

---

# Tumorthherapie mit Protonen und Ionen: eine neue Dimension für Medizin, Physik und Technik

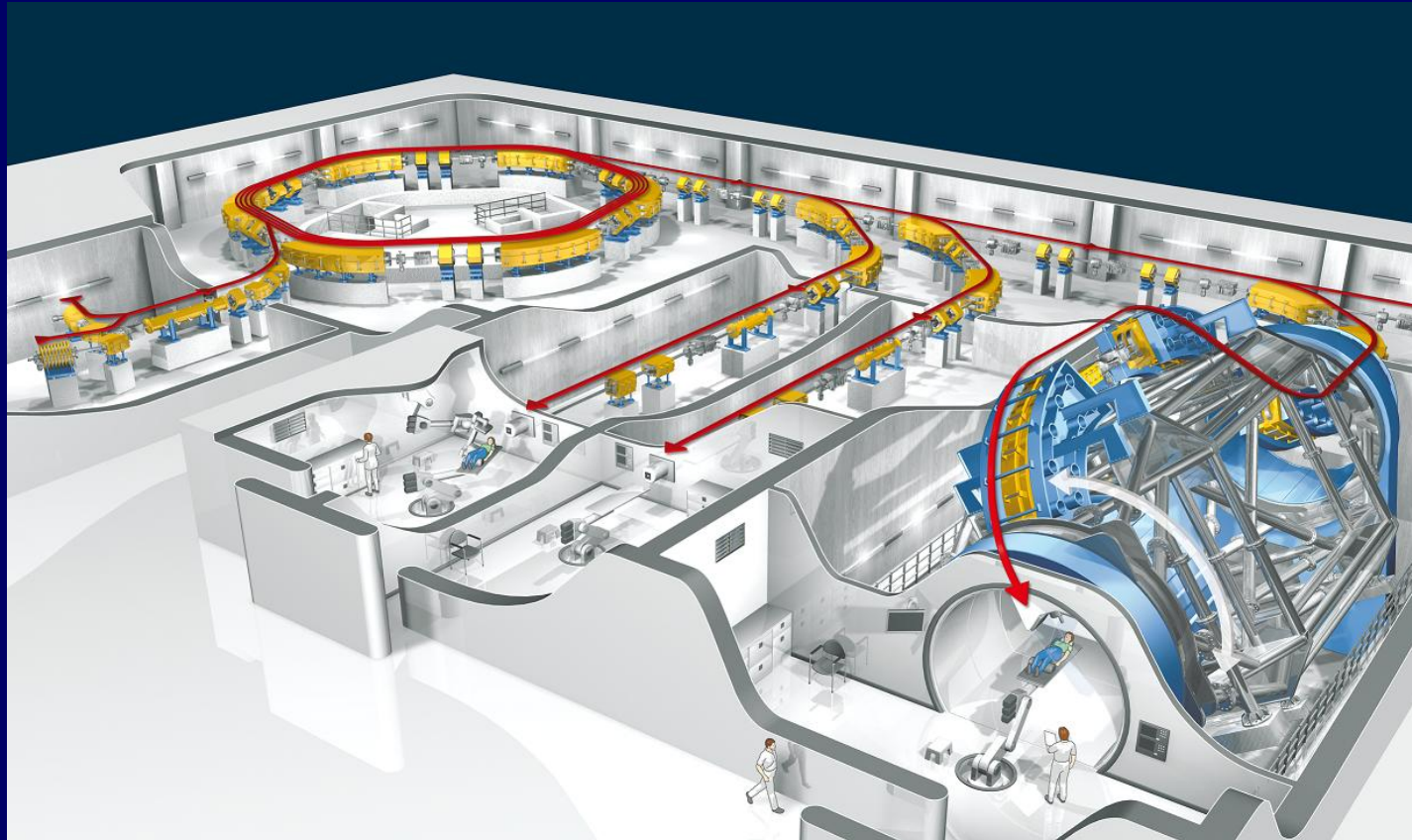


Hans J. Specht

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Heidelberg, 21. Januar 2010

# Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum



Das schwerste Geschütz der Krebsmedizin  
(FAZ, 4. November 2009)

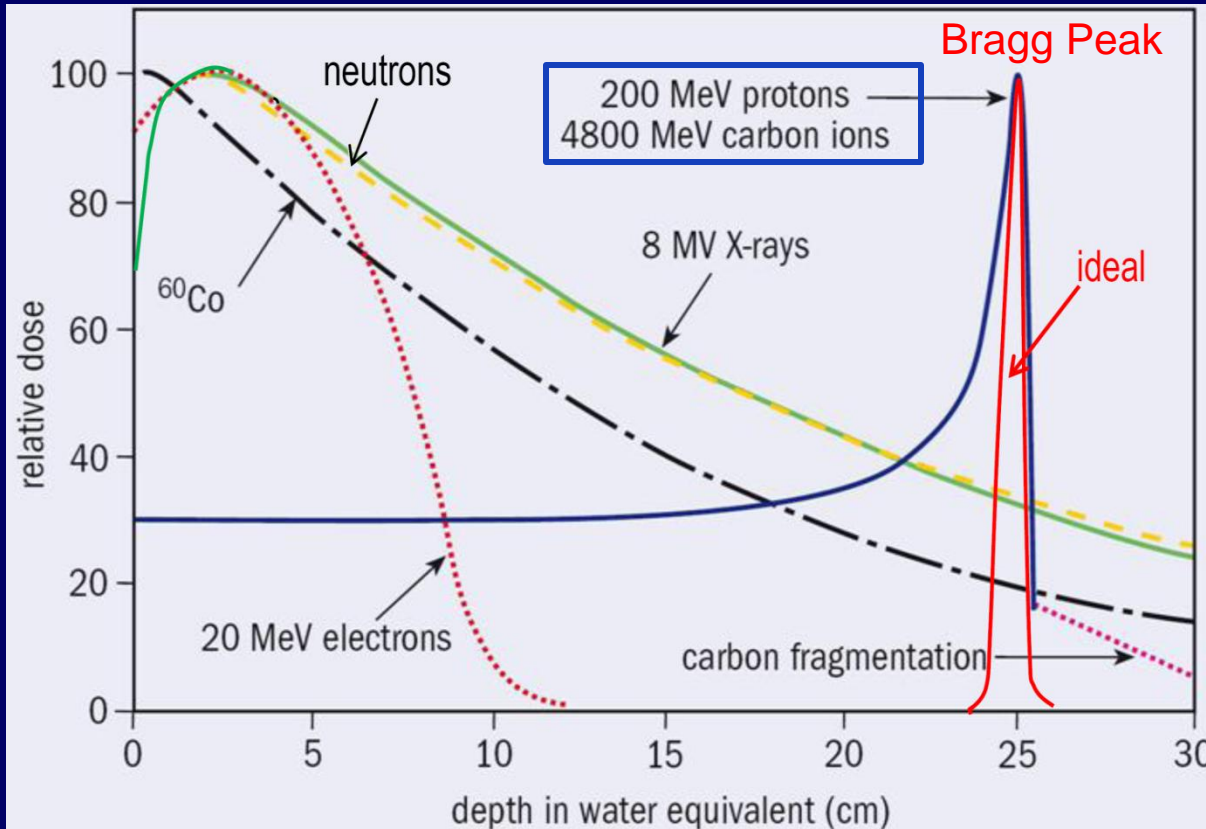
# Konventionelle Strahlentherapie: Elektronen-Linearbeschleuniger



3GHz; Elektronen/Photonen Energiebereich 5-20 MeV

10.000 Elektronen-Linacs für die Radiologie weltweit  
(40% aller existierenden Beschleuniger)

# Tiefendosis-Verteilungen verschiedener Strahlenarten



→  
Strahlrichtung

←→  
Tumorregion

Strahlenbiologie

ähnlich  
für  $p$  und  $e^-$ ,  $\gamma$

sehr verschieden  
für  $p$  und  $^{12}\text{C}$

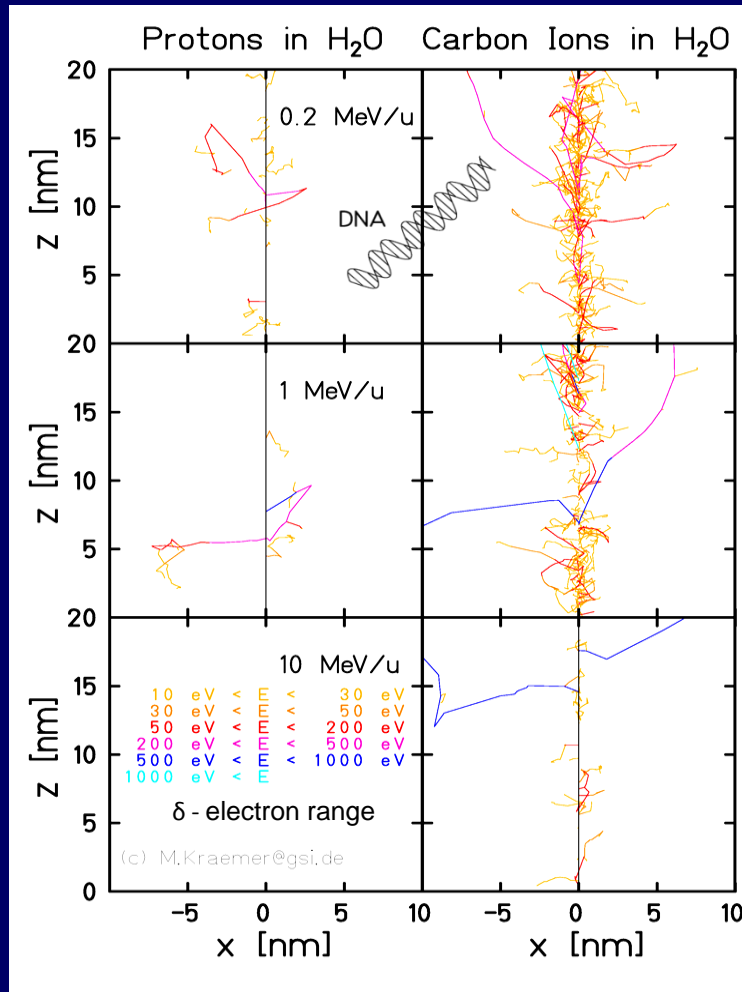
$(dE/dx \sim Z^2)$

Physik

longitudinal: invertiertes Dosisprofil für  $p, ^{12}\text{C}$  relativ zu  $e^-, \gamma$  (X)

lateral: geringste Aufweitung für  $^{12}\text{C}$ , gefolgt von  $\gamma, p$  und  $e^-$

