

Motivation und medizinischer Bedarf für ein österreichisches Krebsforschungs- und Behandlungszentrum zur Therapie mit Wasserstoff- und Kohlenstoffionen

T. Auberger, U. Mock, R. Mayer, R. Jäger
P. Lukas, A. Hackl und R. Pötter

Wr. Neustadt

22. September 2003

Autorenliste

- Dr. Thomas Auberger **Medizinischer Projektleiter der Projektgruppe MedAustron**
Leitender Oberarzt u. stellvertretender Klinikvorstand
der Univ.–Klinik für Strahlentherapie–Radioonkologie
Leopold–Franzens–Universität Innsbruck
Anichstrasse 35, A–6020 Innsbruck
- Dr. Ulrike Mock **Koordinatorin der Arbeitsgruppe „Medizinische Bestrahlungsplanung“ der Projektgruppe MedAustron**
Oberärztin der Univ.–Klinik für Strahlentherapie und
Strahlenbiologie, AKH Wien
Währingergürtel 18–20, A–1090 Wien
- Prof. Dr. Ramona Mayer **Koordinatorin der Arbeitsgruppe „Epidemiologie“ der Projektgruppe MedAustron**
Stellvertretender Klinikvorstand der Univ.–Klinik für
Strahlentherapie–Radioonkologie,
Karl–Franzens–Universität Graz
Auernbruggerplatz 9, A–8036 Graz
- Dr. Robert H. Jäger **Koordinator der Arbeitsgruppe „Behandlungsprotokolle“ der Projektgruppe MedAustron**
Assistenzarzt der Univ.–Klinik für Strahlentherapie–
Radioonkologie,
Leopold–Franzens–Universität Innsbruck
Anichstrasse 35, A–6020 Innsbruck
- Prof. Dr. Peter Lukas **Klinikvorstand der Univ.–Klinik für Strahlentherapie–Radioonkologie, Leopold–Franzens–Universität Innsbruck**
Anichstrasse 35, A–6020 Innsbruck
- Prof. Dr. Arnulf Hackl **ÖGRO Vorstand**
Klinikvorstand der Univ.–Klinik für Strahlentherapie–
Radioonkologie, Karl–Franzens–Universität Graz
Auernbruggerplatz 9, A–8036 Graz
- Prof. Dr. Richard Pötter **Vorsitzender des wissenschaftl. Council der Projektgruppe MedAustron**
Klinikvorstand der Univ.–Klinik für Strahlentherapie
und Strahlenbiologie, AKH Wien
Währingergürtel 18–20, A–1090 Wien

Folgende österreichische Strahlentherapiezentren waren an der Zusammenstellung der österreichischen Patientendaten beteiligt:

Universitätsklinik für Strahlentherapie–Radioonkologie
Karl–Franzens–Universität Graz
Univ.–Prof. Dr. Arnulf **HACKL**

Radioonkologisches Institut
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz
Prim. Univ.–Doz. Dr. Josef **HAMMER**

Institut für Radioonkologie
SMZ–Ost Donauspital der Stadt Wien
Prim. Univ.–Doz. Dr. Robert **HAWLICZEK**

Institut für Radioonkologie
Wilhelminenspital der Stadt Wien
Prim. Univ.–Doz. Dr. Brigitte **HIRN**

Sonderabteilung für Strahlentherapie
Krankenhaus der Stadt Wien Lainz
Prof. Dr. Tomas–Hendrik **KNOCKE–ABULESZ**

Radiotherapeutisches Institut
A. Ö. Landeskrankenanstalten Salzburg
Prim. Univ.–Prof. Dr. H. Dieter **KOGELNIK**

Universitätsklinik für Strahlentherapie–Radioonkologie
Leopold–Franzens–Universität Innsbruck
Univ.–Prof. DI Dr. Peter **LUKAS**

Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie
A. Ö. Krankenhaus Wr. Neustadt
Prim. Univ.–Doz. Dr. Brigitte **PAKISCH**

Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie
AKH Wien
Univ.–Prof. Dr. Richard **PÖTTER**

Abteilung für Radioonkologie
Landeskrankenhaus Feldkirch
Prim. Prof. Dr. Walter **RHOMBERG**

Institut für Strahlentherapie–Radioonkologie
A.Ö.Landeskrankenanstalten Klagenfurt
Prim. Dr. Hubert **SABITZER**

Institut für Radioonkologie
Kaiser–Franz–Josef–Spital der Stadt Wien
Prim. Univ.–Doz. U. A. **SCHRATTER–SEHN**

Vorwort

Die im folgenden Bericht zusammengestellten medizinischen Daten und Berechnungen basieren auf der Grundlagenforschung der medizinischen Projektgruppe MedAustron, die im Auftrag des Landes Niederösterreich und der Stadt Wiener Neustadt und mit Unterstützung der Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie, Strahlenbiologie und medizinische Radiophysik (ÖGRO) und den österreichischen Universitätskliniken für Strahlentherapie und Radioonkologie von Jänner 2002 bis heute durchgeführt wurde, auf den wissenschaftlichen Vorarbeiten der Projektgruppe von 1996–2001 (MedAustron–Machbarkeitsstudie 1998 und Folge–Studie) und auf wissenschaftlichen Berichten anderer europäischer Arbeitsgruppen für Ionentherapie.

In den Bericht eingeflossen sind die Rohdaten einer österreichweiten, epidemiologischen Studie, die von der medizinischen Projektgruppe in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie und mit allen zwölf österreichischen Strahlentherapiezentren im Jahre 2002 begonnen wurde, und deren Auswertung noch bis Ende 2003 andauern wird.

Neben der großzügigen Förderung des Landes Niederösterreich und der Stadt Wiener Neustadt erfolgte auch eine Förderung dieses Arbeitsbereiches durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur, durch den Verein „MedAustron – AHTG (Arbeitsgemeinschaft Hadronentherapie für Österreich)“ und durch den Verein „Österreichische Forschungsinitiative Radioonkologie“.

Wir danken allen Sponsoren und ehrenamtlichen Mitarbeitern, insbesondere den Vorständen aller österreichischen Kliniken und Abteilungen für Strahlentherapie und allen internationalen Kooperationspartnern für ihre Mitarbeit.

Innsbruck, den 1. September 2003

Dr. Thomas Auberger
Medizinischer Projektleiter

Inhaltsverzeichnis

1	MedAustron – ein Meilenstein in der Entwicklung der modernen Strahlentherapie	1
2	Herausragende Eigenschaften der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie	1
3	Klinische Vorteile der Ionentherapie	3
3.1	Stand der Krebstherapie in Österreich und in Europa	3
3.2	Geringere Strahlenbelastung des gesunden Gewebes	3
3.3	Höhere Tumordosis und höhere biologische Wirksamkeit	3
4	Stand der klinischen Entwicklung	7
5	Behandlungsindikationen und Patientenselektion	10
5.1	Bisherige Behandlungsergebnisse der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie	10
5.2	Dosisverteilungsstudien	12
5.3	Kalkulation europäischer Universitätskliniken zur Eignung bestimmter Krebsarten für eine Ionentherapie	13
5.4	Behandlungsindikationen an drei großen Ionentherapiezentren	15
5.5	Epidemiologische Studie der ÖGRO zur Erfassung aller derzeit in Österreich bestrahlten Patienten	16
5.6	Patientenbedarf für ein österreichisches Ionentherapiezentrum	16
5.7	Nicht tumorbedingte Einflußfaktoren und Zuweiserakzeptanz	17
5.8	Behandlungsbedarf in den europäischen Nachbarländern	18
6	Zusammenfassung	23

Abbildungsverzeichnis

1	Tiefendosisverteilung der verschiedenen Strahlenarten	2
2	Bestrahlung eines Nasenrachentumors	4

Tabellenverzeichnis

1	Medizinphysikalische und strahlenbiologische Vorteile einer Protonen- und Kohlenstoffionentherapie für verschiedene Tumorarten	6
2	Weltweiter Stand der Therapie mit geladenen Teilchen	9
3	Ergebnisse klinischer Studien zur Therapie mit schweren Teilchen	11
4	Für eine Protonen- und Kohlenstoffionentherapie geeignete Tumore	14
5	International behandelte Patienten nach Indikationen	15

6	Indikationen für eine Protonen- und Kohlenstoffionentherapie . .	19
7	Für eine Protonen- und Kohlenstoffionentherapie geeignete Hirn- tumore	21
8	Für eine Protonen- und Kohlenstoffionentherapie geeignete HNO- Tumore	22

1 MedAustron – ein Meilenstein in der Entwicklung der modernen Strahlentherapie

Die Einführung der Ionentherapie in die klinische Behandlung von Krebserkrankungen ist ein Meilenstein in der Entwicklung der Strahlentherapie, der mit der Einführung des Linearbeschleunigers oder der CT-Planung vergleichbar ist. Diese letzten beiden Entwicklungen haben in den 60er und 70er Jahren des 20. Jahrhunderts Tumore, die bis dahin als überwiegend unheilbar galten, heilbar gemacht, und zu einem völligen Umdenken in der Strahlentherapie geführt. Obwohl es keine randomisierten klinischen Studien gibt, die den klaren Vorteil des Linearbeschleunigers gegenüber den alten Kobalt-Bestrahlungsgeräten beweisen, war die bessere Oberflächenschonung und das tiefere Eindringen der Strahlung so offensichtlich zum Vorteil des Patienten, daß eine Einführung nicht erst nach 5–10-jähriger Beobachtung besserer Heilungsergebnisse erfolgte.

Für kommende Generationen steht im dritten Jahrtausend die Protonen- und Kohlenstoffionentherapie als nächster Schritt in eine Behandlungsoptimierung für eine große Zahl an Tumorentitäten zur Verfügung.

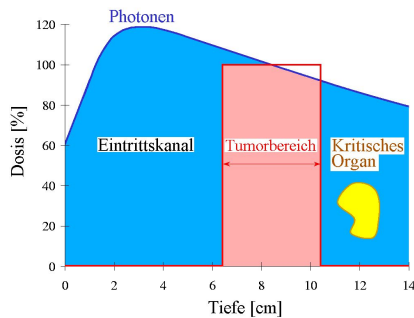
2 Herausragende Eigenschaften der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie

Durch die Bestrahlung mit Protonen (das sind Wasserstoffionen bzw. Kerne der Wasserstoffatome) und Kohlenstoffionen (das sind Kerne der Kohlenstoffatome) ist es möglich geworden, die Strahlenbelastung des vor dem Tumor gelegenen gesunden Gewebes auf weniger als 60 % gegenüber der heute üblichen Strahlentherapie zu senken und das hinter dem Tumor gelegene gesunde Gewebe völlig zu schonen. Hierdurch stellt die Ionentherapie die optimale Methode für die Behandlung von Tumoren in der Nähe von strahlenempfindlichen Organen und Geweben dar.

