

Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der  
Strahlenschutzkommission  
Postfach 12 06 29  
D-53048 Bonn

<http://www.ssk.de>

---

## **Strahlenhygienische Bewertung von Strahlentherapieverfahren mit Protonen und Schwerionen**

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission

---

Verabschiedet in der 208. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 11./12. Juli 2006

## **Inhaltsverzeichnis**

|          |                                                                                           |           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einführung.....</b>                                                                    | <b>3</b>  |
| <b>2</b> | <b>Physikalische Eigenschaften und Relative Biologische Wirksamkeit....</b>               | <b>3</b>  |
| 2.1      | Physikalische Eigenschaften.....                                                          | 3         |
| 2.2      | Relative Biologische Wirksamkeit .....                                                    | 5         |
| <b>3</b> | <b>Bestrahlungsvolumina .....</b>                                                         | <b>5</b>  |
| 3.1      | Hochdosisvolumina.....                                                                    | 5         |
| 3.2      | Niedrigdosisvolumina .....                                                                | 6         |
| <b>4</b> | <b>Möglichkeiten zur Anpassung des Hochdosisvolumens an den Tumor .....</b>               | <b>7</b>  |
| 4.1      | Konventionelle Strahlentherapie.....                                                      | 7         |
| 4.2      | Protonen- und Schwerionen-Therapie .....                                                  | 7         |
| 4.3      | Vergleich konventioneller Strahlentherapie und Therapie mit Protonen und Schwerionen..... | 8         |
| <b>5</b> | <b>Strahlenwirkung am Normalgewebe.....</b>                                               | <b>8</b>  |
| <b>6</b> | <b>Strahlenexposition und -risiko des Patienten .....</b>                                 | <b>9</b>  |
| 6.1      | Stochastische Effekte .....                                                               | 9         |
| 6.2      | Deterministische Effekte.....                                                             | 10        |
| <b>7</b> | <b>Stellungnahme der Strahlenschutzkommission .....</b>                                   | <b>11</b> |
|          | <b>Zitierte Literatur .....</b>                                                           | <b>13</b> |

## 1 Einführung

Strahlentherapie kann als Tele- oder Brachytherapie durchgeführt werden. Teletherapie, d.h. die Bestrahlung von extern, erfolgt heute in der Regel mit ultraharten Röntgenstrahlen (Photonen) oder Elektronen, erzeugt mit Linearbeschleunigern. Daneben werden noch  $^{60}\text{Kobalt}$ -Gammastrahlen eingesetzt. Brachytherapie erfolgt mittels umschlossener Strahler (Beta- oder Gammastrahlung), die in direktem Kontakt mit dem Zielvolumen stehen, wobei die Dosis mit zunehmendem Abstand von der Quelle steil abfällt. Diese Strahlenarten werden im Weiteren als *konventionelle Strahlenarten* bezeichnet.

Eine Teletherapie mit Protonen oder Schwerionen (beispielsweise  $^{12}\text{C}$ ), im Folgenden auch als *Ionenstrahlen* bezeichnet, wurde vor mehreren Jahrzehnten (Protonen: 1954, Schwerionen: 1957) eingeführt und wird derzeit in den USA, Japan, der Schweiz und Deutschland angewandt. Sie wird als Ergänzung (Boostbestrahlung) oder Alternative (alleinige Strahlentherapie) zur konventionellen Strahlentherapie durchgeführt. Die Boostbestrahlung ist eine kleinvolumige Bestrahlung des eigentlichen Tumervolumens in Ergänzung zu einer größervolumigen Bestrahlung. Für die Teletherapie mit Ionenstrahlen wurden bisher nur wenige Indikationen etabliert, beispielsweise

- uveale Melanome, welche nicht zur Brachytherapie mit Jod-125- oder Ruthenium-106-Applikatoren geeignet sind,
- Chordome oder Chondrosarkome der Schädelbasis oder
- zerebrale arteriovenöse Malformationen.