# Physik und Strahlenbiologie: Vergleich von p und $^{12}\text{C}$



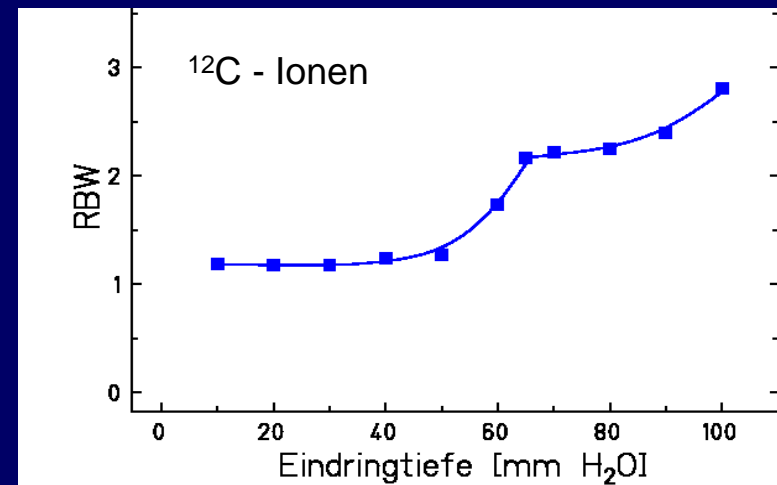
“Dosisverteilung” auf einer  
**Nanometer** Skala

p und  $e^-$ ,  $\gamma$ :  
einfache DNA-Strangbrüche

→ reparabel

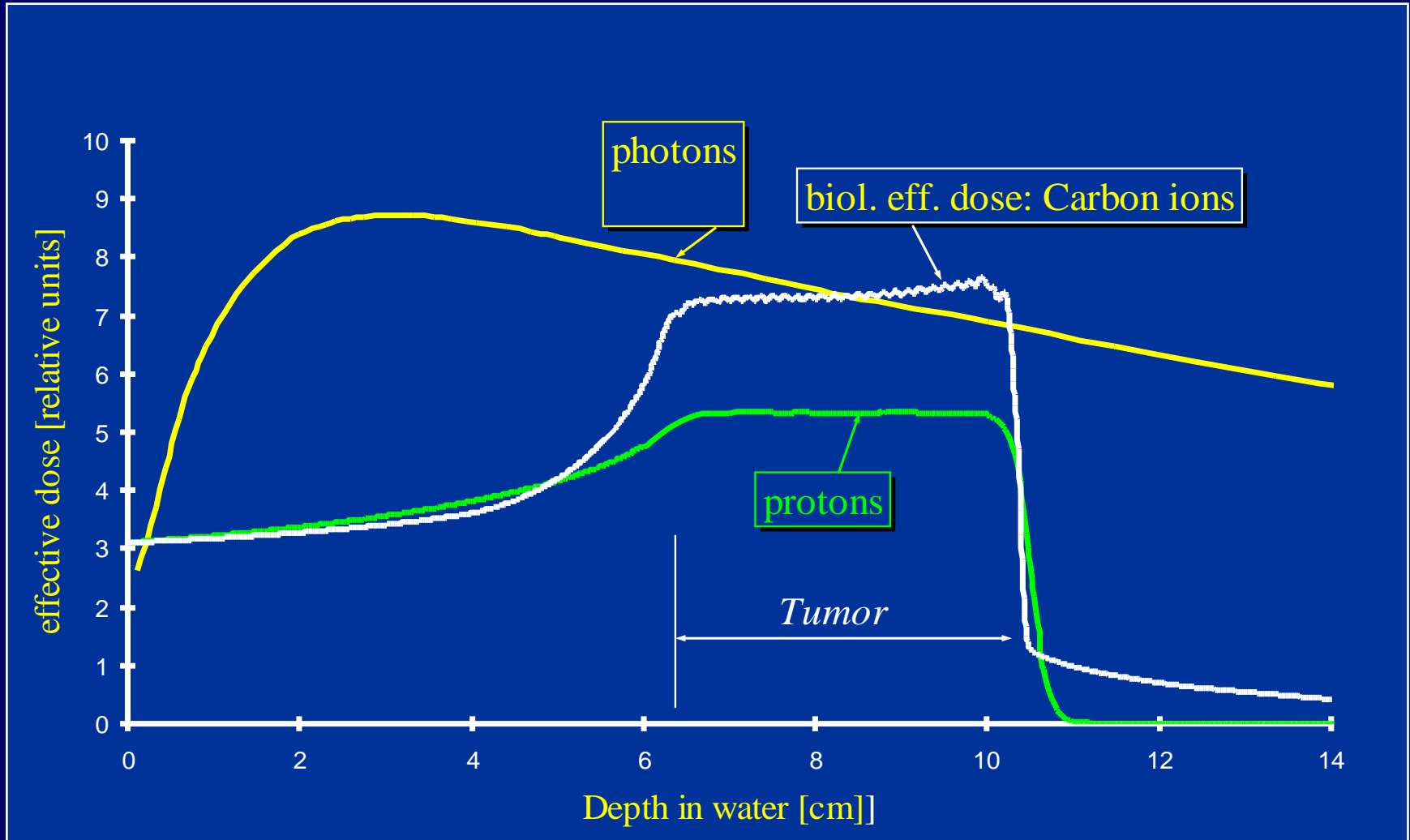
$^{12}\text{C}$  im Bragg-Maximum:  
mehrfache DNA-Strangbrüche

→ irreparabel



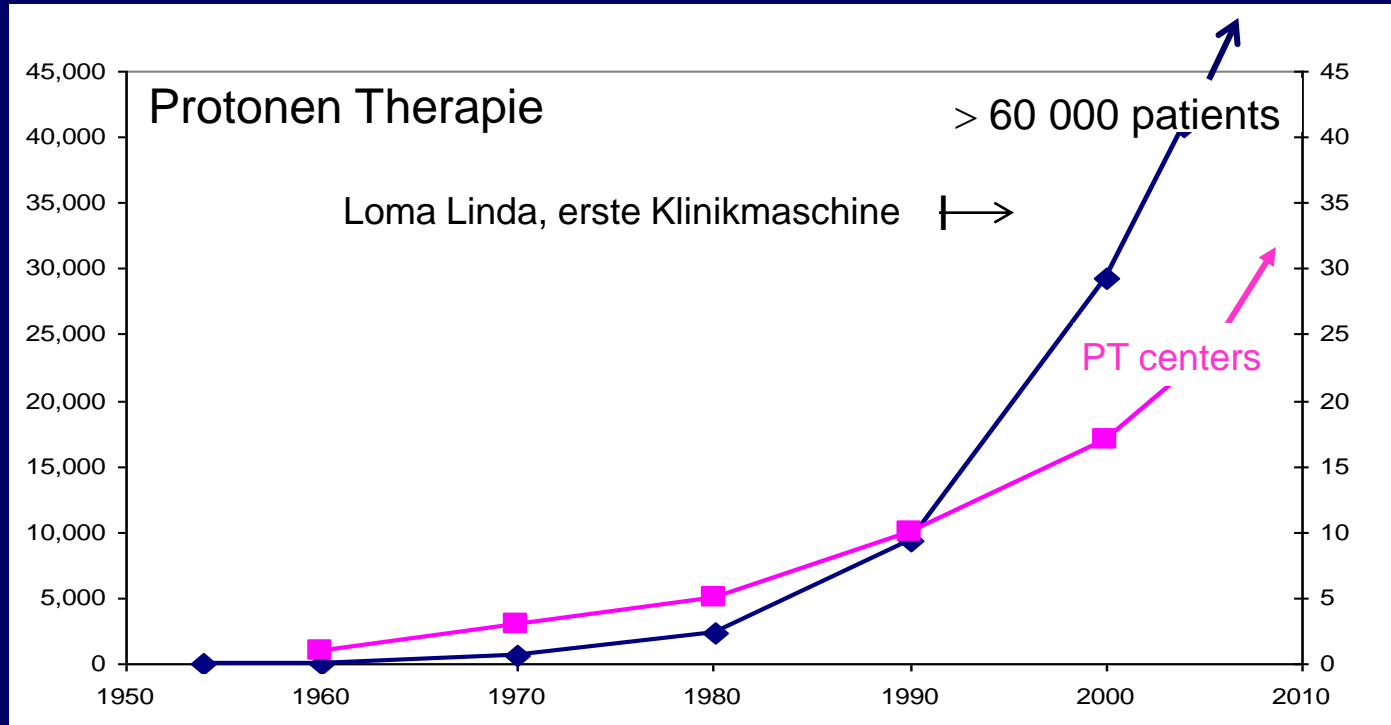
**erhöhte RBW für  $^{12}\text{C}$**   
(Relative Biologische Wirksamkeit)

# Zusammenfassung aller Effekte



**BEACHTEN:** ein Faktor 2 entscheidet oft zwischen Leben und Tod

# Meilensteine



← Berkeley, Uppsala, Dubna, Moscow, ...

Protonen

← Chiba, Tsukuba, PSI, HMI...

← Harvard Cycl. Lab, >9000 →

Ionen

← Berkeley, ~430 →

← GSI, ~420 →

← Chiba, 5000

# Pilotprojekt an der GSI mit $^{12}\text{C}$ Ionen

1993-1997 Offizieller Projektvorschlag; Entwicklung von Hard- und Software

- Meilensteine:
- Rasterscan mit Intensitäts-Modulation
  - Behandlungsplanung (Voxelplan + LEM)
  - In situ PET Kontrolle

1997-2008 Behandlung von ~ 420 Patienten

- Indikationen :
- Chordome u. Chondrosarkome der Schädelbasis
  - Spinale Chordome; Chondrosarkome im Becken
  - Adenoidzystische Karzinome der Speicheldrüse
  - Prostata
  - 70%  $^{12}\text{C}$  voll und 30% Photonen+ $^{12}\text{C}$  Boost