Physikalisch kann das folgendermaßen erklärt werden:

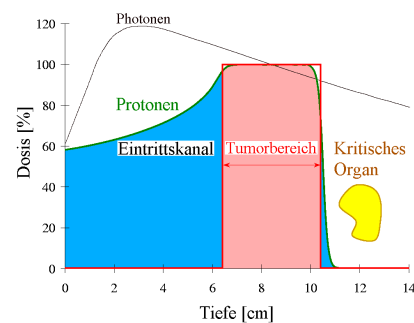
Im Gegensatz zur herkömmlichen Strahlentherapie mit hochenergetischer Röntgenstrahlung, die knapp unter der Haut ihre maximale Wirkung erreicht und dann nur sehr langsam abfällt, besitzt die aus Atomkernen bestehende Ionenstrahlung nur eine begrenzte Reichweite (Eindringtiefe) und hat ihre maximale Wirkung nicht zu Beginn sondern am Ende ihrer Laufbahn. Diese Eindringtiefe kann durch die Beschleunigung mit unterschiedlichen Energien so bestimmt werden, daß die maximale Wirkung der Strahlung exakt im Tumor auftritt (Abbildung 1). Zugleich kann durch eine Bestrahlung mit Kohlenstoffionen im Tumor eine drei- bis fünffach höhere Wirksamkeit gegenüber der herkömmlichen Strahlentherapie erreicht werden. Dieser Vorteil macht speziell die Kohlenstoffionentherapie für die Behandlung von bisher weitgehend strahlenresistenten Tumoren geeignet.

Abbildung 1: Tiefendosisverteilung der verschiedenen Strahlenarten bei Annahme eines Tumors in ca. 6–10 cm Gewebetiefe und eines Risikoorgans von 11–13 cm Gewebetiefe. Die Graphiken zeigen die Dosisverteilung eines von links nach rechts eindringenden Strahls mit zunehmender Gewebetiefe.



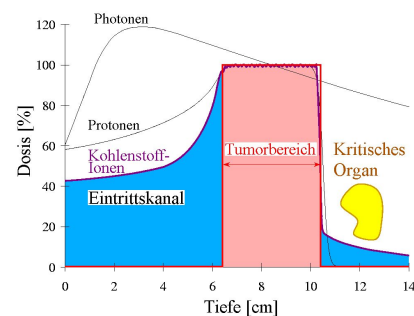
(a) Herkömmliche Strahlentherapie (Photonentherapie)

Die herkömmliche Strahlentherapie erreicht ihr Dosismaximum knapp unter Haut (1–2 cm) und fällt im weiteren Verlauf nur langsam ab. Dies führt zu einer Dosisüberhöhung vor dem Tumor und auch noch zu einer erheblichen Dosisbelastung (ca. 80 %) der Risikoorgane hinter dem Tumor.



(b) Protonentherapie

Gegenüber der herkömmlichen Strahlentherapie wird bei der Bestrahlung mit Protonen das Dosismaximum erst im Tumor erreicht. Das vor dem Tumor liegende Gewebe wird nur mit etwa 60 % der Tumordosis belastet, während das Risikoorgan hinter dem Tumor gar keine Dosis mehr erhält.



(c) Kohlenstoffionentherapie

Wegen der höheren biologischen Wirksamkeit, die Kohlenstoffionen im Dosismaximum, also am Ende ihrer Reichweite (Bragg Peak) aufweisen, kann mit der Kohlenstoffionentherapie die Dosis im Eintrittskanal vor dem Tumor noch weiter reduziert werden (hier um zusätzlich 20 %). Dafür tritt im Risikoorgan hinter dem Tumor noch eine Dosis von ca. 5–10 % auf, die durch Fragmentierung der Kohlenstoffionen zu erklären ist. Insgesamt wird mit beiden Methoden die Dosisbelastung des Normalgewebes in der Umgebung des Tumors deutlich reduziert bzw. die Tumordosis im Verhältnis erhöht.

3 Klinische Vorteile der Ionentherapie

3.1 Stand der Krebstherapie in Österreich und in Europa

Mehr als 36.300 neue Krebserkrankungen werden jährlich in Österreich registriert [1]. Davon werden ca. 16.300 Patienten jährlich im Rahmen ihrer Krebsbehandlung einer herkömmlichen Strahlentherapie zugeführt. Etwa 40 % aller Krebspatienten in Europa werden durch lokale Behandlungsmaßnahmen (Operation und Strahlentherapie) geheilt, weitere 5 % durch eine Chemotherapie.

Nach einer großen europäischen Studien [2] stirbt ein Sechstel aller Krebspatienten, weil der Tumor am Ort des ersten Entstehens mit herkömmlichen Therapiemethoden nicht vernichtet werden kann. Das sind in Europa ca. 470.000 Patienten.

3.2 Geringere Strahlenbelastung des gesunden Gewebes

Prinzipiell profitieren alle Krebspatienten, die sich einer Bestrahlung unterziehen müssen, von der besseren Schonung des gesunden Gewebes (Abbildung 2). Aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit und der bisher noch kosten- und zeitintensiven Therapietechnik muß aber eine Auswahl derjenigen Patienten getroffen werden, die von der beschriebenen Therapieart den größten Nutzen ziehen.

Von der wesentlich geringeren Strahlenbelastung des tumorumschließenden, gesunden Gewebes profitieren besonders:

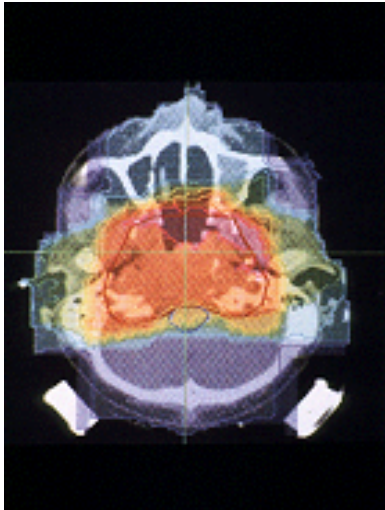
- Patienten, deren Tumore in unmittelbarer Nähe besonders strahlenempfindlicher Organe liegen, d. h. Patienten mit Tumoren welche im Bereich
 - des Gehirns und Rückenmarks,
 - der Augen,
 - der Leber,
 - der Lunge und des Magen–Darm–Traktes liegen, und
- krebskranke Kinder, deren im Wachstum befindliches Gewebe besonders strahlensensibel ist.

3.3 Höhere Tumordosis und höhere biologische Wirksamkeit

Wegen der exzellenten Schonung des Normalgewebes können mit der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie auch deutlich höhere Bestrahlungsdosen appliziert werden. Zusätzlich besitzen Kohlenstoffionen am Ende ihrer Wegstrecke (also im Tumor) eine je nach Tumorgewebe 3–5 mal höhere biologische Wirksamkeit

Abbildung 2: Bestrahlt wurde ein ausgedehnter Nasenrachentumor mit einer Dosis von 70 Gy (100 %). Das zu bestrahlende Zielvolumen ist auf beiden Bildern rot umrandet.

Wir danken Herrn Prof. Dr. Debus, Universität Heidelberg für die Erlaubnis der Abbildung.



(a) Herkömmliche Strahlentherapie

Die Abbildung 2(a) zeigt die Verteilung bei der herkömmlichen Strahlentherapie mit hochenergetischer Röntgenstrahlung (Photonen). Trotz konformaler Therapie über vier Felder erhält ein größerer gesunder Randsaum außerhalb des Zielvolumens 80 % der geplanten Dosis, während im Tumor nur an wenigen Stellen 100 % (rot) erreicht werden. Ohr und Ohrspeicheldrüse beidseits werden mit mehr als 50 % der Tumordosis (gelb), der gesamte Gesichtsschädel einschließlich Kleinhirn mit 30 % (lila) belastet.



(b) Kohlenstoffionentherapie

Bei der Kohlenstoffionentherapie ist selbst bei einfacher Bestrahlungstechnik über zwei Gegenfelder das gesamte Zielvolumen (Tumor) mit 100 % der Dosis (rot) ausgelastet, während ein kleiner Randsaum außerhalb des Tumors mit 50 % der Dosis belastet wird. Das Ohr und die Ohrspeicheldrüse beidseits werden mit weniger als 30 % der Tumordosis bestrahlt. Der restliche Gesichtsschädel und das Kleinhirn werden überhaupt nicht belastet.

Als Unterschied resultiert eine Funktionserhaltung der Speicheldrüsen bei voller Auslastung des Tumors mit einer Dosis von 70 Gy. Eine bis ans Lebensende anhaltende häufig medizinisch zu behandelnde ausgeprägte Mundtrockenheit (in der Folge Karies, Mukositis, Osteoradionekrose) kann vermieden werden.

Dosisüberschreitungen im gesunden Gewebe mit 80 % der Tumordosis (orange) sind bei der Kohlenstoffionentherapie im Gegensatz zur herkömmlichen Strahlentherapie überhaupt nicht zu erkennen.

als die herkömmliche Strahlentherapie, sodaß auch Tumore, die gegenüber der herkömmlichen Strahlentherapie weitgehend resistent sind, behandelbar werden. Hieraus profitieren vor allem Patienten mit Tumoren, die einen niedrigen Sauerstoffgehalt und eine langsame Zellproliferation aufweisen.

Besonders geeignet ist die Ionentherapie deshalb zur Behandlung folgender Tumore:

- Knochentumore (insbesondere der Schädelbasis) wie z. B.
 - Chondrosarkome und
 - Chordome,
- langsam proliferierende Tumore wie z. B.
 - Weichteilsarkome,
 - Speicheldrüsentumore und
 - Prostatakarzinome,
- Plattenepithelkarzinome (sauerstoffarme Tumore) wie z. B.
 - Tumore der Hals–Nasen–Ohren–Region,
 - Tumore der Speiseröhre,
 - Lungentumore und
 - Tumore des Gebärmutterhalses,
- inoperable Tumore des Enddarms, das sind
 - Rektumkarzinome und
 - Analkarzinome,
- und Rezidive nach vorangegangener herkömmlicher Strahlentherapie.