Die Strahlenschutzkommission (SSK) nimmt nachfolgend eine strahlenhygienische Bewertung der Strahlentherapie mit Protonen oder Schwerionen im Vergleich zur Strahlentherapie mit konventionellen Strahlenarten vor.

## 2 Physikalische Eigenschaften und Relative Biologische Wirksamkeit

### 2.1 Physikalische Eigenschaften

Hochenergetische Photonenstrahlen zeigen nach dem Eintritt in Gewebe eine Erhöhung der relativen Dosis im Bereich der ersten Zentimeter (Dosisaufbaueffekt) sowie im weiteren Strahlgang einen flachen exponentiellen Dosisabfall in der Tiefe.

Ionenstrahlen haben aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften gegenüber Photonenstrahlen zwei wesentliche Vorteile für die Therapie von tief liegenden Tumoren. Der erste ist die geringe Dosis im Eingangskanal und der nachfolgende Anstieg der Dosis mit wachsender Eindringtiefe bis zu dem so genannten Bragg-Maximum am Ende der Reichweite und der nach diesem Maximum folgende steile Dosisabfall. Die Lage des Maximums kann in der Tiefe durch eine Veränderung der Energie der Ionen verschoben werden. Dadurch können Tumordosen bei gleich bleibenden Dosen im Eintrittsvolumen erhöht werden, oder umgekehrt, bei gleich bleibenden Tumordosen die Dosen im Normalgewebe verringert werden (s. Abb. 1).

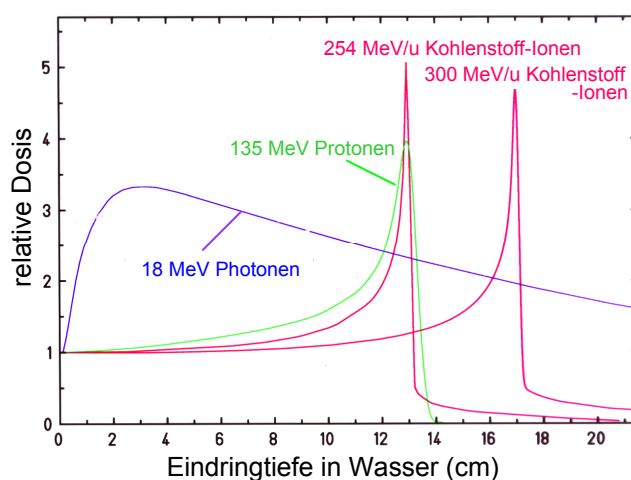


Abb. 1: Tiefendosisprofile von Protonen und von Kohlenstoff-Ionenstrahlen unterschiedlicher Energien sowie von Photonen. Bei Protonen fällt die Dosis nach dem Bragg-Maximum auf 0. Für Kohlenstoff ergibt sich eine Dosis jenseits der maximalen Reichweite durch leichtere Kernfragmente.

Der zweite Vorteil für Ionenstrahlen im Vergleich zu konventionellen Strahlenarten liegt in den deutlich steileren Dosisgradienten für den Abfall der Dosis innerhalb von wenigen Millimetern von 90 % auf 10 %. Diese steilen Dosisgradienten hängen von der Eindringtiefe ab und sind für Protonen für alle Tiefen um einen Faktor 3 flacher als für Kohlenstoffionen. Dadurch erhalten Strukturen, die lateral des Zielvolumens oder im Strahlengang sehr nahe hinter dem Zielvolumen liegen, nur noch sehr geringe Dosen.

Ein weiterer Vorteil ergibt sich für Schwerionen aus der Tatsache, dass durch Kernreaktionen in geringem Ausmaß Positronen-Emitter wie  $^{11}\text{C}$  oder  $^{15}\text{O}$  produziert werden. Durch den Nachweis der sekundären Vernichtungsstrahlung mittels Positronen-Emissions-Tomographie kann der Strahl im Patienten lokalisiert werden.

Schließlich steigt, als Vorteil für die Schwerionen, die Relative Biologische Wirksamkeit zum Ende der Reichweite an (s. 2.2).