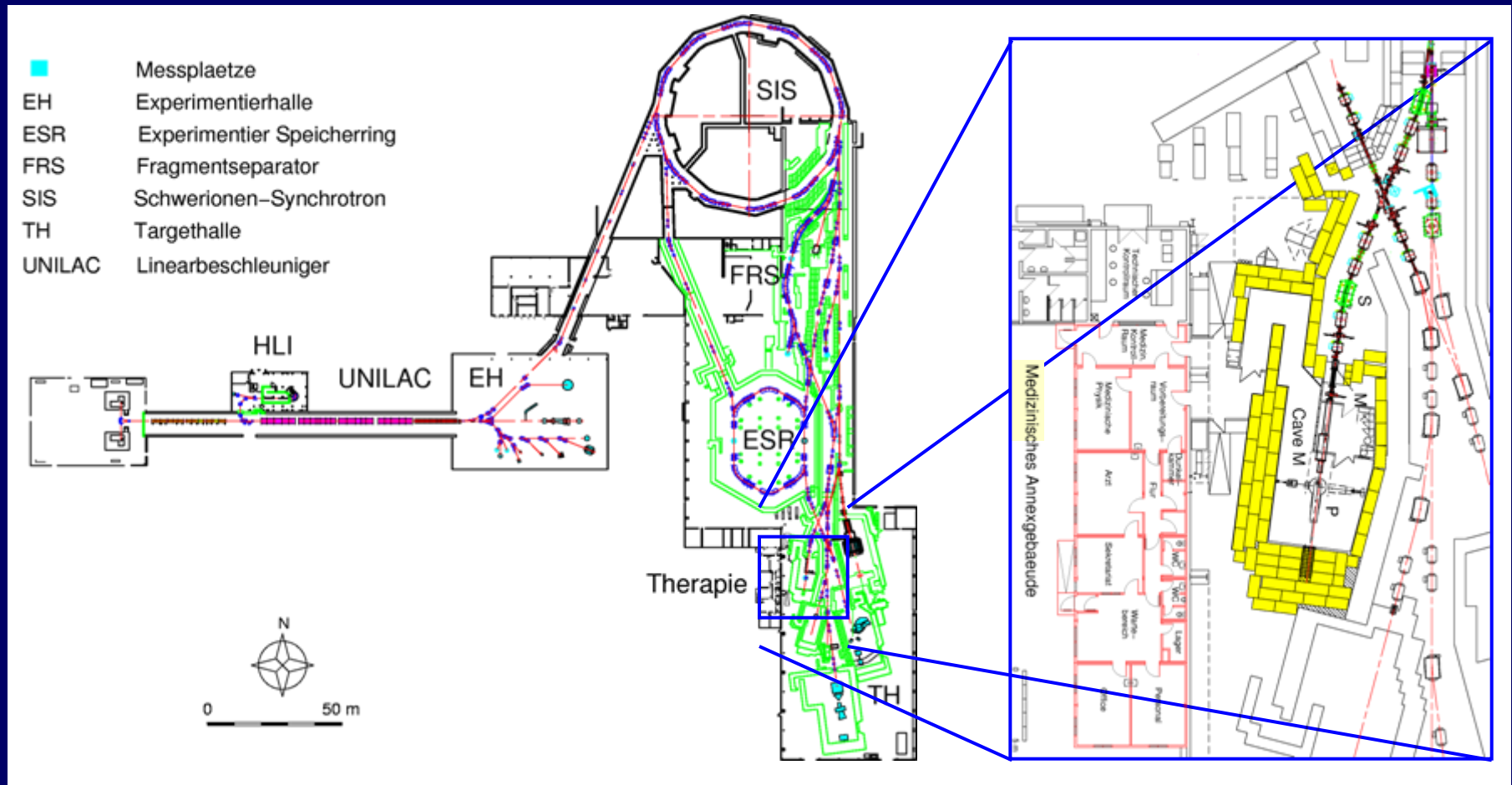
1998 Offizieller Projektvorschlag für Klinikanlage in Heidelberg

Zusammenarbeit: GSI (G. Kraft, T. Haberer et al.), Klinik HD (J. Debus et al.)  
DKFZ (W. Schlegel et al.), FZR (W. Enghardt et al.)



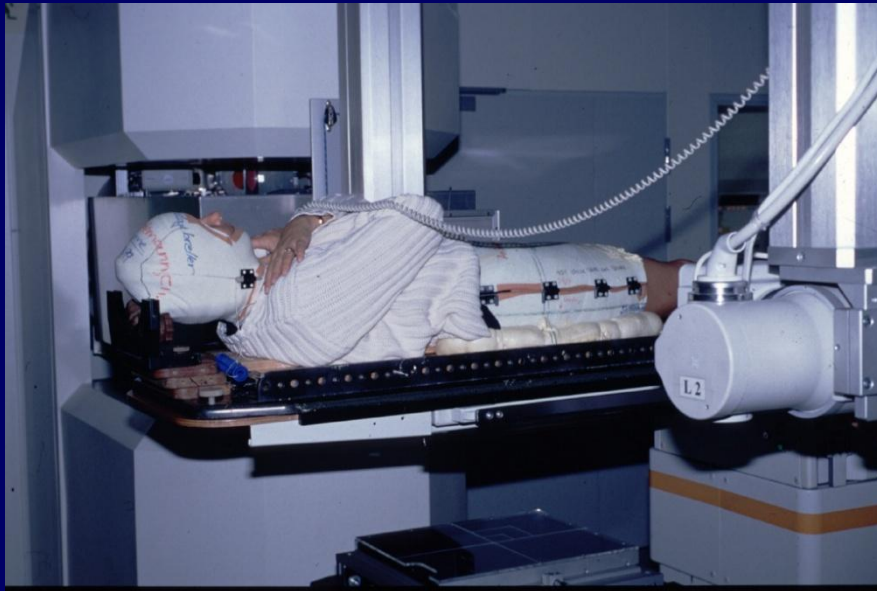
# Pilotprojekt an der GSI mit $^{12}\text{C}$ Ionen

(GSI + Radiologie Heidelberg + DKFZ Heidelberg + FZR Dresden)

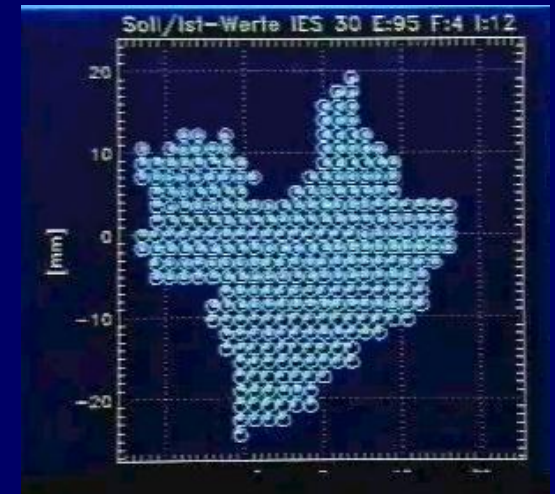
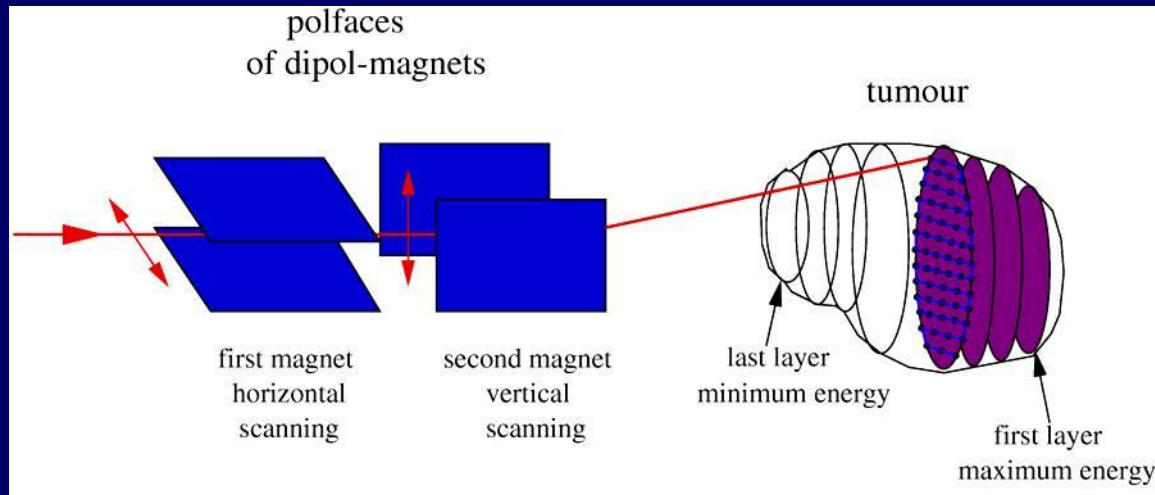


Parallelstrahl-Betrieb von  $^{12}\text{C}$  für Therapie und anderen Ionen für Physik-Programm

# Pilotprojekt an der GSI mit $^{12}\text{C}$ Ionen



# Tumorkonforme Bestrahlung in 3 Dimensionen: “Rasterscan”



## Feiner “Bleistift”- Strahl

Lateral: Strahlableitung mit zwei gekreuzten Magneten

Longitudinal: Zerlegung in Einzelscheiben

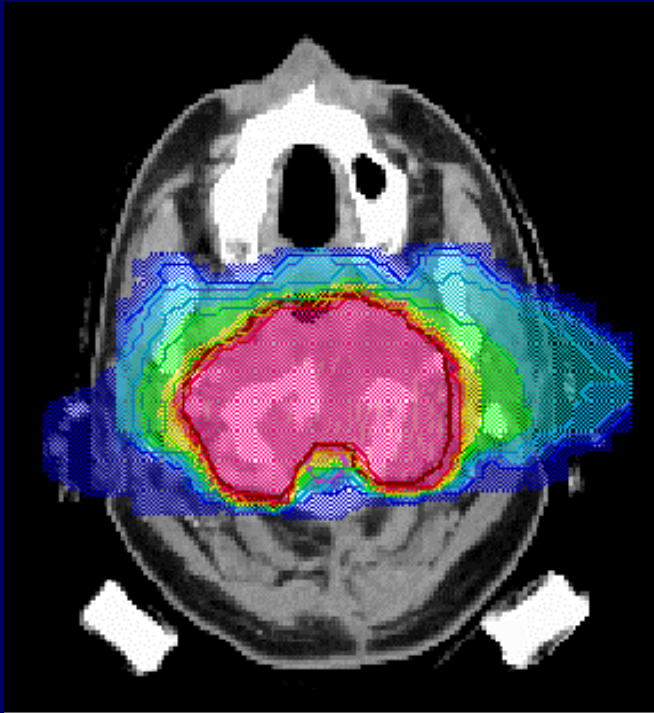
Energie-Variation des Beschleunigers von Puls zu Puls;

(erfordert Nachführung des gesamten Strahltransportsystems)

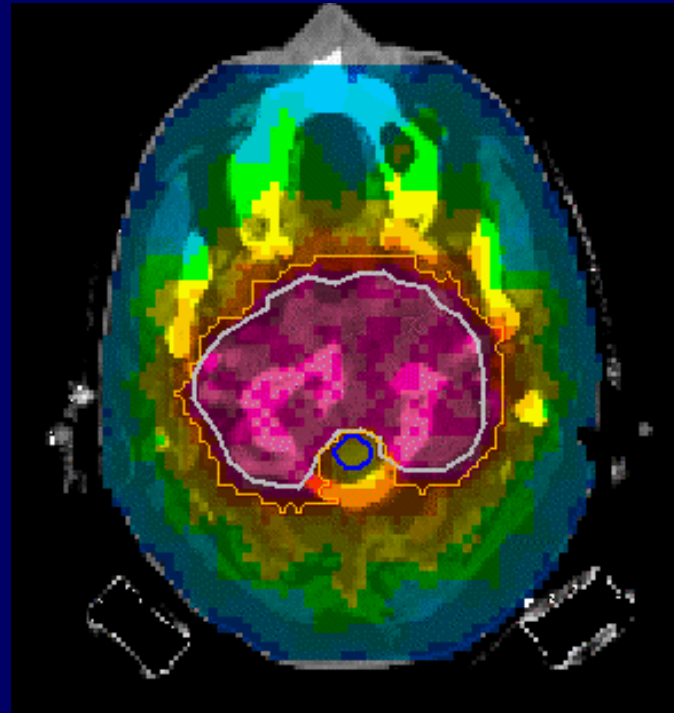
Intensität : Variation von Punkt zu Punkt

# Vergleich der Bestrahlungspläne $^{12}\text{C} \leftrightarrow \text{IMRT}$ (Beispiel)

Heavy Ions (2 Fields)