Eine Zusammenstellung bevorzugt geeigneter Tumorarten nach den Behandlungsvorteilen findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Medizinphysikalische und strahlenbiologische Vorteile einer Protonen- und Kohlenstoffionentherapie für verschiedene Tumorarten

+++ = sehr großer Vorteil

++ = großer Vorteil

+ = Vorteil

? = Vorteil noch nicht klinisch erwiesen

0 = kein Vorteil

PT = Protonentherapie

CIT = Kohlenstoffionentherapie

	Vorteil der physikalischen Selektivität		Vorteil des Hoch-LET-Effektes
	Schonung des Normalgewebes (PT + CIT)	Höhere Tumordosis (PT + CIT)	höhere biologische Wirksamkeit (CIT)
Schädel			
Akustikusneurinome	+++	+	0
Hypophysentumore	++	0	0
Glioblastome	+++	++	?
Gliome	+++	+	?
Meningeome (benigne und maligne)	+++	++	++
Chordome (Schädelbasis, Sakrum)	+++	++	+++
Chondrosarkome (Schädelbasis)	+++	++	+++
Uveale Melanome	+++	++	++
Hals			
Tumore der Speicheldrüsen	++	++	+++
Tumore des Nasopharynx	++	+++	++
Tumore der Nasennebenhöhlen	+++	++	++
Lymphknotenmetastasen (Rezidiv)	+	++	+++
Schilddrüsenkarzinome	++	+++	+
Thorax			
Bronchuskarzinome	++	++	+++
Ösophaguskarzinome	+++	++	?
Abdomen			
Pankreaskarzinome	+++	++	+
Leberzellkarzinome	+++	++	?
Nierenzellkarzinome	++	+++	?
Gallengangskarzinome	++	+	+

Tabelle 1: Fortsetzung

	Vorteil der physikalischen Selektivität		Vorteil des Hoch-LET-Effektes
	Schonung des Normalgewebes (PT + CIT)	Höhere Tumordosis (PT + CIT)	höhere biologische Wirksamkeit (CIT)
Becken			
Rektumkarzinome (inkl. Rezidive)	++	++	+ + +
Zervix- und Korpuskarzinome	++	++	+ + +
Blasenkarzinome	+	++	+
Ureterkarzinome	+	++	0
Prostatakarzinome	+ + +	++	+ + +
Stamm und Extremitäten			
Weichteilsarkome	+	+ + +	+ + +
Osteosarkome	+	+ + +	+ + +
Chondrosarkome	+ + +	++	+ + +
Chordome	+ + +	++	+ + +
Maligne Melanome	+	++	+ + +
Kinder			
Neuroblastome	+ + +	++	?
Nephroblastome	+ + +	++	?
Retinoblastome	+ + +	+ + +	?
Rhabdomyosarkome	+ + +	++	+ + +
Ewingsarkome	+ + +	++	?
Hodgkin-Lymphome	+ + +	++	0
Non-Hodgkin-Lymphome	+ + +	++	0

4 Stand der klinischen Entwicklung

Bislang wurden weltweit ca. 35.000 Patienten mit Protonen (davon mehr als 9.000 Patienten am Harvard Cyclotron in Boston, USA) aber nur ca. 1.300 Patienten mit Kohlenstoffionen behandelt [3]. Die meisten Therapien mit Protonen und Kohlenstoffionen erfolgten an für die physikalische Forschung gebauten und nur notdürftig für den Medizinbetrieb aufgerüsteten Beschleunigeranlagen und ohne die technischen Hilfsmittel, die der modernen Strahlentherapie mit hochenergetischen Röntgenstrahlen heute zur Verfügung stehen.

Erst in den letzten Jahren wurden moderne, für den Medizinbetrieb ausgestattete Zentren in Betrieb genommen. Das Protonenzentrum des Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, USA behandelt heute 100 Patienten täglich. Weitere moderne Protonenzentren wurden geschaffen in Tsukuba und Kashiwa, Japan und am Massachusetts General Hospital Boston, USA. Protonenzentren die nur eine Oberflächentherapie (bei Augentumoren) zulassen befinden sich in Berlin, Nizza und Villigen.

Das einzige für den medizinischen Betrieb dedizierte Zentrum für Kohlenstoffionentherapie war bis zum vergangenen Jahr das Therapiezentrum HIMAC des „National Institute of Radiological Sciences“ in Chiba, Japan. Hier wurde der Großteil aller Kohlenstoffionen-Patienten behandelt. Als weiteres Kohlenstoffionenzentrum wurde in Japan 2002 das Therapiezentrum Hyogo eröffnet, an dem erstmals Protonen- und Kohlenstoffionentherapien durchgeführt werden können.

Therapiezentren die ausschließlich für die medizinische Forschung genutzt werden befinden sich am Paul Scherrer Institut in Villigen, Schweiz (Protonen) und an der Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt, Deutschland (Kohlenstoffionen). An beiden Zentren werden nur etwa 25 Patienten pro Jahr bestrahlt.

In Europa sind derzeit fünf Großprojekte für Protonen- und Kohlenstoffionentherapie in Planung. Das am weitesten fortgeschrittene Projekt wird noch in diesem Jahr am Deutschen Krebsforschungszentrum und der Universität Heidelberg in die Errichtungsphase treten. Weitere Projekte sind in der Reihenfolge der Entwicklung, Mailand (Italien) und Wiener Neustadt (Österreich), gefolgt von Lyon (Frankreich) und Stockholm (Schweden).

Vor zwei Jahren wurde das „European Network for Light Ion Therapy (ENLIGHT)“ gegründet, das die nationalen Projektinitiativen verbindet und die europäische Forschung auf dem Gebiet der Ionentherapie koordinieren soll. Unsere Projektgruppe ist dort breit vertreten. Neben den nationalen Projekten gibt es in Europa sieben teils private Projektinitiativen für eine alleinige Protonentherapie. Davon am weitesten fortgeschritten ist das Rinecker Protonentherapiezentrum in München, dessen Richtfest vor wenigen Wochen gefeiert wurde und das 2005 in Betrieb gehen soll.

Es wurde von Vertretern der „Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie“ die Sorge geäußert, daß die Einführung und Entwicklung solcher komplizierter Therapiemodalitäten durch private und gewinnorientierte Behandler, ohne geeignete Maßnahmen der medizinischen Qualitätskontrolle (bezüglich der Indikation und Durchführung) erfolgen dürfte. Gerade vor solchen Entwicklungen sollte die Errichtung nationaler Krebsforschungszentren wie MedAustron schützen.

Tabelle 2: Weltweiter Stand der Therapie mit geladenen Teilchen nach „PARTICLES 32“ vom Juli 2003 [3].

Wer	Wo	Was	Wann	Patienten	bis
Berkeley 184	CA, USA	p	1954 – 1957	30	
Berkeley	CA, USA	He	1957 – 1992	2.054	Juni 91
Uppsala	Sweden	p	1957 – 1976	73	
Harvard	MA, USA	p	1961 – 2002	9.116	
Dubna	Rußland	p	1967 – 1974	84	
Moskau	Rußland	p	1969	3.638	Juli 03
Los Alamos	NM, USA	π^-	1974 – 1982	230	
St. Petersburg	Rußland	p	1975	1.029	Juni 98
Berkeley	CA, USA	Ionen	1975 – 1992	433	Juni 91
Chiba	Japan	p	1979	145	Apr 02
TRIUMF	Kanada	π^-	1979 – 1994	367	Dez 93
PSI (SIN)	Schweiz	π^-	1980 – 1993	503	
PMRC (1), Tsukuba	Japan	p	1983 – 2000	700	Juli 00
PSI (72 MeV)	Schweiz	p	1984	3.712	Dez 02
Dubna	Rußland	p	1987	198	Juni 03
Uppsala	Schweden	P	1989	311	Jan 02
Clatterbridge	England	p	1989	1.201	Dez 02
Loma Linda	CA, USA	p	1990	8.203	Juni 03
Louvain-la Neuve	Belgien	p	1991 – 1993	21	
Nice	Frankreich	p	1991	1.951	Juni 02
Orsay	Frankreich	p	1991	2.157	Jan 02
iThema Labs	Südafrika	p	1993	442	Juni 03
MPRI	IN, USA	p	1993	34	Dez 99
UCSR – CNL	CA, USA	p	1994	448	Juli 02
HIMAC, Chiba	Japan	C Ionen	1994	1.187	Feb 02
TRIUMF	Kanada	p	1995	77	Dez 02
PSI (200 MeV)	Schweiz	p	1996	99	Dez 01
GSI, Darmstadt	Deutschland	C Ionen	1997	172	Juni 03
HMI, Berlin	Deutschland	p	1998	317	Dez 03
NNC, Kashiwa	Japan	p	1998	200	Jun 03
HIBMC, Hyogo	Japan	p	2001	105	Juli 03
PMRC (2), Tsukuba	Japan	p	2001	237	Juni 03
NPTC, MGH	MA, USA	p	2001	425	Juli 03
HIBMC, Hyogo	Japan	C Ionen	2002	30	Dez 02
INFN–LNS, Catania	Italien	p	2002	52	Juli 03
Wakasa Bay	Japan	p	2002	6	März 03

5 Behandlungsindikationen und Patientenselektion

5.1 Bisherige Behandlungsergebnisse der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie

Trotz eingeschränkter technischer Bedingungen, unter denen ein Großteil der Patienten behandelt wurde (für die physikalische Forschung dedizierte Anlagen ohne adäquate medizintechnische Ausstattung, keine Gantries, keine geeigneten Positionierungs- und Therapieplanungssysteme), und trotz einer gewissen Negativauslese, wurden die klinischen Vorteile der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie klar ersichtlich und haben bei einer Reihe von Tumoren zu nachweisbar besseren Heilungserfolgen geführt. Mit den wenigen neuen, ausschließlich für den Medizinbetrieb entwickelten Ionentherapieanlagen wurden diese Vorteile noch wesentlich stärker sichtbar.

Eine Zusammenstellung ausgewählter Behandlungsergebnisse findet sich in Tabelle 3. Teilweise wurden hier auch Behandlungsergebnisse mit anderen schweren Teilchenarten, wie z. B. Neutronen, herangezogen, die nicht alle Vorteile der Ionentherapie besitzen (keine Schonung des gesunden Gewebes), aber in der höheren biologischen Wirksamkeit gegenüber der herkömmlicher Strahlentherapie mit der Kohlenstoffionentherapie vergleichbar sind.

