

Protonentherapie bei Sarkomen



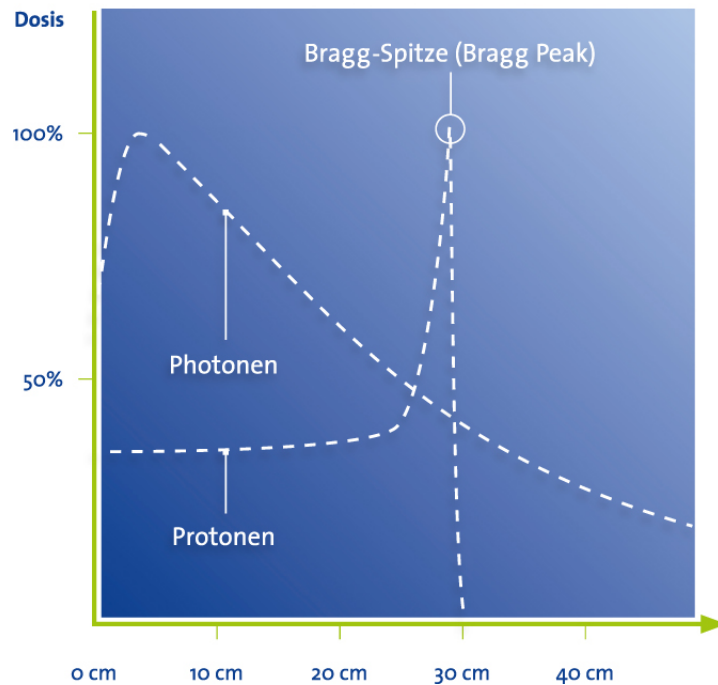
Dirk Geismar

*Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE)
Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen*

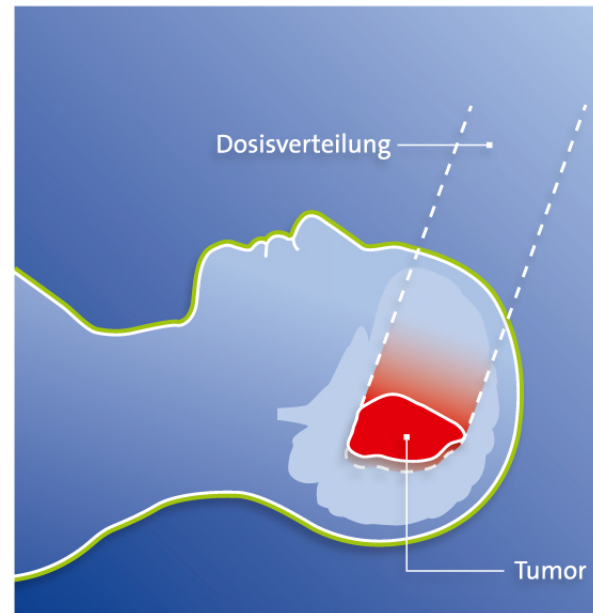
- Was ist das, Protonentherapie?
- Einsatz der Protonentherapie bei Sarkomen
- Klinische Erfahrungen am
Westdeutschen Protonentherapiezentrum Essen (WPE)

Was ist das, Protonentherapie?

