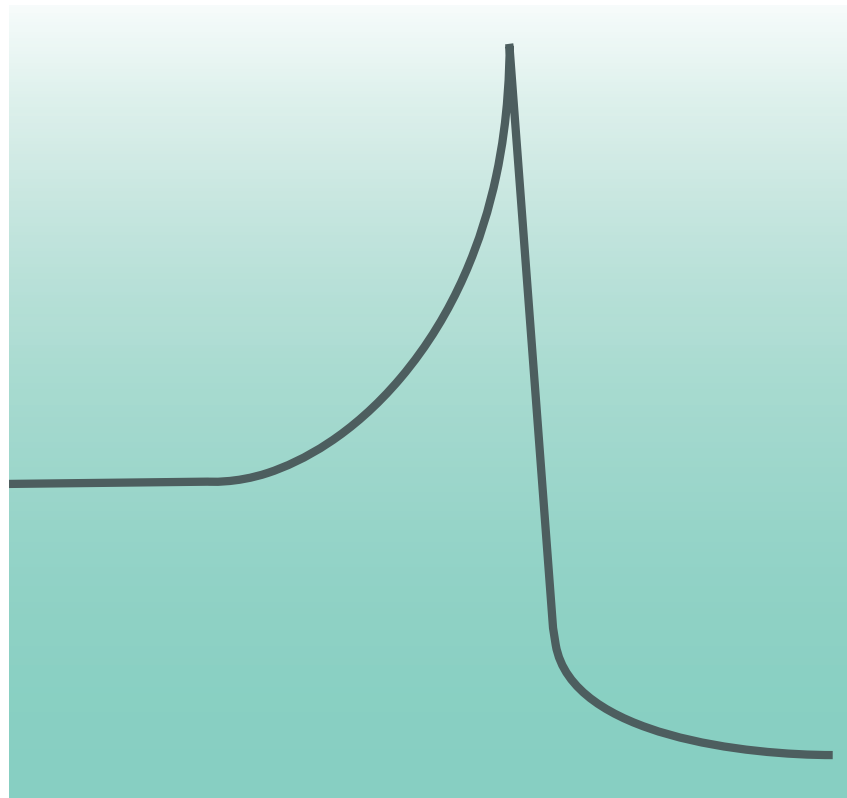


Errichtung einer klinischen Therapieanlage zur Krebsbehandlung mit Ionenstrahlen



Radiologische Universitätsklinik Heidelberg

dkfz

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

GSI

Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt

EIN PROJEKTVORSCHLAG

der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg
(Projektträger), des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg (DKFZ) und der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt (GSI) in Kooperation mit dem Forschungszentrum Rossendorf (FZR)

vorgelegt im
September 1998

Federführend:
J. Debus (DKFZ und Radiologische Klinik Heidelberg)

Projektbeteiligte:

Radiologische Klinik Heidelberg, M. Wannemacher
D. Ertner, M. Fuss, P. Heeg, F. Wenz

DKFZ Heidelberg, H. zur Hausen
R. Bendel, T. Borfeld, G. Hartmann, O. Jäkel, C.P. Karger, A. Kriessbach, C. Lappe, M. Massimo, U. Ölfke, W. Schlegel

GSI Darmstadt, H.J. Specht
N. Angert, E. Badura, W. Becher, D. Böhne, H. Brand,
C. Brusasco, A. Dolinskij, H. Eickhoff, H.G. Essel, B. Franzcak,
O. Geiss, Th. Haberer, J. Hoffmann, M. Krämer, G. Kraft,
W. Kraft-Weyrather, U. Krause, N. Kurz, B. Langenbeck, W. Ott,
M. Pavlovic, K. Poppensieker, M. Richter, D. Schardt,
A. Schempp, B. Schlitt, M. Scholz, P. Spiller, R. Steiner,
H. Stelzer, B. Voss, U. Weber

FZ Rossendorf, F. Pobell
W. Enghardt, B. Hasch, R. Hinz, K. Lauckner, J. Pawelke,
M. Sobiella

Redaktion:
K.D. Groß (GSI)

Layout:
J. Reiß (GSI)

Fotos:
G. Otto und A. Zschau (GSI)

Grafik:
J. Reiß und D. Svrčina (GSI)

Druck:
Seltersdruck, Selters

Zusammenfassung

In Deutschland sterben pro Jahr etwa 80.000 Krebspatienten an lokalisierten Krebserkrankungen, weil die gegenwärtig verfügbaren lokalen Behandlungsmethoden nicht in der Lage sind, den Tumor zu beherrschen. Klinische Studien in den USA und Japan zeigen, daß für etwa 8.000 bis 11.000 dieser Patienten, vornehmlich mit inoperablen Schädelbasis- und Hirntumoren, Weichteilsarkomen oder Prostatakarzinomen, der Einsatz von Teilchenstrahlen, das heißt Protonen und Ionen, in der Strahlentherapie eine wesentliche Verbesserung der Behandlungserfolge bringen würde. Protonen und Ionen weisen gegenüber der konventionellen Photonenbestrahlung eine wesentlich günstigere Dosisverteilung auf, so daß die Tumordosis bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes erhöht werden kann. Für Ionen ergibt sich zusätzlich eine erhöhte biologische Wirksamkeit.

Im Rahmen eines Gemeinschaftsprojektes der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg, der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt (GSI) und des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg (DKFZ) in Kooperation mit dem Forschungszentrum Rossendorf (FZR) wurde in den vergangenen vier Jahren am Schwerionensynchrotron der GSI eine medizinische Bestrahlungseinheit aufgebaut. In diesem Pilotvorhaben konnten neue zukunftsweisende Methoden bezüglich der Strahlanwendung und Strahlüberwachung entwickelt und erfolgreich angewandt werden. Hierzu zählen das weltweit erstmals realisierte Rasterverfahren für eine dreidimensionale tumorkonforme Bestrahlung sowie die online-Kontrolle der Position des Therapiestrahles im Patienten über die Methode der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Darüber hinaus

konnte, basierend auf einem neuen, im Projekt entwickelten Modell zur effektiven biologischen Wirkung von Teilchenstrahlen, erstmals eine biologisch orientierte und optimierte Bestrahlungsplanung für die Tumorthherapie mit Ionen realisiert werden. Mit diesen Innovationen nimmt das Projekt sowohl bezüglich des technologischen als auch des strahlenbiologischen Know-how eine international führende Stellung in der Teilchentherapie ein.

Im Dezember 1997 wurden bei der GSI die ersten Patienten mit Ionen bestrahlt. Die bislang vorliegenden Ergebnisse zur Tumorreaktion sind überaus vielversprechend. In den kommenden fünf Jahren werden klinische Studien zur Evaluierung ausgewählter Indikationen durchgeführt, für die die Ionenstrahltherapie eine deutliche Verbesserung der Heilungsraten erbringen sollte. Die GSI ist in Europa der erste und bislang einzige Ort, an dem die Behandlung tiefliegender Tumoren mit Ionenstrahlen möglich ist. An der GSI-Anlage können jedoch nur 50 bis 70 Patienten pro Jahr behandelt werden. Dies ist für statistisch valide Studien zu einem breiteren Spektrum von Indikationen und angesichts des klinischen Bedarfs bei weitem nicht ausreichend.