Noch konnten nicht ausreichend große Patientengruppen mit entsprechend langen Verlaufszeiten (5–10 Jahre) behandelt werden, um für die Mehrzahl der geeigneten Tumore (in randomisierten Studien) statistisch signifikante Aussagen über das Ausmaß der klinischen Verbesserungen erzielen zu können. Dies ist vor allem durch die noch kurzen Laufzeiten der modernen, für den Medizinbetrieb dedizierten Ionenzentren bedingt.

Insbesondere die Frage, bei welchen Tumorarten Protonen und bei welchen Tumorarten Kohlenstoffionen besser geeignet sind, konnte noch nicht ausreichend geklärt werden, da es bis zum Vorjahr weltweit kein Zentrum gab, an dem beide Therapiearten zugleich durchgeführt werden konnten.

Die für MedAustron entwickelte Beschleunigeranlage wird einen verbesserten Therapievergleich unter modernsten technischen Bedingungen zulassen. Eine wesentliche Aufgabe von MedAustron wird deshalb neben der Behandlung gesicherter Indikationen, auch die wissenschaftliche Untermauerung noch nicht statistisch gesicherter Behandlungsergebnisse und die Erforschung neuer Anwendungsbereiche sein.

Tabelle 3: Ergebnisse klinischer Studien zur Therapie mit schweren Teilchen
 Erfolgskriterien: ÜLR = Überlebensrate, (5J) = nach 5 Jahren, LKR = lokale Kontrollrate, ÜLZ = mittlere Überlebenszeit
 Therapiearten: PH = Photonentherapie, PT = Protonentherapie, PH/PT = kombinierte Therapie, PB = Protonen-Boost, CIT = Kohlenstoffionentherapie, NT = Neutronentherapie²

Indikation		Herkömmliche Strahlentherapie	Hadronentherapie
Chordome	LKR (3J)	50 % [4]	71 % PH/PT [5, 6] 95 % CIT [7]
Chondrosarkome	LKR (3J)	40 % [4]	88 % PB [5, 6] 100 % CIT [7]
Nasopharynxkarzinome / Tumoren der Nasennebenhöhlen (fortgeschrittene Stadien)	ÜLR (5J)	34 – 50 % [8, 9]	63 % PT [10]
Speicheldrüsen	LKR (5J) LKR (10J)	23 % [11] 17 % [13]	75 % NT [12] 56 % NT, PT [13]
Glioblastome	ÜLZ	8,2 Monate [14]	20 – 22 Monate [15]
Meningeome benigne maligne	ÜLR (5J) LKR (5J)	85 % [16] 17 % [18]	93 % PH/PT [17] 52 % PT/PB [18]
ZNS Tumoren (Kinder)	LKR (3J)		60 – 93 % PT [19, 20]
Uveale Melanome	LKR (5J) ÜLR (10J) Organerhalt	82 – 95 % [21, 22, 23, 24, 25] 50 – 60 % [30] 60 – 66 % [32, 33, 34, 35, 25]	89 – 96 % PT [26, 27, 28, 29] 76 % PT [26] 85 – 94 % [31]
Bronchialkarz. (NSCLC)	ÜLR (5J)	10 – 32 % [36]	42 % CIT [37]
Zervix Uteri IIB IIIB IVA	LKR (5J)	30 – 70 % [38]	61 – 100 % PB [39]
Harnblasenkarz. T2 – T3	LKR (5J)	26 – 40 % [40]	72 % PH/PB [41]
Prostata Lokales Stadium	LKR (5J) LKR (5J)	60 – 80 % [42] 76 – 85 % [42]	82 – 97 % [43, 44] 97 % PH/PT o. PT [43, 44]
Fortgeschrittenes Stad.	LKR (5J)	60 – 65 % [42]	82 % PH/PT o. PT [43, 44]
Weichteilsarkome	ÜLR (5J)	40 % [45]	73 % CIT [46]

²Auch bei der Neutronenstrahlung handelt es sich um eine Hoch-LET-Strahlung, die eine vergleichbar hohe biologische Wirksamkeit wie Kohlenstoffionen besitzt, die aber nicht die hervorragende physikalische Selektivität von Ionen aufweist.

5.2 Dosisverteilungsstudien

Aus zahlreichen vergleichenden Dosisverteilungsstudien lassen sich klar die Vorteile für die Ionentherapie mit höherer Tumordosis, sowie die erreichbare Dosisreduktion in den umgebenden Risikoorganen und die sich daraus ergebende Schonung des gesunden Gewebes ermitteln. Studien zur Dosisverteilung wurden in den beiden vergangenen Jahren an den Universitätskliniken für Strahlentherapie des AKH Wien und Innsbruck durchgeführt und werden noch in diesem Jahr publiziert werden. Auch an zahlreichen anderen europäischen und amerikanischen wissenschaftlichen Instituten wurden Untersuchungen zur vergleichenden Dosisverteilung zwischen Ionentherapie und herkömmlicher Strahlentherapie durchgeführt (siehe Abbildung 2, Seite 4).

Strahlenbiologische Nachweise, daß die Tumorvernichtung mit höherer Bestrahlungsdosis ansteigt, sind für zahlreiche Tumorarten erbracht worden, und konnten in vielen Studien mit Tausenden von Patienten z. B. bei HNO-Tumoren, Bronchialkarzinomen und Prostatakarzinomen (um nur die epidemiologisch häufigsten Tumoren zu nennen) dargestellt werden. Die tatsächliche klinische Anwendung führte aber häufig zu hohen Toxizitäten im Normalgewebe, die die Anwendbarkeit limitierte. Seit vielen Jahren richten sich deshalb nahezu alle Bestrebungen der radioonkologischen Forschung auf eine Erhöhung der Tumordosis bei gleichzeitiger Dosisminimierung des gesunden Gewebes.

Daß dies mit der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie auf eine bisher nicht erreichte Weise möglich ist, kann mit den bislang durchgeführten Dosisverteilungsstudien klar dargelegt werden. Verstärkt werden diese Vorteile der Ionentherapie noch durch eine völlig neue Art der Bestrahlungstechnik, bei der der Tumor von einem Nadelstrahl aus Protonen oder Kohlenstoffionen in Millimeterschritten in allen Raumrichtungen abgetastet wird. Diese für die Ionentherapie einmalige Bestrahlungstechnik wurde bisher nur an zwei medizinischen Forschungsanlagen weltweit (GSI/Darmstadt und PSI/Villigen) eingesetzt. Diese Institute verfügen aber nur über eine jährliche Behandlungskapazität von 20–30 Patienten pro Jahr. MedAustron wird diese Technik für den Routinebetrieb an allen Bestrahlungsplätzen zur Verfügung stellen können.

Natürlich gibt es auch in der konventionellen Strahlentherapie erhebliche technische Weiterentwicklungen, wie die stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie (Gammaknife) und die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), die bisher als eine mögliche Konkurrenz zur Protonentherapie (mit älteren Therapiegeräten) angesehen wurde. Durch die Einführung der Raster Scanning Bestrahlungstechnik und drehbarer Strahlführungssysteme für die Ionentherapie (Ionen-Gantry) werden jedoch die modernsten Entwicklungen der konventionellen Strahlentherapie mit allen Vorteilen der Ionenstrahlung kombiniert.

Es darf somit klar behauptet werden, daß die Protonen- und insbesondere die Kohlenstoffionentherapie, in Kombination mit der Raster Scanning Bestrahlungstechnik die modernste und präziseste Strahlentherapiemethode ist, die der-

zeit weltweit angeboten werden kann, und daß die Zahl der Indikationen dafür in den nächsten Jahren noch deutlich zunehmen wird.

5.3 Kalkulation europäischer Universitätskliniken zur Eignung bestimmter Krebsarten für eine Ionentherapie

Um die Vorteile der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie bei verschiedenen Tumorarten im einzelnen darzulegen, und damit eine Auswahl geeigneter Indikationen für MedAustron zu treffen, standen vier Kriterien zur Verfügung:

1. die Zusammenstellung internationaler Behandlungsergebnisse der Protonen- oder Kohlenstoffionentherapie (Ergebnisse bisheriger klinischer Studien, siehe oben),
2. die klinischen Ergebnisse der Behandlung mit anderen schweren Teilchen, deren Wirkung mit derjenigen der Ionentherapie in einzelnen Faktoren vergleichbar ist (z. B. Neutronentherapie – relative biologische Wirksamkeit ebenfalls Faktor 3–5, aber keine physikalische Selektivität),
3. die Ergebnisse biologischer Studien zur Hoch-LET-Strahlung (experimentelle Studien) und
4. die vergleichende Therapieplanung mit einem Vergleich der Dosisverteilungen von herkömmlicher Strahlentherapie und Ionentherapie (Dosisverteilungsstudien).

Auf der Basis aller bislang vorliegenden klinischen und biologisch-experimentellen Ergebnisse zur Protonen- und Kohlenstoffionentherapie und auf der Basis der an den Universitäten selbst durchgeführten Dosisverteilungsstudien zur Ionentherapie wurde an den fünf europäischen Universitätskliniken für Strahlentherapie Heidelberg (1998) [47], Mailand (2001) [48], Lyon (2002) [49], Wien (2002) und Innsbruck (2002), unabhängig von einander Kalkulationen der für eine Ionentherapie besonders geeigneten Untergruppen einer jeden Tumorart durchgeführt. Einbezogen wurden auch Tumorgruppen, die bisher mit der herkömmlichen Strahlentherapie nicht oder nur äußerst selten behandelt werden konnten (z. B. Tumore des Oberbauchs). Eine Zusammenstellung dieser Ergebnisse zeigt Tabelle 4.

Bei den Daten der Universität Lyon wurden aus der Gruppe der Hirntumore folgende Tumorarten getrennt dargestellt: Meningeome 50 %, Niedriggradige Gliome 50 % und Hypophysentumore 20 %. Aus diesem Grund ist die von der Universität Lyon angegebene Zahl der für eine Ionentherapie geeigneten Hirntumore deutlich niedriger als die der anderen Zentren. Nicht berücksichtigt wurden in der Zusammenstellung Rezidive von Mammakarzinomen, singuläre, ossäre

Metastasen der Wirbelsäule und des Schädels, singuläre cerebrale Metastasen, obwohl auch bei diesen Tumorarten gute klinische Ergebnisse vorliegen.