## **2.2 Relative Biologische Wirksamkeit**

Die Relative Biologische Wirksamkeit (RBW) ist eine komplexe Funktion von physikalischen und biologischen Parametern. Auf der physikalischen Seite hängt sie von der Ordnungszahl und der Energie der Teilchen ab und wird damit an jedem Punkt von der Zusammensetzung des Strahlenfeldes, d.h. dem Primärion mit verschiedenen Energien und dem Fragmentspektrum, bestimmt. Zudem ist sie abhängig von der insgesamt deponierten Dosis sowie der Dosisfraktionierung. Auf der biologischen Seite ist die RBW abhängig vom betrachteten Gewebe und dem betrachteten Endpunkt. Für die Strahlentherapie ist vor allem die RBW für die Tumorstärke und für die Induktion von Normalgewebseffekten maßgeblich. Die RBW wird dabei wesentlich von der Erholungskapazität (Fraktionierungseffekt) bestimmt. Diese wiederum wird in Tumoren von der Reparaturkapazität der klonogenen Zellen, d.h. vom Verhältnis von reparablen zur irreparablen Schäden und damit von der Nichtlinearität der Photonen-Zellüberlebens-Kurve, dominiert. Alle diese Abhängigkeiten sollten bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden. Speziell sollte man vermeiden, RBW-Werte von einem Gewebe auf ein anderes Gewebe mit anderen biologischen Eigenschaften und mit anderer Erholungskapazität zu übertragen [Kraft 2000]. Dies betrifft Normal- wie auch Tumorgewebe.

Die RBW von Protonen im klinisch angewandten Energiebereich liegt im Vergleich zu ultraharter Röntgenstrahlung für nahezu alle untersuchten biologischen Endpunkte im Bereich von 1,1 bis 1,2 mit entsprechenden Unsicherheiten (s. [SSK 2003], [ICRP 92], [Valentin 2003]). Für die Therapieplanung wird im Allgemeinen ein Wert von 1,1 angewendet. Eine Zunahme der RBW auf den letzten Millimeter-Bruchteilen der Spur kann nicht ausgeschlossen werden [Gerweck und Kozin 1999]. Bei Schwerionen (z. B.  $^{12}\text{C}$ ) ist der RBW-Anstieg auf die letzten ca. 2 cm Reichweite ausgedehnt und führt zu lokalen RBW-Werten, die zwischen 2 und 4 im Zielvolumen variieren können [Kraemer et al. 2003]. Im Eingangskanal kann bei Schwerionen von einer gegenüber den Protonen leicht erhöhten RBW ausgegangen werden.

## **3 Bestrahlungsvolumina**

### **3.1 Hochdosisvolumina**

Eine Strahlentherapie schließt immer ein bestimmtes Volumen normaler Gewebsstrukturen ein, welches mit Dosen belastet wird, die oberhalb der Toleranzgrenze liegen können. Dies

betrifft Normalgewebe innerhalb des Tumervolumens selbst (z. B. Gefäße) sowie in der Umgebung des Tumors, die auf Grund der mikroskopischen Tumordinfiltrate in das *klinische Zielvolumen* eingeschlossen werden, und Gewebe, die zusätzlich wegen möglicher Bewegungsunschärfen in das *Planungszielvolumen* eingeschlossen werden müssen. Zudem kann, auf Grund der physikalischen Gegebenheiten, das Hochdosisvolumen (*Behandlungsvolumen*) nicht ausschließlich auf das Planungszielvolumen eingeschränkt werden. Damit ist das Behandlungsvolumen in der Regel deutlich größer als das Tumervolumen. Die verschiedenen Volumina (klinisches Zielvolumen, Planungszielvolumen, Behandlungsvolumen – siehe Abb. 2) wurden durch die ICRU 62 definiert [ICRU 1999].

