



11/02/2007, Ionenstrahl-Therapie: Beim G. Multiforme!

## Prinzip Hoffnung

### Gibt es (k)einen Hoffnungsschimmer? Die Therapie von Glioblastomen

Ute Linz

Glioblastome (GBs) gehören zu den gefürchtetsten Tumoren. Noch immer sind sie unheilbar und trotzten allen Therapieansätzen. Auch die Ionenstrahltherapie (IST), die hier unter anderem vorgestellt werden soll, wird vermutlich keine Heilung bringen. Als Teil eines Multimodalverfahrens bietet sie dennoch Grund zu bescheidenem Optimismus.

Das Besondere an Ionenstrahlung ist ihr so genanntes "umgekehrtes" Tiefendosisprofil. Während Photonen wie Röntgen- oder Gammastrahlen einen Großteil ihrer Energie bereits kurz nach Eintritt in den Körper verlieren und den Rest nach und nach abgeben, zeigt das Tiefendosisprofil von Ionenstrahlen eine geringe Eintrittsdosis und ein scharfes Dosismaximum (Bragg-Peak) auf den letzten Millimetern ihrer Bahn. Außer dem leichtesten Vertreter unter den Ionen (Wasserstoffionen oder Protonen) verfügen die nächsten Nachbarn im Periodensystem (He, Li, Be, B, C...) zusätzlich über eine höhere biologische Wirksamkeit. Ihre Ionisierungsdichte steigt im Bereich des Bragg-Peaks an und wird schließlich so groß, dass die verursachten Schäden irreparabel werden. Da die Lage des Dosismaximums bestrahlungstechnisch so gewählt werden kann, dass es in den Bereich des Tumors fällt, führt es dort zu einer gezielten Dosissteigerung.

**Besonderheiten von Ionenstrahlen**

- umgekehrtes Dosisprofil (Bragg peak)
- niedrige seitliche Steuerung
- aktive Strahlformung (Rastern)
- erhöhte biologische Wirksamkeit bei schweren Ionen

**Glioblastom: Kohlenstoffionen**

Gruppe	C (CGE)	500% -ÜR (Mon)
A (4)	8 x 2.1	7
B (6)	8 x 2.3	19
C (7)	8 x 2.5	17
D (10)	8 x 2.8	18
E (5)	8 x 3.1	26

Σ 66.8 CGE (top group)  
Σ 74.8 CGE (bottom group)

Mizoe et al, 2003

Heikle Pionierarbeit, valide Quintessenz

Bisher gibt es nur 2 IST-Zentren, die sich an die Behandlung von GBs gewagt haben: In den 1990er Jahren wurden am Harvard Cyclotron Laboratory (HCL) in Cambridge (USA) 23 Patienten im Rahmen einer Phase-II-Studie mit einer Kombination aus Protonen und Photonen behandelt.[1] Insgesamt wurden 90 Cobalt-Gray-Equivalent (CGE) appliziert. Diese extrem hohe Strahlendosis wurde relativ gut vertragen und bewirkte eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten. Die 2- und 3-Jahresüberlebensraten des Kollektivs lagen bei 34 bzw. 18%. Von 15 postmortal gewonnenen Gewebeproben zeigten nur 8 lebende Tumorzellen und zwar überwiegend in Bereichen, in denen die applizierte Dosis unter 70 CGE lag. Wurden die Patienten nach den Risikogruppen der Radiotherapy Oncology Group (RTOG) stratifiziert, so ergab sich der größte Nutzen für Patienten mit prognostisch ungünstigerem Profil.

Am National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in Chiba, Japan, wurde zwischen 1994 und 2002 eine Phase-I/II-Studie mit einer Kombination aus Photonen und Kohlenstoffionen durchgeführt.[2] In einem Dosisescalationsansatz erreichte die höchste Dosisgruppe (74,8 CGE) eine mediane Überlebensrate von 26 Monaten. Das entspricht einem der besten Werte für GB-Studien überhaupt.

Aus beiden Studien lassen sich mehrere Lehren ziehen:

1. Mit IST lässt sich eine deutliche Dosissteigerung ohne Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen erzielen.
2. GB-Zellen werden erst ab einer Dosis von mindestens 70 Gray wirkungsvoll bekämpft.
3. Die von Kohlenstoffionen erwartete höhere biologische Wirksamkeit scheint sich in verbesserten Überlebensraten niederzuschlagen.