Die Ergebnisse dieser Analysen zeigen ein riesiges Potential von Tumoren, die für eine Ionentherapie geeignet wären. Dabei geht die Zahl der Behandlungsindikationen als auch der prozentuale Anteil geeigneter Patienten innerhalb jeder Tumorgruppe, deutlich über die Zahlen hinaus, die zum Ende der Machbarkeitsstudie [50] als sogenannte „klassische“ Indikationen für eine Ionentherapie genannt

Tabelle 4: Für eine Protonen- und Kohlenstoffionentherapie geeignete Tumore nach Berechnungen der Universitätskliniken Heidelberg 1998, Mailand 2001, Lyon 2002, Wien 2002 und Innsbruck 2002; Angaben in Prozent

Tumorentitäten	Heidel- berg	Mai- land	Lyon	Wien	Inns- bruck	Mittel- wert
Chordome (Schädelbasis)	100	100	100	100	100	100
Chondrosarkome (Schädelbasis)	100	100	100	100	100	100
Uveale Melanome	–	100	–	100	100	100
Pankreaskarzinome und Gallenwegskarzinome	–	20	25	–	20	22
Magenkarzinome	50	–	50	–	30	43
Rektumkarzinome	15	30	15	19	15	19
Blasenkarzinome	15	10	15	–	20	15
Bronchialkarzinome (nicht kleinzellig)	–	10	15	31	30	22
Pädiatrische Tumore	10	10	20	15	15	14
Leberzellkarzinome	–	10	100	–	30	47
Speicheldrüsenkarzinome	50	50	30	HNO	50	45
Weichteilsarkome	30	50	60	10	40	38
HNO-Tumore	25	15	20	30	25	23
Prostatakarzinome	15	30	20	28	25	24
Hirntumore	30	30	15	17	35	25
Anaplast. Schilddrüsen- karzinome	–	50	50	20	50	43
Zervix Uteri Karzinome	15	50	–	11	12	22
Non-Hodgkin- Lymphome	–	–	–	20	20	20
Hodgkin-Lymphome	–	–	–	20	20	20
Rezidive nach herkömm- licher Strahlentherapie	–	50	30	–	30	37

wurden. Dies zeigt, daß sich diese Therapieform ständig weiterentwickelt und damit die Zahl der Indikationen und Anwendungsmöglichkeiten ständig steigt. Die von den oben genannten Universitätskliniken erhobenen Daten sind Grundlage für die Erstellung von Indikationsempfehlungen der Epidemiologischen Arbeitsgruppe von ENLIGHT.

5.4 Behandlungsindikationen an drei großen Ionentherapiezentren

Eine Zusammenstellung der behandelten Patienten von zwei großen Therapiezentren für Protonentherapie, Tsukuba/Japan und Loma Linda University Medical Center (LLUMC), Kalifornien, USA und dem Beschleunigerzentrum für Kohlenstoffionentherapie HIMAC des Japanischen Nationalen Krebsforschungszentrums, Chiba, Japan zeigt die augenblickliche Patientenverteilung für die verschiedenen Therapieformen unter Berücksichtigung der Auswirkungen von lokalen Unterschieden und Spezialisierungen der Institutionen (Tabelle 5).

Tabelle 5: In den Therapiezentren Tsukuba, Japan (PT), HIMAC, Chiba, Japan (CIT) und Loma Linda University Medical Center (LLUMC), USA (PT) behandelte Patienten nach Indikationen [50]

PT = Protonentherapie, CIT = Kohlenstoffionentherapie, a = nicht einzeln aufgeführt, bei „Andere“ eingeschlossen

Behandlungs-Indikationen	Tsukuba	HIMAC	LLUMC
Hirntumore	8 %	10 %	a
Hypophysenadenome	3 %	a	a
Chordome/Chondrosarkome	a	a	5 %
HNO-Tumore	7 %	17 %	6 %
Lungentumore	9 %	19 %	a
Leberkarzinome	31 %	12 %	a
Ösophaguskarzinome	9 %	a	a
Prostatakarzinome	a	12 %	64 %
Blasenkarzinome	7 %	a	a
Uteruskarzinome (Corpus und Zervix Uteri)	6 %	10 %	a
Weichteilsarkome	a	3 %	a
Hauttumore	3 %	a	a
pädiatrische Tumore	2 %	a	a
AVM (Arteriovenöse Malformationen)	6 %	a	3 %
Andere	9 %	17 %	22 %

5.5 Epidemiologische Studie der ÖGRO zur Erfassung aller derzeit in Österreich bestrahlten Patienten

Im Jahr 2002 wurde von der medizinischen Projektgruppe MedAustron in Zusammenarbeit mit der „Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie, Strahlenbiologie und medizinische Radiophysik (ÖGRO)“ und in Zusammenarbeit mit allen zwölf österreichischen Strahlentherapiezentren eine österreichweite Epidemiologie-Studie zur Erfassung aller jährlich in Österreich mit einer Strahlentherapie behandelten Patienten durchgeführt. Dabei wurden die Art der jeweiligen Krebserkrankung, Stadium, Tumorgröße, Metastasierung, und die Art, Dauer und Technik der Behandlung, sowie zahlreiche Daten zu Begleitumständen erfaßt. Die Auswertung dieser Studie wird erst bis Ende dieses Jahres vollständig abgeschlossen sein und separat publiziert werden. Eine vorläufige Übersicht der in Österreich jährlich mit einer Strahlentherapie behandelten Patienten, geordnet nach den verschiedenen Tumorarten, zeigt Tabelle 6.

Dazu wurden alle österreichischen Strahlentherapie-Patienten eines Quartals (4/2002) ausgewertet und die Daten auf ein Jahr hochgerechnet. Hierbei entstehende zufallsbedingte Jahresschwankungen wurden nicht berücksichtigt (es können z. B. in einem Quartal 25 seltene Tumore einer Art auftreten und in einem anderen Quartal kein einziger). Zum Vergleich wurden auch die Zahlen des letzten ausgewerteten Jahrganges des österreichischen Krebsregisters (von 1999 und, falls dort Untergruppen nicht ausgewertet wurden, von 1995) angeführt.

5.6 Patientenbedarf für ein österreichisches Ionentherapiezentrum

Wenn man die Mittelwerte der von den Universitätskliniken Heidelberg, Lyon, Mailand, Wien und Innsbruck erstellten Kalkulationen geeigneter Tumoruntergruppen (Tabelle 4) auf die in der ÖGRO-Studie 2002 ermittelten Patientenzahlen überträgt, erhält man die derzeit bestmögliche Schätzung des Patientenbedarfs für ein österreichisches Ionentherapiezentrum. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6 dargestellt.

Für die Untergruppen der Hirntumore und HNO-Tumore, die in den europäischen Studien zumeist nicht einzeln aufgeführt sind, ergeben sich nach Studien der Universitätskliniken Wien, Innsbruck und Graz Daten, die sogar noch zu etwas höheren Gesamtzahlen führen, als die europaweiten Analysen. Diese Ergebnisse finden sich in Tabelle 7 und 8. Für die Gesamtberechnung des Patientenbedarfs für MedAustron wurden aber die (ungünstigeren) europäischen Daten zu Grunde gelegt.

Nach diesen Berechnungen ergibt sich ein medizinischer Bedarf für eine Ionentherapie von 2.044 Patienten pro Jahr. Dieser Bedarf übersteigt weit die geplante Behandlungskapazität von MedAustron

von 1.200 Patienten pro Jahr auch bei alleiniger Einbeziehung einheimischer Patienten.

Zu berücksichtigen ist, daß Differenzen zwischen den erhobenen Daten des österreichischen Krebsregisters 1999 und der ÖGRO-Studie 2002 bestehen, die sich nicht alleine aus den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten erklären lassen. Ursachen dafür sind einerseits, daß nicht alle österreichischen Krebspatienten an das Krebsregister gemeldet werden und andererseits, daß die Auswertung der ÖGRO-Studie auf einer 3-monatigen Auszählung bestrahlter österreichischer Krebspatienten im Quartal 4/2002 beruht, die auf den Zeitraum eines Jahres hochgerechnet wurde. Somit wurden zufallsbedingte Schwankungen der Häufigkeiten einzelner Tumorgruppen über das Jahr nicht berücksichtigt. Es ist deshalb davon auszugehen, daß für einige Tumorgruppen etwas zu geringe und für einige Tumorgruppen etwas zu hohe Fallzahlen ermittelt wurden. Die weitere Datenauswertung der Studie im Laufe des Jahres wird diese Schwankungen ausgleichen.

Was die Tumore des Oberbauchs anbelangt, wurde die höhere Effektivität der Protonentherapie und noch mehr der Kohlenstoffionentherapie für die Behandlung von Leberzellkarzinomen an Hand klinischer Daten der japanischen Therapiezentren Tsukuba und HIMAC/Chiba deutlich dargelegt. Für Pankreaskarzinome und Gallenganskarzinome muß die zu erwartende höhere Effektivität der Ionentherapie gegenüber der herkömmlichen Strahlentherapie in klinischen Studien noch untermauert werden. Da die Tumorgruppen des Oberbauchs bislang nur in sehr geringem Maße bestrahlt wurden, muß in den onkologischen Nachbardisziplinen noch eine ausreichende Akzeptanz für Therapiekombinationen (Operation + Ionentherapie, Chemotherapie + Ionentherapie) erreicht werden, wie sie seit zwei Jahren auch für die Operation mit adjuvanter Strahlentherapie beim Magenkarzinom besteht.

5.7 Nicht tumorbedingte Einflußfaktoren und Zuweiserakzeptanz

Nicht berücksichtigt wurde in dieser Zusammenstellung der Einfluß der Mobilität und Einwilligung der Patienten, der Koinzidenz möglicher indikationseinschränkender Zweiterkrankungen und der Kooperationsbereitschaft von Zuweisern, die wesentlich von einer suffizienten Aufklärungspolitik und von einer hochwertigen medizinischen Vernetzung innerhalb Österreichs abhängen wird. Hierzu wurden bereits Kalkulationen in der MedAustron-Machbarkeitsstudie Bd. III, angestellt [50]. Selbst wenn 40 % aller geeigneten Patienten aus den oben genannten Gründen einer Therapie nicht zugeführt werden könnten, wäre eine Ausschöpfung der Behandlungskapazität von MedAustron noch alleine mit österreichischen Patienten leicht möglich. Eine Kalkulation der Zuweiserakzeptanz von strahlentherapeutischer Seite liegt bereits vor.

Eine Umfrage unter den Vorständen der zwölf österreichischen Strahlentherapiezentren Anfang 2001 ergab eine spontane Zusicherung der Zuweisung von 1.300 geeigneten Patienten aus Österreich.

