

ZUSAMMENFASSUNG DER PROMOTION

Strahlentherapie mit schweren Teilchen (Hadronen) – Analyse der klinischen Studien und der Patientenzahlen in Deutschland nach den Kriterien der evidenz-basierten Medizin

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

Neben der Anwendung moderner Verfahren der bildgebenden Diagnostik, Strahlentherapieplanung und -durchführung liegt ein erhebliches Potential zur Verbesserung der Strahlentherapie im Einsatz neuer Strahlenqualitäten, den sog. Hadronen (schnelle Neutronen, Protonen, Schwerionen), da sie über eine größere biologische Wirksamkeit und/oder physikalische Selektivität verfügen als konventionelle Photonenstrahlung.

Ziel der Arbeit war es, die publizierten klinischen Studien mit Hadronen erstmals gemäß den Richtlinien der evidenz-basierten Medizin (EBM) in ihrer Qualität zu beurteilen und aussagekräftige Forschungsergebnisse zu selektieren. Darauf aufbauend wurde ein Indikationsspektrum erarbeitet, das neben den Tumorlokalisationen erstmals auch die für Hadronen indizierten histologischen Typen und Stadien der jeweiligen Tumorlokalisationen berücksichtigt. Drei Kategorien wurden gebildet: a) ‚Indikation‘, b) ‚positiver Trend‘ und c) ‚mögliche konzeptionelle Vorteile‘. Diese Arbeit bietet somit ein Indikationsspektrum für die Strahlentherapie mit Hadronen, das es in dieser Genauigkeit bisher nicht gab. Voraussetzung hierfür war es, durch Nutzung der Literaturlatenbank MEDLINE zunächst eine ausführliche Übersicht über die seit etwa Mitte der 80er Jahre publizierten klinischen Studien zur Hadronentherapie zu erarbeiten und den aktuellen Stand der klinischen Forschung mit Photonen und Hadronen vergleichend darzustellen.

Durch Nutzung des erarbeiteten Indikationsspektrums wurde in dieser Arbeit die präzisest mögliche Berechnung der in Deutschland für eine Hadronentherapie (potentiell) geeigneten Patienten durchgeführt. Dazu wurde das Nationale Krebsregister der DDR (heute: Gemeinsames Krebsregister der Neuen Bundesländer und Berlin) als Datenquelle gewählt. Um einen präzisen Datenabruf beim Krebsregister zu gewährleisten, wurden die indizierten Tumorlokalisationen und -histologien in die Internationale Klassifikation der Krankheiten und die Tumorstadien in die TNM-Klassifikation maligner Tumoren übersetzt. Das Krebsregister stellte daraufhin die altersspezifischen rohen Krebsinzidenzen (Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) in der ehemaligen DDR in den Jahren 1986 bis 1988 (Durchschnitt der Jahre) zur Verfügung, die letzten Jahrgänge vor der Wiedervereinigung. Die Inzidenzen wurden unter Berücksichtigung der veränderten Bevölkerungsstruktur auf ganz Deutschland für das Jahr 1996 hochgerechnet. So wurde die Anzahl der aktuellen jährlichen Neuerkrankungsraten (= Primärsituation) ermittelt.

Da innerhalb der evidenz-basierten Medizin (EBM) die Randomisierung einer Studie wichtigstes Kriterium ist, ergab sich, daß nur die randomisierte Studie zur Neutronentherapie von Hauptspeicheldrüsentumoren sowie die beiden randomisierten Studien zu Neutronentherapie mit Prostata-Adenokarzinomen als im Sinne der EBM aussagekräftige Studien gelten, die eine Indikation zeigen. Aufgrund der großen Anzahl erfolgreich behandelter Patienten werden zusätzlich die Weichteilsarkome als Indikation für die Neutronentherapie und die Aderhautmelanome sowie die Chordome und Chondrosarkome als Indikation für die Protonentherapie gewertet.

Eine Indikation für die Hoch-LET-Strahlentherapie mit Schwerionen läßt sich aufgrund noch ausstehender klinischer Forschung derzeit nicht klar belegen, auch wenn für zahlreiche Tumorerkrankungen

mögliche konzeptionelle Vorteile vermutet werden, weil man von den Erkenntnissen der Forschung mit schnellen Neutronen und Protonen profitieren kann.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen zeigen, daß in Deutschland jährlich mit ca. 6.000 Patienten gerechnet werden kann, deren Tumorerkrankungen als Indikation für eine Hoch-LET-Strahlung (schnelle Neutronen) gelten. Weitere ca. 3.500 Patienten leiden an Tumoren, für die sich in klinischen Studien ein positiver Trend abzeichnete (Lokalrezidive des Rektums, adenoidzystische Tumoren der Nasenhöhlen). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß heute bei ca. 10.000 Patienten jährlich mit konzeptionellen Vorteilen durch eine Hoch-LET-Bestrahlung gerechnet werden kann (schnelle Neutronen und Schwerionen).