**GTV:** Tumervolumen (gross tumour volume): nachweisbares Tumervolumen

**CTV:** Klinisches Zielvolumen (clinical target volume): GTV plus Volumina mit suspektem (subklinischem) Befall, z. B. Sicherheitssaum

**PTV:** Planungszielvolumen (planning target volume): CTV plus Sicherheitssaum für Bewegung oder Formänderungen des CTV, sowie für Variationen der Positionierung und technische Ungenauigkeiten

**TV:** Behandlungsvolumen (treatment volume): Volumen, welches mit der verschriebenen Dosis bestrahlt werden soll

**IV:** Bestrahltes Volumen (irradiated volume, IV): Volumen, welches mit einer in Bezug auf die Normalgewebs-toleranz signifikanten Dosis belastet wird

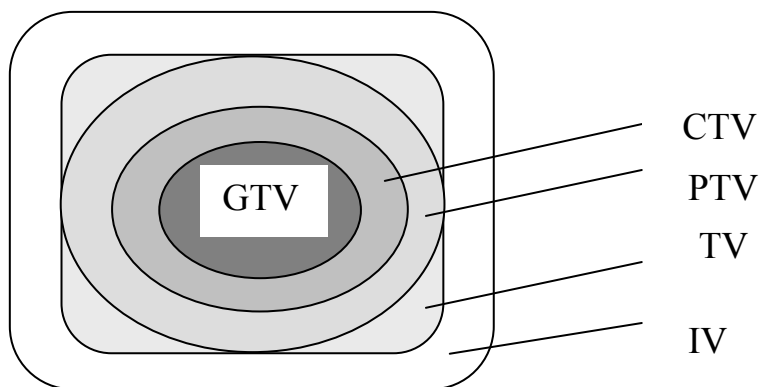


Abb. 2: Zielvolumen-Definitionen

### 3.2 Niedrigdosisvolumina

Neben der Strahlenexposition innerhalb des Behandlungsvolumens bedingt die Bestrahlung immer auch die Exposition von normalem Gewebe mit geringeren Dosen (Niedrigdosisvolumen) im Bereich des Dosisabfalls, in den Randbereichen des Behandlungsvolumens und im Ein- und Austrittskanal der Strahlung. Im Niedrigdosisbereich muss bei der Abschätzung der biologischen Wirksamkeit die Neutronenkomponente einbezogen werden; dies gilt auch für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit Photonen.

## **4 Möglichkeiten zur Anpassung des Hochdosisvolumens an den Tumor**

### **4.1 Konventionelle Strahlentherapie**

Die Anpassung des Hochdosisvolumens an den Tumor (Konformierung) kann bei der konventionellen Teletherapie durch eine Erhöhung der Anzahl der Bestrahlungsfelder (Mehr-, Vielfeldertechnik), durch die irreguläre Formung dieser Felder durch individuelle Absorber oder Lamellen-Kollimatoren (Multileaf) und/oder durch Variation der Dosis innerhalb der Bestrahlungsfelder im Rahmen der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) erfolgen.

Bei der Brachytherapie wird die Konformierung des Hochdosisvolumens durch den steilen Dosisabfall mit dem Abstand von der Quelle sowie bei beweglichen Quellen zusätzlich durch die Verweildauer der Quelle an einer bestimmten anatomischen Position erzielt. Bei Verwendung mehrerer Quellen ergibt sich die Konformierung aus der Überlagerung der Hochdosisvolumina der Einzelquellen.

### **4.2 Protonen- und Schwerionen-Therapie**

Um einen ausgedehnten Tumor mit Protonen oder Schwerionen zu bestrahlen, muss das Strahlungsfeld in der Breite und in Längsrichtung aufgeweitet werden. Die Tiefenvariation kann durch passive Absorber oder durch aktive Energievariation im Beschleuniger geschehen. Ebenso gibt es für die laterale Strahlanpassung passive Methoden mit Absorbern und aktive Methoden mit magnetischen Ablenkern. Bei aktiver Strahlformung wird deutlich weniger Normalgewebe in das Hochdosisvolumen einbezogen als bei passiver Strahlformung. Eine regelrechte Konformierung des Hochdosisvolumens zur Minimierung der Normalgewebsexposition einerseits und eine Erfassung des gesamten PTV zur Vermeidung von Rezidiven an den Feldrändern andererseits stellen bei Verwendung von Ionenstrahlen höchste Ansprüche an die Bestrahlungsplanung und die technische Ausführung.