5.8 Behandlungsbedarf in den europäischen Nachbarländern

Über den landeseigenen Therapiebedarf hinaus ist ein erheblicher Behandlungsbedarf für Patienten aus den europäischen Nachbarländern vorhanden. Der im Juni 2003 erstellte Businessplan zum Projekt MedAustron geht bei der Kalkulation der Patientenkapazitäten von einem geplanten Behandlungsanteil ausländischer Patienten von lediglich 15 % aus, da das primäre Ziel des Behandlungszentrums eine Versorgung österreichischer Patienten sein soll. Epidemiologische Kalkulationen in den europäischen Nachbarländern zeigen aber, daß ein ungedeckter Patientenbedarf in allen östlichen Nachbarstaaten und – trotz Errichtung nationaler Therapiezentren – ebenfalls im westeuropäischen Ausland besteht, der mindestens dem Dreifachen des für Österreich errechneten Patientenbedarfs entspricht.

Die europäischen Bedarfszahlen für eine Ionentherapie machen auch deutlich, daß bei Realisierung aller derzeit geplanten fünf nationalen Ionentherapieanlagen (Deutschland, Italien, Frankreich, Österreich und Schweden) kein Überangebot an Therapiemöglichkeiten entstehen würde.

Tabelle 6: Indikationen für eine Protonen- und Kohlenstoffionentherapie. Dargestellt werden die Fallzahlen der in Österreich jährlich neu auftretenden Krebserkrankungen (nach österr. Krebsregister 1999), die Fallzahlen der in Österreich jährlich bestrahlten Krebsneuerkrankungen und Rezidive und der Anteil der für eine Ionentherapie geeigneten Tumore nach Berechnung der in Tabelle 4 aufgeführten Universitäten (Heidelberg, Mailand, Lyon, Wien, Innsbruck).

Tumorentitäten	KR		ÖGRO 2002			Summe	geeignete Untergruppen
	1999	Neu	%	Rezidive	%		
Hirntumore	590	400	25	48	100	148	Menigeome, Astrozytome II/III
Augentumore	31	30	75	4	0	23	Uveale Melanome
Schädelbasistumore	20*	20	100	0	0	20	Chordome, Chondrosarkome u. a.
HNO-Tumore	1.121	916	23	80	50	251	Speicheldrüsen-, Nasennebenhöhlen-, Nasopharynx-tumore
Bronchialkarzinome	3.603	852	22	52	100	239	NSCLC inop. primär und Boost
Schilddrüsenkarzinome	407	20	43	0	0	9	anaplast. Karzinome
Leberzellkarzinome lokoreg. und Gallengangskarzinome	183	20	47 [†]	0		86	primär (alle)
Speiseröhrenkarzinome	286	142	30	8	0	43	inoperable und Resttumore
Pankreaskarzinome	250	20	22 [†]	0		55	inoperable Tumore, Operable: Boost
Magenkarzinome	1.577	92	43	0	0	40	inoperable Tumore, Boost
Rektumkarzinome	1.742	652	19	120	55	190	inoperable Tumore
Analkarzinome		120	19	4	70	26	Resttumore, Rezidive
Prostatakarzinome	3.901	1.360	24	288	50	470	Stadien T1c-3, M0
Blasenkarzinome	1.642	112	15	12	80	27	inoperable Tumore, Rezidive
Zervix Uteri Karzinome	1.099	308	22	4	100	72	Resttumore und Boost
Sarkome	213	132	38	0	0	50	G1, G2, Resttumore und Rezidive
Mammakarzinome	4.492	3.980	0	80	60	48	Rezidive nach Strahlentherapie

Tabelle 6: Fortsetzung

Tumorentitäten	KR 1999	ÖGRO 2002			Summe	geeignete Untergruppen
		Neu	%	Rezidive %		
Ossäre Metastasen		1.512	5	0	76	Metastasen von Nierenkarzinomen und Melanomen
Neuroblastome, Nephroblastome	52	8	14 [†]	0	7	
Hodgkin-Lymphome	147	132	20	4	26	Bulk und Resttumore (Boost)
Non-Hodgkin-Lymphome (+ Leuk., + Myelom)	1.953	692	20	42	138	Bulk und Resttumore (Boost)
Gesamt	23.309	11.520		746	2.044	

KR 1999 Anzahl aller Krebsneuerkrankungen nach österr. Krebsregister 1999 für die entsprechenden Tumorentitäten

ÖGRO 2002 Bestrahlte Krebspatienten in Österreich 2002 (ÖGRO-Studie 2002) für die entsprechenden Tumorentitäten

* Anzahl aller Krebsneuerkrankungen nach österr. Krebsregister 1995 (fehlen in 1999)

† Berechnung auf Basis des Krebsregisters, da derzeit für die herkömmliche Strahlentherapie in der Regel keine Indikation besteht

Tabelle 7: Für eine Protonen- und Kohlenstoffionentherapie geeignete Hirntumore
 Kalkulation der Universitätsklinik Wien, Innsbruck und Graz auf der Basis einer noch nicht vollständig ausgewerteten
 ÖGRO-Studie 2002. Die Bedarfzahl aller Patienten mit Hirntumoren liegt nach dieser noch detaillierteren Berechnung
 sogar noch etwas höher als in der europaweiten Analyse.

Geeignete Hirntumore	bestrahlte Primärtumore (2002) (n)	geeignet für PT oder CIT		bestrahlte Rezidive (2002) (n)	geeignet für PT oder CIT		Summe
		%	n		%	n	
Glioblastome Grad IV	236	20	47	4	100	4	51
Astrozytome Grad III	72	45	32	8	100	8	40
Low Grade Gliome	8	100	8	24	100	24	32
Meningeome (benigne, atypisch und magline)	28	50	14	4	100	4	18
Akustikusneurinome	8	60	5				5
Hypophysenadenome	8	50	4				4
Ependymome	8	100	8	4	100	4	12
Medulloblastome	4	100	4	4	100	4	8
AVM	4	100	4				4
Andere Tumore	24						
Gesamt	400	32	126	48	100	48	174

ZNS Metastasen wurden nicht berücksichtigt

Tabelle 8: Für eine Protonen- und Kohlenstoffionentherapie geeignete HNO-Tumore
 Kalkulation der Universitätskliniken Wien, Innsbruck und Graz auf der Basis einer noch nicht vollständig ausgewerteten
 ÖGRO-Studie 2002. Wie in Tabelle 7 liegt auch die Gesamtbedarfszahl der Patienten mit HNO-Tumoren nach dieser
 detaillierteren Kalkulation noch etwas höher als in der europaweiten Analyse.

Geeignete HNO-Tumore	bestrahlte Primärtumore (2002) (n)		geeignet für PT oder CIT		bestrahlte Rezidive (2002) (n)		geeignet für PT oder CIT		Summe
			%	n	(n)	%	n		
Nasennebenhöhlenkarzinome		28	100	28	4	100	4	32	
Nasopharynxkarzinome		12	100	12	4	100	4	16	
Oropharynxkarzinome		396	25	99	36	50	18	117	
Hypopharynxkarzinome		276	20	55	20	50	10	65	
Mundhöhlenkarzinome		148	20	30	4	30	1	31	
Speicheldrüsenkarzinome		56	43	24	12	100	12	36	
Gesamt		916	27	248	80	62	49	297	

6 Zusammenfassung

Höchste Präzision und höchste biologische Wirksamkeit

Die Therapie mit Protonen und leichten Ionen (z. B. Kohlenstoffionen) ist ohne Zweifel die präziseste Art der Strahlentherapie, die heute möglich ist. Darüber hinaus besitzen Kohlenstoffionen im Tumor abhängig von der Art des Tumorgewebes eine drei- bis fünffach höhere biologische Wirksamkeit als eine herkömmliche Strahlentherapie (und auch als eine Protonentherapie). Das ist mit Ausnahme der Wirksamkeit von Spalt-Neutronen die höchste biologische Wirksamkeit von allen derzeit zur Tumorthherapie eingesetzten Strahlen.

An Hand vergleichender Bestrahlungspläne für beide Therapieformen läßt sich klar zeigen, daß mit Ionen die Dosis im Tumor gegenüber einer herkömmlichen Strahlentherapie deutlich erhöht werden kann, während das den Tumor umgebende Normalgewebe wesentlich besser geschont wird, als mit allen anderen heute zur Verfügung stehenden Bestrahlungsmethoden.

Stand der klinischen Entwicklung

Bislang wurden weltweit ca. 35.000 Patienten mit Protonen (davon mehr als 9.000 Patienten am Harvard Cyclotron in Boston, USA) aber nur ca. 1.300 Patienten mit Kohlenstoffionen behandelt. Die meisten Therapien erfolgten an Beschleunigeranlagen, die für die physikalische Forschung gebaut wurden und nur notdürftig für den Medizinbetrieb aufgerüstet waren. Die in der modernen Strahlentherapie heute üblichen, medizintechnischen Hilfen standen nicht zur Verfügung. Trotz dieser eingeschränkter technischen Bedingungen und der Negativauslese bei vielen Tumorgruppen wurden die klinischen Vorteile der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie klar ersichtlich und haben bei einer Reihe von Tumoren zu nachweisbar besseren Heilungserfolgen geführt.

Erst in den letzten 5–7 Jahren wurden moderne, für den Medizinbetrieb ausgestattete Zentren in Betrieb genommen. Mit diesen neuen, ausschließlich für den Medizinbetrieb entwickelten Protonen- und Kohlenstoffionentherapieanlagen konnten und können noch deutlichere Therapievorteile gezeigt werden. Allerdings wurden bislang noch nicht ausreichend große Patientengruppen mit entsprechend langen Beobachtungszeiten (5–10 Jahre) behandelt, um für die Mehrzahl der geeigneten Tumore statistisch signifikante Ergebnisse zur besseren Therapiewirkung erzielen zu können.

In Europa sind derzeit fünf Großprojekte für die Protonen- und Kohlenstoffionentherapie in Planung. Das am weitesten fortgeschrittene Projekt wird noch in diesem Jahr am Deutschen Krebsforschungszentrum und der Universität Heidelberg in Bau gehen. Weitere Projekte sind in der Reihenfolge der Entwicklung Mailand und Wiener Neustadt, dann Lyon und Stockholm. Vor zwei Jahren wurde von der „Europäischen Gesellschaft für Strahlentherapie und Onkologie“ das „European Network for Light Ion Therapy (ENLIGHT)“ gegründet,

das die nationalen Projektinitiativen miteinander verbindet und die europäische Forschung auf dem Gebiet der Ionentherapie koordinieren soll. Unsere Projektgruppe ist dort breit vertreten. Daneben gibt es in Deutschland und Italien sieben teils private Projekte für eine alleinige Protonentherapie.