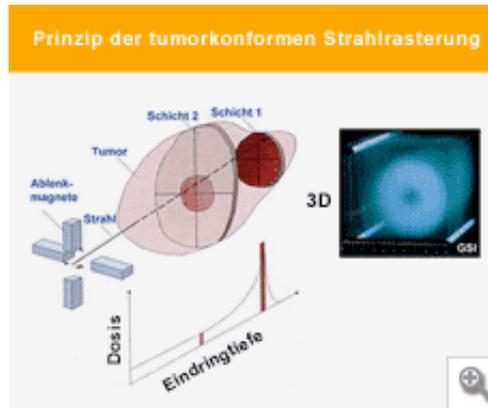
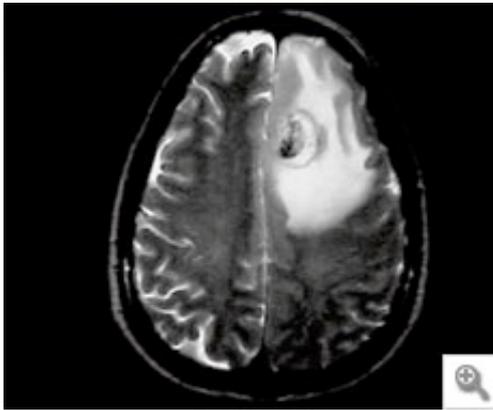


Im Fokus: Fraktionierte Datenbasis von den Anfängen bis zur Chemoresistenz

## Rasterung: Bleistiftdünn über das Zielvolumen

Man darf davon ausgehen, dass die bisher mit IST erzielten Ergebnisse noch verbesserungsfähig sind. Zum einen, indem der Anteil Röntgenstrahlung im Protokoll weiter reduziert und durch Ionenstrahlung ersetzt wird, zum anderen durch neuere Bestrahlungstechniken für den Ionenanteil. Am HCL wie am NIRS war die Strahlrichtung nicht variabel. Die Reichweite des Ionenstrahls und die Größe des Bestrahlungsfeldes wurden mit mechanischen Elementen im Strahlengang an die Tumormorphologie angepasst.

Damit blieb ein anderer physikalischer Vorteil der Ionenstrahlung - ihre magnetische Ablenkbarkeit - ungenutzt. Verzichtet man auf die passive Strahlaufweitung und führt stattdessen einen bleistiftdünnen Ionenstrahl punktwise und Schicht für Schicht über das Zielvolumen (sog. Rastertechnik), kann man die Tumorkonformität weiter verbessern und die Strahlenbelastung der Nachbarstrukturen noch stärker senken.[3] Nutzt man hierfür Ionen mit höherer biologischer Wirksamkeit, wie Kohlenstoffionen, erhöht man die Chancen, die strahlenresistenten GB-Zellen abzutöten, zusätzlich.



### Resistenzen im adäquaten Zeitfenster parieren

Das infiltrative Wachstum der GBs setzt auch der IST Grenzen, denn wo die Zielpunkte unscharf bleiben, hilft auch Präzision nicht weiter. Es erscheint daher sinnvoll, dass GB-Patienten nicht nur lokal die bestmögliche radiotherapeutische Behandlung erhalten, sondern zusätzlich systemisch behandelt werden.

GBs sind allerdings nicht nur strahlen-, sondern auch chemoresistent, und die Wirksamkeit der heute verfügbaren Chemotherapeutika ist leider beschränkt. Selbst auf Tetrazine, die derzeit als bester Standard gelten, sprechen nicht einmal die Hälfte der Tumore an.[4] Es wird daher empfohlen, studienbegleitend zu untersuchen, ob bestimmte In-vitro-Test-Verfahren, die bei anderen Tumorerkrankungen schon ihren Vorhersagewert gezeigt haben, geeignet sind, diejenigen Chemotherapeutika auszuwählen, die beim einzelnen GB-Patienten am ehesten Aussicht auf Erfolg bieten.[5]

