

# Krebs

## Schweres Ionengeschütz

Gegenüber der herkömmlichen Strahlentherapie mit Photonen besitzen schwere geladene Teilchen, so genannte Schwerionen, entscheidende Vorteile: Sie wirken mit geballter Kraft im Tumor, schonen aber weitgehend das Normalgewebe.

Von Jürgen Debus  
und Karin Henke-Wendt

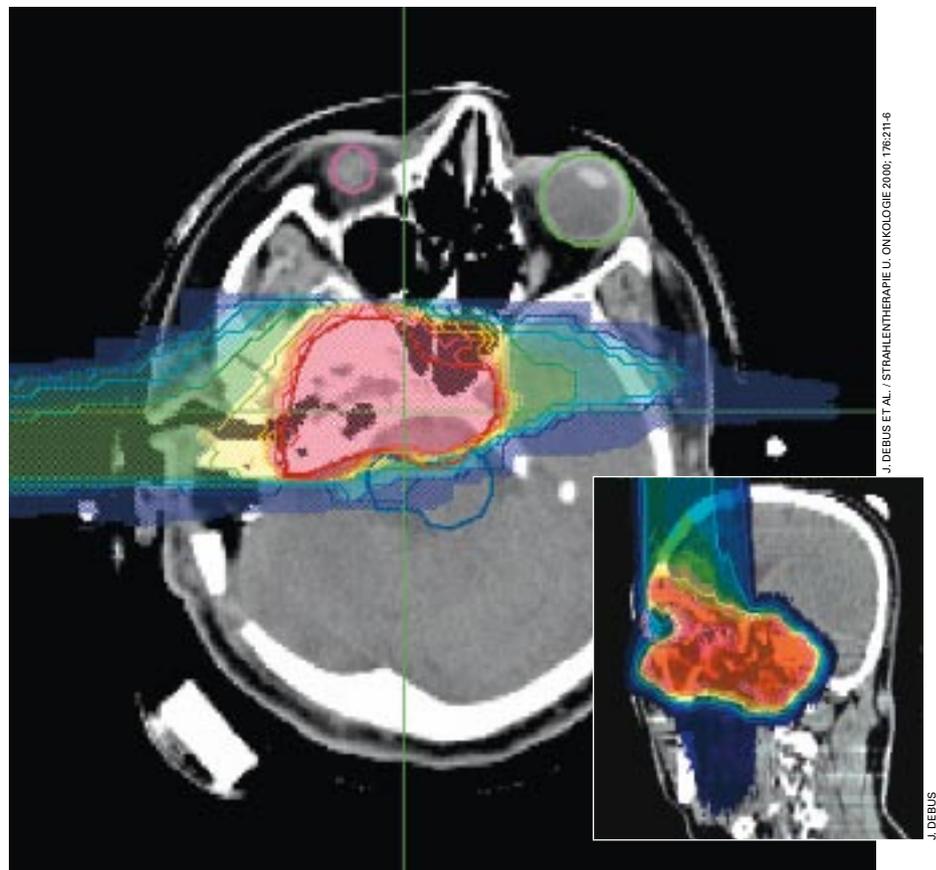
Strahlen sind nach dem Messer des Chirurgen die erfolgreichste und am häufigsten eingesetzte Therapie gegen Krebs. Bei mindestens der Hälfte aller Krebspatienten werden sie heute mit heilemdem oder krankheitslinderndem Ziel eingesetzt. Unter den zahlreichen Neuerungen auf diesem Sektor (siehe den Beitrag auf S. 66) ragt eine besonders heraus: der Einsatz schwerer geladener Teilchen in der Strahlentherapie. Diese »Schwerionen« sind in ihrer physikalischen Präzision und biologischen Wirksamkeit einzigartig. Behandelt wird damit in Deutschland seit 1997 bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) in Darmstadt – mit hervorragenden Ergebnissen. Dank der bemerkenswerten Anfangserfolge entsteht nun in Heidelberg die europaweit erste Schwerionen-Anlage ausschließlich für klinische Zwecke.