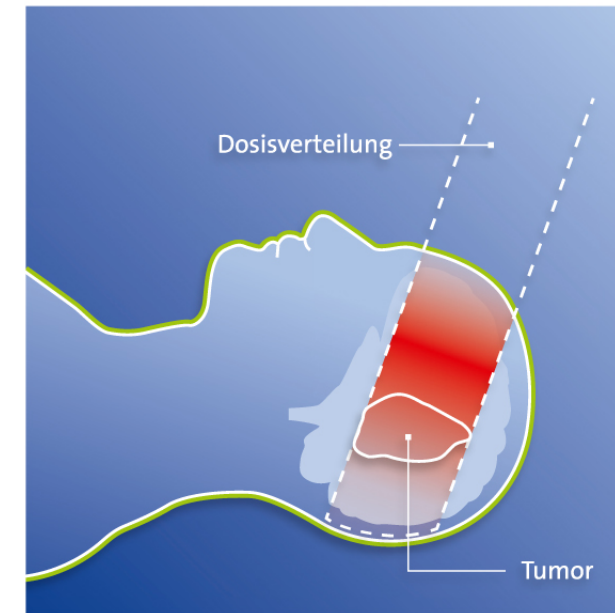
Wirkung von Protonen

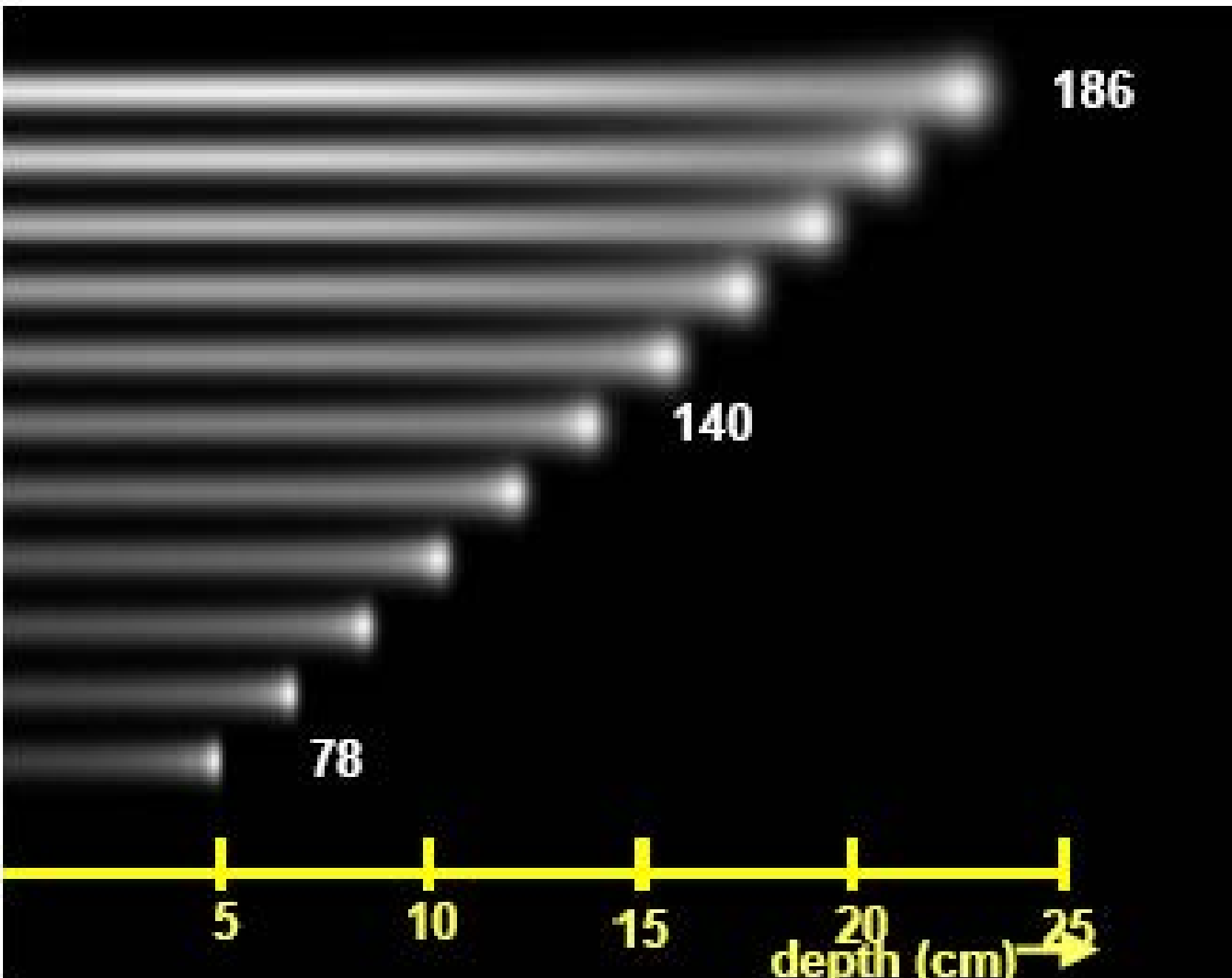


Protonentherapie



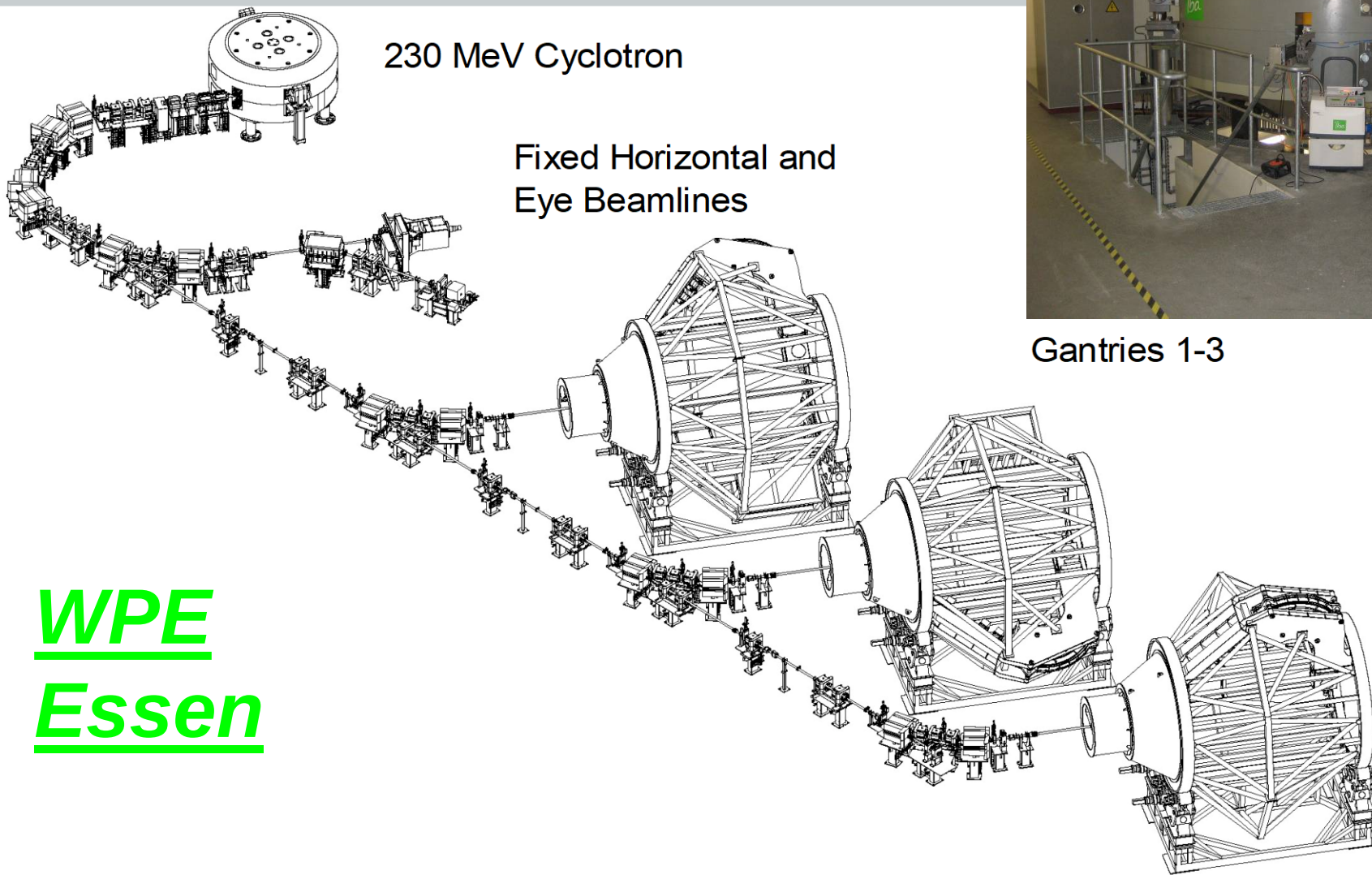
Konventionelle Strahlentherapie





**Die Reichweite ist
abhängig von der Energie!**

230 MeV Cyclotron

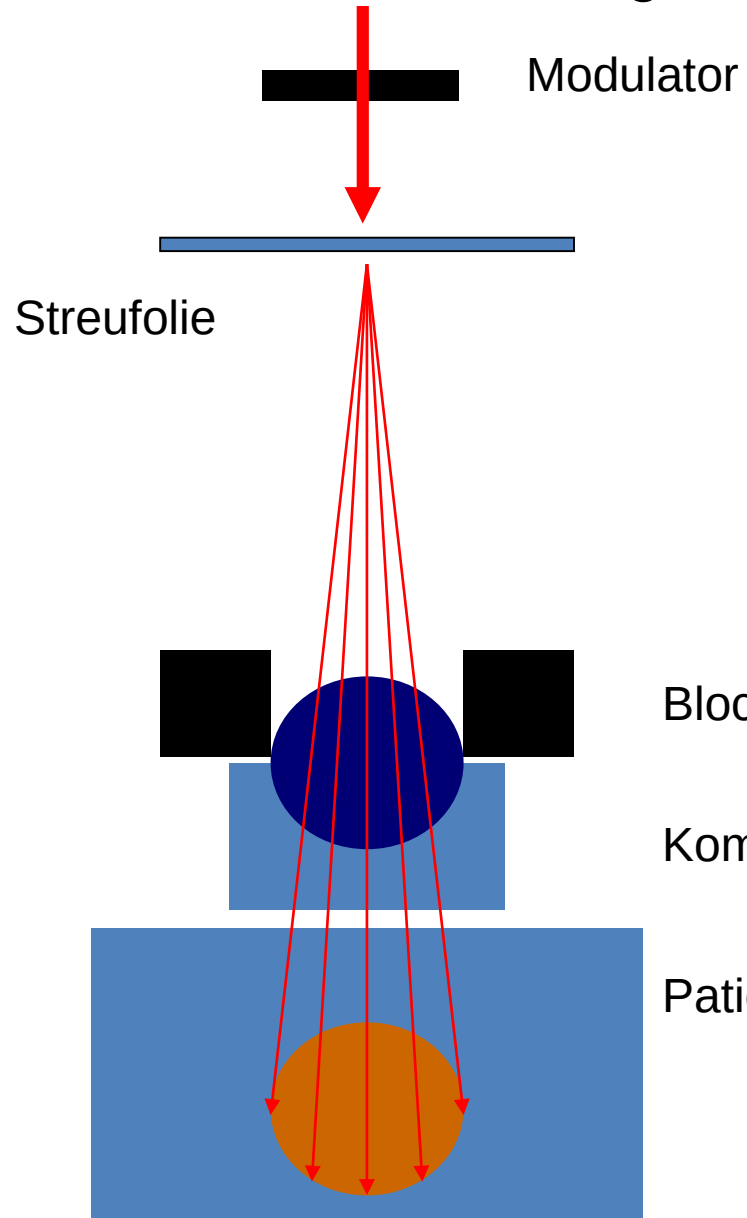
Fixed Horizontal and
Eye Beamlines

Gantries 1-3

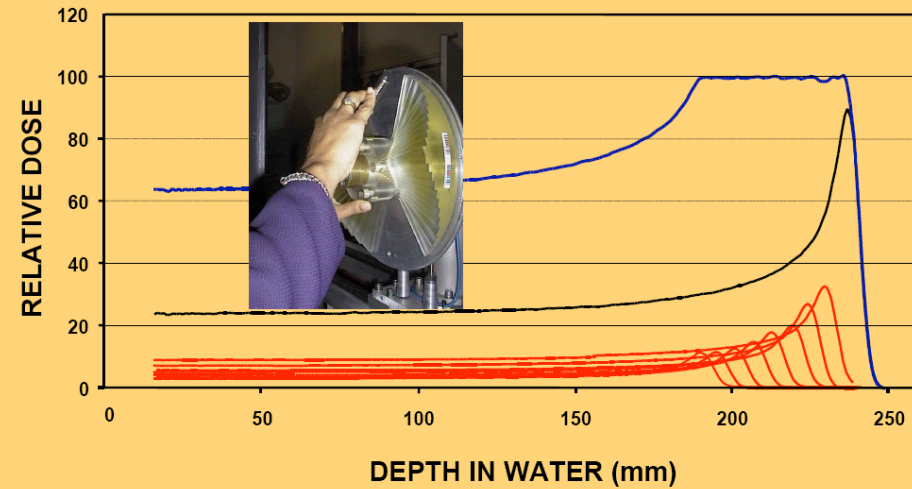


WPE
Essen

Passive Scattering



Spread-out Bragg Peak (SOBP)



(Niek Schreuder & Orsay)

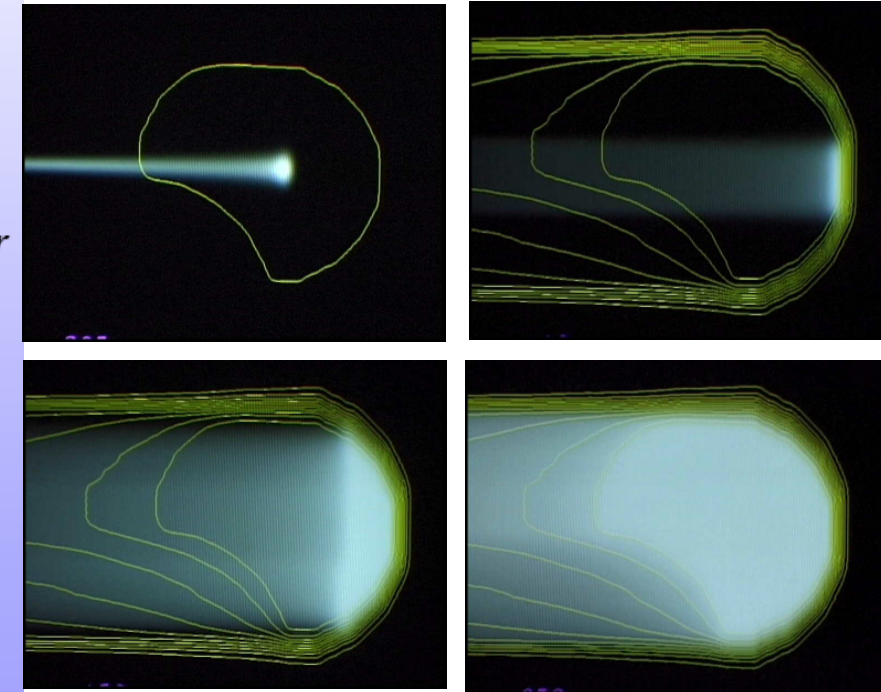
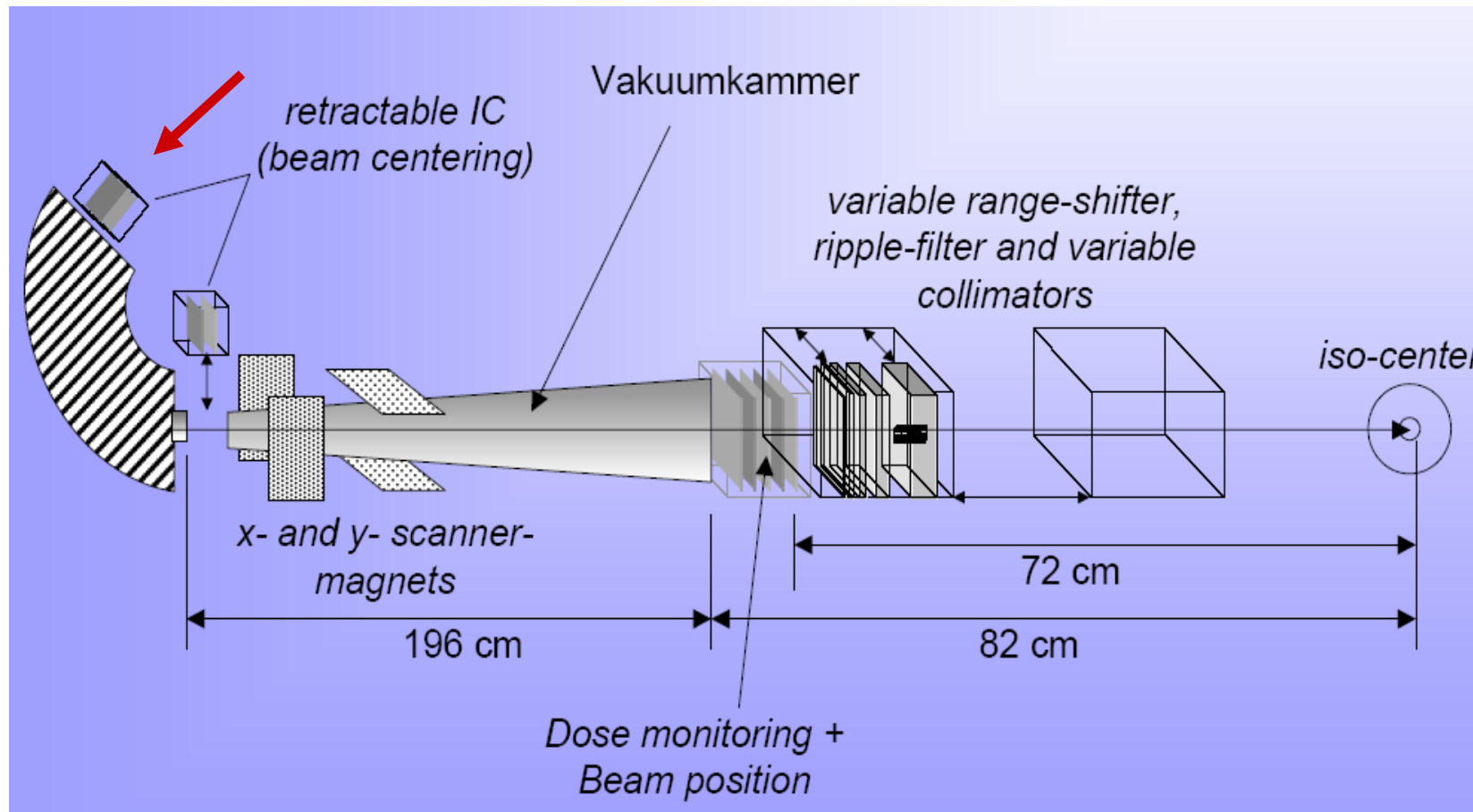
institut **Curie**