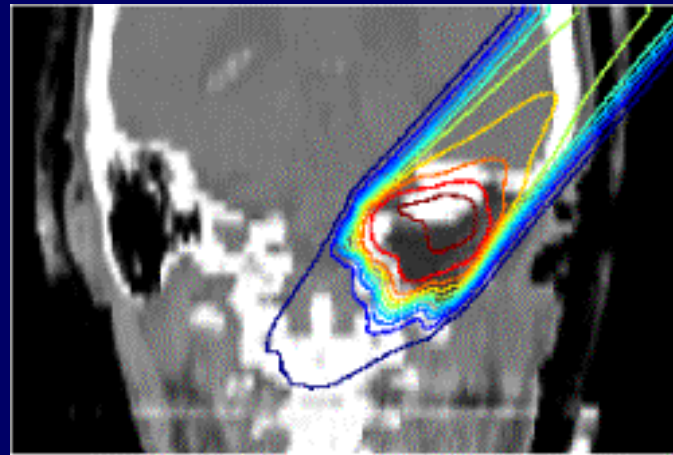
IMRT (9 Fields)



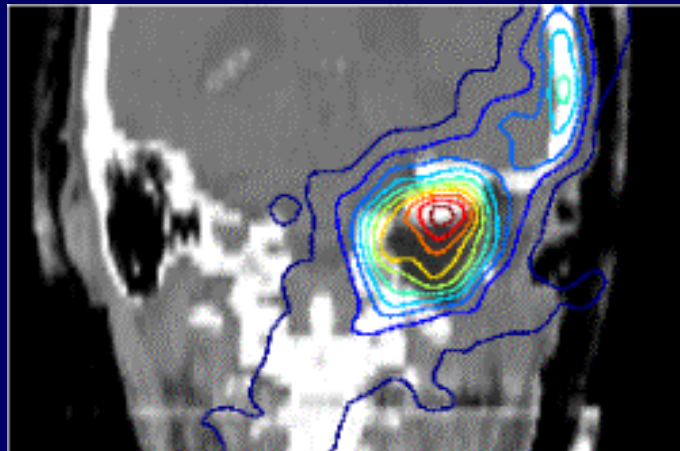
$^{12}\text{C}$ : scharfe Definition des Zielvolumens am Rande  
homogene Dosis über das Zielvolumen  
kleine Dosis im gesunden Gewebe

# In situ Kontrolle der Bestrahlung mit PET

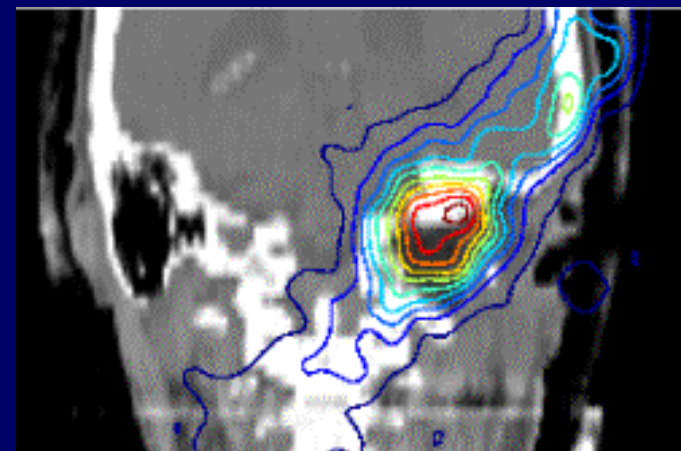
Nukleare Fragmentation von  $^{12}\text{C} \rightarrow ^{11}\text{C}$ ; Ortsverteilung  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$  ähnlich  
 $e^+$  Zerfall von  $^{11}\text{C}$  mit  $t_{1/2} = 20$  min;  $e^+ + e^- \rightarrow 2\gamma$  (kollinear)  $\rightarrow$  PET



geplante Dosis



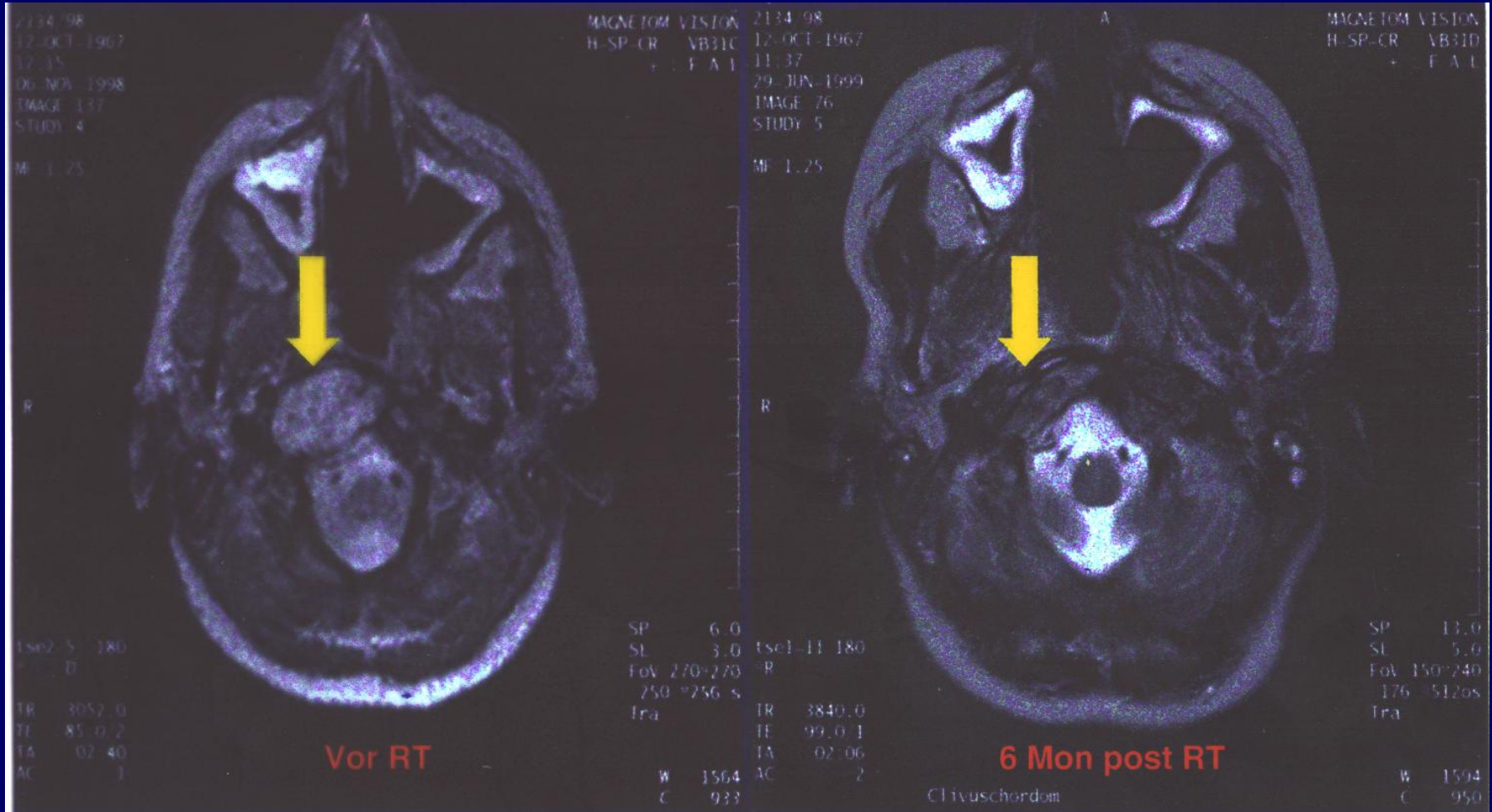
gemessene  $\beta$ -Aktivität



simulierte  $\beta$ -Aktivität

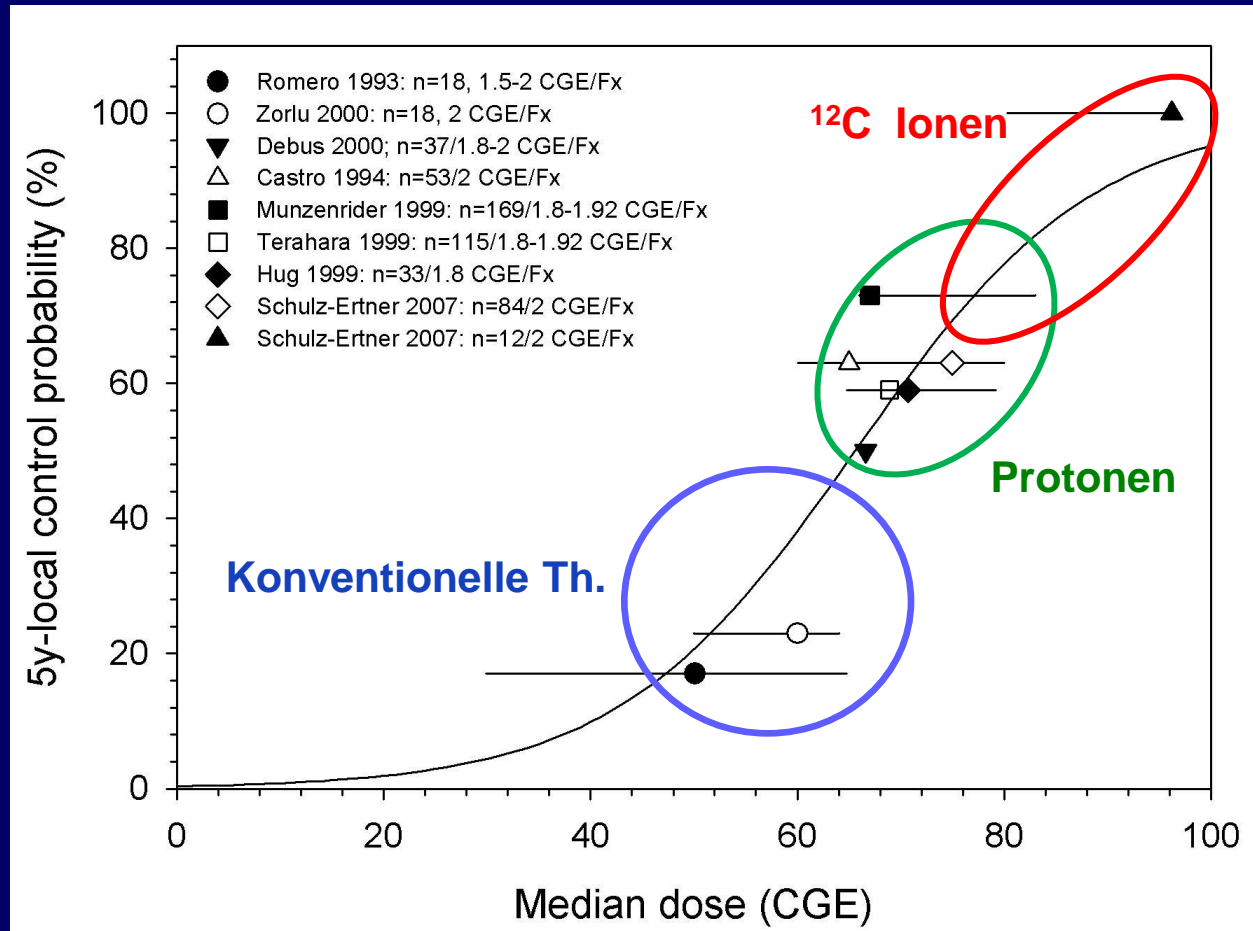
# Therapie bei GSI

- Rezidives Clivus-Chordom: subtotale Ektomie in 1996
- Protonentherapie 79.2GyE, 1996
- 11/98 rezidiver Tumor 20.8 Gy Photonen + 27 GyE  $^{12}\text{C}$ -Boost