Die Benutzung der verschiedenen Systeme hat nicht nur Einfluss auf die Genauigkeit der Konformierung, sondern auf die gesamte Dosisbelastung außerhalb des Zielvolumens, z.B. durch Neutronen, die bei Endenergien  $>10$  MeV in dem Material, das sich in der Strahlführung vor dem Patienten befindet, erzeugt werden.

### 4.3 Vergleich von konventioneller Strahlentherapie und Therapie mit Protonen und Schwerionen

Bei der Teletherapie mit konventionellen Strahlenarten kann das Hochdosisvolumen – mit steigender Anzahl der Strahlrichtungen – in der Regel demjenigen der Protonen- oder Schwerionenbestrahlung angenähert werden, so dass diese Therapieverfahren bei bestimmten Indikationen im Hinblick auf die Dosisverteilung zumindest äquivalent sind. Deutliche Unterschiede bestehen jedoch in der Ausdehnung des mit niedrigen Dosen exponierten Volumens, d.h. des exponierten Volumens außerhalb des Behandlungsvolumens nach ICRU 62 [ICRU 1999]. Dieses ist bei der konventionellen Teletherapie immer größer als bei der Protonen- oder Schwerionenbestrahlung unter der Voraussetzung, dass eine aktive Strahlformung erfolgt.

## 5 Strahlenwirkung am Normalgewebe

Strahlung kann - in Abhängigkeit von der Dosis und der RBW - im exponierten Normalgewebe verschiedene Wirkungen auslösen. Man unterscheidet *deterministische Effekte*, die auf Störungen der physiologischen Zellfunktion und/oder Zellabtötung im Dosisbereich oberhalb der gewebs- und endpunktspezifischen Dosischwelle beruhen, und *stochastische Effekte*, wie die Induktion von Tumoren.

Die Dosischwelle für deterministische Strahleneffekte kann im Vergleich zu den therapeutischen Dosen sehr niedrig sein. Deshalb sind auch im Niedrigdosisvolumen neben den stochastischen Wirkungen auch deterministische Gewebseffekte möglich. Dies kann nicht nur die bekannt strahlenempfindlichen Organe, wie die Gonaden oder die Augenlinse betreffen, sondern auch andere Gewebe. So wurde, beispielsweise nach Strahlentherapie bei Brustkrebs mit Herz-Dosen im Bereich einiger Gy, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Störungen nachgewiesen [Darby et al. 2005]. Auch existiert bei einigen Organen (z. B. Lunge) die Möglichkeit, dass auch das mit niedrigen Dosen belastete Organvolumen die Strahlenreaktion des Gesamtorgans beeinflusst.

Für stochastische Effekte wird kontrovers diskutiert, welche genaue Form die Dosis-Effekt-Beziehung besitzt [Brenner et al. 2003]. Aus der konventionellen Strahlentherapie ist bekannt, dass die Inzidenz strahleninduzierter Tumoren zumindest bis zu einem Dosisbereich von 2 bis 3 Gy ansteigt [Dörr und Herrmann 2002].

Das Relative Risiko für die Mortalität durch strahleninduzierte Sekundärtumoren nach konventioneller Strahlentherapie liegt allgemein bei Nachbeobachtungszeiten unter 10 Jahren im Bereich zwischen 1 und 2 im Vergleich zu allein operierten Patienten (z.B. [Brenner et al. 2000], [Darby et al. 2005], [Kleinerman et al. 1995]). Für längere Nachbeobachtungszeiten (>10 Jahre) ergeben sich üblicherweise deutlich höhere Werte (z.B. [Travis et al. 2005]).