Centre de Protonthérapie d'Orsay

Resultierende Dosisverteilung



Pencil Beam Scanning

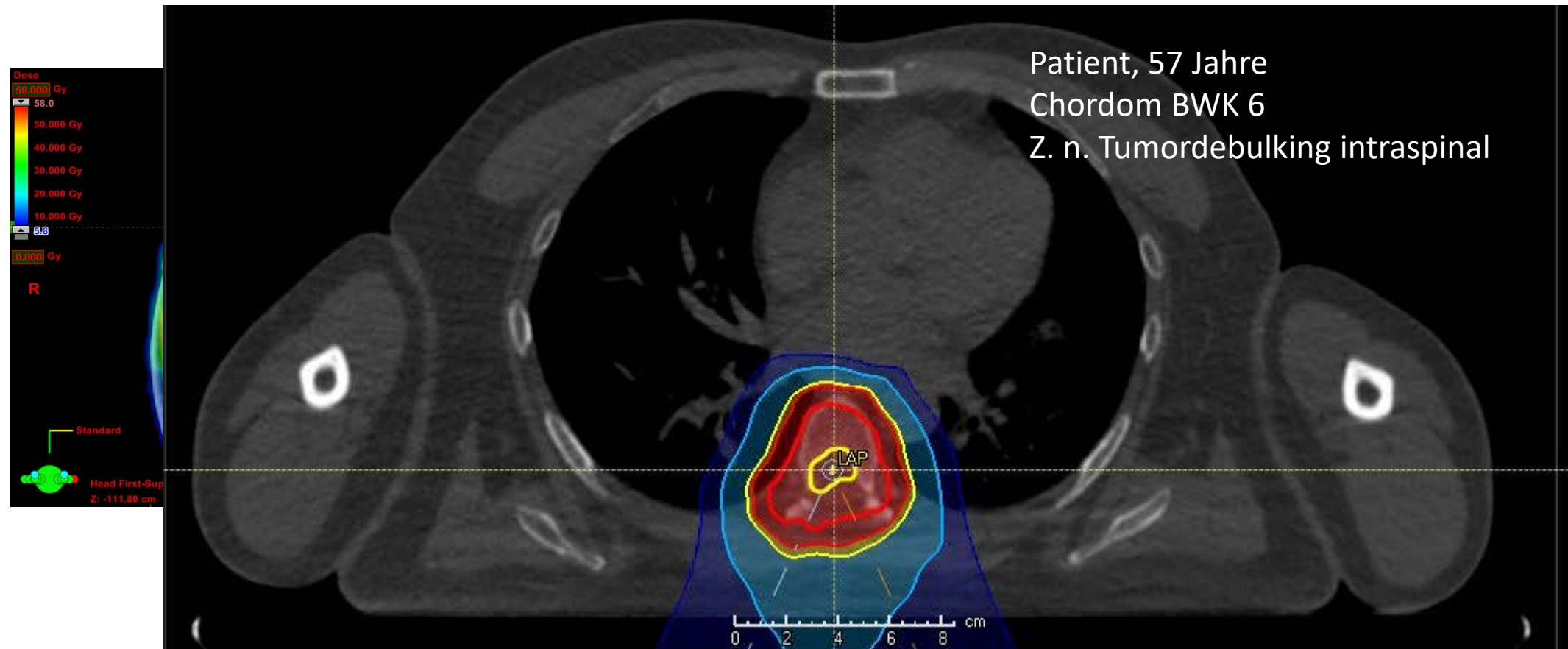


Paul Scherer Institut (PSI), Villingen

Photonen vs. Protonen

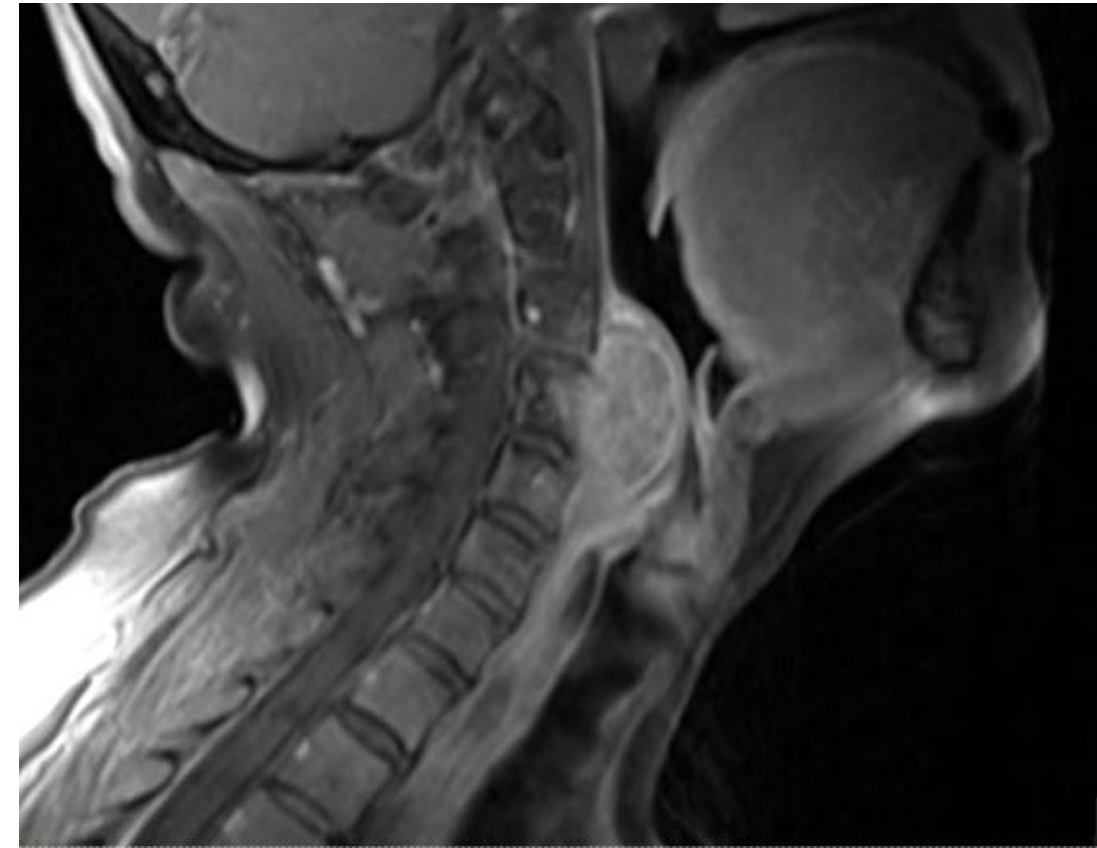
XRT

Protonen



Hintergrund

- Die Therapie von Sarkomen ist eine Herausforderung.
- Aufgrund der Lokalisation sind häufig komplette Resektionen aufgrund der resultierenden Morbidität nicht erreichbar.
- Chemotherapie und Radiotherapie ist neben der operativen Therapie ein fester Bestandteil multimodaler Therapiekonzepte.
- Hochdosierte neoadjuvante, adjuvante oder definitive Strahlentherapie ist meist erforderlich.
- Protonentherapie ermöglicht eine verbesserte Normalgewebsschonung und ggf. eine Dosisescalation.



Clivuschordom

Patient, 41 Jahre

Clivuschordom

Intra- und supraselläre Ausdehnung,
Sinus cavernosus und Sinus spenoidales rechts

Symptome:

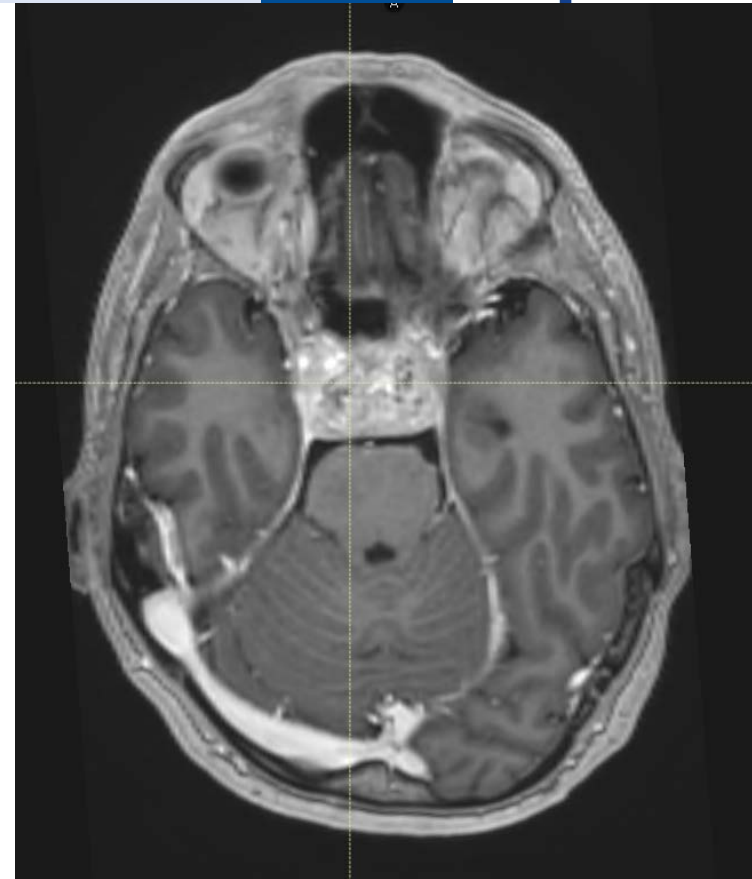
Visusverschlechterung am rechten Auge
Gesichtsfeldausfälle an beiden Augen

Transnasale/transsphenoidale Tumorresektion

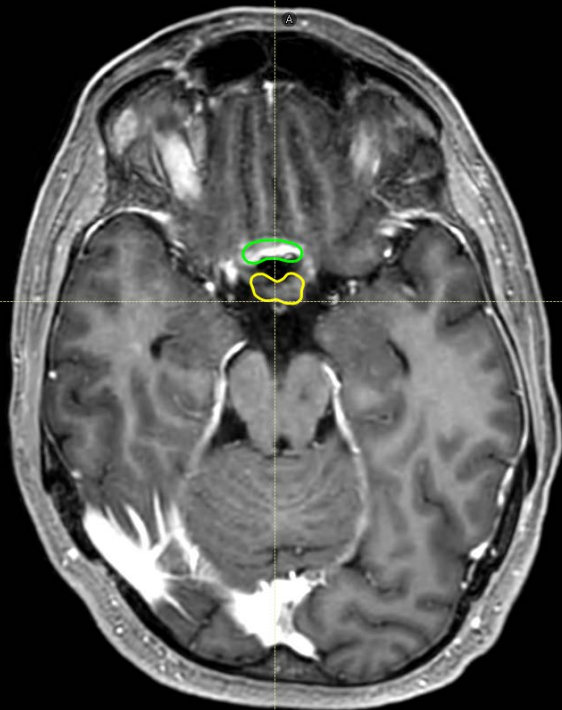
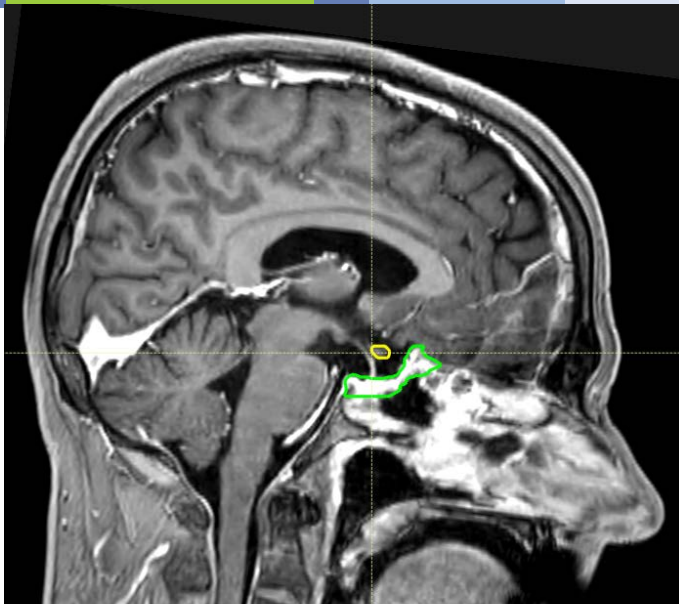
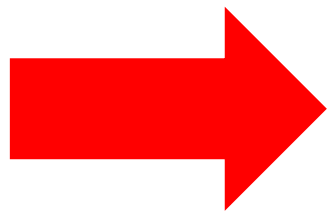
Bei Rezidiv nach 4 Monaten

⇒ Erneute Tumorresektion (R2)

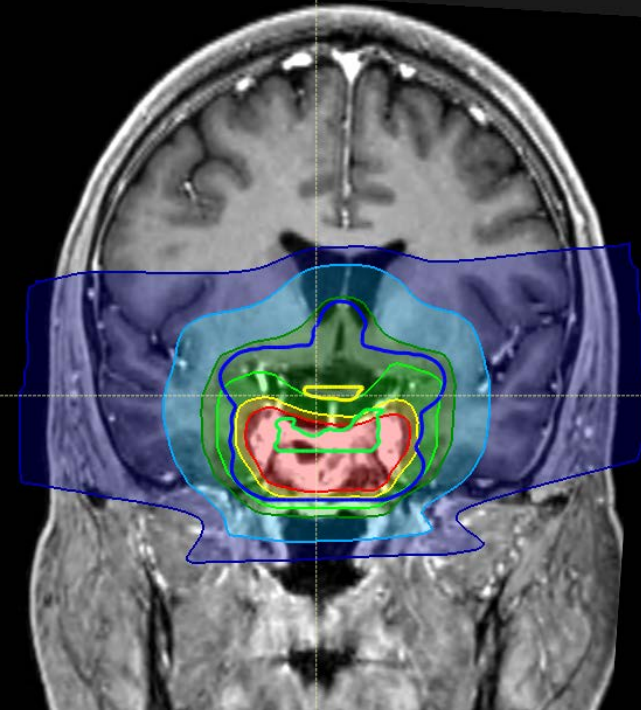
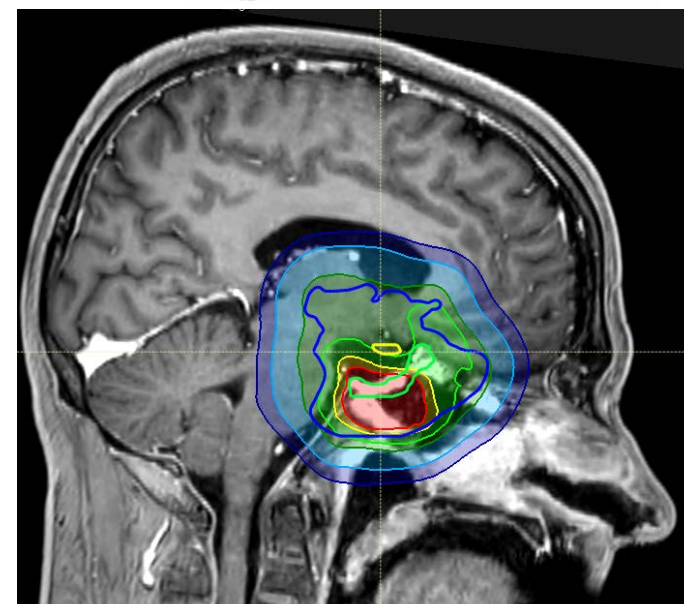
Indikation zur postoperativen Protonenherapie bis 74 Gy