Für jegliche Strahlentherapie gilt: Damit ein Tumor vollständig zerstört werden kann, muss alle Zellen eine tödliche Strahlendosis treffen. Was einfach klingt, ist praktisch nur schwer zu gewährleisten: Bösartige Tumoren sind oft wenig strahlenempfindlich und wachsen

zudem häufig spinnennetzartig in umgebendes gesundes Gewebe ein. Dieses aber muss vor einem Zuviel an Strahlung geschützt werden, besonders dann, wenn es sich um Strukturen handelt, die sehr sensibel auf Strahlen reagieren, etwa Darm, Augen oder Hirnstamm.

Anzustreben ist deshalb stets eine »tumorkonforme« Bestrahlung, bei der sich

Bestrahlungs- und Tumolvolumen decken: Die Strahlen wirken konzentriert auf das Ziel – den Krebsherd – ein und entfalten hier ihre maximale Zerstörungskraft. Im angrenzenden gesunden Gewebe aber fällt die Strahlendosis steil ab, sodass hier keine gravierenden Schäden zu befürchten sind. So sieht das Ideal aus, das leider nicht immer erreicht werden kann. ▽

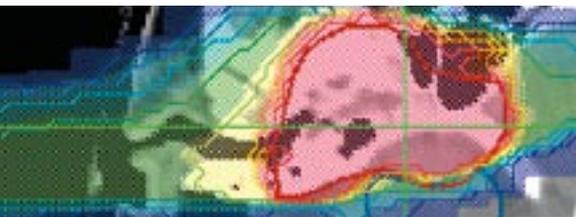


Am Computertomogramm eines Kopftumors (groß) wurde per Computer die beste Dosisverteilung bei der geplanten Schwerionen-Bestrahlung ermittelt. Rot steht für höchste Intensität. Das kleine Bild zeigt ein Chondrosarkom.

▷ Eine Strahlentherapie gestaltet sich umso schwieriger, je unregelmäßiger ein Tumor geformt ist, je widerstandsfähiger die bösartigen Zellen gegenüber Strahlung sind und je strahlensensibler das gesunde Nachbargewebe ist.

Einen Ausweg aus diesem therapeutischen Dilemma versprechen schwere geladene Teilchen, kurz Schwerionen. Zwar sind diese nach physikalischem Verständnis nicht »schwer«, aber dennoch erheblich schwerer als andere therapeutisch genutzte Teilchen, nämlich Elektronen und Protonen. Daher hat sich in der Medizin der Begriff »Schwerionen« eingebürgert.

Schwerionen sind der herkömmlichen Bestrahlung mit Photonen – den



masselosen Energiequanten von elektromagnetischer Strahlung wie Röntgen- oder Gammastrahlen – in mehrfacher Hinsicht überlegen. Photonen geben bei der Bestrahlung ihre meiste Energie auf den ersten paar Zentimetern im Gewebe ab; dahinter fällt die wirksame Dosis kontinuierlich ab. Schwere geladene Teilchen hingegen durchqueren aufgrund ihrer großen Masse das Gewebe als gerade verlaufendes, scharf begrenztes Strahlenbündel und entfalten ihre Maximaldosis erst am Ende ihres Weges. Hinter dem Maximum, dem so genannten Bragg-Peak, fällt die Dosis unmittelbar auf nahezu null ab. Auch eine Strahlenbelastung durch Seitenstreuung ist im Gegensatz zu Photonen vernachlässigbar gering.

Dank dieser Eigenschaft wird das Gewebe vor dem Tumor von Schwerionen weniger belastet, das Gewebe dahinter sogar fast überhaupt nicht. Der Bragg-Peak ist normalerweise nur wenige Millimeter breit. Werden jedoch Strahlenbündel verschiedener Reichweiten überlagert, lässt er sich so verbreitern, dass Tumoren jeglicher Form und Größe völlig überdeckt werden können.