Basierend auf den erfolgreichen Vorarbeiten des Pilotprojektes schlagen die beteiligten Institute Radiologische Universitätsklinik, DKFZ und GSI in Zusammenarbeit mit dem FZ Rossendorf daher den Bau einer klinischen Therapieanlage für Teilchenstrahlen vor. Die Spezifikationen der Anlage sind in einem separaten Technischen Projektvorschlag ausführlich dargestellt. Die Klinikanlage soll in Heidelberg in unmittelbarer Nachbarschaft der Radiologischen Universitätsklinik und des DKFZ aufgebaut werden. An der

Einrichtung sollen etwa 1000 Patienten pro Jahr — sowohl mit Protonen als auch mit Ionenstrahlen — behandelt werden können. Für den Aufbau ist eine enge Kooperation mit Partnern aus der Industrie geplant, die die Neuentwicklungen aus dem Pilotprojekt als Schlüsseltechnologien für das vorgeschlagene sowie zukünftige Vorhaben übernehmen können.

Die Investitionskosten für den Bau der Therapieanlage betragen einschließlich Gebäude etwa 110 Mio. DM. Diese Summe soll zum überwiegenden Teil über Bankkredite finanziert werden, die später über die Patienteneinnahmen abzulösen sind. Aus den Behandlungskosten müssen außerdem sämtliche Kosten für den Betrieb der Anlage einschließlich 75 neuer Stellen gedeckt werden. Bei 1000 Patienten pro Jahr führt dies zu durchschnittlichen Therapiekosten von 40.000 DM pro Patient. Dieser Betrag ist vergleichbar mit den Behandlungskosten operativer und medikamentöser Therapieverfahren. Er liegt deutlich unter den von den Krankenkassen erstatteten Kosten, die bei einer Überweisung von Krebspatienten zur Teilchentherapie in die USA oder nach Japan entstehen.

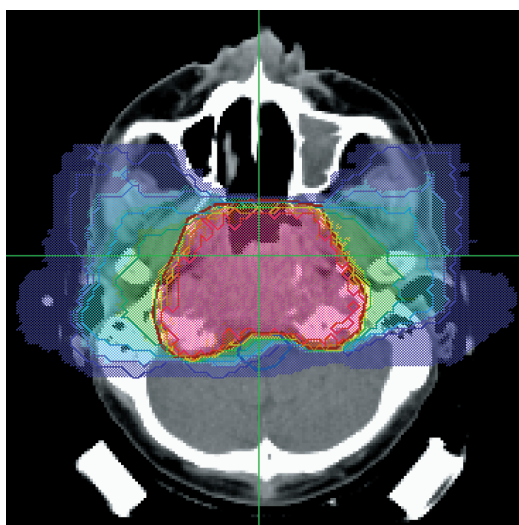
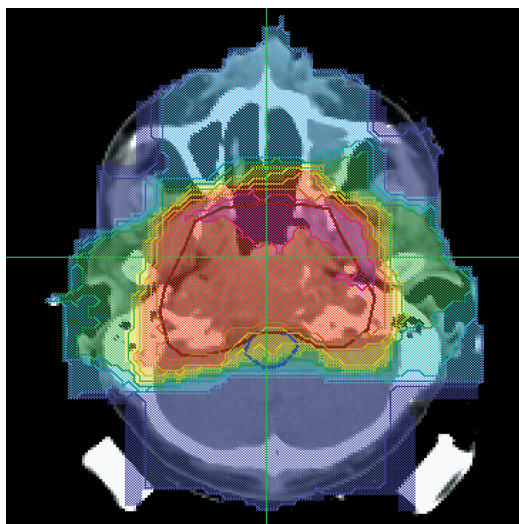
Die vorgeschlagene Therapieeinrichtung für Protonen- und Ionenstrahlen erlaubt es, in Deutschland für etablierte Indikationsstellungen eine medizinische Versorgungslücke zu schließen und darüber hinaus in groß angelegten klinischen Studien eine Evaluierung neuer Indikationen durchzuführen. Das Projekt ist technologisch richtungsweisend und birgt aufgrund der europäischen und internationalen Bedarfslage an derartigen Therapieanlagen für die beteiligte Industrie ein beträchtliches wirtschaftliches Potential.

Vorteile der Therapie mit Protonen und Ionen

Der physikalische Vorteil

Es gibt in der Historie der Strahlentherapie zahlreiche Beispiele, wie durch die Verbesserung der physikalischen Dosisverteilung und der damit möglichen Dosissteigerung Heilungsraten erhöht wurden. Hierzu zählen unter anderem die Brachytherapie bei gynäkologischen Tumoren, die stereotaktische Strahlenbehandlung und die Protonentherapie bei Augentumoren. Bei tiefliegenden Tumoren brachte der Übergang von der Niedervolttherapie mit Röntgenstrahlen zum Einsatz von hochenergetischen Elektronenbeschleunigern eine deutliche Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Allerdings ist in vielen Fällen eine genaue Anpassung des bestrahlten Volumens an das Zielvolumen wegen der physikalischen Eigenschaften der in der Therapie eingesetzten Gamma- oder Elektronenbremsstrahlung nicht möglich. Die Dosis fällt nach kurzem Anstieg mit zunehmender Tiefe stetig ab. Für einen tiefliegenden Tumor ist deshalb die Integraldosis im Tumor stets kleiner als im gesunden Gewebe.

Strahlen von geladenen Teilchen (Protonen oder Ionen) zeigen ein wesentlich günstigeres Dosisprofil: Für Protonen und Ionen steigt die abgegebene Dosis mit wachsender Eindringtiefe an und fällt nach einem scharfen Maximum — dem sogenannten Bragg-Peak — steil ab. Die Position dieses Maximums im Körper des Patienten kann durch die Energie der Teilchen genau festgelegt werden. Außerdem ist die Seiten- und Reichweitenstreuung von Protonen- und Ionenstrahlen um Größenordnungen kleiner als die konventioneller Strahlenarten. Diese physikalischen Eigenschaften von Strahlen geladener Teilchen



Vergleich einer Bestrahlungsplanung für Photonen mit vier Bestrahlungsfeldern (oben) und für Ionen mit zwei Bestrahlungsfeldern (unten). Das Zielgebiet befindet sich innerhalb der roten Kontur. Bei der Ionenbestrahlung kann die Dosisverteilung wesentlich genauer an das Tumervolumen angepaßt werden.

ermöglichen es, die Dosis im Tumor wesentlich zu steigern und gleichzeitig die Integraldosis im gesunden Gewebe zu verringern.

Die Dosissteigerung im Tumor ist für eine erfolgreiche Behandlung der bislang nur unbefriedigend therapierbaren Patienten der essenzielle Punkt. Die Schonung des gesunden Gewebes ist für die Bestrahlung von Kindern und Jugendlichen besonders relevant, bei denen heute gute Heilungserfolge erzielt werden und für die aufgrund der langen Lebenserwartung das Risiko von Spätfolgen und strahlungsindu-

zierten Tumoren minimiert werden muß.

Unterschiede in der physikalischen Dosisverteilung zwischen Protonen und Ionenstrahlen (Helium, Kohlenstoff, Sauerstoff, Neon und Argon) ergeben sich durch zwei gegenläufig wirksame Effekte: Mit zunehmender Ordnungszahl wird die Seiten- und Reichweitenstreuung kleiner, dadurch wird die Dosisverteilung besser abgegrenzt. Gleichzeitig nimmt aber die Anzahl von Kernreaktionen im Gewebe zu, bei denen hauptsächlich leichte Bruchstücke — sogenannte Fragmente —

mit etwas größeren Reichweiten im Gewebe erzeugt werden. Der steile Dosisabfall am Ende der Reichweite wird dadurch unscharf. Ein Optimum in der Gesamtdosisverteilung findet sich zwischen Helium und Sauerstoff.

Der biologische Vorteil

Zusätzlich zu der günstigen physikalischen Dosisverteilung wird für Ionen im Unterschied zu Protonen ein spezifischer Hoch-LET-Effekt wie bei Neutronen wirksam: Mit zunehmender Ordnungszahl steigt die lokale Energieabgabe (Linearer Energietransfer LET) in der Zelle sehr stark an. In Bereichen besonders hoher Energieabgabe verändern sich dadurch die biologischen Wirkungsmechanismen.