Nach 2. OP



Protonentherapie
bis 74 Gy



Schädelbasis-Chordome

	n	Radiation	Mean dose	LC 3 yr	LC 5 yr	LC 10 yr
Castro 1994	53	He, Ne,	(65)		63	

Lokalkontrolle nach 5 und 10 Jahren

Protonentherapie 70 % und 54 %

Schwerionen (C, He, Ne) 64 %

Konventionelle Strahlentherapie 36 % und 23.8 %

Stereotaktisch geführte Radiotherapie 50 %

Radiochirurgie 56 %

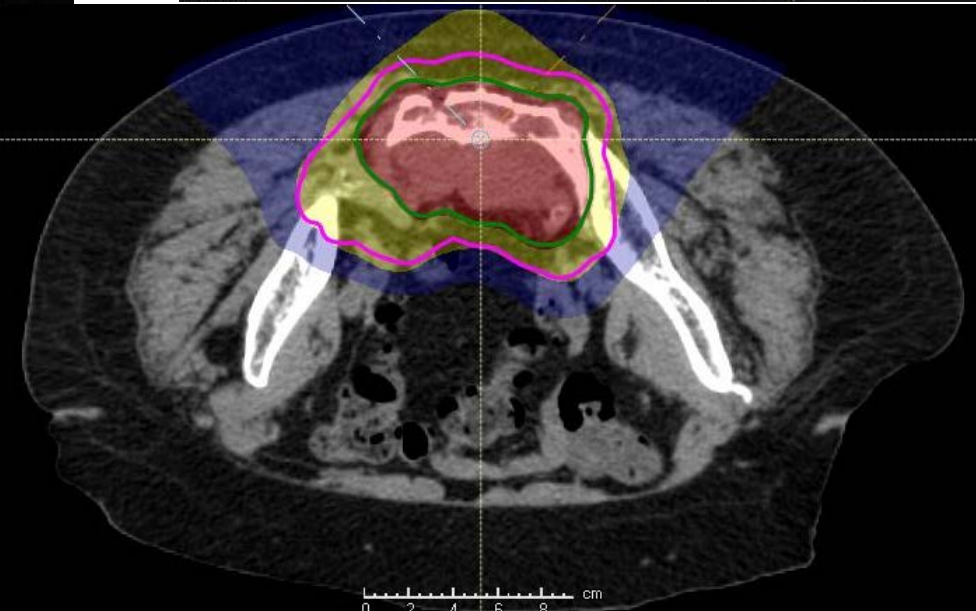
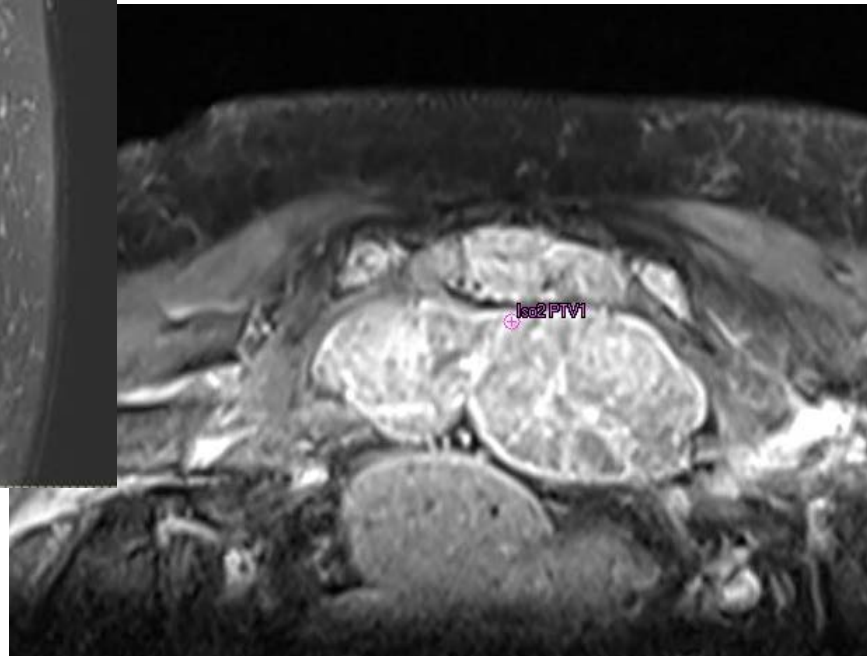
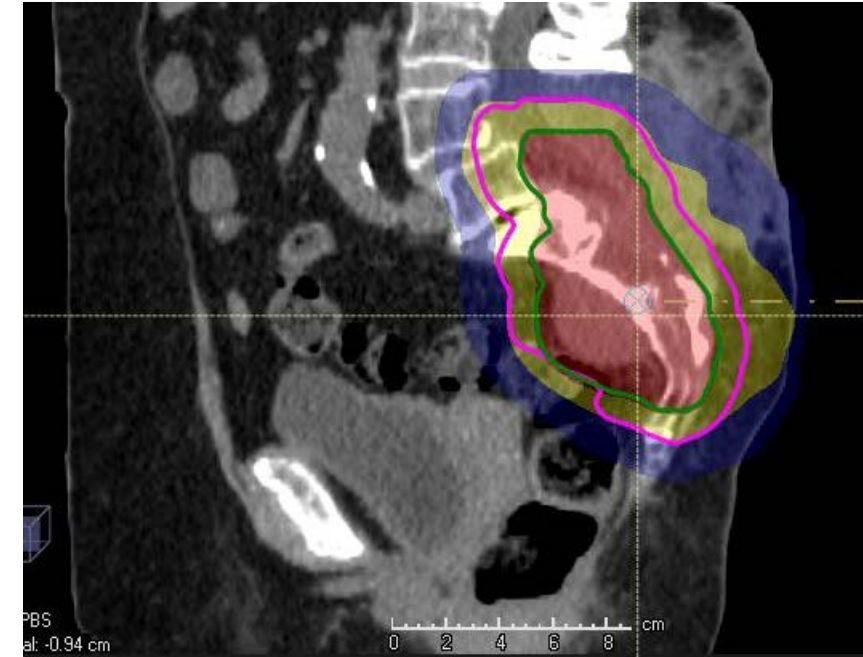
nach Amichetti et al. 2009

Weber, 2005	18	PT	74	87		
Ares, 2009	42	PT	74	87	81	



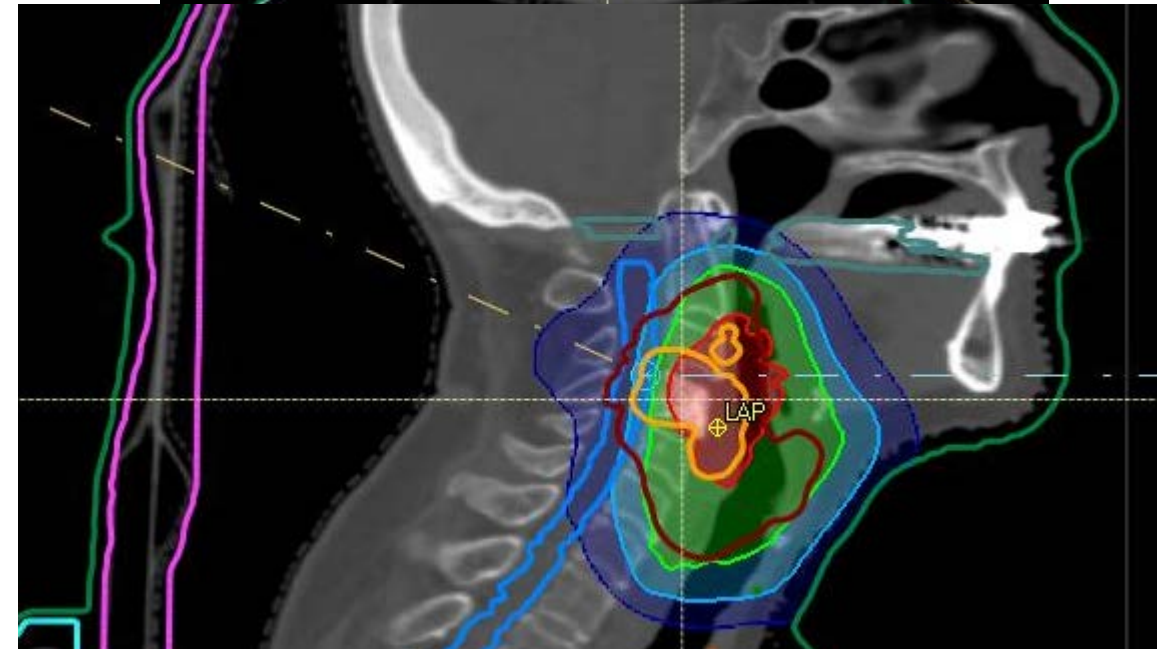
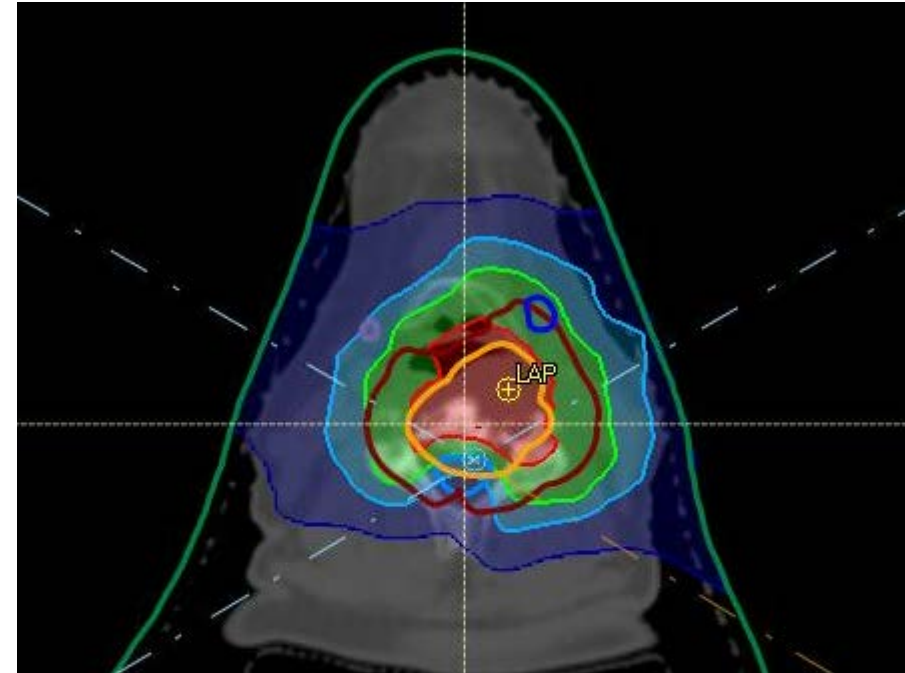
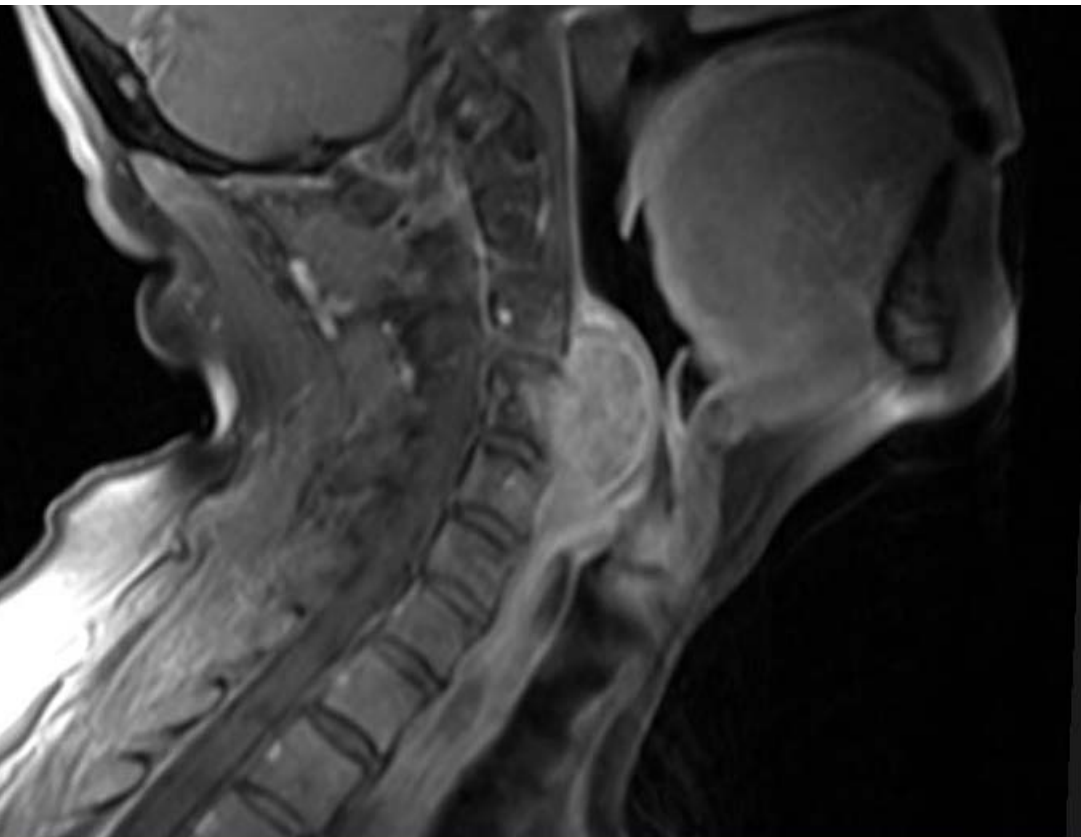
Patientin 85 Jahre
Sakrales Chordom
Z.n. Laminektomie L5/S1 und
subtotaler Entfernung des spinalen
lumbosakralen Tumors

Bestrahlung SIB, 35 Fraktionen
PTV1 (grün): 73,5 Gy (ED: 2,1 Gy)
PTV2 (rosa): 56 Gy (ED: 1,6 Gy)



Patientin, 83 Jahre
Chordom HWK3-HWK5
Z.n. Mikrolaryngoskopie mit PE

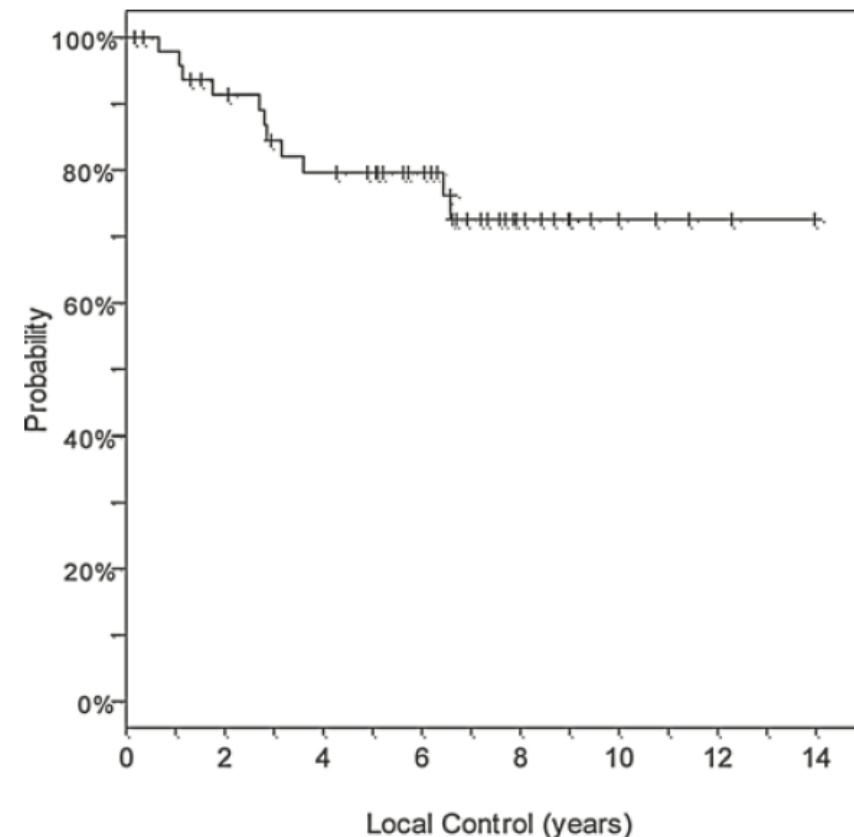
Definitive Bestrahlung SIB, 35 Fraktionen
PTV1 (orange): 73,5 Gy (ED: 2,1 Gy)
PTV2 (rot): 56 Gy (ED: 1,6 Gy)