Bedarf für eine Ionentherapie in Österreich

In den Jahren 1998–2002 wurden an fünf großen europäischen Universitätskliniken für Strahlentherapie und Radioonkologie (Heidelberg, Mailand, Lyon, Wien und Innsbruck) unabhängig voneinander Kalkulationen erstellt, bei welchen Untergruppen der verschiedenen Tumorentitäten durch eine Behandlung mit Protonen oder Kohlenstoffionen klare Vorteile gegenüber einer herkömmlichen Strahlentherapie zu erwarten sind. Zugrunde lagen Auswertungen aller wesentlichen, klinischen Ergebnisse zur Protonen- und Kohlenstoffionentherapie, die bisher publiziert wurden (ca. 200 Publikationen), und eigene publizierte vergleichende Bestrahlungsplanungen, die Dosisvorteile im Tumor und im umgebenden Normalgewebe bei Ionentherapie und herkömmlicher Strahlentherapie miteinander verglichen. Diese Kalkulationen zeigen ein riesiges Potential geeigneter Tumore für eine Ionentherapie, das von Jahr zu Jahr ständig wächst.

In das Klientel gehören Patienten mit verschiedensten Hirntumoren, Tumoren der Hals–Nasen–Ohren–Region, Tumoren der Augen, der Schilddrüse, der Speiseröhre, der Lunge, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, der Gallengänge, des Enddarms, Knochen- und Weichteilsarkome, Prostatakarzinome, Tumore der Gebärmutter und der Blase, pädiatrische Nephroblastome und Neuroblastome und Hodgkin- und Non–Hodgkin–Lymphome des Mediastinums und der Paraaortalregion.

Überträgt man diese Daten auf die Anzahl aller in Österreich registrierten Krebsneuerkrankungen pro Jahr (österreichisches Krebsregister 1999) und auf die mittels einer Radiotherapie in Österreich behandelten Tumoruntergruppen, die in einer gemeinsamen epidemiologischen Studie zusammen mit der „Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie, Strahlenbiologie und medizinische Radiophysik (ÖGRO)“ im Jahre 2002 erhoben wurden, so ergibt sich eine bestmögliche Berechnung der Bedarfswahlen für ein österreichisches Ionentherapiezentrum. Die so errechnete Bedarfswahl beträgt 2.044 Patienten pro Jahr, das sind 12,5% der 16.300 mittels einer Radiotherapie behandelten Patienten bzw. 5,6% aller Krebsneuerkrankungen in Österreich, die von einer Ionentherapie erheblich profitieren würden.

Zuweiserakzeptanz

Nicht berücksichtigt wurden Indikationseinschränkungen durch mögliche Zweiterkrankungen, eine Patienten–Compliance oder mangelnde Zuweiserakzeptanz. Zur Zuweiserakzeptanz wurde im Jahre 2001 eine Umfrage an den zwölf österrei-

chischen Strahlentherapiezentren durchgeführt, die als Hauptzuweiser anzusehen sind. In dieser Umfrage wurde ein Minimum von 1.300 Patienten pro Jahr zugesichert. Erfahrungen aus dem Ausland zeigen, daß mit zunehmender praktischer Erfahrung von Seiten der Zuweiser diese Fallzahlen steigen.

Betrachtet man das Potential an Patienten aus dem benachbarten Ausland, so verstirbt jährlich ein Sechstel aller Krebspatienten in Europa, weil der Tumor am Ort der ersten Entstehung mit den herkömmlichen Therapiemethoden nicht geheilt werden kann, obwohl keine Metastasierung aufgetreten ist (laut Studie Europa gegen den Krebs, siehe Text). Selbst wenn der Bedarf auf Patienten erster Priorität eingeschränkt wird (d. h. auf Patienten, für die derzeit keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen) betrifft dies immer noch 47.000 Patienten. Dem stehen derzeit sieben europäische Großprojekte für die Ionentherapie mit einer maximalen Behandlungskapazität von zusammen ca. 8.000 Patienten pro Jahr gegenüber.

MedAustron im Einklang mit anderen Methoden der Krebs therapie

Nicht primäres Ziel von MedAustron ist es, andere Tumorthérapien zu ersetzen. Natürlich wird eine lokale Präzisionstherapie mit Ionen neben einer herkömmlichen Strahlentherapie teilweise auch Operationen oder Chemotherapien ersetzen können. Andererseits schafft aber gerade die Ionentherapie durch die bessere Schonung des gesunden Gewebes die Möglichkeit, aggressivere Chemotherapien im Rahmen kombinierter Radio-Chemotherapiekonzepte einzusetzen. Die Behandlungsprotokolle der klinischen Studien zur Protonentherapie am Massachusetts General Hospital, Boston, befassen sich hauptsächlich mit solchen kombinierten Therapieschemata aus Protonenbestrahlung und Chemotherapie.

Medizinische und wissenschaftliche Ziele eines österreichischen Krebsforschungszentrums für Ionentherapie

• Wissenschaftliche Ziele

- Wissenschaftliches Ziel von MedAustron und allen anderen nationalen Ionentherapieprojekten in Europa ist es, in randomisierten klinischen Studien das genaue Ausmaß der Verbesserung von Behandlungsergebnissen und Nebenwirkungen an größeren Patientenzahlen statistisch signifikant zu belegen. Es soll gezeigt werden, welche Vorteile eine Ionentherapie gegenüber der herkömmlichen Strahlentherapie bei optimaler technischer Ausstattung einer Ionentherapieanlage bietet.
- Wissenschaftliches Ziel von MedAustron wird es auch sein, zu prüfen, welche der verschiedenen Ionentherapien für welche Tumorart am besten geeignet ist.

- Die von österreichischen Wissenschaftlern in Zusammenarbeit mit dem europäischen Forschungszentrum für Teilchenphysik CERN und mit Beschleunigerzentren und Universitäten von sieben anderen europäischen Ländern entwickelte technische Ausstattung von MedAustron, die ein drehbares Strahlführungssystem (Gantry) für Kohlenstoffionen und ein Raster Scanning System (ein Nadelstrahl aus Protonen oder Kohlenstoffionen tastet millimeterweise den Tumor ab) beinhaltet, wird es erstmals möglich machen, die neuen Strahlenarten optimal am Patienten einzusetzen.

- **Klinische Ziele**

- Medizinisches Ziel von MedAustron ist es, österreichischen und europäischen Patienten die Möglichkeit zu geben, auch ohne Reisen in die USA und nach Japan eine adäquate Therapie konventionell unzureichend behandelbarer Tumoren zu ermöglichen und diese Behandlung mit dem nötigen wissenschaftlichen Hintergrund durchzuführen.
- Medizinisches Ziel von MedAustron soll es auch sein, die bisher bereits großen Erfolge der Strahlentherapie in der Krebsbekämpfung weiter zu erhöhen, und die österreichische Radioonkologie in enger Zusammenarbeit mit den zwölf österreichischen Strahlentherapiezentren, weiterzuentwickeln.

- **Gesundheitsökonomische Ziele**

- Ziel von MedAustron ist es, durch höhere Heilungsraten und geringere Langzeitnebenwirkungen der Therapie, das Gesundheitssystem von Folgekosten, wie Rezidivtherapien und Langzeitrehabilitationen zu entlasten.
- Hierfür werden durch die Ionentherapie selbst Kosten verursacht, die deutlich unter denen vergleichbarer anderer Tumorthapien (Operation, Chemotherapie) liegen.

Ausblick

MedAustron wird weltweit eine der ersten Therapieanlagen sein, in der eine Protonentherapie und eine Kohlenstoffionentherapie unter optimalen technischen Bedingungen miteinander vergleichbar sind. Dies würde Österreich neben der Verbesserung der Gesundheitsvorsorge für viele Jahre einen Spitzenplatz in der europäischen Krebsforschung einräumen.

Wir gehen davon aus, daß es auch eine gemeinsame Aufgabe von Politik und Sozialpartnern ist, diese in den Fachgremien europaweit anerkannte Forschung zum Wohle der Patienten und zur mittelfristigen Senkung der öffentlichen Gesundheitskosten zu unterstützen.

Literatur

- [1] Statistik Austria, Bundesanstalt Statistik Austria, Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2000, Kapitel: Krebsinzidenz: 260-311, 2002.
- [2] M. Tubiana. The role of local treatment in the cure of cancer. *Eur J. Cancer*, 28 A(12):2061–2069, 1992.
- [3] J. Sisterson. **Particles Nr. 32**. A Newsletter for those interested in proton, light ion and heavy charged particle radiotherapy, July 2003.
- [4] J. Debus, D. Schulz-Ertner, L. Schad, M. Essig, B. Rhein, C.O. Thillmann, and M. Wannemacher. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(3):591–596, Jun 2000.
- [5] G. Noël, J.L. Habrand, É. Jauffret, R. de Crevoisier, S. Dederke, H. Mammari, C. Haie-Meder, D. Pontvert, D. Hasboun, R. Ferrand, G. Boisserie, A. Beaudré, G. Gaboriaud, F. Guedea, L. Petriz, and J.J. Mazon. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol*, 179(4):241–248, Apr 2003.
- [6] G. Noël, É. Jauffret, R. de Crevoisier, J.L. Habrand, C. Haie-Meder, D. Hasboun, R. Ferrand, G. Boisserie, D. Pontvert, A. Beaudré, G. Gaboriaud, A. Mazal, F. Guedea, L. Petriz, and J.J. Mazon. Radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull and cervical spine. *Bulletin du Cancer*, 89(7):713–723, Jul-Aug 2002.
- [7] D. Schulz-Ertner, T. Haberer, O. Jäkel, C. Thillmann, M. Krämer, W. Enghardt, G. Kraft, M. Wannemacher, and J. Debus. Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(1):36–42, May 2002.
- [8] T.S. Katz, W.M. Mendenhall, C.G. Morris, R.J. Amdur, R.W. Hinerman, and D.B. Villaret. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head & Neck*, 24(9):821–829, Jul 2002.
- [9] G. Sanguineti, F.B. Geara, A.S. Garden, S.L. Tucker, K.K. Ang, W.H. Morrison, and Peters L.J. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37(5):985–996, Mar 1997.
- [10] J.R. Castro and M.M. Reimers. Charged particle radiotherapy of selected tumors in the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14:711–720, 1988.