In großen experimentellen Serien haben diese Tests gezeigt, dass bei ausgeprägter Resistenz eines Tumors in vitro, seine Ansprechwahrscheinlichkeit in vivo bei unter 3% liegt. Andererseits steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Chemotherapeutikum im Patienten wirkt, ungefähr um den Faktor 2-3, wenn die Tumorseite in vitro Bedingungen sensitiv ist. Erste kleine Studien haben ergeben, dass GB-Patienten, die mit Substanzen behandelt wurden, die im In-vitro-Test unwirksam waren, im Schnitt nur halb so lang lebten wie Patienten, deren Tumore in vitro gut ansprachen.[6]

Über den Erfolg einer Therapie entscheidet neben der Wahl des richtigen Mittels auch die Wahl des richtigen Zeitpunkts. Dass die Zeit für den Tumor und gegen die Therapie arbeitet, lässt sich aus verschiedenen, populationskinetischen Modellen ableiten. Eine nach den Erstbeschreibern als Norton-Simon-Modell bezeichnete Hypothese geht davon aus, dass kürzere Zeiträume zwischen Behandlungsphasen (sog. Dosisdichte-Variante) eine günstigere Wirkung auf die Tumorregression haben können als höhere Dosierungen (Dosisescalations-Variante).[7] Die klinische Gültigkeit dieser Hypothese wurde erstmals in einer großen Mamma-Karzinom-Studie eindrücklich belegt.[8] In einer kürzlich angelaufenen Phase-III-Studie wollen EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) und RTOG das Konzept der Dosisdichte bei GB-Patienten mit Temozolomid als Therapeutikum untersuchen.[9]

### Analog eskalieren und verdichten

Die Idee der Dosisverdichtung kann im Prinzip auf jede therapeutische Intervention angewandt werden und beim Glioblastom spricht einiges dafür, wirklich alle Therapieschritte mit einzubinden. Das könnte so aussehen, dass die Operation - wenn es der Zustand des Patienten zulässt - möglichst erst dann erfolgt, wenn gewährleistet ist, dass sich der nächste Therapieschritt - gleich ob Radio- und/oder systemische Therapie - in kurzer Folge anschließen lässt. Auf diese Weise soll verhindert werden, dass der Resttumor, der durch die Operation populationskinetisch "verjüngt" werden könnte, eine zu lange Phase schnelleren Wachstums genießt.

Radiotherapie mit Kohlenstoffionen passt ebenfalls sehr gut in ein solches Konzept, weil sich gezeigt hat, dass wegen der geringen Strahlenbelastung des gesunden Gewebes, die Fraktionierungsdosis signifikant erhöht werden kann und insgesamt weniger

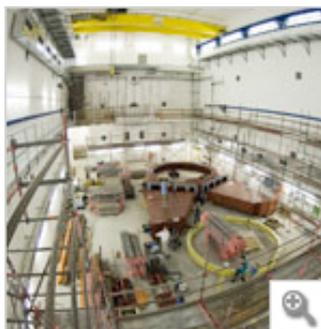
Fraktionen erforderlich sind. Man kann also die Dosis gleichzeitig eskalieren und verdichten. Für den Patienten bedeutet die Verkürzung der Therapiedauer zudem mehr Unabhängigkeit und Lebensqualität.

### Hoffnung: HIT setzt weltweit Zeichen!

Im Augenblick gibt es außer dem japanischen NIRS keine klinische Einrichtung, wo GBs mit Kohlenstoffionen bestrahlt werden. Voraussichtlich Ende 2007 wird das erste europäische IST-Zentrum, das sowohl Protonen- als auch Kohlenstoffionenbestrahlung anbieten wird, in Heidelberg eröffnet. Es wird als erste Anlage weltweit über eine frei drehbare isozentrische Strahlführung, eine sog. Gantry, für Kohlenstoffionen verfügen. Als weitere Weltneuheiten wird es im "HIT" - für Heidelberger Ionenstrahltherapiezentrum - ein rein magnetisch geführtes, intensitätsmoduliertes Bestrahlungssystem (Rasterscan) geben sowie eine online Strahlkontrolle mittels PET.[10] Diese technischen Neuheiten werden IST auf höchstem Niveau erlauben. Das HIT ist deshalb prädestiniert für radioonkologische Herausforderungen und wird hoffentlich bald auch eine GB-Studie beginnen können.