Daneben können an einigen Organen (z. B. Rektum) Sekundärtumoren in Folge von chronisch verlaufenden deterministischen Effekten (proliferative Entzündungen) im Hochdosisvolumen entstehen [Baxter et al. 2005]. Hier kann das Relative Risiko deutlich höher als 2 sein [Kleinerman et al. 1995].

## **6 Strahlenexposition und -risiko des Patienten**

### **6.1 Stochastische Effekte**

Strahlenhygienische Aspekte bei der Strahlentherapie mit Protonen und Schwerionen betreffen - die Einhaltung der gesetzlichen Regelungen zum Strahlenschutz vorausgesetzt - ausschließlich den Patienten und nicht das Personal oder die Bevölkerung. Hier müssen die Unterschiede in der Verteilung des Hochdosis- und Niedrigdosisvolumens berücksichtigt werden. Mögliche Unterschiede in der Dosisverteilung und der biologischen Wirksamkeit der Bestrahlung innerhalb des Hochdosisvolumens sind besonders für die Tumorheilungsaussichten von Relevanz.

#### **6.1.1 Konventionelle Therapie**

Bei der konventionellen Teletherapie wird die Konformierung in der Regel mittels einer Erhöhung der Feldzahl und damit der Ein- und Ausgangskanäle erreicht. Dies führt zu einer massiven Ausdehnung des Niedrigdosisvolumens. Im Falle der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) kommen die längere Betriebszeit des Strahlers und damit die Ganzkörper-Strahlenexposition durch die Streu- und Leckstrahlung (einschließlich Neutronen bei Endenergien >10 MeV) hinzu.

#### **6.1.2 Protonen- oder Schwerionen-Therapie**

Bei der Protonen- und Schwerionentherapie wird das Niedrigdosisvolumen reduziert, da einerseits hinter dem Zielvolumen (entsprechend dem Ausgangskanal der konventionellen Strahlung) nur eine sehr geringe Strahlenbelastung zu erwarten ist, andererseits der günstigere Tiefendosisverlauf die notwendige Anzahl der Einstrahlrichtungen stark reduziert.

Konzeptionell kann bei der Protonen- und Schwerionentherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie durch die Reduktion des Niedrigdosisvolumens bei gleichem Effekt auf den Tumor das Risiko für stochastische Strahlenfolgen gesenkt werden. Allerdings wurde diese Vorhersage bislang weder durch experimentelle noch durch klinische Analysen validiert.

## 6.2 Deterministische Effekte

Deterministische Effekte (Nebenwirkungen) können grundsätzlich oberhalb einer organ- bzw. gewebespezifischen Schwellendosis klinisch manifest werden. Zu beachten ist, dass diese Schwelle für einige Organe sehr niedrig sein kann (siehe 5). Daher kann für viele Organe dasjenige Volumen von Bedeutung sein, welches mit Dosen oberhalb der Toleranzschwelle belastet wird, und in welchem in der Konsequenz die Effekte induziert werden. Zudem kann in einigen Organen die Exposition größerer Volumina mit niedrigen Dosen die Strahlenreaktion des Gesamtorgans beeinflussen. In diesen Fällen kann sich auch für deterministische Strahleneffekte ein Vorteil der Ionenstrahlung gegenüber der konventionellen Strahlentherapie ergeben. Ein Vergleich der verschiedenen Strahlenarten [Hall 2006] zeigt, dass die mit einem Raster-System applizierten Ionen mit einer deutlich geringeren Belastung des Normalgewebes verbunden sind.

Für das Entstehen deterministischer Effekte sind bei der Strahlentherapie neben der physikalischen Dosis zwei wesentliche Parameter zu berücksichtigen: Die Dosis pro Fraktion (Fraktionierungseffekt) und die Gesamtbehandlungszeit (Zeitfaktor). Besonders Normalgewebe, die chronische Strahlenfolgen entwickeln, reagieren sehr empfindlich auf Änderungen in der Dosis-Fraktionierung, während sich die Änderung der Gesamtbehandlungszeit bevorzugt auf Frühreaktionen auswirkt.