- [11] A. Borthne, K. Kjellevoid, O. Kaalhus, and H. Vermund. Salivary gland malignant neoplasms: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12(5):747–754, May 1986.
- [12] P.E. Huber, J. Debus, D. Latz, D. Zierhut, M. Bischof, M. Wannemacher, and R. Engenhart-Cabillic. **Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam?** *Radiotherapy and Oncology*, 59(2):161–167, May 2001.
- [13] G.E. Laramore, J.M. Krall, T.W. Griffin, W. Duncan, M.P. Richter, K.R. Saroja, M.H. Maor, and L.W. Davis. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG–MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 27(2):235–240, Sep 1993.
- [14] J. Lutterbach, W. Sauerbrei, and R. Guttenberger. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol*, 179(1):8–15, Jan 2003.
- [15] M.M. Fitzek, A.F. Thornton, J.D. Rabinov, M.H. Lev, F.S. Pardo, J.E. Munzenrider, P. Okunieff, M. Bussiere, I. Braun, F.H. Hochberg, E.T. Hedley-Whyte, N.J. Liebsch, and G.R. Harsh. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg*, 91(2):251–260, Aug 1999.
- [16] N. Pourel, J. Auque, S. Bracard, S. Hoffstetter, E. Luporsi, J.M. Vignaud, and P. Bey. **Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience.** *Radiotherapy and Oncology*, 61(1):65–70, Oct 2001.
- [17] E. Wenkel, A.F. Thornton, D. Finkelstein, J. Adams, S. Lyons, S. De La Monte, R.G. Ojeman, and J.E. Munzenrider. Benign meningioma: Partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48(5):1363–1370, Dec 2000.
- [18] E.B. Hug, A. Devries, A.F. Thornton, J.E. Munzenrider, F.S. Pardo, E.T. Hedley-Whyte, M.R. Bussiere, and R. Ojemann. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3d-conformal radiation therapy. *J Neurooncol*, 48(2):151–160, Jun 2000.
- [19] E.B. Hug, M.W. Muentner, J.O. Archambeau, A. DeVries, B. Liwnicz, L.N. Lored, R.I. Grove, and J.D. Slater. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol*, 178(1):10–17, Jan 2002.

- [20] G. Noël, J.L. Habrand, S. Helfre, H. Mammar, C. Kalifa, R. Ferrand, A. Beaudré, G Gaboriaud, and J.J. Mazon. Proton beam therapy in the management of central nervous system tumors in childhood: The preliminary experience of the Centre de Protonthérapie d’Orsay. *Medical and Pediatric Oncology*, 40(5):309–315, May 2003.
- [21] J. Fontanesi, D. Meyer, S. Xu, and D. Tai. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26(4):619–623, Jul 1993.
- [22] R. Pötter, K. Janssen, F.J. Prott, J. Widder, U. Haverkamp, H. Busse, and R.P. Muller. Ruthenium-106 eye plaque brachytherapy in the conservative treatment of uveal melanoma: evaluation of 175 patients treated with 150 Gy from 1981–1989. *Front Radiat Ther Oncol*, 30:143–149, 1997.
- [23] J.M. Quivey, D.H. Char, T.L. Phillips, K.A. Weaver, J.R. Castro, and S.M. Kroll. High intensity 125-iodine (125I) plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26(4):613–618, Jul 1993.
- [24] S. Seregard, E. aft Trampe, I. Lax, E. Kock, and G. Lundell. Results following episcleral ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. The Swedish experience. *Acta Ophthalmol Scand*, 75(1):11–16, Feb 1997.
- [25] P. Summanen, I. Immonen, T. Kivela, P. Tommila, J. Heikkonen, and A. Tarkkanen. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*, 80(8):732–739, 1996.
- [26] J.R. Castro, D.H. Char, P.L. Petti, I.K. Daftari, J.M. Quivey, R.P. Singh, E.A. Blakely, and T.L. Phillips. 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 39(5):989–996, Dec 1997.
- [27] A. Courdi, J.P. Caujolle, J.D. Grange, L. Diallo-Rosier, J. Sahel, F. Bacin, C. Zur, P. Gastaud, N. Iborra-Brassart, J. Hérault, and P. Chauvel. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45(1):5–11, Aug 1999.
- [28] E. Egger, A. Schalenbourg, L. Zografos, L. Bercher, T. Boehringer, L. Chamot, and G. Goitein. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(1):138–147, Sep 2001.
- [29] W. Li, E.S. Gragoudas, and K.M. Egan. Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*, 121(1):68–72, Jan 2003.

- [30] M. Diener-West, B.S. Hawkins, J.A. Markowitz, and A.P. Schachat. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol*, 110(2):245–250, Feb 1992.
- [31] Rotman et al. Radiation therapy of uveal melanomas. *Trans Ophthalmol Soc*, pages 431–435, 1977.
- [32] A.F. Cruess, J.J. Augsburger, J.A. Shields, L.A. Donoso, and J. Amsel. Visual results following cobalt plaque radiotherapy for posterior uveal melanomas. *Ophthalmology*, 91(2):131–136, Feb 1984.
- [33] B.R. Garretson, D.M. Robertson, and J.D. Earle. Choroidal melanoma treatment with iodine 125 brachytherapy. *Arch Ophthalmol*, 105(10):1394–1397, Oct 1987.
- [34] P.K. Lommatzsch. Beta-irradiation of choroidal melanoma with 106Ru/106Rh applicators. 16 Years' experience. *Arch Ophthalmol*, 101(5):713–717, May 1983.
- [35] Marcoe et al. Radioactive eye plaque therapy versus enucleation for the treatment of posterior uveal malignant melanoma. *Radiology*, 156:801–803, 1985.
- [36] Emami et al. Principles and Practice of Radiation Oncology Third Edition Chapter 46 Lung: 1181–1220.
- [37] T. Miyamoto, N. Yamamoto, H. Nishimura, M. Koto, H. Tsujii, J. Mizoe, T. Kamada, H. Kato, S. Yamada, S. Morita, K. Yoshikawa, S. Kandatsu, and T. Fujisawa. **Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer**. *Radiotherapy and Oncology*, 66(2):127–140, Feb 2003.
- [38] Preiss et al. Onkologie 2002/2003 ; Empfehlungen zur Therapie. 11. Auflage: 198.
- [39] K. Kagei, K. Tokuyue, T. Okumura, K. Ohara, Y. Shioyama, S. Sugahara, and Y. Akine. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(5):1265–1271, Apr 2003.
- [40] W. Duncan and P.M. Quilty. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol*, 7(4):299–310, Dec 1986.
- [41] N. Miyanaga, H. Akaza, T. Okumura, N. Sekido, K. Kawai, T. Shimazui, K. Kikuchi, K. Uchida, H. Takeshima, K. Ohara, Y. Akine, and Y. Ita.

- A bladder preservation regimen using intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for invasive bladder cancer: A prospective study. *International Journal of Urology*, 7(2):41–48, Feb 2000.
- [42] E. Scherer and H. Sack. Strahlentherapie – Radiologische Onkologie, 4. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1996.
- [43] C.J. Rossi. Conformal proton beam therapy of prostate cancer — update on the Loma Linda University medical center experience. *Strahlenther Onkol*, 175(2):82–84, Jun 1999.
- [44] R.W. Schulte, J.D. Slater, C.J. Rossi, and J.M. Slater. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 176(1):3–8, Jan 2000.
- [45] L. Gilbeau, G. Kantor, E. Stoeckle, P. Lagarde, L. Thomas, M. Kind, P. Richaud, J.M. Coindre, F. Bonichon, and B.N. Bui. **Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma.** *Radiotherapy and Oncology*, 65(3):137–143, Dec 2002.
- [46] T. Kamada, H. Tsujii, H. Tsuji, T. Yanagi, J.E. Mizoe, T. Miyamoto, H. Kato, S. Yamada, S. Morita, K. Yoshikawa, S. Kandatsu, and A. Tateishi. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*, 20(22):4466–4471, Nov 2002.
- [47] J. Debus. Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy. Report of the DKFZ, GSI and FZR, Sep 1998.
- [48] R. Orecchia. What is the clinical and the research validity of hadrontherapy with beams of protons and ions? TERA 2001/8 GEN 32, Dec 2001.
- [49] J.P. Gérard, J. Remillieux, J. Rochat, and Y. Terrien. Etoile Project. European Light Ion Oncological Treatment Centre. Villeurbanne Cedex, 2002.
- [50] T. Auberger, R. Pötter, and K. Poljanc. **MedAustron – Ein Österreichisches Krebsforschungs- und Behandlungszentrum zur Hadronentherapie in Europa, MedAustron Machbarkeitsstudie, Band III.** Wr. Neustadt, 1998.

Anmerkungen nach Fertigstellung des Berichtes

Anmerkung 1

Nach Erstellung des Berichtes wurden von der Universität Heidelberg folgende Kalkulationen neu erstellt:

Der Anteil der zu behandelnden Bronchialkarzinome stieg von 0% auf 15% und der Anteil der zu behandelnden Prostatakarzinome verdoppelte sich sogar auf 30%.

Anmerkung 2

Aktuelle Daten (persönliche Mitteilungen – ENLIGHT-Konferenz, Lyon/2003) aus Italien, auf Grund einer vergleichbaren epidemiologische Studie, weisen 11.500 Patienten auf, die in Italien eine Ionentherapie zugeführt werden sollten, davon:

Schädelbasistumore	195*
HNO-Tumore	515
Bronchialkarzinome	198
Schilddrüsenkarzinome	30
Leberzell-/Gallenkarzinome	760
Speiseröhrenkarzinome	85
Pankreaskarzinome	900
Rektum-/Analkarzinome	1.440
Prostatakarzinome	2.640
Blasenkarzinome	900
Zervix Uteri Karzinome	360
Sarkome	275
Neuro-/Nephroblastome	140

* mit Meningeomen

In Relation zur Gesamteinwohnerzahl Italiens entspricht dies ungefähr unseren eigenen Ergebnissen.

Anmerkung 3

Zwischenzeitlich wurden in unserer Projektgruppe auch epidemiologische Kalkulationen für die östlichen Nachbarländer Österreichs fertiggestellt. Demnach sollten in den Ländern Tschechien, Slowakei, Slowenien und Ungarn nach den für Österreich angewandten Kriterien insgesamt 8.700 Patienten einer Ionentherapie zugeführt werden (Detail-Aufstellungen folgen).