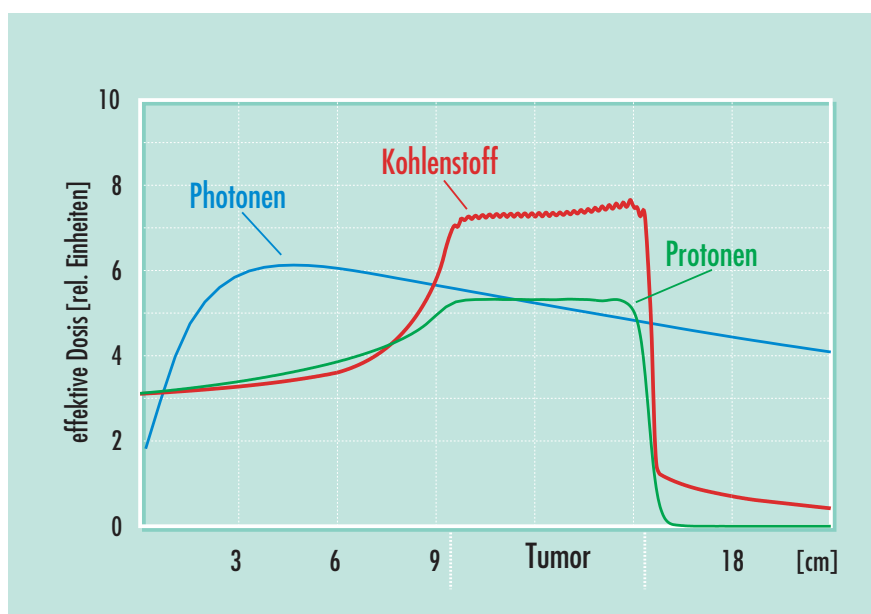
Dies äußert sich in einem Anstieg der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW), wodurch für ausgewählte Indikationen eine erhebliche Verbesserung der Heilungschancen erreicht werden kann. Zu diesen Indikationen gehören unter anderen sauerstoffarme und langsam wachsende Tumoren sowie insgesamt Tumoren, die nur schwach auf konventionelle Photonentherapie ansprechen.

Der Hoch-LET-Effekt tritt bei leichteren Ionen wie Kohlenstoff oder Sauerstoff vor allem im Bragg-Peak auf, während im Eingangsbereich — dem sogenannten Plateau — annähernd das normale Reparaturvermögen der Zellen wie bei Niedrig-LET-Strahlen (Röntgenstrahlen, Gammastrahlen, Elektronen, Protonen) zu beobachten ist.

Biologisch effektive Dosis für Photonen, Protonen und Kohlenstoffionen. Die erhöhte Energiede-

position am Ende der Teilchenbahn und die verstärkte biologische Wirksamkeit machen

Ionen zu einem hervorragenden Werkzeug für die Bestrahlung tiefliegender Tumoren.



Im Vergleich zu konventioneller Strahlung deponieren Protonen und Ionen am Ende ihrer Reichweite, also im Tumorbereich, eine höhere physikalische Dosis. Für Ionen ergibt sich darüber hinaus eine erhöhte biologische Wirksamkeit. Der Vorteil von Protonen gegenüber konventioneller Strahlentherapie ist für bestimmte Tumorarten bereits klinisch etabliert. Für ausgewählte Indikationen ist aufgrund des Hoch-LET-Effektes der Ionen eine weitere Erhöhung der Heilungsraten zu erwarten und zum Teil klinisch belegt. Diese und weitere Indikationen für den Einsatz von Hoch-LET-Teilchenstrahlen müssen in systematischen klinischen Studien evaluiert werden.

Der Stand der klinischen Forschung

Historie und internationale Entwicklung

Der Ansatz, Protonen und Ionen in der Strahlentherapie von Krebskranken einzusetzen, wird seit Mitte der 50er Jahre verfolgt. Zu den Pionieren der Strahlentherapie mit Protonen und Ionen gehören das Lawrence Berkeley Laboratory in Berkeley (Protonen 1954, Heliumionen 1957, Kohlenstoff und schwerere Ionen 1975), das Harvard Cyclotron Laboratory (HCL) in Boston (Protonen 1961) und das Institute of Theoretical and Experimental Physics (ITEP) in Moskau (Protonen 1969). Wegen der Verfügbarkeit geeigneter Beschleunigeranlagen wurden die klinischen Studien anfangs ausschließlich an Forschungsinstituten der Kern- und Teilchenphysik durchgeführt; vielerorts gilt dies noch heute. Dort ergeben sich aufgrund der nicht primär an medizinischen Erfordernissen orientierten Umgebung häufig logistische Probleme. Zudem steht der

Ionenstrahl nicht uneingeschränkt für die medizinische Anwendung zur Verfügung, wodurch sich die Evaluierung verschiedener Indikationen mit statistisch signifikanten Patientenzahlen schwierig gestaltet.

Weltweit wurden bisher etwa 20.000 Patienten mit Protonenstrahlen und ungefähr 800 Patienten mit Ionenstrahlen behandelt. Die Teilchentherapie fand vor allem bei Patienten mit inoperablen Kopf- und Halstumoren sowie Tumoren im Beckenbereich Anwendung. Bei der Protonentherapie nimmt die Harvard Universität in Boston eine führende Rolle ein. Dort wurden an einem alten Kernphysik-Zyklotron über 7000 Patienten mit großem Erfolg behandelt. Zur Zeit wird in Boston eine neue dedizierte Therapieanlage errichtet.

Am Loma Linda University Medical Center in Kalifornien wurde 1990 die erste Protonen-Therapieanlage mit direkter Integration in eine

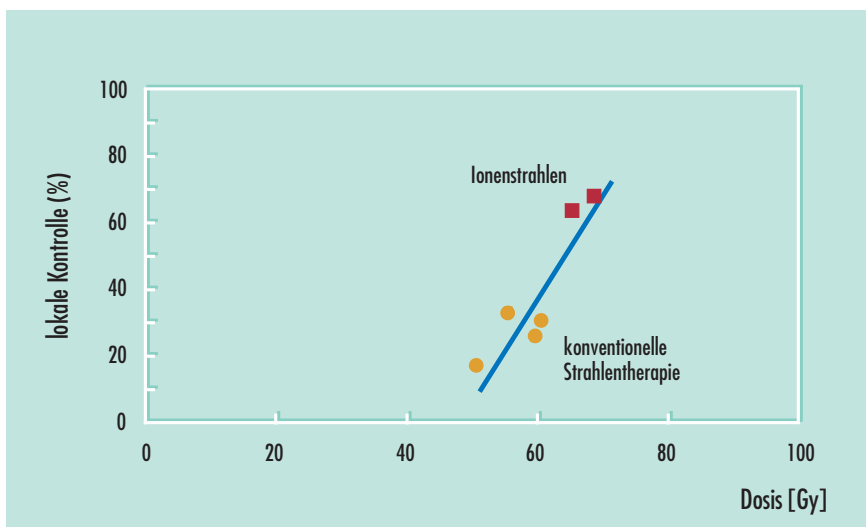
Klinik in Betrieb genommen. Dieses Konzept hat sich hervorragend bewährt. Inzwischen werden in Loma Linda jährlich etwa 1000 Patienten mit Protonen bestrahlt. Aufgrund der großen klinischen Erfolge beider Zentren (zum Beispiel bei der Behandlung von Prostatakarzinomen) werden in den USA gegenwärtig drei weitere Bestrahlungszentren für Protonen errichtet.