# Therapie Resultate: Chordome der Schädelbasis

Schulz-Ertner, IJROBP 2007



p und <sup>12</sup>C klar überlegen; Klassifizierung 100% in ENLIGHT Rep. (2004)

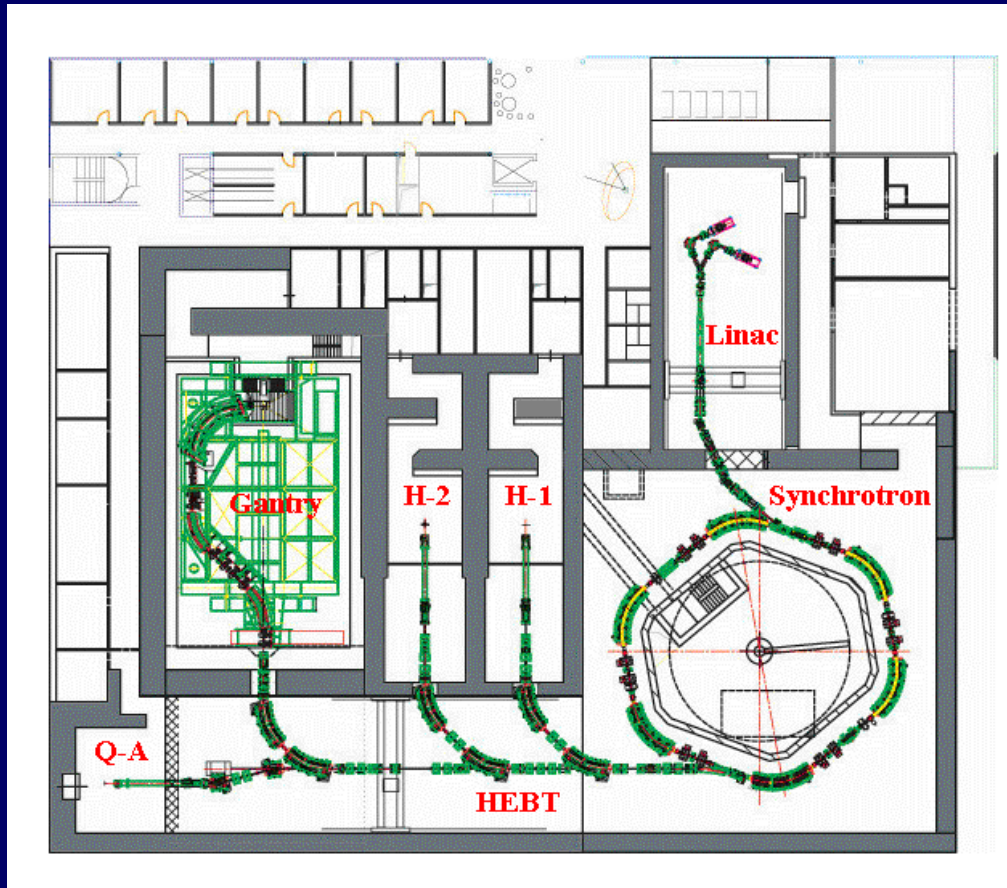
Indikationen für p- und <sup>12</sup>C Therapie → website HIT (17 inkl. Kinder)

# Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT)

Übernahme der Schlüsselentwicklungen des GSI Pilotprojekts

GSI: Entwicklung und Aufbau des gesamten Projekts

SIEMENS: Behandlungsplan, Scannerkontrolle, Bestrahlungsräume

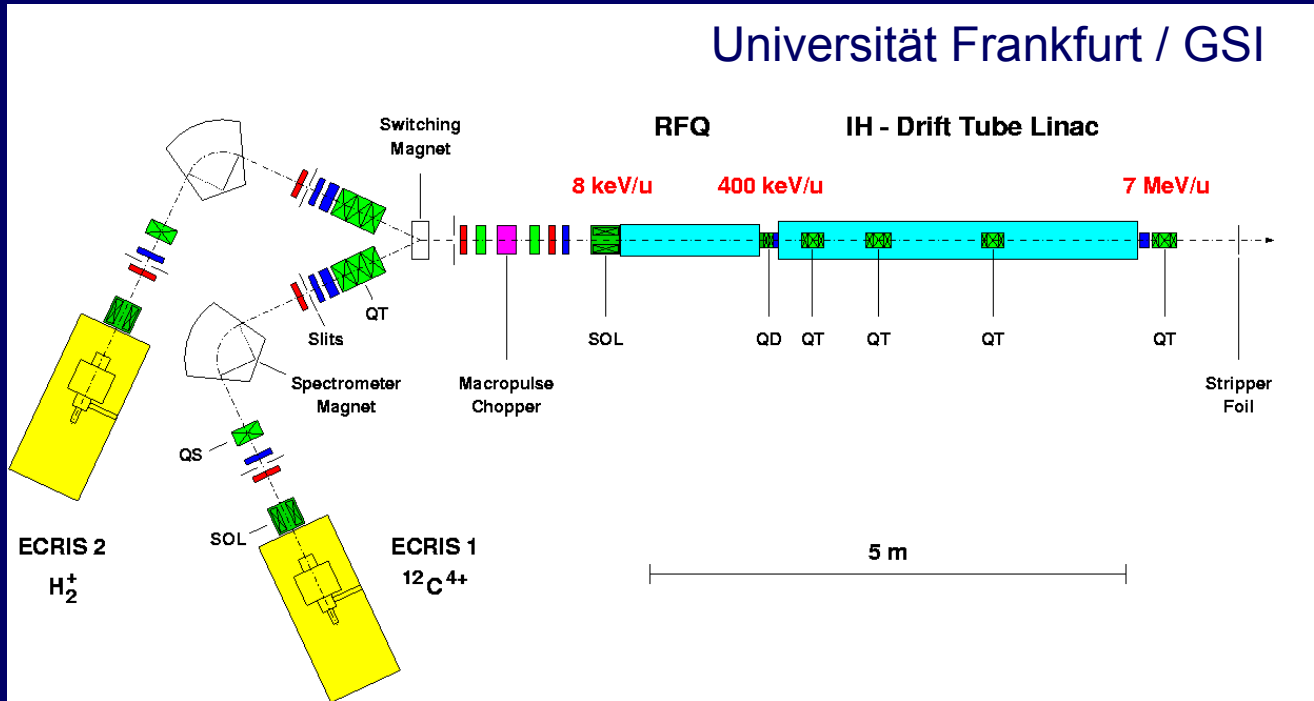


- Linac + Synchrotron  
Energie p: 50-220 MeV  
 $^{12}\text{C}$ : 90-430 MeV/u
- Schneller Wechsel der Ionensorten (p,  $^4\text{He}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ )
- Rasterscan mit Intensitäts-Modulation (viele tausend Voxel); PET Kontrolle
- Volle Integration der RBW-Systematik in die Bestrahlungsplanung
- Erste Schwerionen-Gantry weltweit

ca. 1300 Patienten/Jahr



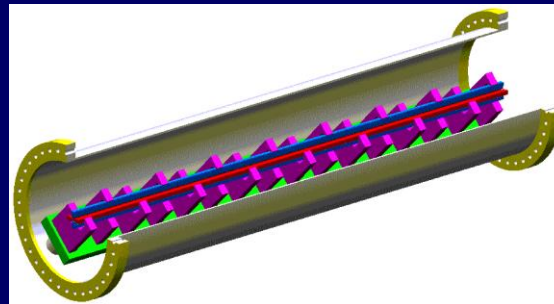
# Der Linearbeschleuniger



- Kompakte Bauweise
- Erprobte Technik
- Schnelle Umschaltung der Teilchensorte
- Schnelle Intensitätsvariation (1000-fach)
- Konstante Strahlparameter



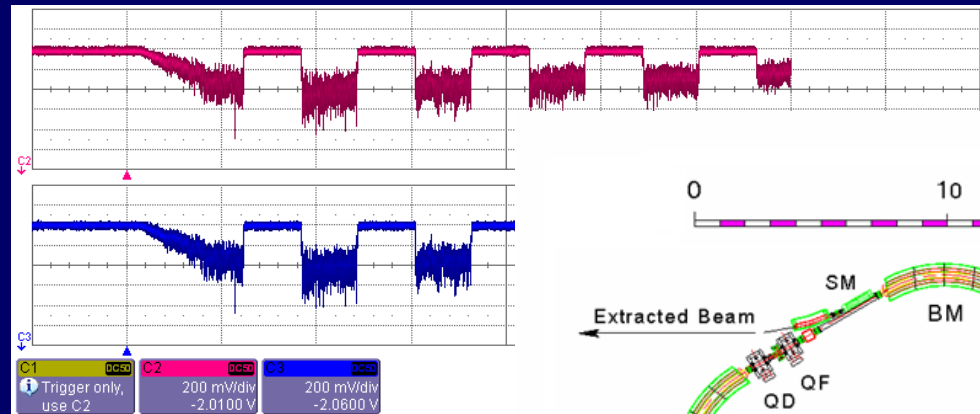
Ionenquelle



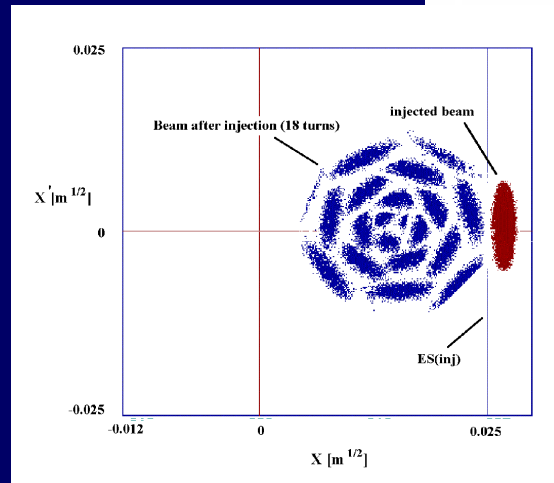
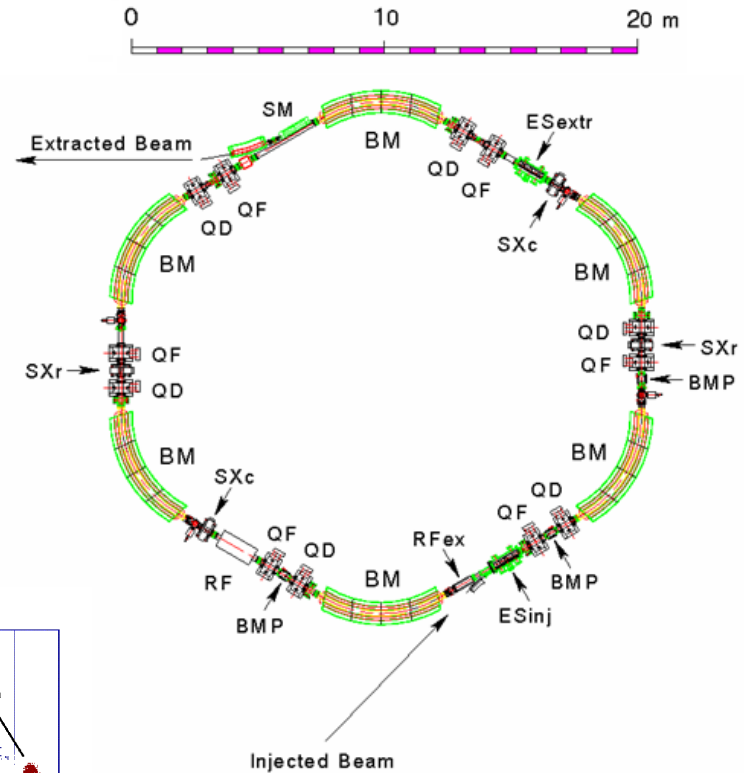
RFQ

# Das Synchrotron

- Kompakte Bauweise
- Erprobte Technik
- Multiturn-Strahl-injektion für hohe Teilchenzahlen
- Rastercanteknik-optimiertes, extrem flexibles Strahl-extraktionsverfahren
- Schnelle Variation der Energie bzw. der Eindringtiefe



Multiple Extraktion  
0,5 bis 10 Sek.