- 55 Patienten
- 7,3 Jahre Mean Follow-up
- Protonentherapie:
 - präoperativ
 - postoperativ
 - definitiv
- Dosis: Median 76,6 Gy (59,4 – 77,4 Gy)
- Lokalkontrolle:
 - 5J: 81%
 - 8J: 74%
- Nebenwirkungen Grad 3 und 4
 - 5J: 10%
 - 8J: 13%
- Hochdosierte adjuvante und definitive Protonentherapie erreicht vielversprechende Therapieergebnisse

Long-Term Results of Phase II Study of High Dose Photon/Proton Radiotherapy in the Management of Spine Chordomas, Chondrosarcomas, and Other Sarcomas

THOMAS F. DELANEY, MD,^{1*} NORBERT J. LIEBSCH, MD, PhD,¹ FRANK X. PEDLOW, MD,²
JUDITH ADAMS, CMD,¹ ELIZABETH A. WEYMAN, BA,¹ BEOW Y. YEAP, ScD,^{3,4} NICOLAS DEPAUW, MS,^{1,5}
G. PETUR NIELSEN, MD,⁶ DAVID C. HARMON, MD,³ SAM S. YOON, MD,⁷ YEN-LIN CHEN, MD,¹
JOSEPH H. SCHWAB, MD,⁸ AND FRANCIS J. HORNICEK, MD, PhD²



Studien zur Partikeltherapie bei Sarkomen der Wirbelsäule und des Os Sacrum

Author(s)	Year	Pat.	Histological subtype	Tumor location	Therapy	5 Jahre LC	5 Jahre OS
Staab et al. 2011	2011	40	CH	Spine	P ± X + S	62%	77%
Matsumoto et al. 2013	2013	47	CH/CS/OSA/Other	Spine	P ± S	79% (5y)	79% (5y)
DeLaney et al. 2014	2014	50	CH/CS/Other	Spine	P ± S	84% (5y)	81% (5y)
Mima et al. 2014	2014	23	CH	Spine	S + P	83% (3y)	94% (3y)
Rotondo et al. 2015	2015	12	CH	Spine	X + P ± S	81% (5y)	62% (5y)
Uhl et al. 2015	2015	15	CH/CS	Sacrum	C ± IMRT	52% (5y)	79% (5y)
Holliday et al. 2015	2015	15	CH/CS	Spine	S + P	93% (2y)	58% (2y)
Imai et al. 2015	2015	188	CH	Sacrum	C	81% (5y)	77% (5y)
Indelicato et al. 2016	2016	51	CH/CS	Spine	P ± S	72% (4y)	58% (4y)
Demizu et al. 2016	2016	96	CH/CS/OSA	SB, Spine	P ± S	75% (5y)	71% (5y)

C, chondrosarcoma; CS, chondrosarcoma; IMRT, intensity modulated radiotherapy; LC, local control; OS, overall survival; OSA, osteosarcoma; P, proton; S, surgery; SB, skull base; X, photon; y, year

Protonentherapie Sarkom Becken

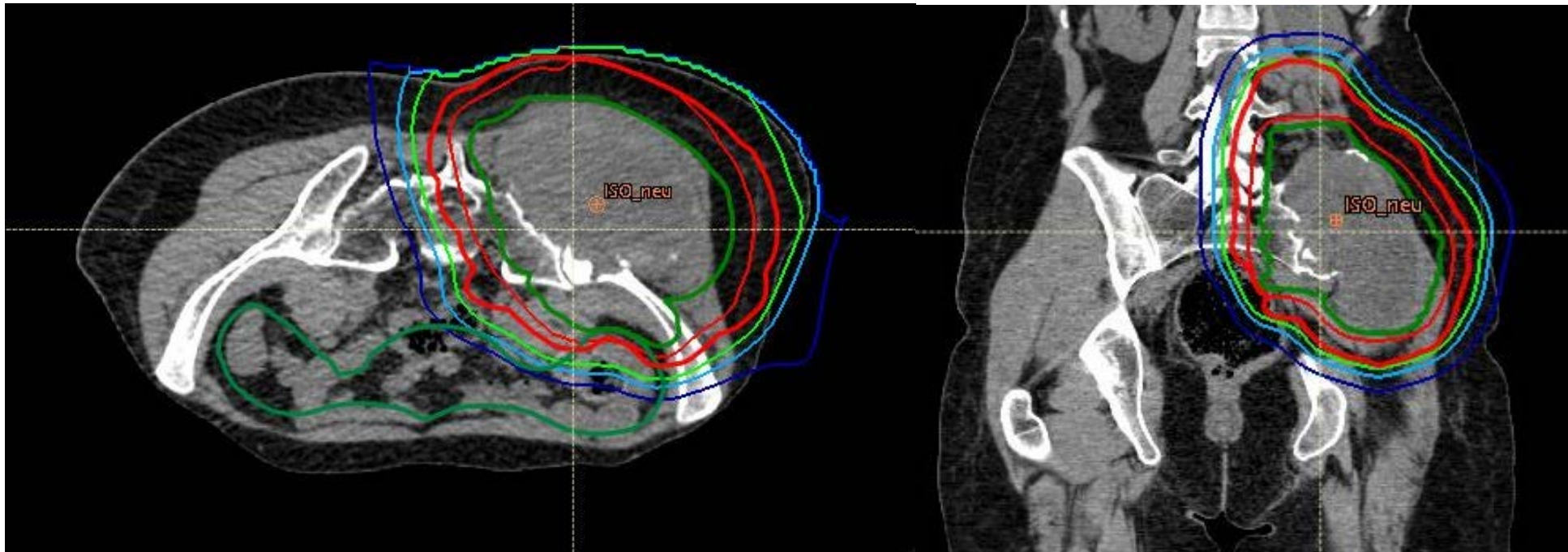
Patientin, 34 Jahre

Synovialsarkom rechtes Beckens

Z.n. Induktionstherapie mit
Doxorubicin/Ifosfamid

Bei Inoperabilität => Indikation zur definitiven
Strahlentherapie

Gesamtdosis:	70 Gy
Einzeldosis:	2 Gy
Fraktionen:	35



Comparison of Three-Dimensional (3D) Conformal Proton Radiotherapy (RT), 3D Conformal Photon RT, and Intensity-Modulated RT for Retroperitoneal and Intra-Abdominal Sarcomas

Erika L. Swanson, M.D.,* Daniel J. Indelicato, M.D.,*,† Debbie Louis, C.M.D.,†
Stella Flampouri, Ph.D.,† Zuofeng Li, M.D.,† Christopher G. Morris, M.S.,*
Nitesh Paryani, M.D.,* and Roelf Slopsema, Ph.D.†

*Department of Radiation Oncology, University of Florida, Gainesville, Florida; and †University of Florida Proton Therapy Institute Jacksonville Florida

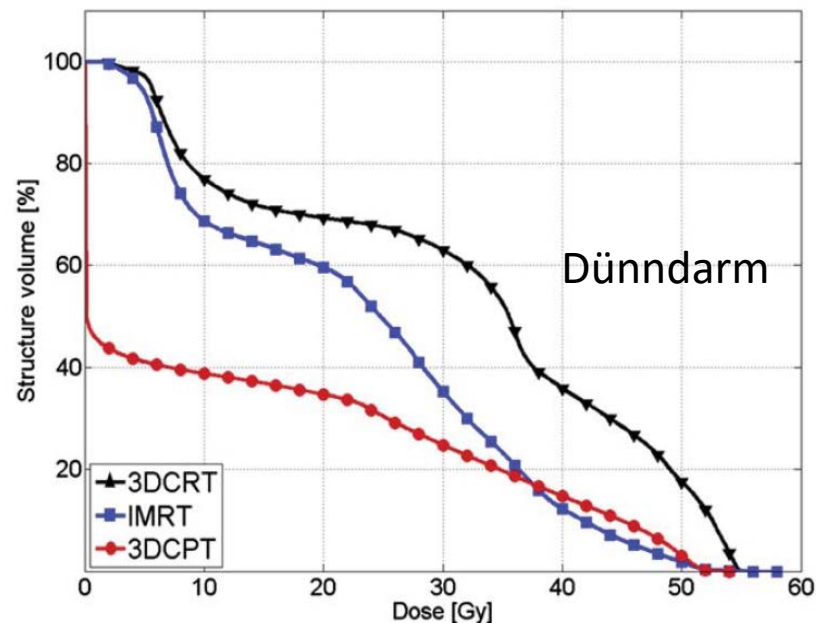


Fig. 3. DVHs of the small bowel are shown for each plan.

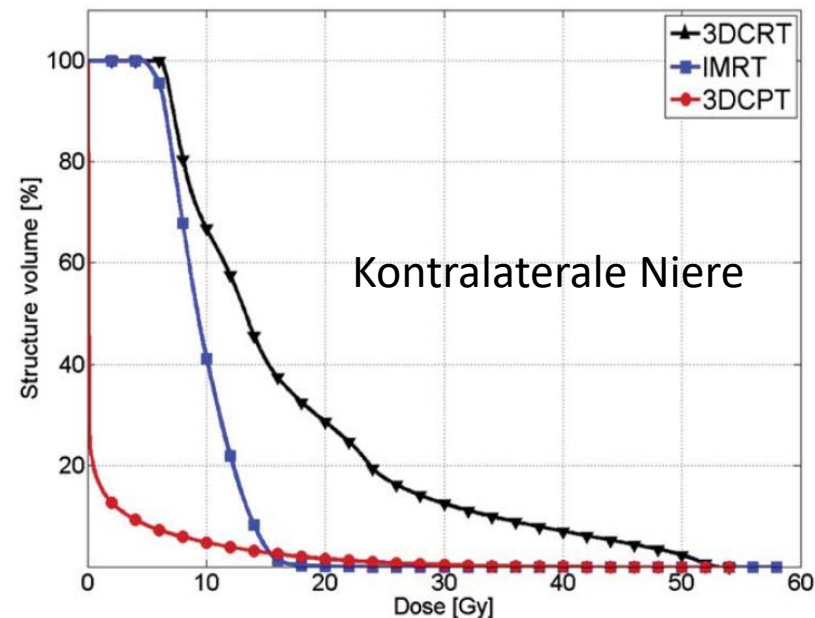
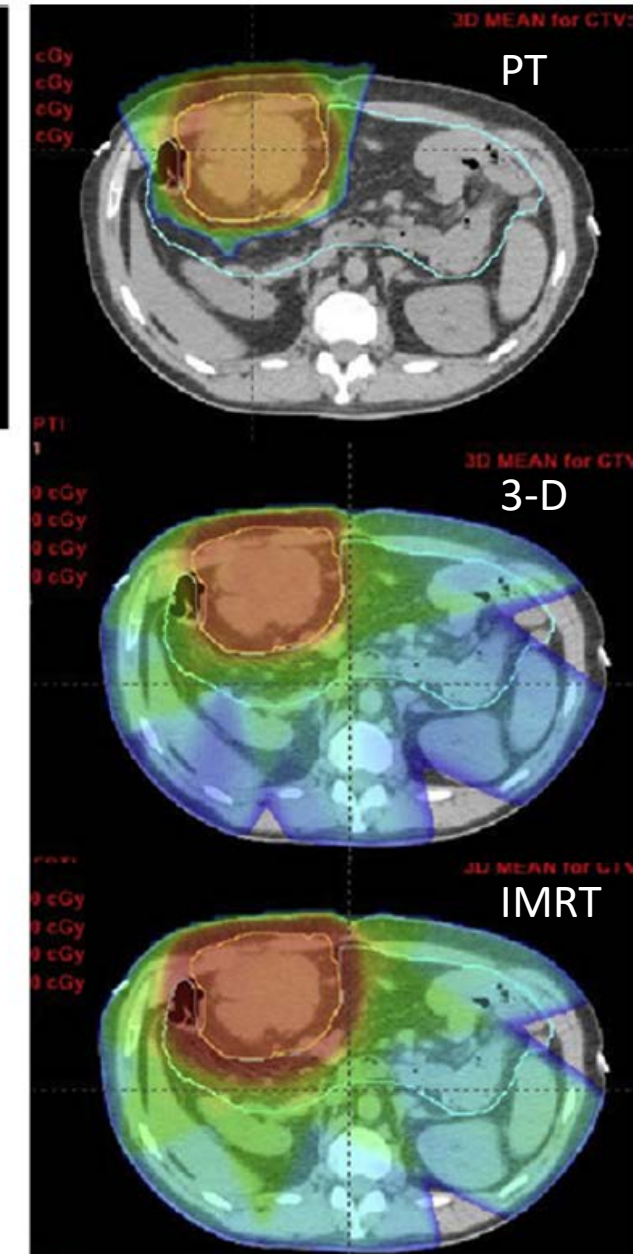


Fig. 6. DVHs of the contralateral kidney are shown for each plan.