In den Jahren 1975 bis 1992 wurden am LBL in Berkeley insgesamt 433 Patienten mit Ionen, vorwiegend Neon, bestrahlt. Trotz der teilweise unvollkommenen Bestrahlungstechniken waren die klinischen Ergebnisse sehr vielversprechend. Für bestimmte Indikationen konnte die lokale Tumorkontrollrate gegenüber der konventionellen Therapie um mehr als einen Faktor zwei verbessert, teilweise sogar verdreifacht werden. 1994 nahm am National Institute for Radiological Sciences (NIRS) in Chiba, Japan, die erste dedizierte Therapieanlage für Ionenstrahlen den Patientenbetrieb auf. Auch hier wurde das Konzept der Integration von Bestrahlungsanlage und Klinik unter einem Dach verfolgt. Bisher wurden etwa 400 Patienten mit Kohlenstoffionen behandelt. Die vorliegenden Daten zur lokalen Tumorkontrolle (nach 12 Monaten) waren so überzeugend, daß inzwischen mit dem Bau einer zweiten Therapieanlage für Ionen in Hyogo begonnen wurde. Darüber hinaus werden in Japan drei Protonenanlagen betrieben bzw. projektiert. Insgesamt werden in den USA und Japan in wenigen Jahren je fünf Therapieeinrichtungen mit Teilchenstrahlen in Betrieb sein.

Die Heilungsraten bei Patienten mit Tumoren der Schädelbasis sind nach Bestrahlung mit

Ionen im Vergleich zur konventionellen Photonentherapie größer, da eine höhere Dosis im

Tumor angewendet werden kann. Dies zeigen klinische Studien in den USA und Japan.



In Europa gibt es seit Anfang der 90er Jahre eine Reihe von Studien und Aktivitäten zur Teilchentherapie tiefliegender Tumoren. Seit 1996 wird am Paul Scherrer Institut in

Übersicht über existierende Therapieanlagen zur Behandlung tiefliegender Tumoren mit Protonen und Ionen. Weltweit existieren über 10 Therapieanlagen für Protonen, jedoch nur zwei Einrichtungen für Ionen. Nur die USA und Japan verfügen über dedizierte Anlagen mit Integration in eine Klinik. Aufgrund der guten Erfolge der Strahlentherapie mit Protonen und Ionen sollen noch in diesem Jahr in beiden Ländern weitere Anlagen in Betrieb gehen. In Deutschland und Europa gibt es bislang keine dedizierten klinischen Einrichtungen für die Teilchentherapie.

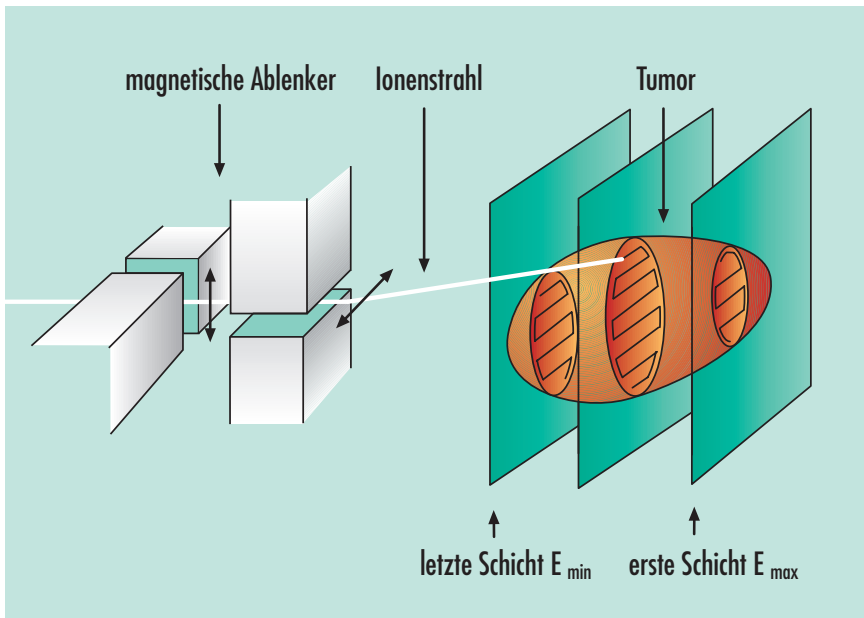
Institution	Teilchenart	Therapie seit	Patientenzahlen
LBL Berkeley, USA	Protonen	1954 - 1957	30
	Helium	1957 - 1987	2054
	schwere Ionen, vor allem Neon	1975 - 1993	433
GWI Uppsala, Schweden	Protonen	1957	220
HCL Cambridge, Boston USA	Protonen	1961	7694
JINR Dubna, Rußland	Protonen	1967	124
ITEP Moskau, Rußland	Protonen	1969	3039
PINP St. Petersburg, Rußland	Protonen	1975	1029
PMRC Tsukuba, Japan	Protonen	1983	576
LCUMC - Loma Linda, USA	Protonen	1990	3433
NAC Faure, Südafrika	Protonen	1993	263
UC Davis, USA	Protonen	1993	162
NIRS Chiba (HIMAC), Japan	Kohlenstoffionen	1994	389
PSI Villigen, Schweiz	Protonen	1996	11
GSI Darmstadt, Deutschland	Kohlenstoffionen	1997	20

Villigen, Schweiz, eine moderne Protonenanlage und seit Ende 1997 bei der GSI im Rahmen eines Pilotprojektes zur Vorbereitung der jetzt vorgeschlagenen klinischen Anlage ein medizinischer Bestrahlungsplatz für Ionen betrieben. Neben dem hier vorgeschlagenen neuen Vorhaben einer Klinikanlage in Deutschland gibt es in Europa zur Zeit zwei weitere Projektvorschläge: das TERA-Vorhaben in Italien und das MED-AUSTRON-Projekt in Österreich. Alle europäischen Vorhaben werden im Rahmen der PIMMS-Studiengruppe (Particle Ion Medical Machine Study) am CERN koordiniert.

Die vorliegenden Ergebnisse der Krebsbehandlung mit Protonen und Ionen belegen für bestimmte Indikationen unzweifelhaft die Überlegenheit der Teilchentherapie gegenüber konventionellen Methoden. Aufgrund ihrer hohen Präzision und des spezifischen Hoch-LET-Effektes ist die Strahlentherapie mit Ionen für langsam wachsende, inoperable und strahlenunempfindliche Tumoren (z.B. Chordome und Chondrosarkome), speziell in der Nähe von Risikoorganen wie Hirnstamm, Sehnerv oder Rückenmark, als Therapie der Wahl anerkannt. Zur optimalen Behandlung dieser Krankheitsbilder und darüber

hinaus zur Evaluierung weiterer Indikationen benötigt Deutschland dringend eine dedizierte Therapieanlage für Protonen und Ionen, die direkt an eine Klinik angebunden ist.

Das Pilotprojekt bei der GSI



Das bei GSI entwickelte und erstmals in der Strahlentherapie eingesetzte Raster-Scans-Verfahren erlaubt es, beliebig komplex geformte Tumoren zu bestrahlen und gleichzeitig das umgebende Normalgewebe zu schonen.

Als Vorbereitung für eine klinische Anlage wurde seit 1994 im Rahmen eines Gemeinschaftsprojektes der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg, der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt und des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg in Kooperation mit dem Forschungszentrum Rossendorf ein Pilotvorhaben zur Tumorthherapie mit Ionenstrahlen durchgeführt. In einer vierjährigen Aufbauphase entstand am Schwerionensynchrotron der GSI eine medizinische Bestahlungseinheit, an der im Dezember 1997 — erstmals in Europa — zwei Patienten mit Ionenstrahlen behandelt wurden.