Aufgrund ihrer Ladung lassen sich Schwerionen mit Hilfe von Magnetfeldern präzise lenken. Das erlaubt es, selbst bei sehr unregelmäßig geformten Tumoren, die Dosisverteilung individuell anzupassen. Schwerionen-Strahlung ist zu-

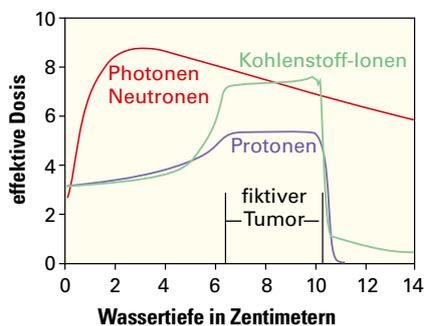
dem biologisch wirksamer als Photonen- oder auch Protonenstrahlung. Sie verursacht erheblich mehr gegenüberliegende Brüche in beiden Strängen des Erbmoleküls DNA. Diese Doppelstrangbrüche sind fast immer irreparabel und Voraussetzung für den Tod der Krebszelle.

Die Wirkung von Schwerionen erstreckt sich sogar auf so genannte hypoxische Zellen, die unter Sauerstoffmangel leiden. Es gibt sie in jedem Tumor in schlecht durchbluteten Arealen. Herkömmlich verwendete Photonenstrahlung kann ihnen kaum etwas anhaben, weil die Gegenwart von molekularem Sauerstoff unabdingbar ist, um den durch Photonen erzeugten DNA-Scha-

## Deutschland wird im Jahr 2007 über eine Schwerionen-Therapieanlage verfügen, die internationale Maßstäbe setzt

den zu manifestieren. Überdies greifen Schwerionen auch ruhende oder sich nur selten teilende Krebszellen an. Anders als Photonenstrahlen sind sie daher sogar bei langsam wachsenden Tumoren wirksam.

Alles in allem ermöglicht es ihre einzigartige physikalische Präzision und biologische Wirksamkeit, den Tumor einer Dosis auszusetzen, die um 15 bis 35 Prozent höher ist als bei herkömmlicher Photonenbestrahlung. So ist es wahrscheinlicher, den Krebsherd irreparabel zu schädigen. Zugleich wird gesundes Gewebe weniger beeinträchtigt und unerwünschte Nebenwirkungen sind seltener.



▲ Anders als Photonen- und Neutronenstrahlen entfalten schwere geladene Teilchen ihre Maximaldosis am Ende ihres Weges durchs Gewebe, hier durch Wasser vertreten.

So weit die Theorie, doch wie sehen die bisherigen klinischen Erfahrungen mit der Schwerionen-Therapie aus?

Zu den Pionieren der Strahlentherapie mit geladenen Teilchen zählt das Lawrence Berkeley Laboratory in Berkeley, Kalifornien. Von 1975 bis 1992 wurden hier insgesamt 433 Patienten mit schweren Ionen, vorwiegend Neon, bestrahlt. Trotz der damals noch teilweise unvollkommenen Bestrahlungstechniken konnte die »lokale Kontrolle« – das heißt der Anteil Tumoren, deren Wachstum stoppte – verdoppelt, bei einigen Tumoren sogar verdreifacht werden.

Zurzeit sind weltweit drei Schwerionen-Anlagen zur Krebstherapie in Betrieb. 1994 nahm die Anlage HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator) in Chiba, Japan, den Betrieb auf. Hier wurden bis heute rund 1200 Patienten erfolgreich behandelt, die lokale Tumorkontrolle ebenfalls deutlich verlängert. Nach diesem Erfolg entstand im Jahr 2002 die Anlage HIBMC (Heavy Ion Beam Medical Center) in der japanischen Stadt Hyogo, wo bisher etwa dreißig Patienten bestrahlt wurden.