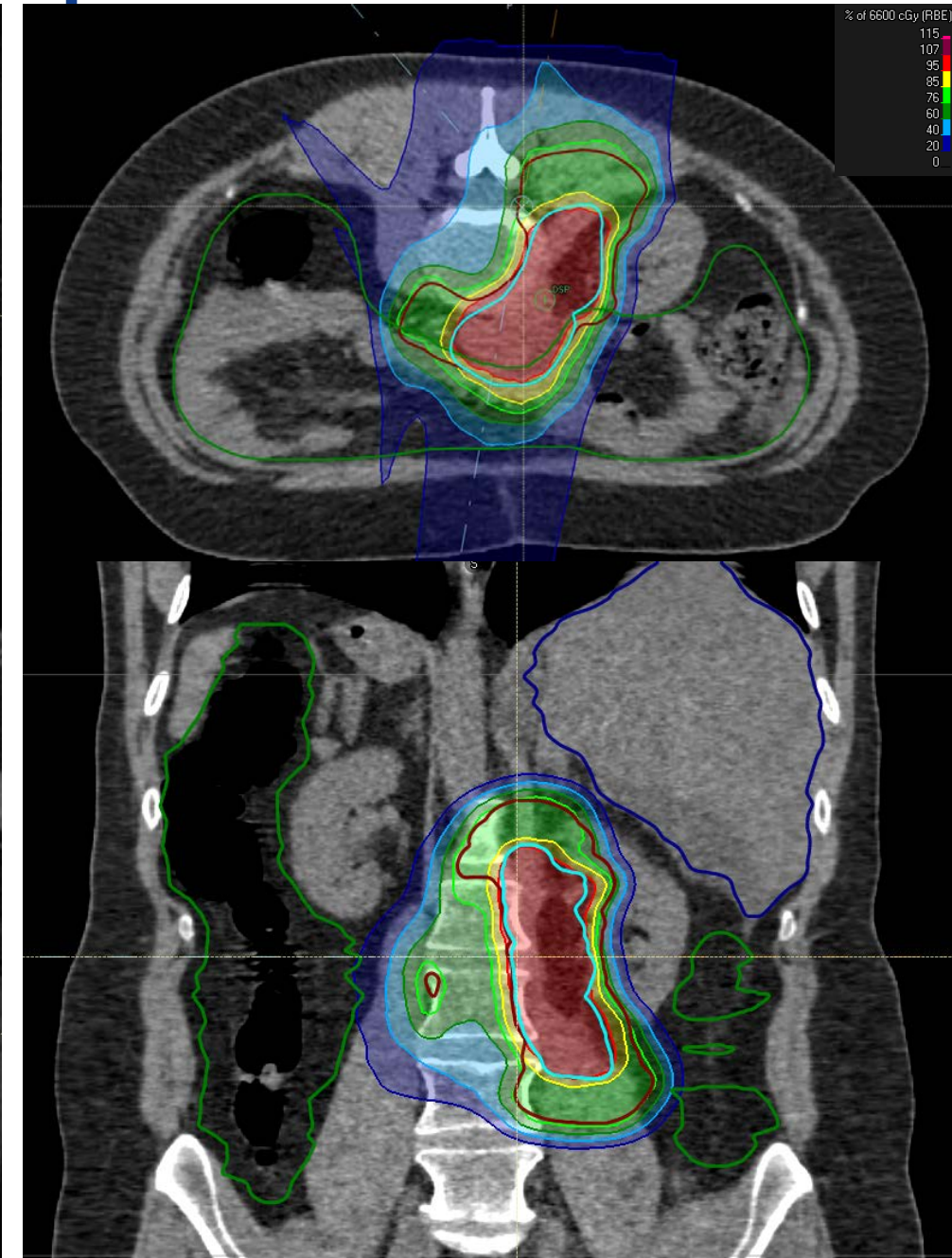
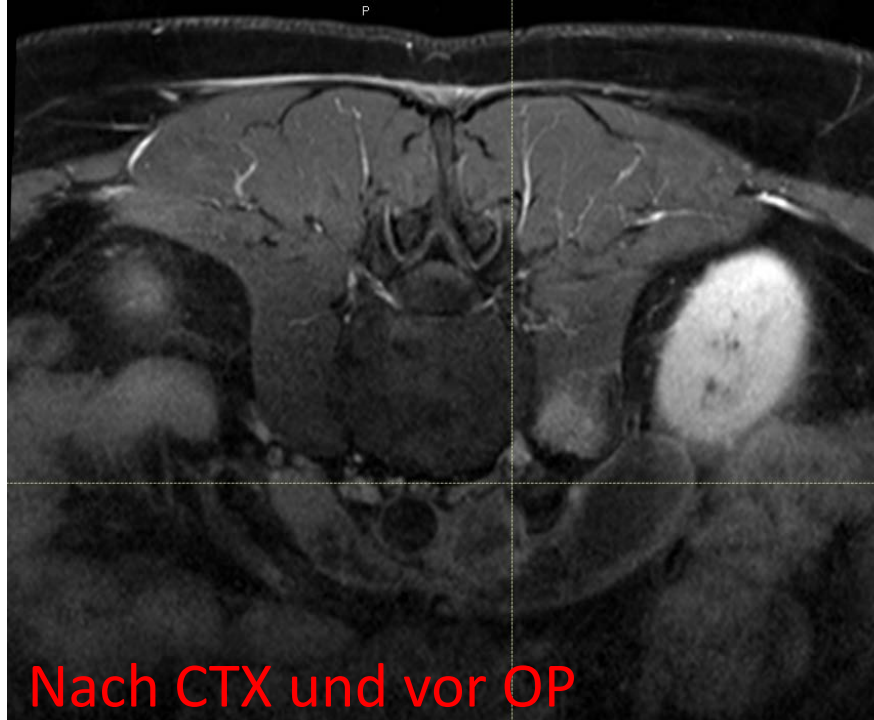
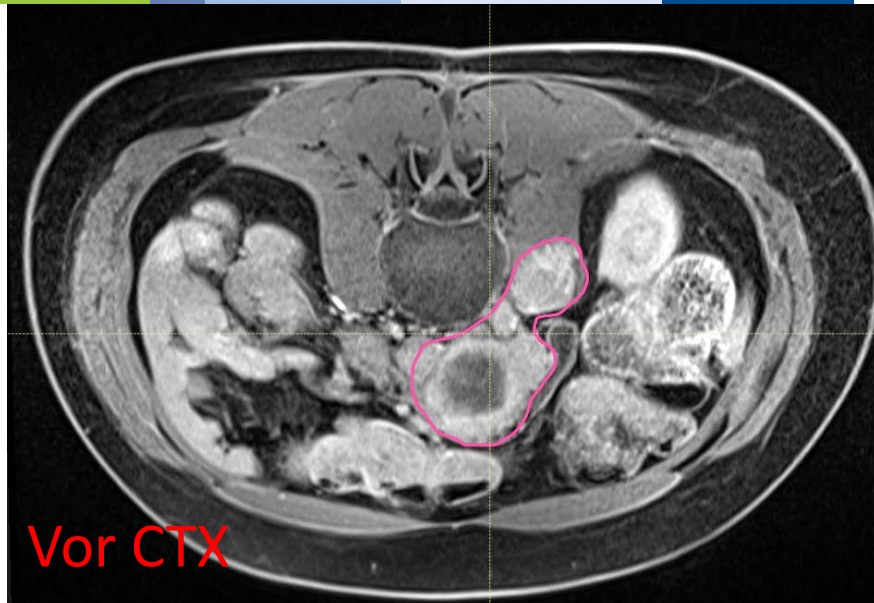
Patient, 39 Jahre

Spindelzellsarkom G3
Prävertebral, M. Psoas

Chemotherapie mit
Doxorubicin/Ifosfamid

Tumorresektion R0

Postoperative
Bestrahlung mit 66 Gy



A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study

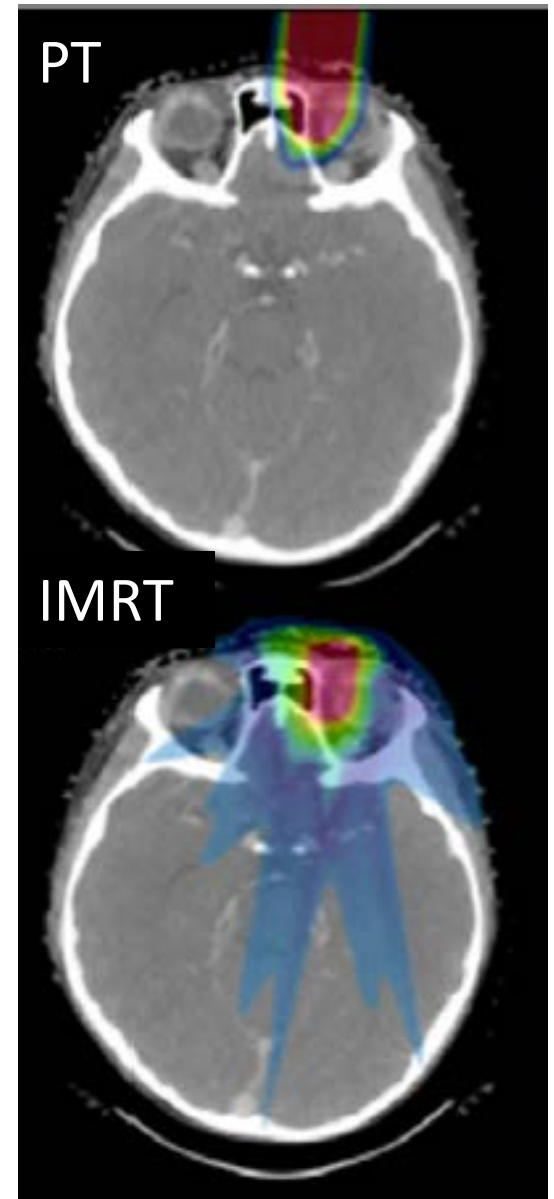
Radiotherapy and Oncology 113 (2014) 77–83

Matthew M. Ladra^a, Samantha K. Edgington^a, Anita Mahajan^b, David Grosshans^b, Jackie Szymonifka^a, Fazal Khan^a, Maryam Moteabbed^a, Alison M. Friedmann^a, Shannon M. MacDonald^a, Nancy J. Tarbell^a, Torunn I. Yock^{a,*}

^aMassachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston; and ^bThe University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA

- Planvergleich: Protonen vs. IMRT
- 12/54 Patienten mit orbitalen Rhabdomyosarkomen
- Mittlere Dosis: 45 Gy
- Geringere Dosis an Risikoorganen
 - Temporallappen(beidseitig)
 - Tränendrüse (beidseitig)
 - Hypophyse, Hypothalamus
 - Kontralaterale Linse

Protonentherapie vermindert Integraldosis und verbessert die Normalgewebsschonung im Vergleich zu einer IMRT



Protonentherapie Osteosarkom Maxilla

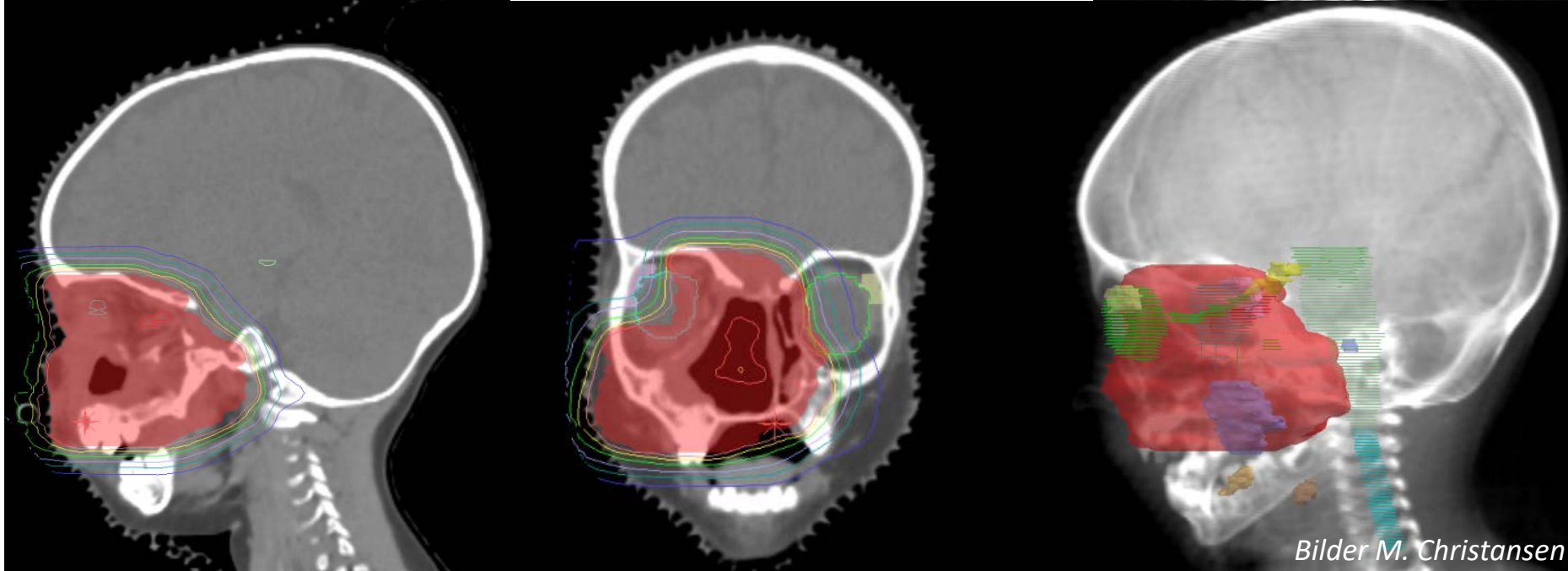
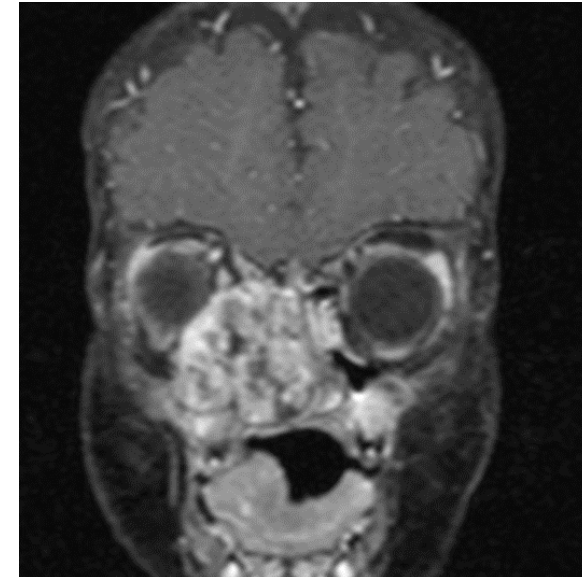
Junge, 2 Jahre alt
Osteosarkom der Maxilla
Z.n. R1-Resektion

