

Karin Henke  
Dr. sc. hum.

## **Strahlentherapie mit Hadronen – gegenwärtiger Stand der Forschung und Ermittlung des Patientenkollektivs für Deutschland**

Geboren am 12.09.1965 in Kassel  
Reifeprüfung am 11.06.1985 in Wiesbaden  
Studiengang der Fachrichtung Biologie (Diplom) vom WS 1986/87 bis WS 1992/93  
Vordiplom am 30.09.1988 an der Universität Mainz  
Diplom am 07.01.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum  
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. med. Jürgen Debus

Die Strahlentherapie mit kurativer oder palliativer Zielsetzung kommt heute bei etwa der Hälfte aller Krebspatienten zum Einsatz. Damit ist sie nach der Chirurgie die erfolgreichste und am häufigsten eingesetzte Therapie bei Krebserkrankungen. Doch auch heute erliegen noch ca. 18% aller Krebspatienten mit potentiell heilbaren, lokalisierten Tumoren ihrer Erkrankung, weil die Tumorphase trotz Therapie nicht aufzuhalten ist. Primäre Herausforderung ist es daher, die lokale Tumorthherapie zu optimieren, um Heilungs- und Überlebensraten sowie die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Hier sind bis auf weiteres neben der Chirurgie von der Strahlentherapie die größten Fortschritte zu erwarten.

Ein erhebliches Potential zur Verbesserung der Strahlentherapie liegt im Einsatz neuer Strahlenqualitäten, den sog. Hadronen (schnelle Neutronen, Protonen, Schwerionen), da sie über eine größere biologische Wirksamkeit und/oder physikalische Selektivität verfügen als konventionelle Photonenstrahlung. Mittlerweile ist die Überlegenheit der Hadronen bei der Therapie einiger ausgewählter Tumorlokalisationen, - histologien und -stadien klar belegt oder sehr wahrscheinlich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zunächst, eine ausführliche Literaturübersicht zu geben. Der aktuelle Stand der klinischen Forschung mit Photonen und Hadronen wird vergleichend dargestellt und ein Indikationsspektrum erarbeitet, das auch die für Hadronen indizierten histologischen Typen und Stadien der jeweiligen Tumorlokalisationen berücksichtigt. Drei Kategorien werden gebildet: a) ‚eindeutige‘, b) ‚wahrscheinliche‘ und c) ‚mögliche‘ Indikation, da es überwiegend an randomisierten klinischen Studien mit statistisch belastbarer Aussagekraft fehlt. So gibt es trotz weltweit mehr als 20.000 mit Protonen bestrahlten Patienten erst zwei randomisierte Studien, für die Schwerionenforschung existiert bisher keine einzige.

Darüber hinaus wird die Ausstattung mit Hadronentherapie-Anlagen (weltweit und in Deutschland) dargelegt und ihre technische Ausstattung bei der Beurteilung der klinischen Ergebnisse berücksichtigt. Bemerkenswert ist, daß von den weltweit über 25.000 mit Neutronen bestrahlten Patienten nur ca. 4.000 an Geräten behandelt wurden, die den heutigen Qualitätsstandards entsprechen [Detroit (Michigan), Seattle (Washington), Seoul (Süd-Korea), Faure (Süd-Afrika)].

Es ist heute unumstritten, daß Deutschland Hadronentherapie-Anlagen braucht. Es besteht jedoch Uneinigkeit darüber, wieviele Protonen-, Neutronen- und Schwerionentherapie-Anlagen notwendig sind, um alle Patienten nach dem heutigen Stand der Forschung optimal zu behandeln und die klinische und experimentelle Forschung mit Hadronen voranzutreiben. Aufgrund der mangelhaften Krebsregistrierung in Deutschland ist die Ermittlung des potentiellen Patientenkollektivs schwierig.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine möglichst präzise Datenerhebung für ganz Deutschland durchzuführen. Hierzu wurde das Nationale Krebsregister der DDR (heute: Gemeinsames Krebsregister der Neuen Bundesländer und Berlin) als Datenquelle gewählt, weil es mit ca. 17 Millionen Einwohnern die größte Population innerhalb Deutschlands abdeckte und durch die gesetzlich vorgeschriebene Meldepflicht von Krebserkrankungen eine herausragend gute Erfassungsquote von 95% erreichte. Erfassungsquoten gleicher Höhe erreicht auch das Krebsregister Saarland durch das dort geltende Melderecht durch den Arzt, das keine Einwilligung des Patienten erfordert. Nur bei diesen beiden Registern kann von einer vollständigen Erfassung ausgegangen werden. Alle neun weiteren regionalen bevölkerungsbezogenen Krebsregister Deutschlands sind hierzu (noch?) nicht in der Lage. Es ist heute noch nicht abzusehen, ob und wann die Erhebung nationaler Inzidenzen für ganz Deutschland mit ausreichender Genauigkeit möglich sein wird. Mit größter Dringlichkeit ist daher die Schaffung der hierfür notwendigen gesetzlichen Rahmenbedingungen zu fordern (Meldepflicht bzw. Melderecht ohne Einwilligung des Patienten, evtl. Honorierung der meldenden Ärzte).