Multiturn-  
injektion

# Rasterscan-Verfahren

Abrastern des Tumors mit fokussierten Ionenstrahlen in schnellen Dipolmagneten

Aktive Veränderung von Strahlenergie, Fokus und Intensität im Beschleuniger und der Strahlführung

Synchrotron  
(Particles up to 70% of light speed)

Ion Source  
Carbon

Ion Source  
Proton

Linear Accelerator

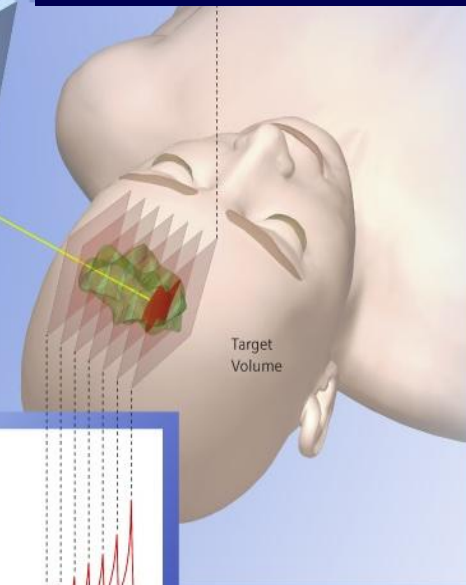
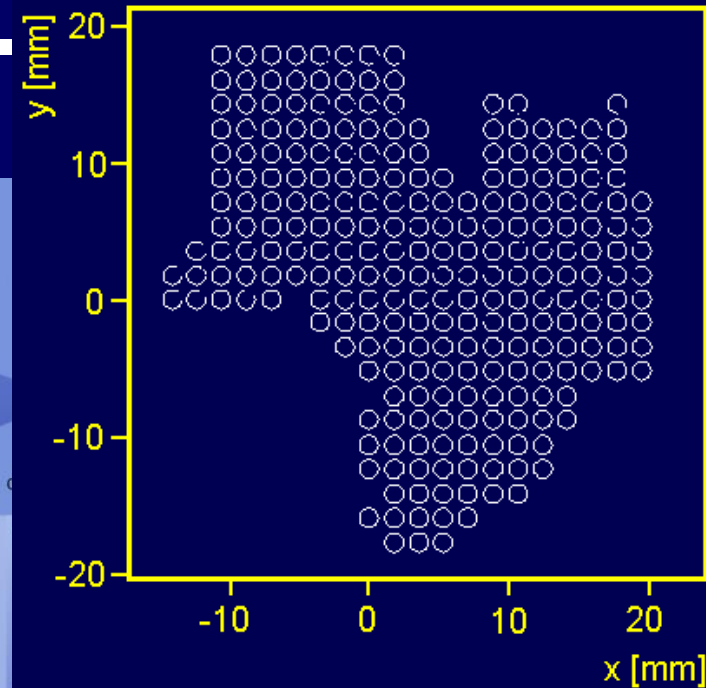
Scanning System

Monitor System

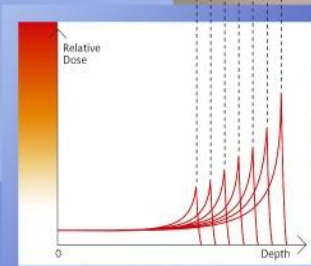
Scanning Magnets

Wire Chambers

Ionization Chambers



**Example**  
Depth 5 cm:  
Proton 80 MeV  
Carbon 145 MeV/u  
Depth 25 cm:  
Proton 195 MeV  
Carbon 375 MeV/u



*Haberer et al., NIM A, 1993*

# SIEMENS Medizintechnik



Identische  
Positioniersysteme für  
fixed beam und gantry

Workflowoptimierung

Positionsverifikation

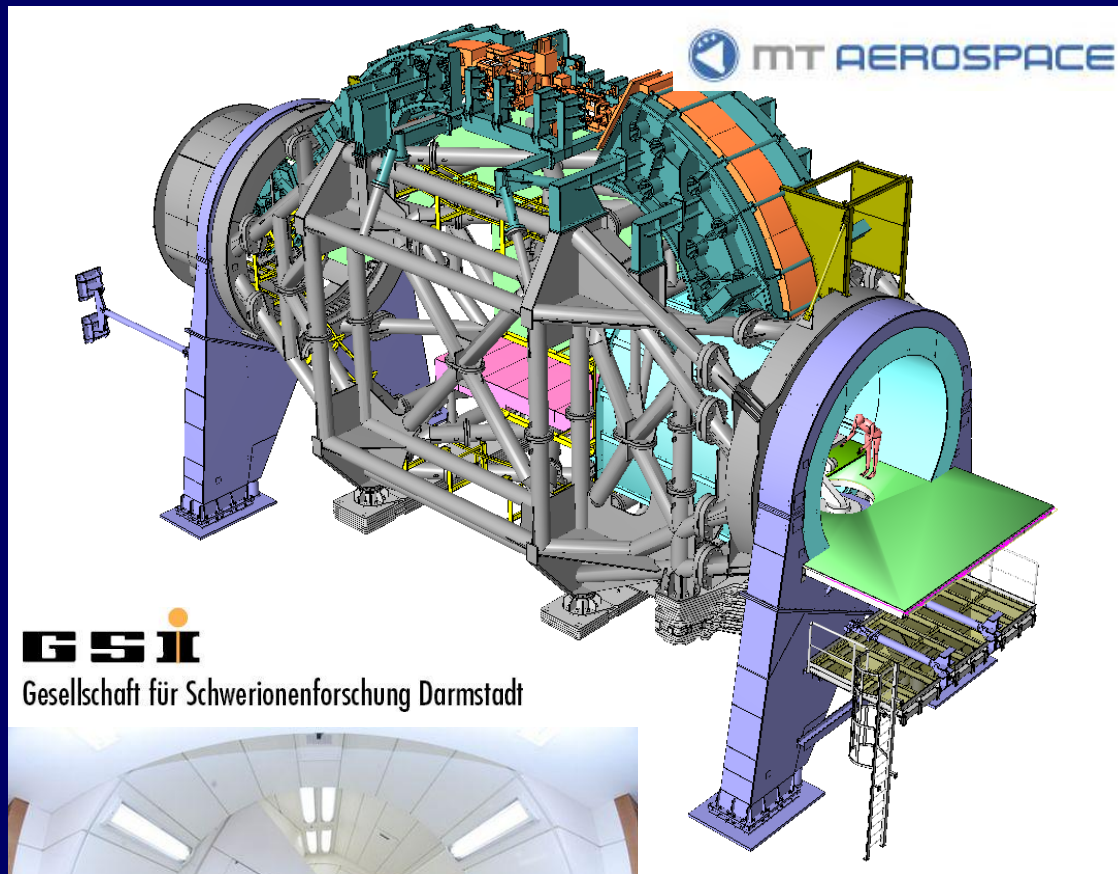
- 2D

- 3D Cone beam CT

Plattform für weitere  
Anwendungen/Abläufe,  
z.B.

Patientenstuhl oder  
automatische Übernahme  
des Patienten vom Shuttle

# Gantry für Protonen und Ionen (mit Rasterscan)

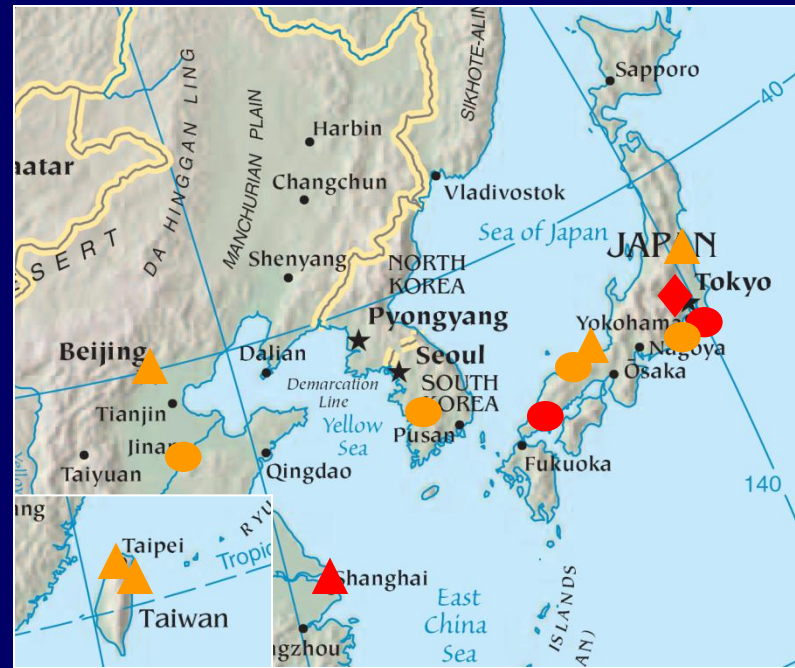
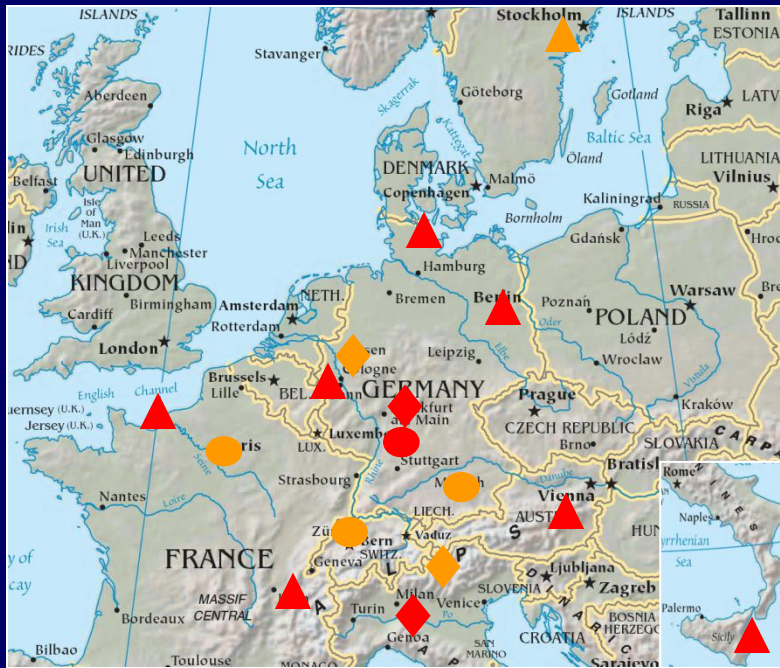


- Erste Schwerionen-Gantry weltweit
- Erste Integration eines Rasterscans in eine Gantry weltweit
- Länge 25m  
Durchmesser 13m  
Gewicht 600t  
Stabilität gegenüber Deformation  $\leq 0.5$  mm  
El. Leistung 400 kW



- optimale Dosisapplikation für spezielle Indikationen
- sichert Vergleichbarkeit mit Protonen-Daten

# Klinikanlagen weltweit: ein bemerkenswerter Boom...



Protonen

▲ In Vorbereitung

◆ In Aufbau

● In Betrieb

Summe 26

Protonen  
+ Ionen

▲ In Vorbereitung

◆ In Aufbau

● In Betrieb

Summe 15

---

# Die neue Ära: Industrie anstatt Physik-Labors

Aufbau von Klinikanlagen in Verantwortung von Physik-Labors

- Loma Linda (1992), Fermilab, nur für p
- HIT (2009), GSI (+Siemens), für p + Ionen

Erfolgreicher Wissens- und Technologie-Transfer in die Industrie (40 Patente im Fall der GSI).