Bei einer Beibehaltung der konventionellen, für verschiedene Tumorentitäten *etablierten Bestrahlungsschemata* bei der Protonen- und Schwerionentherapie muss die unterschiedliche RBW in Abhängigkeit von dem betrachteten Organ und Endpunkt sowie der Dosisverteilung berücksichtigt werden. Diese könnte einerseits zu erwünschten (höhere Tumorwirksamkeit), andererseits zu unerwünschten Effekten (höhere Nebenwirkungsrate) der Therapie führen. Die RBW hängt u. a. ausgeprägt von der Dosis-Fraktionierung, d.h. der Höhe der Dosis pro Fraktion ab (s. 2.2). Es muss jedoch betont werden, dass bislang nur wenige, gezielte Untersuchungen zum Fraktionierungseffekt bei Protonen und Schwerionen vorliegen. Dadurch bestehen deutliche Unsicherheiten in Bezug auf die biologische Äquivalenz der applizierten physikalischen Dosis. Aus diesem Grund sind Vergleiche der Therapieeffekte der Ionenstrah-

lung mit den Effekten der konventionellen Strahlung unerlässlich, insbesondere, da die wissenschaftliche Datenlage derzeit nicht ausreicht.

Bei einer *Abweichung von den etablierten Fraktionierungsschemata* kommen die Unsicherheiten in der Einschätzung des Fraktionierungseffekts besonders ausgeprägt zum Tragen. Dies betrifft vor allem chronisch reagierende Normalgewebe. Deshalb müssen bei der Bestrahlung mit Protonen oder Schwerionen Änderungen der Fraktionierungsschemata sorgfältig geplant und die Auswirkungen im Hinblick auf deterministische Strahleneffekte detailliert erfasst werden.

Der Effekt der Dosis-Fraktionierung sinkt im Allgemeinen mit steigendem LET einer Strahlung. Für Protonen kann von einem ähnlichen Fraktionierungseffekt wie für die Therapie mit Photonen ausgegangen werden. Für die Schwerionen sind bei einem ohnehin geringeren Fraktionierungseffekt geringere Auswirkungen bei einer Änderung der Fraktionierung zu erwarten. Daneben können allerdings grundsätzlich für beide Strahlenqualitäten Änderungen der RBW mit der Größe der Fraktionsdosis nicht ausgeschlossen werden [Gerweck und Kozin 1999].

## **7      Stellungnahme der Strahlenschutzkommission**

Die Strahlenschutzkommission stellt fest, dass aufgrund physikalischer und biologischer Gegebenheiten bei der Teletherapie mit Protonen oder Schwerionen im Vergleich zur konventionellen Teletherapie mit Photonen oder Elektronen Vorteile bestehen können. Dennoch muss derzeit die Strahlentherapie mit konventionellen Strahlenarten unter der Voraussetzung einer optimalen, zeitgemäßen Planung und Durchführung bei der Mehrzahl der therapeutischen Indikationen als anerkannter Maßstab angesehen werden, mit dem die Therapie mit Ionenstrahlen zu vergleichen ist. Die Strahlenschutzkommission empfiehlt deshalb, in geeigneten klinischen Studien zu prüfen, ob sich die theoretisch erwarteten Vorteile der Teletherapie mit Protonen oder Schwerionen in der klinischen Praxis nachweisen lassen.

Bei der Strahlentherapie mit Protonen oder Schwerionen unter Einbeziehung einer aktiven Strahlformung sind die Niedrigdosis-Volumina reduziert (s. 4.3). Dies kann zu einer Verminderung des Risikos für stochastische Strahleneffekte führen (s. 6.1.2). Für deterministische Effekte ergeben sich daraus Vorteile für Organe und Gewebe mit insgesamt niedrigen Schwellendosen oder für Organe, bei denen das mit niedrigen Dosen belastete Volumen die Strahlenreaktion des Gesamtorgans beeinflussen kann (s. 6.2).