Die übrigen Elemente des hier skizzierten Behandlungsschemas - testbasierte systemische Therapie und zeitliche Straffung der Behandlungsdauer - sind nicht an die Verfügbarkeit von IST gebunden. Operativ gewonnenes Tumormaterial kann z.B. studienbegleitend in vitro getestet werden. Das wäre unbedingt wünschenswert, um möglichst schnell die Datenlage auf diesem Gebiet zu verbessern. Der Aspekt Dosisverdichtung erfordert im einfachsten Fall nur, dass sich verschiedene Abteilungen einer Klinik untereinander abstimmen, um zu gewährleisten, dass Operation, Radio- und/oder systemische Therapie eines GB-Patienten koordiniert und in möglichst rascher Folge ablaufen.

Jede der Maßnahmen dient der Lebensqualität und alle zusammen hoffentlich auch der Lebenserwartung.



Kreislauf Hoffnung: Vom Norton-Simon-Modell über "Heidelberg" zum multimodalen Therapieansatz

### Kontakt

Dr. med. Dr. rer. nat. Ute Linz  
Forschungszentrum Jülich in der Helmholtz-Gemeinschaft  
Institut für Kernphysik  
Leo-Brand-Straße

52425 Jülich

Fon 0246161-2651

Fax 0246161-3930

[u.linz@fz-juelich.de](mailto:u.linz@fz-juelich.de)

<http://www.fz-juelich.de/ikp/de/index.shtml>

### Fußnoten | Literaturliste

[1] Fitzek, MM, Thornton, AF, Rabinov, JD, Lev, MH, Pardo, FS, Munzenrider, JE, Okunieff, P, Bussiere, M, Braun, I, Hochberg, FH, Hedley-Whyte, ET, Liebsch, NJ,

Harsh, GR, Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial, J. Neurosurg., 91, 25160, 1999

[2] Mizoe, JE, Tsujii, H, Carbon ion radiotherapy for malignant gliomas (Abstract), PTCOG 38, 14-16 May, 2003 u. Tsujii H, Mizoe JE, Kamada T, Baba M, Kato S, Kato H, Tsuji H, Yamada S, Yasuda S, Ohno T, Yanagi T, Hasegawa A, Sugawara T, Ezawa H, Kandatsu S, Yoshikawa K, Kishimoto R, Miyamoto T, Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS, Radiother Oncol, 73, 419, 2004

[3] Haberer Th, Becher W, Schardt D, Kraft G, Magnetic scanning system for heavy ion therapy, Nucl Instr Meth Phys Res, 330, 296305, 1993

[4] Brada M, Ashley S, Dowe A, Gonsalves A, Huchet A, Pesce G, REni M, Saran F, Wharram B, Wilkins M, Wilkins P, Neoadjuvant phase II multicentre study of new agents in patients with malignant glioma after minimal surgery. Report of a cohort of 187 patients treated with temozolomide, Ann Oncol 16, 942-9, 2005.

[5] Fruehauf JP, In vitro assay-assisted treatment selection for women with breast or ovarian cancer, Endocrine-Related Cancer, 9, 17182, 2002 u. Kurbacher CM, Cree IA, Chemosensitivity testing using microplate adenosine triphosphate-based luminescence measurements, Methods Mol Med, 110, 10120, 2005

[6] Parker RJ, Fruehauf JP, Mehta R, Filka E, Cloughesy T, A prospective blinded study of the predictive value of an extreme drug resistance assay in patients receiving CPT-11 for recurrent glioma, J Neuro-Oncol, 66, 36575, 2004 u. Tonn JC, Schachenmayr W, Kraemer HP, In vitro chemosensitivity test of malignant gliomas: clinical relevance of test results independent of adjuvant chemotherapy?, Anticancer Res, 14, 13716, 1994

[7] Norton, L, Simon, R, Growth curve of an experimental solid tumor following radiotherapy, J. Natl. Cancer Inst., 58, 173541, 1977

[8] Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Huclis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L, Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B trial 9741, J Clin Oncol, 21, 14319, 2003

[9] Stupp R, Hegi M, van den Bent MJ, Mason WP, Weller M, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Changing paradigms - an update on the multidisciplinary management of malignant glioma, Oncologist, 11, 16580, 2006

[10] Amaldi U, Kraft G, Radiotherapy with beams of carbon ions, Rep Progr Phys, 68, 186182, 2005

---

[Schließen](#) | [Nach oben](#)