Der Boom von gegenwärtig **41(-2) Klinikanlagen** wird fast vollständig von der Industrie getragen

Schlüsselfertige Anlagen gegenwärtig offeriert von einer Reihe von Firmen (100-150 M Euro)

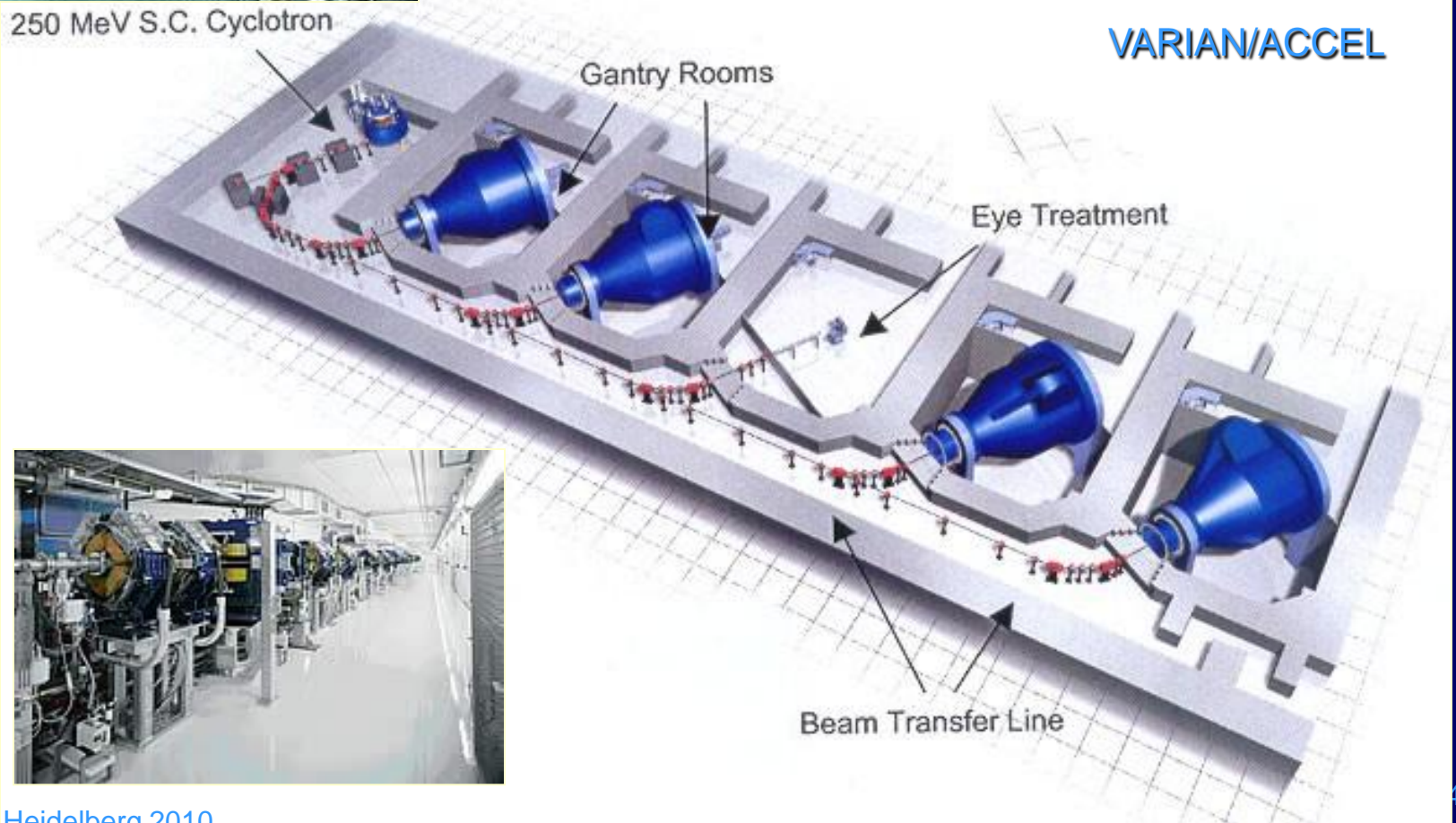
- Zyklotrons für p (IBA, Accel-Varian)
- Synchrotrons für p+<sup>12</sup>C... (Hitachi, Mitsubishi, Siemens...)



Rinecker Proton Therapy Center (RPTC)  
München  
Nur Protonen  
In Betrieb seit März 2009