Seit 1997 ist eine Therapie auch am Schwerionen-Synchrotron der GSI in Darmstadt möglich, das vorrangig physikalischer Grundlagenforschung dient. Inzwischen wurden hier über hundert Krebspatienten mit sehr strahlenresistenten Tumoren der Schädelbasis behandelt. Die Patienten litten meist an so genannten Chordomen und Chondrosarkomen – seltenen, vom Knochen- und Knorpelgewebe ausgehenden Tumoren – oder an adenoidzystischen Karzinomen im Kopfhals-Bereich, die ihren Ursprung im Epithelgewebe haben. Die Tumoren liegen dort dicht neben sehr strahlenempfindlichen Strukturen wie Hirnstamm, Hirnnerven, Augen und Sehnerven. Es ist deshalb oft unmöglich, sie operativ vollständig zu entfernen oder sie mit der eigentlich erforderlichen hohen Photondosis zu bestrahlen. Typisch für diese Tumoren ist zudem, dass sie sehr langsam wachsen und zumeist große, nur schlecht durchblutete Areale enthalten.

Eine klinische Studie an 75 Patienten mit nicht oder nur teiloperierten Schädelbasistumoren ist mittlerweile abgeschlossen. Eine ähnliche Studie läuft für kleine Chondrosarkome im Bereich des Kreuz- und Steißbeins sowie der Wirbelsäule. Eine weitere prüft eine kombinierte Bestrahlung mit Photonen und



▲ Ein Patient wird am Schwerionen-Synchrotron in Darmstadt mit einer Maske zur Bestrahlung eines Kopftumors vorbereitet (links der Autor).

Schwerionen bei Patienten, die an fortgeschrittenen adenoidzystischen Karzinomen leiden. Geplant ist ferner eine Studie zu Prostatakarzinomen.

Die klinischen Ergebnisse sind bislang exzellent. Ein Paradebeispiel: Bei keinem der teiloperierten Patienten mit Chondrosarkom ist die Geschwulst nach der Schwerionen-Therapie wieder gewachsen. Bei 17 Prozent verkleinerte sich dieser Tumor sogar – und das teilweise beeindruckend schnell.

### Zwei Weltneuheiten

Die Erfolge können nicht zuletzt deshalb erzielt werden, weil in Darmstadt ein Bestrahlungsgerät verfügbar ist, das mit gleich zwei medizinphysikalischen Weltneuheiten aufwartet: dem intensitätsmodulierten Rasterscan-Verfahren und der Online-Therapie-Kontrolle. Im ersten Fall wird der Tumor am Computer zunächst in Schichten gleicher Tiefe zerlegt. Der Schwerionenstrahl tastet diese dann rasterförmig ab und verweilt dabei so lange auf einem Punkt, bis eine zuvor berechnete Solldosis erreicht ist. Darüber hinaus kann das Strahlenbündel im Magnetfeld ausgelenkt und seine Energie und damit seine Reichweite am Beschleuniger reguliert werden. Das Rasterscan-Verfahren erlaubt es, die Strahlendosis mit einer noch nie erreichten räumlichen Präzision an den Tumor anzupassen.

Während der Online-Therapie-Kontrolle werden Position und Intensität des

Schwerionenstrahls 10 000-mal pro Sekunde überprüft. Bei der kleinsten Abweichung vom Sollwert stoppt die Bestrahlung innerhalb einer halben Millisekunde. Der Verlauf des Strahls im Körper lässt sich ebenfalls online überwachen. Dazu haben Wissenschaftler des Forschungszentrums Rossendorf bei Dresden ein bildgebendes Verfahren, die Positronen-Emissionstomografie, so weiterentwickelt, dass der Zerfall von Atomkernen sichtbar wird, den der Schwerionenstrahl auf seinem Weg durch den Körper wie eine Spur hinterlässt.