Gesamtdosis: 63 Gy

Einzeldosis: 1,8 Gy

Fraktionen: 35

Begleitende CTX mit Carboplatin/Etoposid



Bilder M. Christansen

Patient, 51 Jahre

Paravertebrales Sarkom (Bereich BWK7 – L2)

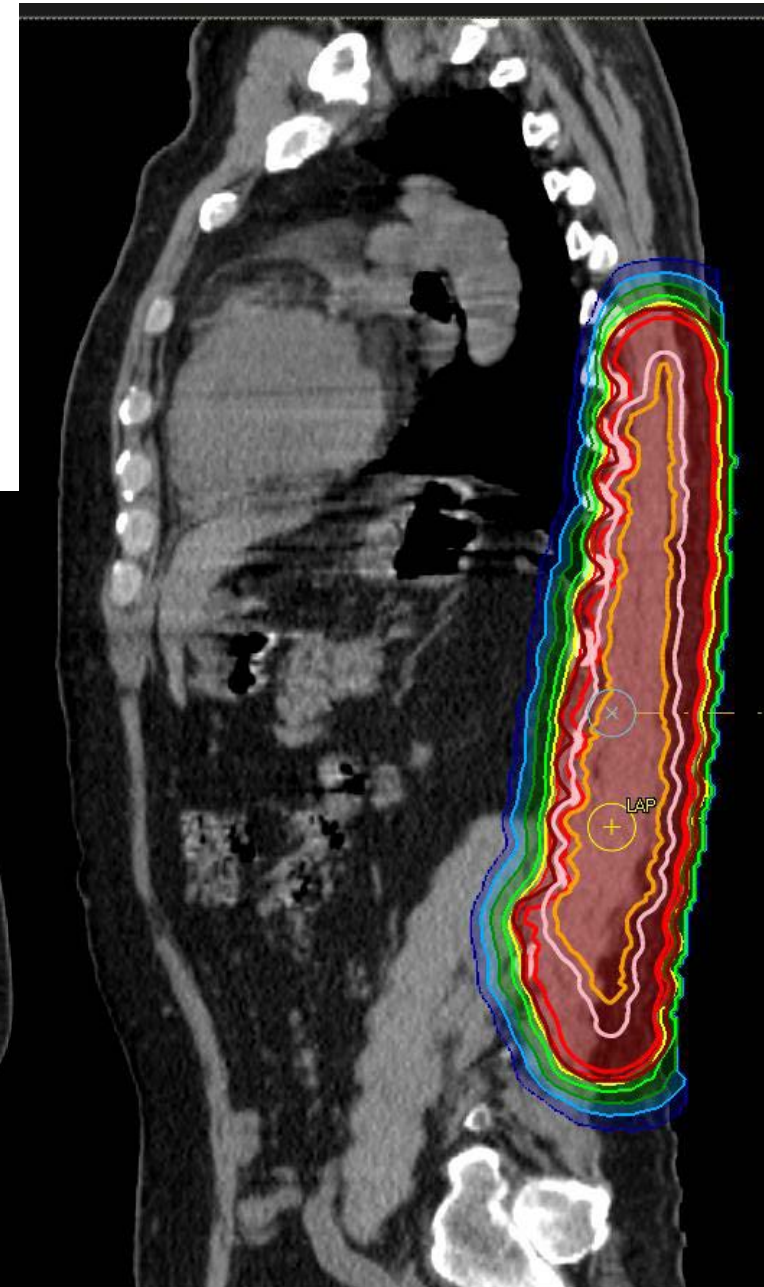
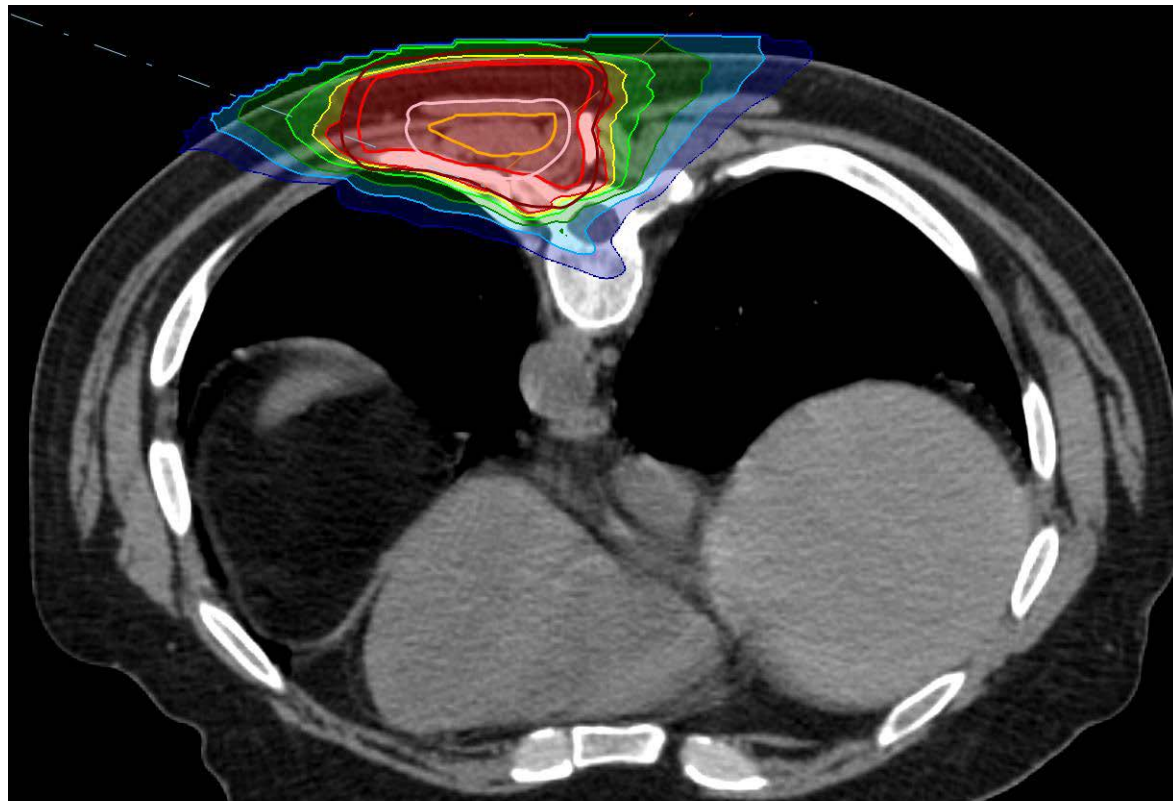
Z. n. Operation und Chemotherapie

Indikation zur definitiven Strahlentherapie

Gesamtdosis: 54 Gy

Einzeldosis: 1,8 Gy

Fraktionen: 30



Protonentherapie am WPE

Registerstudie
Standard Protonentherapie WPE
-Erwachsene-
Version 1.0
DRKS-ID: DRKS00004384

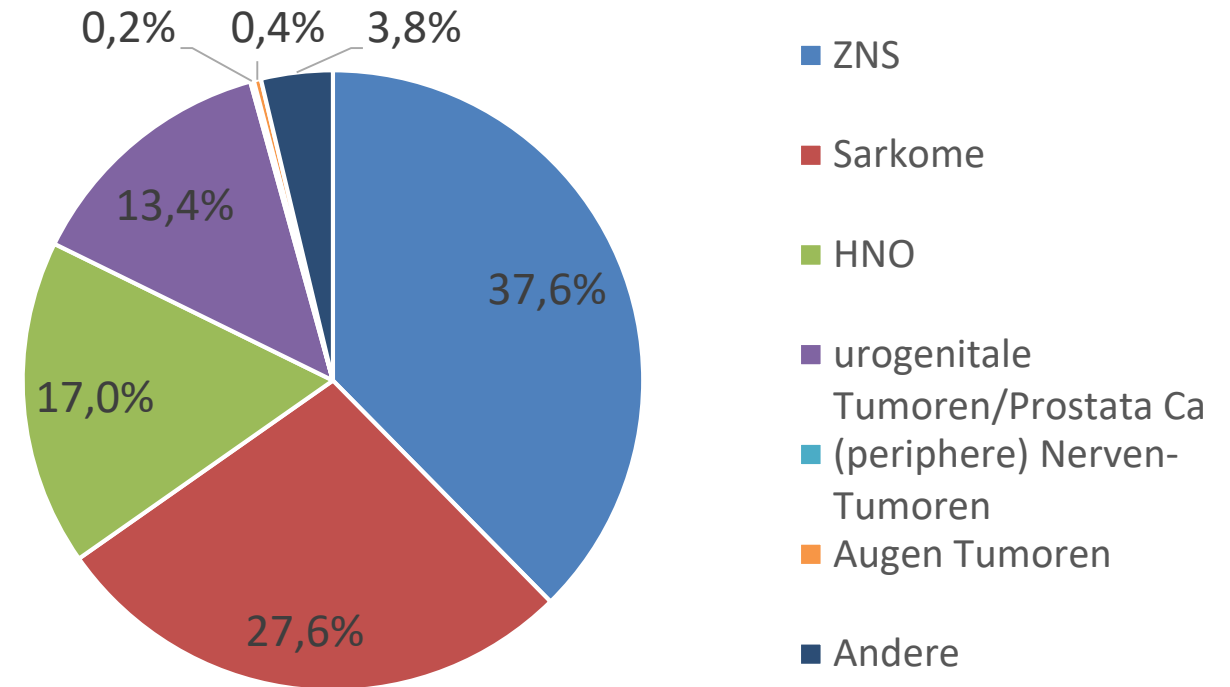


Registerstudie
Standard Protonentherapie WPE
-Kinder-
Version 1.0
DRKS-ID000053630

- Dokumentation von Daten zu
 - Patienten-Charakteristika
 - Vortherapien
 - Diagnose (Tumor, TNM, Risikofaktoren usw.)
 - Akut- und Spättoxizitäten
 - Therapiedaten (Dosen, Dosis-Volumen-Histogramm)
 - Verlauf nach Therapie
 - Lokalkontrolle
 - Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben
- Datengrundlage für die Entwicklung von Behandlungsstudien (Phase II – IV) zur
 - Dosisescalation
 - Hypofraktionierung
 - ggf. randomisierte Vergleichstudien

Seit 2013 am WPE behandelte 1.071 Patienten (≥ 18 Jahre)

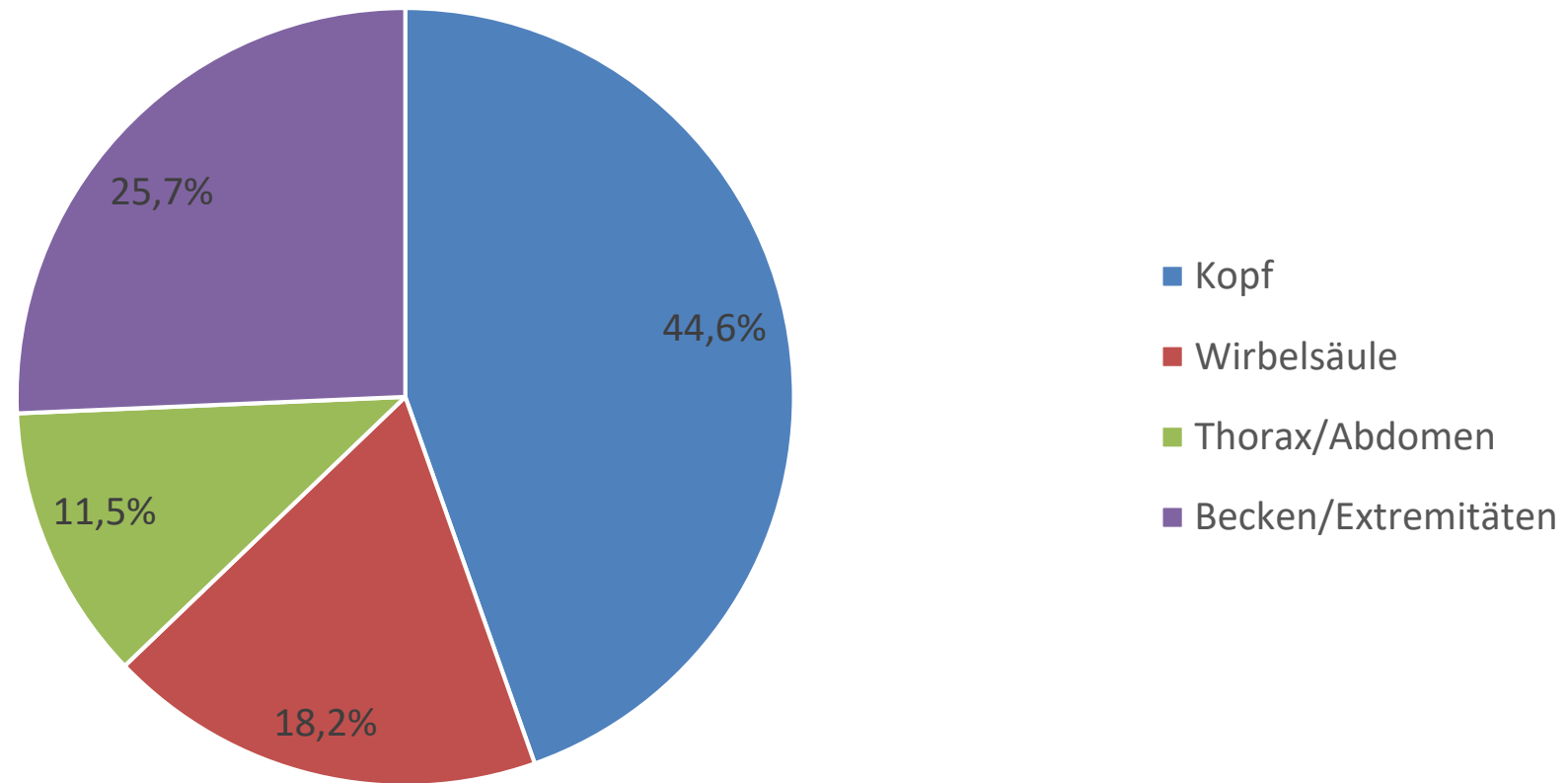
Diagnosekategorie	%
ZNS	37,6%
Sarkome	27,6%
HNO	17,0%
Urogenitale Tu/Prostata Ca	13,4%
(periph.) Nerven-Tu	0,2%
Augen-Tumoren	0,4%
Andere	3,8%
Gesamt	100,0%