250 MeV S.C. Cyclotron

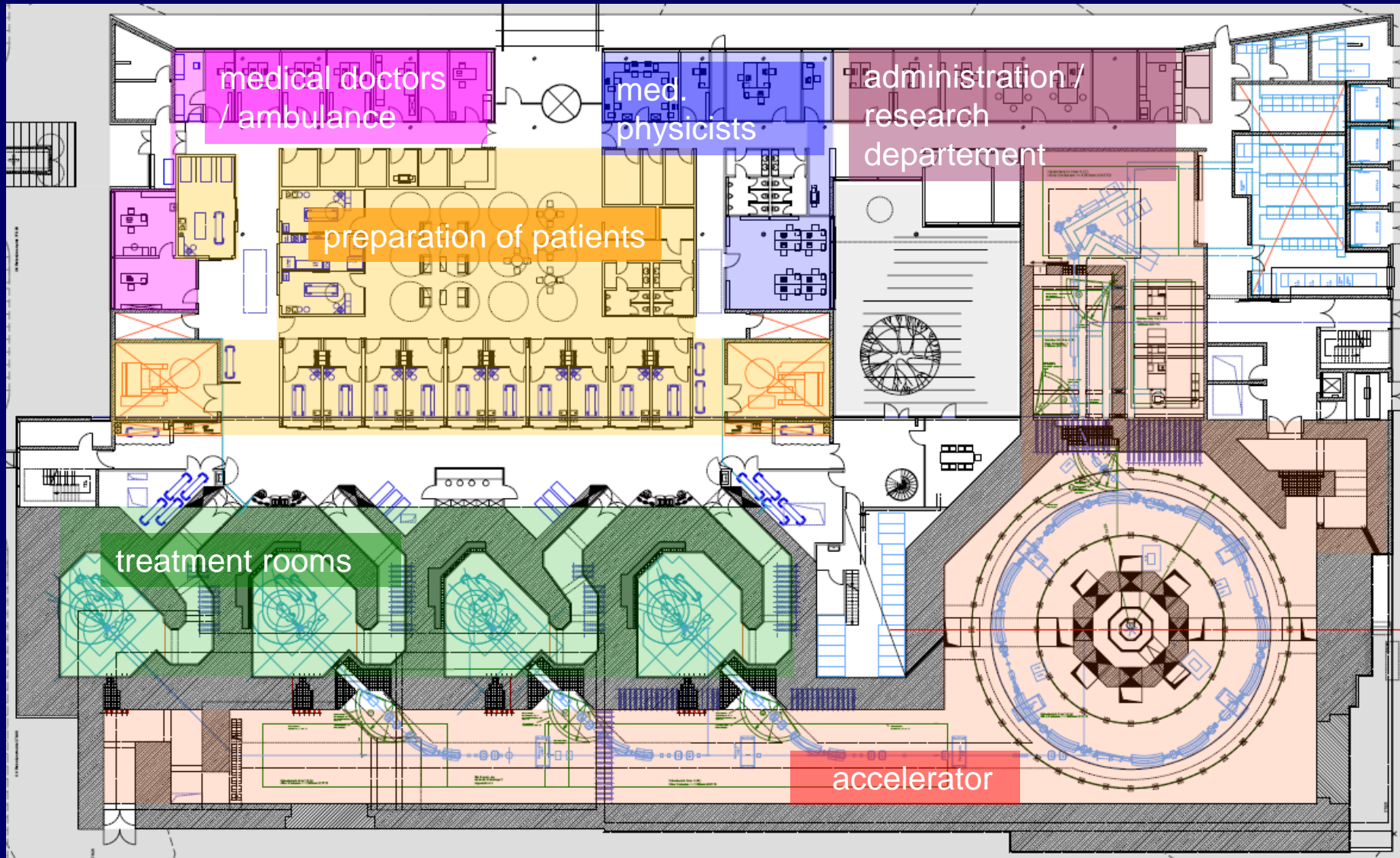
VARIAN/ACCEL



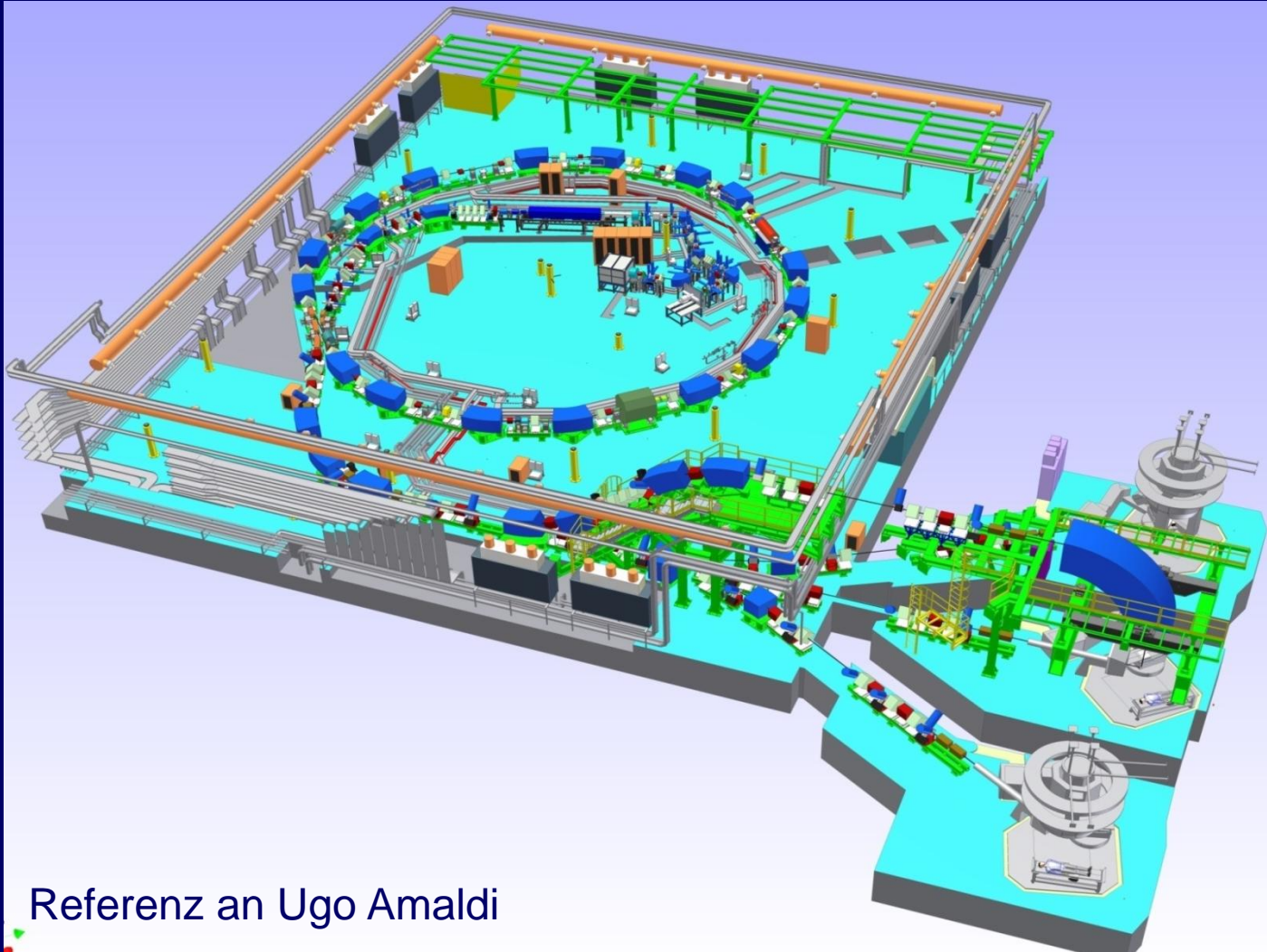


# Kooperatives Ionenstrahl Therapie-Zentrum (KITZ) Marburg

Siemens (+Danfysik)    p + Ionen    Inbetriebnahme 2010



# “Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica” (CNAO) Pavia p + Ionen; Gantries in Phase2      Inbetriebnahme 2010/11



Referenz an Ugo Amaldi

# Nationale und Internationale Zusammenarbeit

Im Auftrag der **Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)** :

Heidelberg (HIT, DKFZ) Koordinationszentrum für klinische Studien

- Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT)
- Rinecker Proton Therapy-Center (RPTC), München
- Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE)
- Marburger Partikeltherapiezentrum (KITZ)
- Nordeuropäisches Radioonkologisches Centrum Kiel (NRoCK)

Neues EU Program: **Union of Light Ions Centres In Europe (ULICE)**

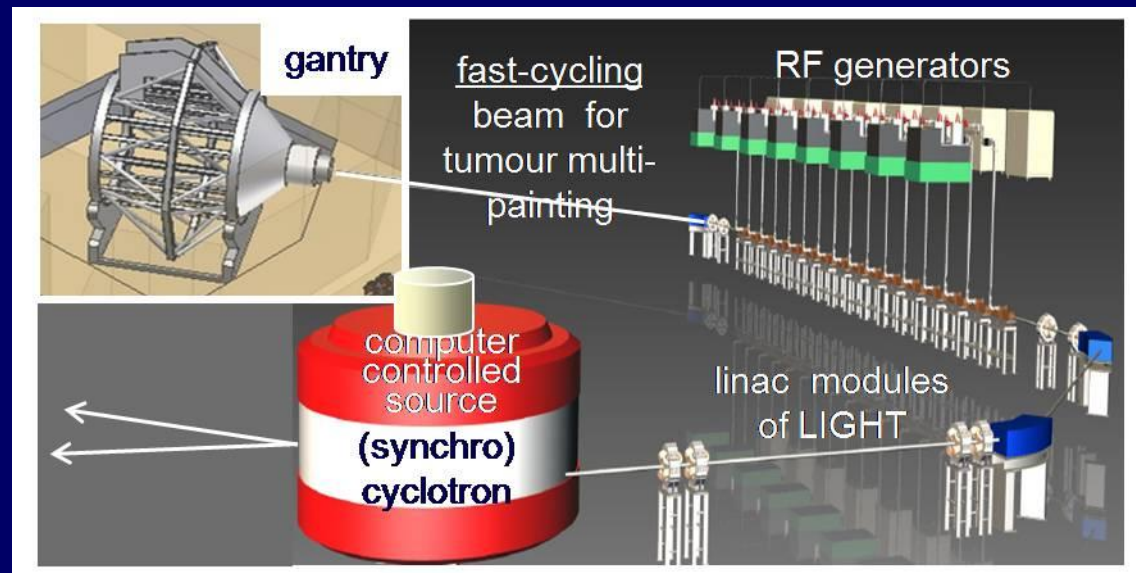
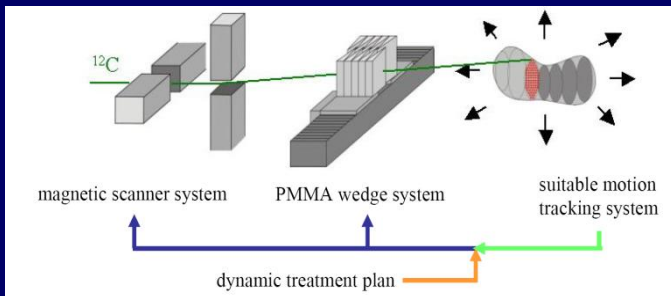
Kooperation aller 21 europäischen Interessenten (Klinikanlagen und Forschungsinstitute). Verantwortlich:

- J. Debus, HIT
- M. Djosanjh, CERN
- R. Orrechia, CNAO
- R. Pötter, AKH Wien

# Nächster Schritt : Bewegliche Zielvolumina

Beispiel Lunge: Amplitude bis zu 3cm, Frequenz <math><0.3\text{Hz}</math>

- Beam Gating
- Wiederholte Rasterscans
- Aktive Strahlagekorrektur mit Feedback:



Rasterscan plus motorisch angetriebenes Keil-Absorber System, GSI

Cyclinac, TERA –INFN-CERN  
Linac for Image Guided Hadron Therapy - LIGHT  
Catania

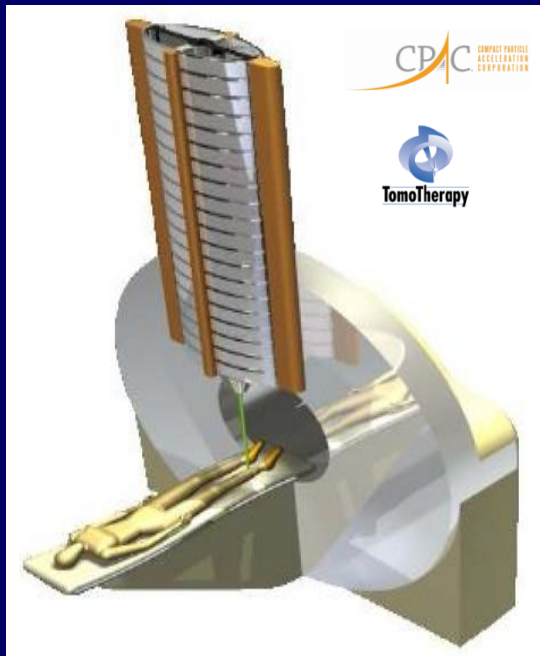
# Visionen für die fernere Zukunft (5-20 Jahre)

## Erhebliche Verkleinerung und Kostenreduktion

M. Goitein, Harvard, 2008 (und viele andere):

“Most knowledgeable people judge that, if protons were no more expensive than conventional radiations, then protons should be used for most tumors.”

### Dielectric wall accelerator (DWA)



induction linac

high-gradient  
insulators  
(100 MV/m)

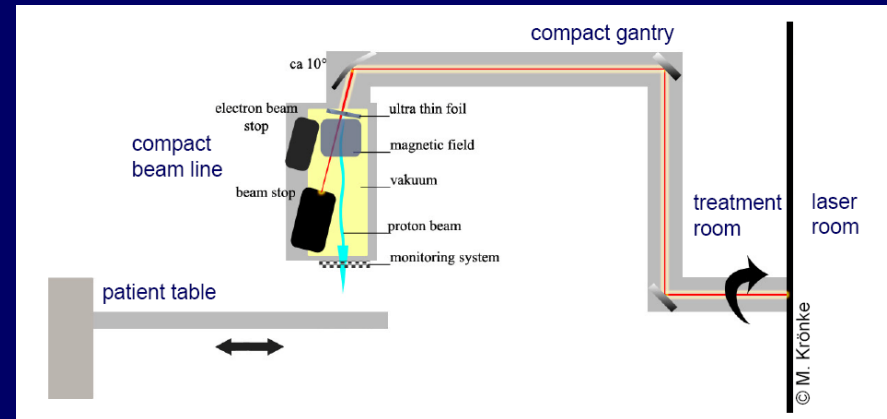
Protons  
70 – 250 MeV

pulsed beam  
25 ns  
10 – 100 mA

spot size  
2 - 10 mm

G. Caporoso et al., Y.J. Chen et al.,  
LLNL, Proceedings of PAC 2007

### Laser-induced acceleration



New: Radiation pressure accel. (RPA)  
present records: 67 MeV p, 40 MeV/u  $^{12}\text{C}$

bonus: laser-generated X-rays  
→ phase contrast imaging for diagnostics

D. Habs et al., PRL 103 (2009) 245003  
S. Schell and J.J. Wilkens, WC'09, IFMBE Proc.

# Zusammenfassung

- **Protonentherapie** ist mit den heutigen Technologien der konventionellen Bestrahlung für eine Reihe von Indikationen überlegen. Die Zahl der Klinikanlagen und der behandelten Patienten steigt exponentiell
- **Kohlenstofftherapie** bedeutet für einige Indikationen (strahlenresistente Tumoren u.a.) weitere Verbesserungen. Hier besteht noch erheblicher Forschungsbedarf, der nur von "dualen" Anlagen gedeckt werden kann. Heidelberg wird dabei weltweit eine überragende Rolle spielen
- **Bewegte Zielvolumina** sind in Reichweite, ebenso weniger aufwendige Gantries (supraleitend)
- **Langfristige Ziele** sind erhebliche Verkleinerung und Kostenreduzierung. Die gegenwertigen Favoriten sind Induktions-Linacs und Laser-Beschleuniger ,

## Dank

an U. Amaldi, T. Haberer, G. Kraft, O. Jaekel, W. Schlegel  
D. Habs, J.J. Wilkens