Im Gegensatz zum Krebsregister des Saarlands konnte das Gemeinsame Krebsregister der Neuen Bundesländer und Berlin Angaben zur Häufigkeit einzelner Tumorstadien machen sowie die Inzidenzen benignen Tumoren angeben. Beides war für diese Arbeit notwendig. Um einen präzisen Datenabruf beim Krebsregister zu gewährleisten, wurden die indizierten Tumorlokalisationen und -histologien in die Internationale Klassifikation der Krankheiten und die Tumorstadien in die TNM-Klassifikation malignen Tumoren übersetzt. Das Krebsregister stellte daraufhin die altersspezifischen rohen Krebsinzidenzen (Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) in der ehemaligen DDR in den Jahren 1986 bis 1988 (Durchschnitt der Jahre) zur Verfügung. Es handelt sich hierbei um die letzten Jahrgänge vor der Wiedervereinigung. Die ab 1990 in den Neuen Bundesländern geltende bundesdeutsche Gesetzgebung brachte eine Abschaffung der Meldepflicht und damit einen rapiden Rückgang der Erfassungsquote auf heute ca. 50% mit sich. Die Inzidenzen wurden unter Berücksichtigung der veränderten Bevölkerungsstruktur auf ganz Deutschland für das Jahr 1996 hochgerechnet. So wurde die Anzahl der aktuellen Neuerkrankungsraten (= Primärsituation) ermittelt.

Für die Neutronentherapie ergibt sich, daß allein unter Berücksichtigung der Patienten mit Hauptspeicheldrüsentumoren und Weichteilsarkomen, die als eindeutige Indikation gelten, mit ca. 1.200 Patienten pro Jahr zu rechnen ist. Damit sind mindestens zwei den heutigen Qualitätsstandards entsprechende Anlagen für Deutschland notwendig. Bei Einbeziehen der Patienten mit Adenokarzinomen der Prostata - ebenfalls eindeutig indiziert, jedoch in Deutschland noch überwiegend chirurgisch behandelt -, kommen jährlich ca. 5.000 Patienten hinzu. Ca. 3.500 weitere Patienten pro Jahr leiden an Tumoren, für die klinische Forschung an Geräten nach dem ‚state of the art‘ dringend notwendig ist (Nasenhöhlen und -nebenhöhlen, Lokalrezidive des Rektums).

Für die Protonentherapie ergibt sich, daß mit jährlich ca. 1.000 Patienten mit Tumoren zu rechnen ist, für die eindeutig eine Tiefentherapie indiziert ist (Chordome, Chondrosarkome, einige weitere Knochensarkome, Hypophysentumoren). Somit reicht der Bau einer Anlage höherer Energie (mindestens 200 MeV) aus. Bei weiteren ca. 6.600 Patienten besteht dringender Forschungsbedarf (Adenokarzinome der Prostata, pädiatrische Tumoren). Über 30.000 weitere Patienten leiden an Tumoren, für die sich positive Trends in Pilot-Studien abzeichneten. Für die Behandlung der jährlich ca. 500 auftretenden Aderhautmelanome (u.a. Augentumoren) müßte die Kapazität der 72-MeV-Anlage am Hahn-Meitner-Institut, Berlin, ausgeweitet werden.

Für die Schwerionentherapie können aufgrund fehlender randomisierter Studien bisher keine eindeutigen Indikationen angegeben werden. Ca. 1.000 Patienten pro Jahre profitieren mit großer Wahrscheinlichkeit von einer Schwerionenbestrahlung (Chordome, Chondrosarkome, einige weitere Knochensarkome, Hypophysentumoren), so daß zunächst der Bau von einer ausschließlich klinisch genutzten Anlage zu empfehlen ist. Knapp 15.000 weitere Patienten leiden an Tumoren, für die sich positive Trends in Pilot-Studien abzeichneten. Die europaweit einzige Anlage – allerdings

mit festem horizontalen Strahl - steht in Darmstadt bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) und bietet der Strahlentherapie lediglich eine sehr begrenzte Kapazität von jährlich 60-70 Patienten.

Es zeigt sich, daß das Indikationsspektrum für die Neutronentherapie relativ gut abgeklärt ist, während bei den Protonen und Schwerionen dringender Forschungsbedarf besteht, um ihre therapeutische Bedeutung beurteilen zu können. Wünschenswert wäre hier eine verstärkte (inter-)nationale Zusammenarbeit, um für die indizierten, überwiegend seltenen Tumoren statistisch ausreichend große Patientenkollektive zu erhalten, die Forschungsergebnisse schneller in die Klinik umsetzen und die aufwendigen Therapie-Anlagen optimal nutzen zu können.

Wünschenswert wäre auch die Ermittlung der jährlichen Anzahl von Patienten mit Lokalrezidiven der indizierten Tumoren sowie mit sekundären Neubildungen, die in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden und das potentielle Patientenkollektiv für die Hadronentherapie in Deutschland nicht unerheblich vergrößern.