Bei der Therapie mit Protonen oder Schwerionen ergibt sich ein steilerer Dosisgradient um den Hochdosisbereich (s. 4.2). Dies führt zu Vorteilen bei der Behandlung von Zielvolumina in der Nähe kritischer, zu schonender Strukturen. Jedoch darf diese präzisere Erfassung des Planungszielvolumens nicht zu einer Erhöhung der Rate an Randrezidiven führen.

Bei der Therapie mit Ionenstrahlen existieren - auch unter Beibehaltung etablierter Bestrahlungsprotokolle - deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Abschätzung der Relativen Biologischen Wirksamkeit an Normalgeweben (s. 2.2). Dies gilt vor allem bei Schwerionen. Hinzu kommen sowohl für Schwerionen wie auch für Protonen deutliche Unsicherheiten im Hinblick auf den Effekt der Dosis-Fraktionierung an Normalgeweben bei einer Modifikation dieser Bestrahlungsprotokolle (s. 6.2).

Aus diesen Gründen müssen Strahlentherapien mit Schwerionen – sofern diese nicht bereits etabliert sind – für alle Tumorentitäten unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Standards als Studien nach § 23 StrlSchV nach Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz oder in Ausnahmefällen als individuelle Heilversuche mit entsprechender wissenschaftlicher Dokumentation durchgeführt werden. Analoges muss für Strahlentherapien mit Protonen gelten, wenn sie nicht bereits klinisch etabliert sind oder wenn sie nach Art und Umfang von den Standard-Bestrahlungsprotokollen für konventionelle ultraharte Röntgenstrahlung abweichen.

Diese wissenschaftlichen Standards schließen die entsprechend lange Nachbeobachtung der Patienten zur Erfassung chronischer Nebenwirkungen, die vom Krankheitsbild und der Studienfragestellung abhängen, wie auch eine ausführliche Dokumentation ein.

Nur nach erfolgreichem Abschluss der Studien mit Erreichen des Studienziels kann die betreffende Therapie mit Protonen oder Schwerionen für die betrachtete Tumorentität als etabliert anerkannt werden.

**Zitierte Literatur:**

- [Baxter et al. 2005] Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA: Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterol.* 128: 819-824; 2005
- [Brenner et al. 2000] Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E: Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 88: 398-406; 2000
- [Brenner et al. 2003] Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M: Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 13761-13766; 2003
- [Darby et al. 2005] Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R: Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 6: 557-565; 2005
- [Dörr und Herrmann 2002] Dörr W, Herrmann Th: Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment related parameters. *Strahlenther. Onkol.* 178: 357-362; 2002
- [Hall 2006] Hall, EJ: Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65: 1-7; 2006
- [Gerweck and Kozin 1999] Gerweck LE, Kozin SV: Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy. *Radiother. Oncol.* 50: 135-142; 1999
- [ICRU 1999] ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Oxford: Oxford University Press, 1999
- [Kleinermann et al. 1995] Kleinerman RA, Boice JD Jr., Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, Lynch CF, Hankey BF, Flannery JT: Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 76: 442-452; 1995
- [Kraemer et al. 2003] Kraemer M, Weyrather WK, Scholz M: The increased biological effectiveness of heavy charged particles: from radiobiology to treatment planning in technology. *Cancer Res. Treat.* 2: 427-436; 2003
- [Kraft 2000] Kraft G.: Tumor therapy with heavy charged particles. *Progr. Part. Nucl. Phys.* 45: 473-544; 2000
- [Travis et al. 2005] Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Pukkala E, Lynch CF, Pee D, Smith SA, Van't Veer MB, Joensuu T, Storm H, Stovall M, Boice JD Jr., Gilbert E, Gail MH: Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 97:1428-37; 2005

- [SSK 2003] Vergleichende Bewertung der biologischen Wirksamkeit verschiedener ionisierender Strahlungen. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet auf der 186. Sitzung am 11./12.09.2003, veröffentlicht im BAnz Nr. 32a v. 16.02.2005
- [Valentin 2003] Valentin J: ICRP Publication 92. Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor ( $w_R$ ). Oxford-New York-Tokyo: Elsevier, 2003