Im Rahmen dieses Projektes gelang es, eine Reihe von Innovationen zu verwirklichen. Hierzu gehören insbesondere das intensitätsgesteuerte Raster-Scans-Verfahren zur tumor-konformen Bestahlung, die Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur direkten Überwachung des Therapiestrahls im Patienten und die Entwicklung einer an die speziellen Eigenschaften

der Teilchenstrahlen angepassten Bestahlungsplanung.

Das intensitätskontrollierte Raster-Scans-Verfahren

Eine tumorkonforme Bestahlung läßt sich mit Protonen und Ionenstrahlen dadurch realisieren, daß man den Strahl geladener Teilchen lateral mit Hilfe von Magnetfeldern steuert und die Eindringtiefe über die Energie der Ionen einstellt. Dieses bei der GSI entwickelte Bestahlungsverfahren ist weltweit einmalig und stellt eine Schlüsseltechnologie zur optimalen medizinischen Nutzung der Protonen- und Ionenstrahlen dar. Dabei wird das Tumolvolumen in Schichten gleicher Tiefe zerlegt. Um die Eindringtiefe des Strahles zu steuern, wird die Energie der Ionen variiert. Die einzelnen Schichten werden — ähnlich wie in einer Fernsehöhre — zeilenweise abgetastet. Die laterale Ablenkung des Strahles erfolgt dabei durch schnell ansteuerbare Dipolmagnete. Zur Intensitätsregelung wird jede Zeile in Bildpunkte unterteilt. Der Strahl bleibt so lange

auf jedem Punkt, bis die berechnete Solldosis erreicht ist. Dieses Verfahren des intensitätsgesteuerten Raster-Scans erlaubt somit eine präzise dreidimensionale Abstufung des vom Arzt vorgegebenen Zielvolumens. Es stellt eine erhebliche Verbesserung im Vergleich zu konventionellen Bestahlungsmethoden mit Photonen, aber auch zu den bisher in der Protonen- und Ionen-therapie benutzten passiven Strahlapplikationstechniken dar.

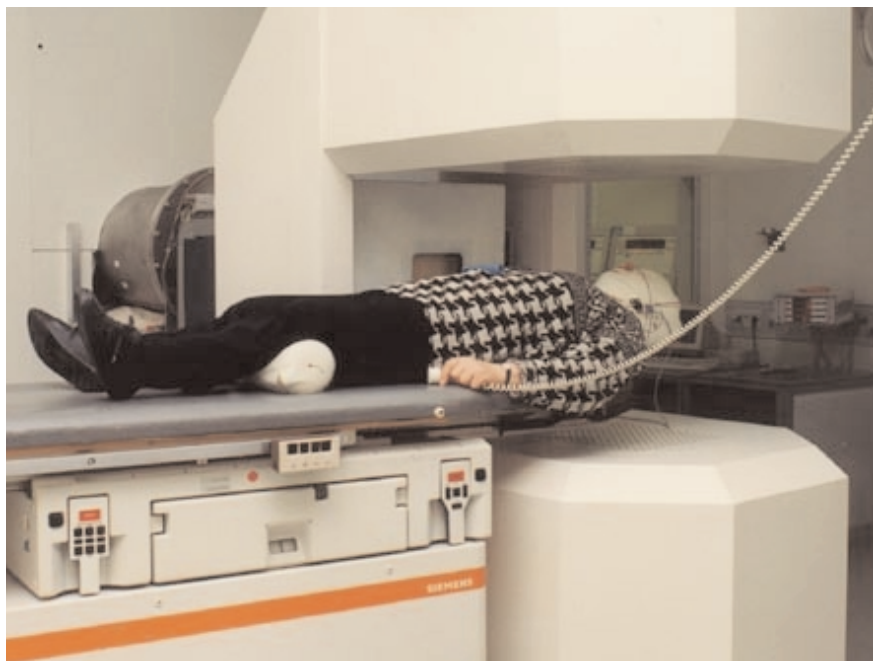
Die online-Therapiekontrolle

Eine Besonderheit der Therapie mit Ionenstrahlen liegt in der Möglichkeit, online — das heißt direkt während der Behandlung — die Lage des gestoppten Strahls im Körper des Patienten zu kontrollieren. Hierzu wurde am Forschungszentrum Rossendorf das Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für den Einsatz im Rahmen der Ionentherapie weiterentwickelt. Auf seinem Weg durch das Gewebe wird ein kleiner Teil des Ionenstrahles in Isotope umgewandelt, die Positronen emittieren. Im Falle

von Kohlenstoff als Therapiestrahle entstehen im wesentlichen leichtere Kohlenstoffisotope mit praktisch der gleichen Reichweite. Die von diesen Isotopen emittierten Positronen haben nur eine sehr kurze Reichweite von wenigen Millimetern und setzen nach dem Zusammentreffen mit einem Elektron zwei charakteristische Gammaquanten frei. Diese unter einem Winkel von 180° emittierten Gammaquanten werden mit einer speziellen PET-Kamera aufgenommen und geben auf diese Weise Aufschluß über die Position des abgestoppten Strahles im Körper. Durch Rekonstruktion der PET-Signale kann die Aktivitätsverteilung mit den in der Bestrahlungsplanung vorgegebenen Sollwerten verglichen werden, was zusätzlich zur Patientensicherheit beiträgt. Die direkte Überwachung des Therapiestrahles über das PET-Verfahren stellt ebenfalls eine weltweite Neuerung in der Teilchentherapie dar.

Patientenpositionierung und Sicherheit

Darüber hinaus wurden die im DKFZ entwickelten stereotaktischen Methoden zur Patientenpositionierung für die Erfordernisse der Teilchenbestrahlung optimiert. Um eine hohe Reproduzierbarkeit der Positionierung während der gesamten Therapie mit etwa zwanzig Bestrahlungsterminen zu erreichen, wird individuell für jeden Patienten eine Kopfmaske mit charakteristischen Markierungslinien angefertigt, die mit einer drehbaren und in alle drei Koordinatenrichtungen beweglichen Patientenliege verschraubt ist. Der auf diese Weise fixierte Patient wird sodann mittels der beweglichen Liege in die durch ein raumfestes Laser-Koordinatensystem definierte Bestrahlungsposition gefahren. Die Genauigkeit der Positionierung wird durch Röntgen-



Im Rahmen des Pilotprojektes wurden im Dezember 1997 die ersten

Patienten mit Kohlenstoffionen bestrahlt. Während der Behandlung ist

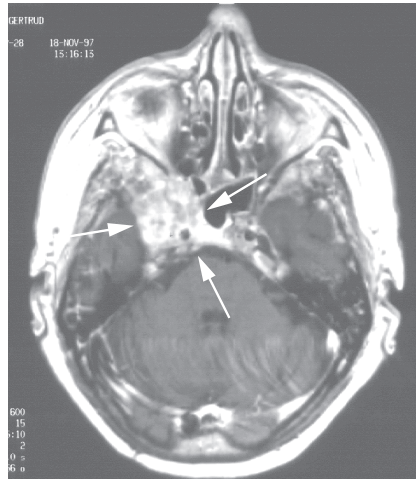
der Kopf des Patienten durch eine Maske millimetergenau fixiert.

aufnahmen aus mindestens zwei Richtungen überprüft. Erst wenn eine millimetergenaue Übereinstimmung erreicht ist, kann die Behandlung beginnen.

Das Kontroll- und Steuersystem der gesamten Anlage genügt höchsten Sicherheitsstandards. So werden die Position und Intensität des Strahles 10.000mal pro Sekunde gemessen. Bei einer Abweichung von den Sollwerten wird die Bestrahlung innerhalb von einer halben Millisekunde abgebrochen. Damit reagiert das System tausendmal schneller als ein Mensch mit seiner sprichwörtlichen Schrecksekunde. Alle Monitore und Kontrolleinrichtungen werden doppelt und unabhängig voneinander betrieben. Selbst bei einem Totalausfall aller Strahlführungs- und Ablenksysteme trifft der Ionenstrahl nie den Patienten, sondern verläuft über ihn hinweg.