Von einer Tiefentherapie mit Protonen würden jährlich ca. 360 Patienten eindeutig profitieren. Weitere ca. 9.000 Patienten leiden an Tumoren, für die sich in klinischen Studien ein positiver Trend abzeichnete. Mögliche konzeptionelle Vorteile durch eine Tiefentherapie mit Protonen ergeben sich bei jährlich weiteren ca. 4.000 Patienten. Von einer Protonentherapie mit niedrigen Energien würden jährlich ca. 190 Patienten in Deutschland profitieren, bei denen ein Aderhautmelanom diagnostiziert wurde, hinzu kommen weitere ca. 70 Patienten mit anderen Augentumoren.

Diese Arbeit konnte zeigen, daß sich mit den Richtlinien der evidenz-basierten Medizin (EBM) in der Strahlentherapie aussagekräftige Forschungsergebnisse selektieren lassen. Umgekehrt zeigt diese Arbeit aber ebenso auf, daß es Grenzen der Anwendung der EBM im Feld der Strahlentherapieforschung gibt. So ist die Forderung nach Randomisierung, oberstes Kriterium in der EBM, nicht vertretbar, wenn aufbauend auf jahrzehntelange Erfahrungen in der Strahlentherapieplanung schon im Vorfeld evidente Vorteile einer Therapie ersichtlich sind. Des weiteren ist Vorsicht geboten bei der Übertragung klinischer Ergebnisse publizierter, also in der Regel fünf bis zehn Jahre alter Studien auf die heutige Zeit. Durch technische Fortschritte in diesem Zeitraum sind heute größere therapeutische Erfolge zu vermuten (bessere bildgebende Diagnostik, höhere Qualitätsstandards bei Strahlentherapieplanung und -durchführung). Dies zeigt die Grenzen der Anwendung der EBM auf ein Forschungsgebiet, das dem stetigen wissenschaftlich-technischen Fortschritt unterworfen ist.

Das Nationale Krebsregister der DDR wurde als Datenquelle gewählt, weil es mit ca. 17 Millionen Einwohnern die größte Population innerhalb Deutschlands abdeckte und durch die gesetzlich vorgeschriebene Meldepflicht eine herausragend gute Erfassungsquote von 95% erreichte. Zudem war dieses Register als einziges in Deutschland in der Lage, Angaben zur Häufigkeit einzelner Tumorstadien sowie benignen Tumoren zu machen. Daß in dieser Arbeit auf das Nationale Krebsregister der DDR zurückgegriffen werden mußte, unterstreicht eine nicht neue Forderung: Die Schaffung gesetzlicher Rahmenbedingungen, die den Aufbau eines Nationalen Krebsregisters in Deutschland ermöglichen. Statistisch valide Daten zu Krebsinzidenzen sind eine notwendige Voraussetzung für gesundheitspolitisch verantwortungsvolle Entscheidungen, durch die eine qualitativ hochwertige und flächendeckende medizinische Versorgung der Bevölkerung sichergestellt werden soll.

Diese Arbeit zeigt, daß Deutschland mit Hadronentherapie-Anlagen nicht angemessen ausgestattet ist. Notwendig ist der Bau einer Anlage für die Hoch-LET-Strahlentherapie sowie der Bau einer Protonentherapie-Anlage für die Tiefentherapie. Es konnte ebenso gezeigt werden, daß das Indikationsspektrum für die Neutronentherapie gut abgeklärt ist, während bei den Protonen und Schwerionen dringender Forschungsbedarf besteht. Wünschenswert ist eine verstärkte (inter-)nationale Zusammenarbeit, um für die indizierten, überwiegend seltenen Tumoren statistisch ausreichend große Patientenkollektive zu erhalten, die Forschungsergebnisse schneller in die Klinik umsetzen und die aufwendigen Therapie-Anlagen optimal nutzen zu können.

Diese Arbeit gibt Entscheidungshilfen für den Bau von Hadronentherapie-Anlagen, die in dieser Präzision erstmals erarbeitet wurden. Da es sich beim Bau solcher Anlagen um Investitionen in Millionenhöhe handelt, die auf der Basis gesicherter Erkenntnisse getroffen werden müssen, war dies dringend notwendig.