity-modulated proton beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1111–9.
- Miralbell R, Lomax A, Cella L, 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;54:824–9.
- Mock U, Bogner J, Georg D, et al. Comparative treatment planning on localized prostate carcinoma conformal photon- versus proton-based radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181:448–55.
- Mock U, Georg D, Bogner J, et al. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:147–54.
- Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:265–74.
- Paulino AC, Simon JH, Zhen W, et al. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1489–95.
- Pedroni E, Scheib S, Bohringer T, et al. Experimental characterization and physical modelling of the dose distribution of scanned proton pencil beams. *Phys Med Biol* 2005;50:541–61.
- Pinter AB, Hock A, Kajtar P, et al. Long-term follow-up of cancer in neonates and infants: a national survey of 142 patients. *Pediatr Surg Int* 2003;19:233–9.
- Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: a descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III. *IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. Med Pediatr Oncol* 1999;33:362–71.
- Saran F. New technology for radiotherapy in paediatric oncology. *Eur J Cancer* 2004;40:2091–105.

25. Schuck A, Hamelmann V, Bramswig JH, et al. Ovarian function following pelvic irradiation in prepubertal and pubertal girls and young adult women. *Strahlenther Onkol* 2005;181:534–9.
26. Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, et al. Group II rhabdomyosarcoma and rhabdomyosarcoma-like tumors: is radiotherapy necessary? *J Clin Oncol* 2004; 22:143–9.
27. Spunt SL, Hill DA, Motosue AM, et al. Clinical features and outcome of initially unresected nonmetastatic pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3225–35.
28. St Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:727–34.
29. Stiller CA, Stevens MC, Magnani C, et al. Survival of children with soft-tissue sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001;37:767–74.
30. Wharam MD, Hanfelt JJ, Tefft MC, et al. Radiation therapy for rhabdomyosarcoma: local failure risk for Clinical Group III patients on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:797–804.
31. Wolden SL, Wexler LH, Kraus DH, et al. Intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1432–8.
32. Yock T, Schneider R, Friedmann A, et al. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1161–8.

Korrespondenzanschrift

Dr. Beate Timmermann
Abteilung Strahlenmedizin
Programm Protonen-Therapie
WPTA 103
Paul Scherrer Institut
5232 Villigen-PSI
Schweiz
Telefon (+41/56) 310-3524, Fax -3515
E-Mail: beate.timmermann@psi.ch