Das neu entwickelte intensitätsgesteuerte Raster-Scan-Verfahren erlaubt für Protonen und Ionenstrahlen eine bislang unerreichte Präzision der Dosisapplikation. Dadurch können die physikalischen und biologischen Vorteile dieser Strahlen optimal genutzt werden. Bei Ionenstrahlen eröffnet die Anwendung des PET-Verfahrens zusätzlich die Möglichkeit, die Strahlposition und Dosisverteilung während der Behandlung zu überwachen. Die neue Bestrahlungstechnik beinhaltet weiterhin hochpräzise Patientenpositionierungs- sowie umfangreiche Kontroll- und Überwachungssysteme, die die Patientensicherheit während der gesamten Behandlung garantieren.

Beispiel des Krankheitsverlaufes eines Tumorpatienten nach Kohlenstoffbestrahlung. Man erkennt, daß der vor der Behandlung (links) diagnostizierte Tumor an der Schädelbasis (histologisch: Chordom) nach der Ionenbestrahlung schnell angesprochen hat (rechts).



Erfolgreicher Beginn der klinischen Studien

Im Dezember 1997 wurden die ersten beiden Patienten mit strahlenresistenten Tumorerkrankungen in der Hirnstammregion mit vier bzw. fünf Fraktionen Kohlenstoffstrahlen behandelt, die in die konventionelle Strahlentherapie mit Photonen integriert waren. Diese Bestrahlungen verliefen mit höchster Perfektion und demonstrierten sowohl die Anwendbarkeit des neuen Bestrahlungsverfahrens als auch die Präzision und Zuverlässigkeit des Gesamtsystems. Die aus beiden Behandlungen gewonnenen klinischen Ergebnisse sind überaus positiv und vielversprechend. Obwohl nur ein Teil der Therapie mit Ionenstrahlen durchgeführt wurde, konnte bei beiden Patienten eine überraschend schnelle Tumorrückbildung beobachtet werden.

Seit August 1998 sind die klinischen Studien im Rahmen des Pilotprojektes offiziell angelaufen. Inzwischen wurden bei der GSI insgesamt 10 Patienten mit Ionenstrahlen therapiert. In den kommenden fünf Jahren sollen einige hundert Patienten mit inoperablen Tumoren in der Hirn- und Schädelbasisregion mit

Ionenstrahlen behandelt werden, um das neue Bestrahlungsverfahren im klinischen Betrieb zu erproben und für bestimmte Indikationen den Vorzug der Ionenstrahltherapie gegenüber konventionellen Behandlungsmethoden zu verifizieren. Außerdem sollen die im Pilotprojekt — sowohl auf apparativem als auch klinischem Gebiet — gewonnenen Erfahrungen direkt in das nunmehr vorgeschlagene Vorhaben einer dedizierten Therapieanlage an einer Klinik einfließen.

Im Rahmen der bei der GSI begonnenen klinischen Studien konnte die Anwendbarkeit des neu entwickelten Bestrahlungsverfahrens erfolgreich demonstriert werden. Die bislang vorliegenden Behandlungsergebnisse sind überzeugend. An der GSI-Anlage können allerdings maximal 50 bis 70 Patienten pro Jahr behandelt werden. Die vorgeschlagene Therapieanlage mit Integration in eine Klinik stellt die konsequente Fortsetzung dieser Arbeiten dar mit dem Ziel, für die Therapie mit Teilchenstrahlen in Deutschland eine klinische Basis zu schaffen.

Die Klinikanlage

Das Pilotprojekt bei der GSI schloß von vornherein eine Designstudie für einen dedizierten Therapiebeschleuniger ein, die in den nun vorliegenden Projektvorschlag für eine Klinikanlage münden sollte. Die Konzeption dieser Klinikmaschine ist in einem separaten technischen Projektvorschlag ausführlich beschrieben. Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über das grundsätzliche Design und die wesentlichen Spezifikationen gegeben.

Vorgesehen ist der Bau einer Therapieanlage, an der sowohl Protonen als auch verschiedene Ionen (Helium, Kohlenstoff, Sauerstoff) zur Verfügung stehen. Dies wird es erlauben, auch vergleichende klinische Studien innerhalb der Teilchentherapie, das heißt zur Anwendung von Ionen oder Protonen bei einer gegebenen Indikationsstellung, durchzuführen. Die Kapazität der Einrichtung soll bei etwa 1000 Patienten pro Jahr liegen.

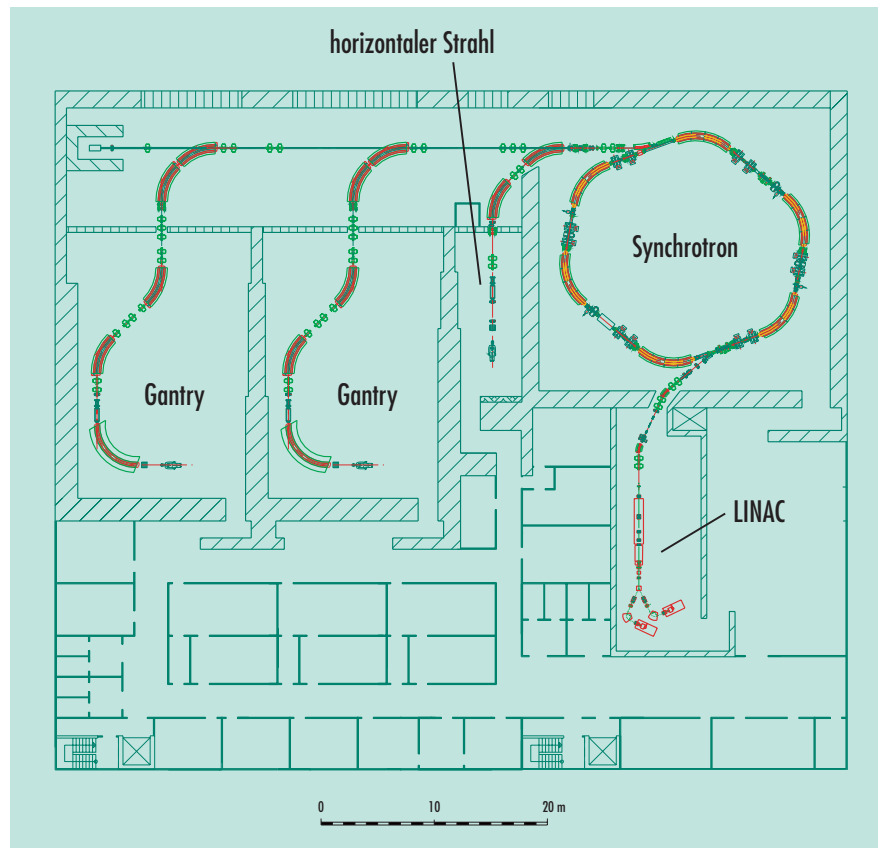
Bei der medizinischen Nutzung der Therapieanlage soll die Bestrahlung von bislang nur unbefriedigend behandelbaren Tumoren im Vordergrund stehen. Hierzu zählen insbesondere inoperable Schädelbasis- und Hirntumoren, Weichteilsarkome sowie Prostatakarzinome. Darüber hinaus sollen auch solche Erkrankungen behandelt werden, bei denen die Konsequenz von Spätfolgen sehr hoch ist, wie zum Beispiel Tumoren bei Kindern und Jugendlichen. Derartige komplexe Behandlungen, zum Teil im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte, erfordern zwingend die Integration der Anlage in eine klinische Umgebung.