Medianes Alter in Jahren: 52,9 (18-95,1)

Medianes FU nach PT: 1,0 (0,0-6,3)

Lokalisation der behandelten Sarkome



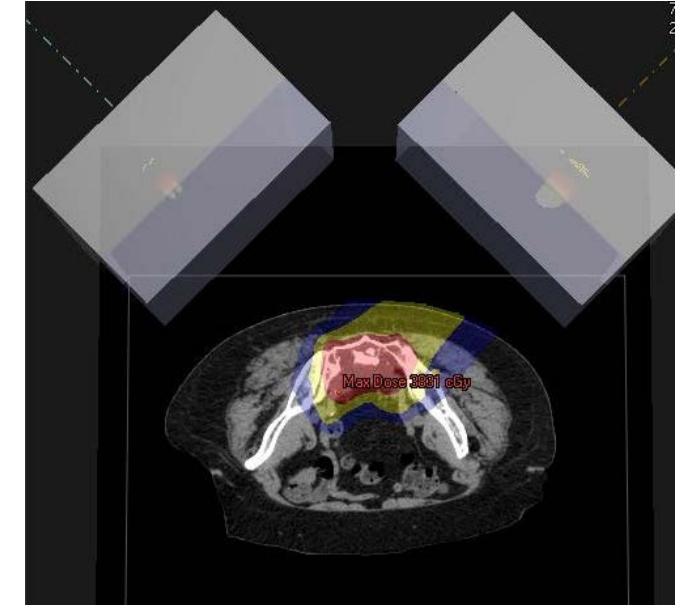
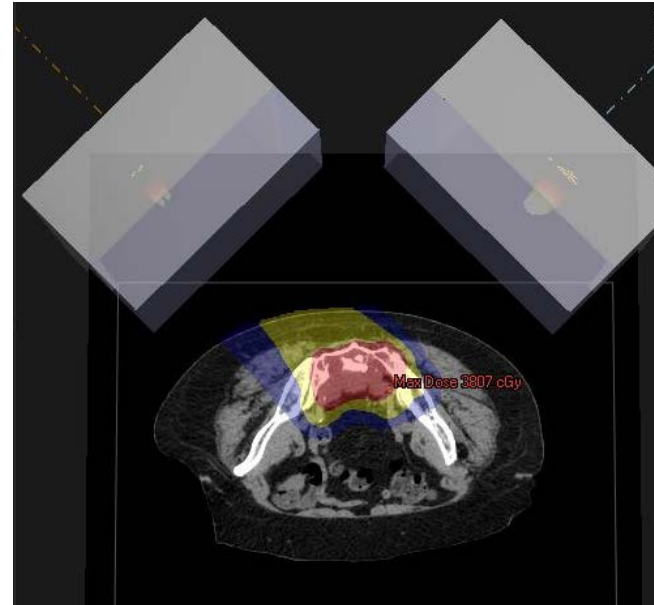
Patienten (≥ 18 Jahre)

	n	%
Patienten	296	
Histologie	n	
Chordom	76	25,7%
Chondrosarkom	46	15,5%
Osteosarkom	16	5,4%
Ewingsarkom	35	11,8%
Rhabdomyosarkom	15	5,1%
Liposarkome	18	6,1%
Undifferenziertes Karzinom	17	5,7%
Sonstiges (Spindelzellsarkom, Undifferenziertes Sarkom, Epitheliosarkom, Kleinzelliges Sarkom)	73	24,7 %
Geschlecht		
männlich	31	56,4
weiblich	24	43,6

	n	%
Operation		
R0/1	101	34,1
R2	106	35,8
Nur Biopsie	89	30,1
Chemotherapie		
CTX vor PT	112	37,8
CTX parallel zur PT	52	17,6

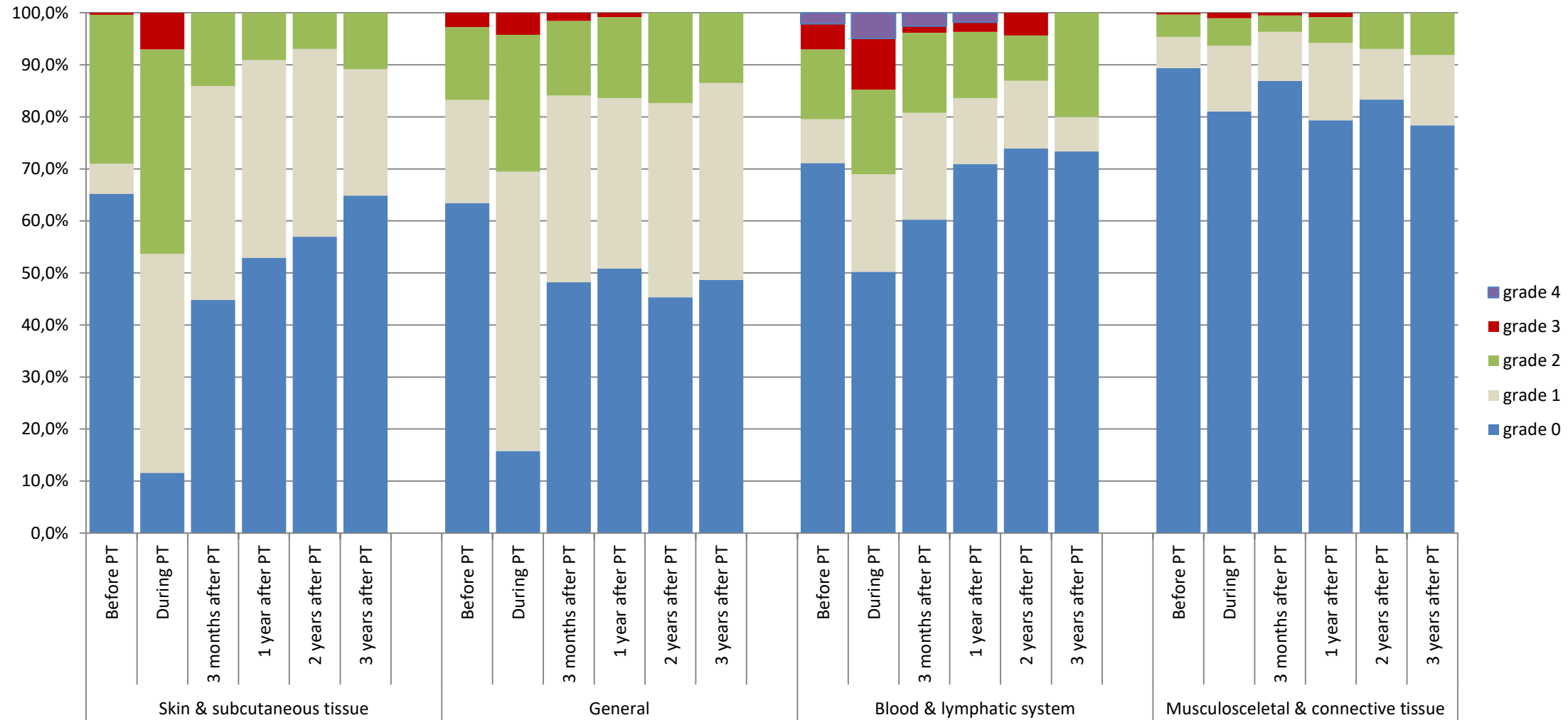
Behandlungsdosen

- Chordom: 74 Gy
- Chondrosarkome: 70 Gy
- Ewing Sarkome
 - präoperativ: 50 Gy
 - postoperativ: 45 - 54 Gy
 - definitiv: 54 – 59,4 Gy
- Sarkome
 - präoperativ: 50 Gy
 - postoperativ: 60 – 66 Gy
 - definitiv: 68 – 72 Gy

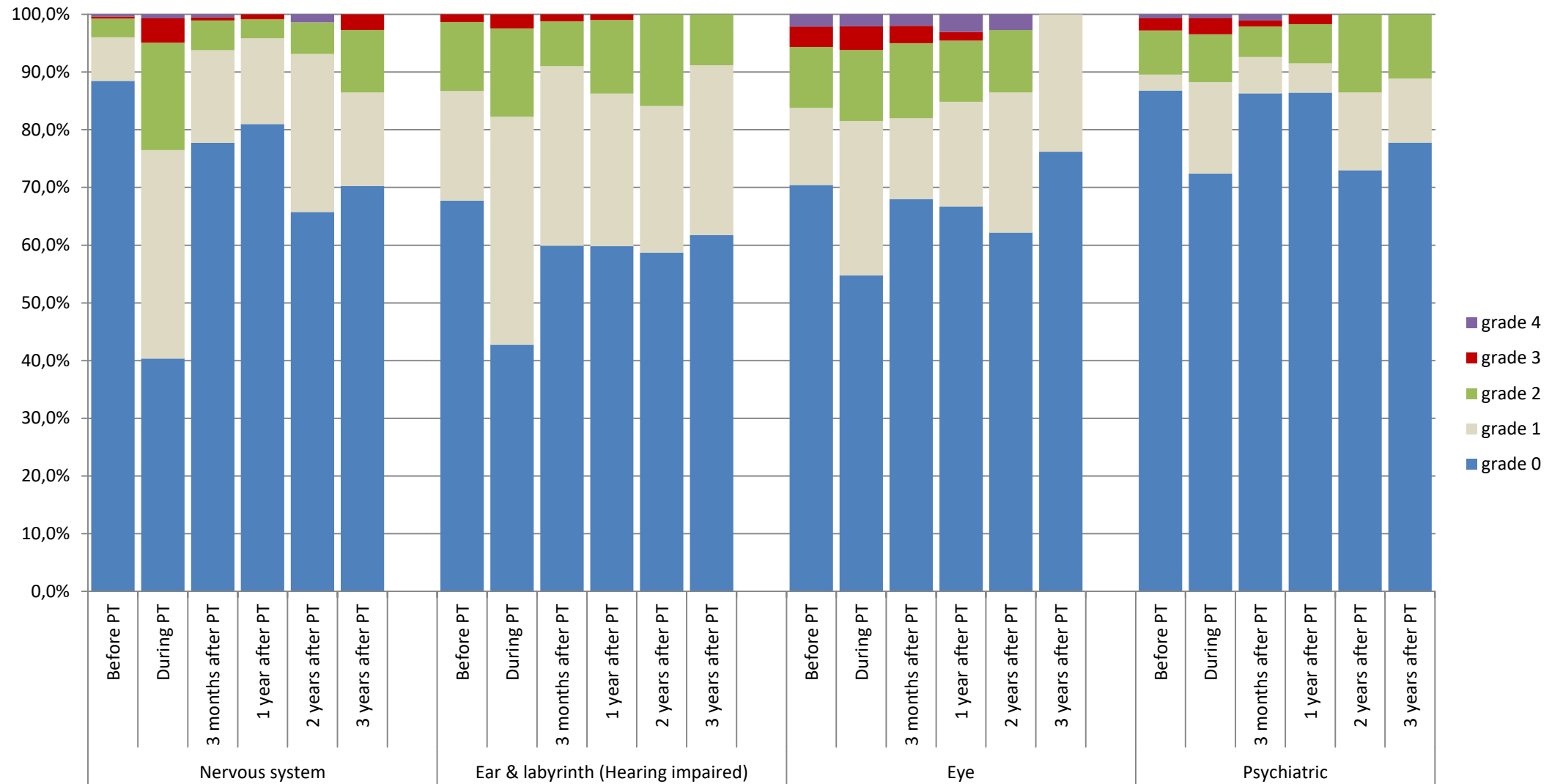


	Median (range)	
Anzahl Fraktionen:	33	(18-39)
Fraktionsdosis (Gy)	2,0	(1,8-2,5)
Gesamtdosis (Gy)	67,2	(36-74)

Toxizitäten I



Toxizitäten II



Schlussfolgerung

- Die Protonentherapie reduziert aufgrund ihrer günstigeren Dosisverteilung die Normalgewebsbelastung und ermöglicht die Dosisescalation
 - ➔ Geringere Toxizitäten
 - ➔ Verbesserte Behandlungsergebnisse
- Daten aus klinischen Studien zeigen Durchführbarkeit und Effektivität der Protonentherapie bei Sarkomen
- Unsere eigenen prospektiven Daten zeigen eine gute Verträglichkeit und Effektivität der Protonentherapie
 - Frühe lokale Kontrollraten und Toxizitätsdaten sind vielversprechend bei noch kurzem Follow-up
 - Für die Beurteilung der mittel- und langfristigen Therapieergebnisse und Spätfolgen sind längere Beobachtungszeiträume notwendig



Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!