Die Erfolge der Schwerionen-Bestrahlungen in Darmstadt waren ausschlaggebend für den Bau des neuen, ausschließlich für klinische Zwecke vorgesehenen Schwerionen-Synchrotrons in Heidelberg. In Deutschland ist jährlich mit etwa 10 000 Patienten zu rechnen, die von einer solchen Therapie profitieren könnten. In Frage kommen vor allem Tumoren des Kopfhals-Bereichs, bestimmte Weichteilsarkome, Prostatakarzinome, etwa dreißig Prozent der Hirn- und Rückenmarkstumoren sowie einige kindliche Tumoren.

Die derzeit entstehende Anlage ist der Universitätsklinik Heidelberg angegliedert und soll pro Jahr tausend Patientenbestrahlungen ermöglichen. Für mehrere Standorte in Deutschland sind entsprechende Anlagen im Gespräch. In Heidelberg soll – wie in Darmstadt – mit Kohlenstoff-Ionen bestrahlt werden, jenen Schwerionen, welche die physikalischen und biologischen Vorteile der Ionenstrahlen am besten vereinen. Aber auch die Therapie mit anderer Teilchenstrahlung, wie Protonen und Helium-Ionen, wird möglich sein, um die unerlässlichen vergleichenden klinischen Studien durch-

führen zu können. Ziel soll es sein, die für jeden Tumor optimale Strahlenqualität zu ermitteln. Denn bei einigen Tumoren reichen die viel günstigeren Protonen oder auch konventionellen Photonen aus, insbesondere wenn hier intensitätsmoduliert bestrahlt wird.

Die Therapieanlage wird in einem Gebäude von siebzig auf sechzig Meter Grundfläche untergebracht. Im Zentrum der Anlage steht der Beschleuniger, bestehend aus einem Linearbeschleuniger als Injektor und einem Synchrotron von zwanzig Meter Durchmesser zur Beschleunigung der Teilchen auf Therapieenergien zwischen 50 und 430 MeV. Dies entspricht Eindringtiefen der Teilchenstrahlen zwischen zwei und dreißig Zentimetern. Der Therapiestahl wird in drei Behandlungsräume gelenkt, wovon zwei über einen so genannten horizontalen Strahl verfügen. Einer ist mit einer drehbaren Strahlführung ausgestattet, sodass der Strahl um den Patienten rotieren kann.

Die Investitionskosten betragen 70 Millionen Euro. Zusammen mit den Betriebskosten ergeben sich Behandlungskosten von etwa 20 000 Euro pro Patient. Die Strahlentherapie mit Schwerionen ist damit nicht teurer als operative und medikamentöse Krebsbehandlungen. Im Jahr 2007 wird Deutschland jedenfalls über eine Schwerionen-Therapieanlage verfügen, die international Maßstäbe setzt. ◀



**Jürgen Debus** ist Leitender Oberarzt in der Abteilung Strahlentherapie der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg und leitet die »Klinische Kooperations-einheit Strahlentherapeutische Onkologie« am Deutschen Krebsforschungszentrum. Seit 1994 ist er darüber hinaus klinischer Leiter des Schwerionenprojekts. Er promovierte 1991 in Physik und 1992 in Medizin. **Karin Henke-Wendt**,



Diplom-Biologin, ist Mitarbeiterin im Schwerionenprojekt des Deutschen Krebsforschungszentrums und arbeitet als Wissenschaftsjournalistin. Sie promovierte 1999 in Heidelberg über die Strahlentherapie mit schweren Teilchen.

Strahlentherapie mit Kohlenstoff-Ionen – von der Grundlagenforschung zur Patientenbehandlung. Von Daniela Schulz-Ertner und Jürgen Debus in: Krebsforschung heute – Berichte aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum 2002, S. 158, Steinkopff-Verlag Darmstadt.

Präzise auf den Punkt gebracht. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie – ein neuer Weg im Kampf gegen Krebs. Von Karin Henke-Wendt in: Helmholtz Gemeinschaft, Jahressheft 2002, S. 6.