Die vorgeschlagene Therapieanlage ist somit ein erster wichtiger Schritt, die in Deutschland und in Europa existierende Lücke in der Patientenversorgung mit Teilchenstrahlen zu

Grundriß der vorgeschlagenen Klinikanlage. Die Anlage besteht aus

einem Synchrotron, an das sich drei Behandlungsräume, zwei mit einem

Gantry und ein dritter mit horizontalem Strahlrohr, anschließen.



schließen. Darüber hinaus erlauben die damit erreichbaren Patientenzahlen eine schnelle und effiziente Durchführung von statistisch validen Untersuchungen zu möglichen weiteren Indikationen.

Die geplante Therapieeinrichtung soll in einem Gebäude von 70 auf 60 Metern Grundfläche untergebracht werden. Das Herz der Anlage ist der Therapiebeschleuniger, bestehend aus einem kompakten Linearbeschleuniger als Injektor und einem Synchrotron für die Beschleunigung auf die jeweils gewünschte und von Puls zu Puls variierbare Endenergie. Auf der Injektorseite kommen moderne Entwicklungen auf den Gebieten Ionen-

quellen und Beschleunigerstrukturen zum Einsatz (EZR-Ionenquellen und RFQ/IH-Linac). Nach der Beschleunigung auf die Injektionsenergie des Synchrotrons von 7 MeV pro Nukleon durchlaufen die Ionen eine Stripperfolie, in der die gesamte Elektronenhülle abgestreift wird. Im anschließenden Synchrotron mit einem Durchmesser von etwa 20 Metern und einer magnetischen Steifigkeit von $B\rho = 1,0$ bis $6,6$ Tm erfolgt die Beschleunigung auf die jeweils gewünschte Therapieenergie zwischen 50 und 430 MeV pro Nukleon. Dies entspricht Eindringtiefen der Teilchenstrahlen zwischen 2 und 30 cm.

An das Synchrotron schließt sich ein Strahlführungssystem an, das den Ionenstrahl in drei verschiedene Behandlungsräume lenkt. Ein Behandlungsraum verfügt über ein horizontales Strahlrohr, die zwei anderen sollen mit einem sogenannten Gantry-System ausgestattet werden, das eine Rotation des Therapiestrahles um den Patienten erlaubt. Dies ermöglicht eine weitere Optimierung der Bestrahlungsplanung, insbesondere für Patienten mit Tumoren im Rumpfbereich. Die Konstruktion des Gantry-Systems für Ionenstrahlen bedeutet technologisches Neuland. Besondere Herausforderungen stellen dabei die Integration des für eine präzise Dosisapplikation unabdingbaren Raster-Verfahrens in das Gantry-System sowie die Anpassung der PET-Strahlüberwachung an eine drehbare Strahlführung dar. Bis auf die Gantry-Entwicklung, für die bei der GSI inzwischen ein komplettes Design ausgearbeitet wurde, ist das Know-how für alle übrigen Systeme entweder bei den Projektpartnern vorhanden oder im Rahmen des Pilotprojektes erarbeitet worden. Dies gilt insbesondere für das Raster-Verfahren, die PET-Strahlüberwachung, die Patientenpositionierung sowie die Sicherheits- und Kontrollsysteme.

Realisierung und Zeitplan

Die technischen Spezifikationen sind in einem separaten Technischen Projektvorschlag zusammengefaßt. Die Umsetzung und Inbetriebnahme soll in Kooperation mit kompetenten Industriepartnern erfolgen. Als Standort der Klinikanlage ist ein Gelände in der Nähe der Radiologischen Universitätsklinik und des DKFZ vorgeschlagen.

Die Projektleitung liegt bei der Radiologischen Universitätsklinik Hei-

Teilchensorte	Protonen, ${}^4\text{He}^{2+}$, ${}^{12}\text{C}^{6+}$, ${}^{16}\text{O}^{8+}$
Beschleunigertyp	Synchrotron
Strahlenergie	50 - 430 MeV pro Nukleon
Strahlintensitäten (Ionen pro Synchrotronpuls)	Protonen : 4×10^{10} Helium (${}^4\text{He}^{2+}$) : 1×10^{10} Kohlenstoff (${}^{12}\text{C}^{6+}$) : 1×10^9 Sauerstoff (${}^{16}\text{O}^{8+}$) : 5×10^8
Behandlungsräume	zwei Räume mit Gantry-Systemen; ein Raum mit fest installierter horizontaler Strahlführung
Strahlapplikationsmethode	aktive Energie- und Intensitätsvariation vom Beschleuniger plus Raster-Verfahren
Gantry	isozentrische Geometrie, barrel-type Gantry, um 360° rotierbar, mit integriertem Raster-Verfahren vor dem letzten Ablenk- magnet
Online PET-Kontrolle	ja
Patientenzahl pro Jahr	1000

Technische Spezifikationen der vorgeschlagenen Therapieanlage

delberg, die auch die Gebäuderealisierung verfolgen wird.

Das DKFZ übernimmt die Bestrahlungsplanung, Dosimetrie, Patientenpositionierung und -sicherheit. Die GSI hat ein komplettes Design für die Therapieanlage, bestehend aus Beschleuniger, Strahlführung und anschließendem Gantry-System, erarbeitet und wird die Verantwortung für dessen Realisierung unter Einbeziehung von Industriepartnern übernehmen.

Das Forschungszentrum Rossendorf übernimmt die Weiterentwicklung und Anpassung der PET-Strahlüberwachung an die Erfordernisse der Gantry-Technik.

Für den Aufbau der Anlage bis zur ersten Patientenbehandlung sind fünf Jahre zu veranschlagen. Dieser Zeitraum setzt sich zusammen aus einer einjährigen Planungs- und

Entwicklungsphase, einer dreijährigen Aufbauphase sowie einer einjährigen Inbetriebnahme einschließlich aller Sicherheitsüberprüfungen und Genehmigungsverfahren. Unter der Voraussetzung, daß die Entwicklungsarbeiten 1999 anlaufen, könnte die erste Klinikanlage für Teilchentherapie in Deutschland und Europa ab 2004 den Patientenbetrieb aufnehmen.

Kosten und Finanzierung

Für den Aufbau der Klinikanlage werden Investitionsmittel in Höhe von 110 Mio. DM benötigt. Davon entfallen etwa 77 Mio. DM auf den Beschleunigerkomplex einschließlich Strahlführung und Behandlungsräumen und 33 Mio. DM auf das Gebäude einschließlich Innenausstattung.

Die vorgeschlagene Anlage ist so konzipiert, daß sowohl Protonen als

auch Ionen beschleunigt werden können. Wegen ihrer hohen Präzision und der erhöhten biologischen Wirksamkeit kommt jedoch den Ionen eine besondere therapeutische Bedeutung zu. Die Ionenoption erfordert gegenüber einer reinen Protonenmaschine eine aufwendigere Auslegung der Beschleunigeranlage und nachfolgenden Strahlführung. Bei der vorgeschlagenen Anlage macht dies Mehrkosten bei den Investitionen von etwa 25 Prozent aus. Bei den späteren Betriebskosten, die maßgeblich auch die Behandlungskosten pro Patient bestimmen, liegen die Unterschiede bei 10 bis 15 Prozent. Dem großen Zugewinn an Heilungsmöglichkeiten bei einer Auslegung für Ionen stehen insoweit nur geringe Mehrkosten gegenüber.

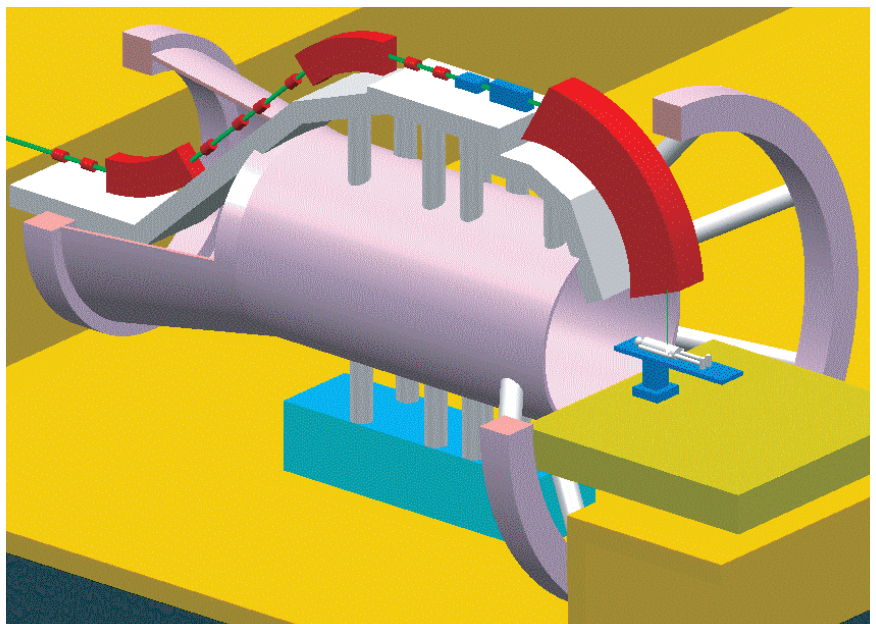
Die Finanzierung der Anlage soll zum größeren Teil über Bankkredite erfolgen, die über die späteren Patienteneinnahmen abgelöst werden. Als Anshub des Projekts wurde im Rahmen des Strategiefonds der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren (HGF) ein Antrag über etwa 10 Mio. DM an Investitionsmitteln sowie über Personalmittel für 15 Wissenschaftler- und Ingenieurstellen gestellt, mit dem wichtige FuE Arbeiten für das neue Projekt vorangetrieben werden sollen. Dabei wird die Entwicklung und Etablierung einer Vielfeldbestrahlung mit Ionen, bestehend aus einem Gantry-System mit integriertem Rasterscan und PET sowie der zugehörigen biologisch optimierten Bestrahlungsplanung, im Mittelpunkt stehen.

Die Behandlungskosten pro Patient sind so zu bemessen, daß die Personalkosten für insgesamt etwa 75 neu zu schaffende Stellen sowie sämtliche Aufwendungen für den Betrieb einschließlich der Ablösung

Das neue Projekt schließt auch die Entwicklung und Realisierung eines Gantry-Systems für Ionenstrahlen ein, das eine Rotation des Strahlapplika-

tionsystems um den Patienten erlaubt. Dies ist insbesondere für die Bestrahlung von Tumoren im Rumpfbereich vorteilhaft. Das um 360° um

den Patienten rotierbare Gantry-System hat einen Radius von fast 6 Metern und ein Gesamtgewicht von 160 Tonnen.



des zur Finanzierung aufgenommenen Kredits abgedeckt werden. Bei einer Kapazität von 1000 Patienten pro Jahr führt dies zu durchschnittlichen Behandlungskosten von etwa 40.000 DM pro Patient. Dieser Betrag ist vergleichbar mit den Behandlungskosten operativer oder medikamentöser Therapieverfahren. Er liegt weit unter den von den Krankenkassen erstatteten Kosten, die bei der Überweisung von Krebspatienten an Strahlenkliniken in die USA oder nach Japan entstehen. Mithin wird mit dem Projekt nicht nur eine medizinische Versorgungslücke geschlossen; aufgrund der vergleichsweise moderaten Behandlungskosten und insbesondere mit Blick auf die erreichbare Steigerung der Heilungsraten für einen bislang nicht erfolgreich therapierbaren Patientenkreis trägt das Vorhaben eher zu einer Kostendämpfung als zu einer weiteren Kostenerhöhung im Gesundheitswesen bei.

Das Ziel des neuen Vorhabens ist der Aufbau einer klinischen Therapieanlage für Ionenstrahlen, die technologisch international richtungsweisend sein wird. Damit wird für etablierte Indikationen in Deutschland eine medizinische Versorgungslücke geschlossen und gleichzeitig die Evaluierung neuer Indikationen in groß angelegten klinischen Studien ermöglicht. Die klinische Therapieanlage kann von den beteiligten Instituten in Kooperation mit der Industrie in fünf Jahren aufgebaut werden. Die Investitionskosten in Höhe von etwa 110 Mio. DM können über die späteren Patienteneinnahmen refinanziert werden. Um die Anlage kostendeckend zu betreiben, werden durchschnittliche Behandlungskosten von 40.000 DM pro Patient zugrunde gelegt.

Die Projektpartner

Die Realisierung der Anlage soll unter Leitung der Radiologischen Universitätsklinik durch die beteiligten Institute in enger Kooperation mit industriellen Partnern erfolgen.

Die Radiologische Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung Klinische Radiologie (Schwerpunkt Strahlentherapie), ist mit etwa 2.800 neuen Patienten pro Jahr eine der größten Strahlenkliniken Deutschlands. Neben der Patientenversorgung verfolgt sie ein breit angelegtes Forschungsprogramm auf dem Gebiet der Radioonkologie. Unter ihrer Leitung werden auch die klinischen Studien im Rahmen des Pilotprojektes zur Therapie mit Ionenstrahlen durchgeführt.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg mit dem Schwerpunkt Radiologische Diagnostik und Therapie ist der Ort international anerkannter Forschungen und Entwicklungen auf dem Gebiet moderner Techniken der Strahlentherapie. Zusammen mit der Radiologischen Universitätsklinik werden dort in der Klinischen Kooperationseinheit Strahlentherapeutische Onkologie neue Behandlungsverfahren entwickelt und klinisch erprobt.

Die Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt gehört zu den international führenden Zentren der Schwerionenforschung. An ihrer Beschleunigeranlage forschen mehr als 1000 Wissenschaftler aus über 30 Ländern. Bereits seit ihrer Gründung betreibt die GSI auch strahlenbiologische Forschung, insbesondere zur radiobiologischen Wirkung von Ionen. Darüber hinaus existiert eine große Expertise auf den Gebieten Beschleunigertechnik und Entwicklung hochpräziser Bestrahlungsverfahren. Mit dem

Schwerionensynchrotron SIS verfügt die GSI zur Zeit über die einzige Beschleunigeranlage in Europa, an der Patienten mit tiefliegenden Tumoren mit Ionen bestrahlt werden können.

Das Forschungszentrum Rossendorf bei Dresden betreibt Grundlagen- und angewandte Forschung auf den Gebieten Materialforschung, Biomedizin-Chemie, Umwelt, Kern-, Hadronen- und Strahlungsphysik. Im Hinblick auf die Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im biomedizinischen Bereich besitzt das Institut eine große Expertise, die auch für die Klinikanlage genutzt werden soll.

Die Projektpartner haben im Rahmen des Pilotvorhabens neue zukunftsweisende Methoden entwickelt, die Schlüsseltechnologien für die vorgeschlagene klinische Therapieanlage und künftige Vorhaben darstellen. Diese Vorarbeiten sowie die Expertise der beteiligten Institute auf verschiedenen Gebieten der Teilchentherapie sind ideale Voraussetzungen für eine erfolgreiche Realisierung des neuen Projekts unter Einbeziehung industrieller Partner. Aufgrund der europäischen und internationalen Bedarfslage an derartigen Therapieanlagen birgt das Projekt für die Industrie ein beträchtliches wirtschaftliches Potential.