

Moderne Radioonkologie: Heilungschancen und innovative Forschungen zur Ionentherapie

Prof. Dr. med. Michael Molls

Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München



München, 13.05.2014

Radio-Onkologie - Allgemeines

2.000 Strahlentherapie-Patienten/innen pro Jahr/ 1.000.000 Einwohner

Interdisziplinarität: Strahlentherapeuten kooperieren mit vielen Disziplinen

Facharztweiterbildung zum Strahlentherapeuten: 5 Jahre



Radio-Onkologie - Allgemeines

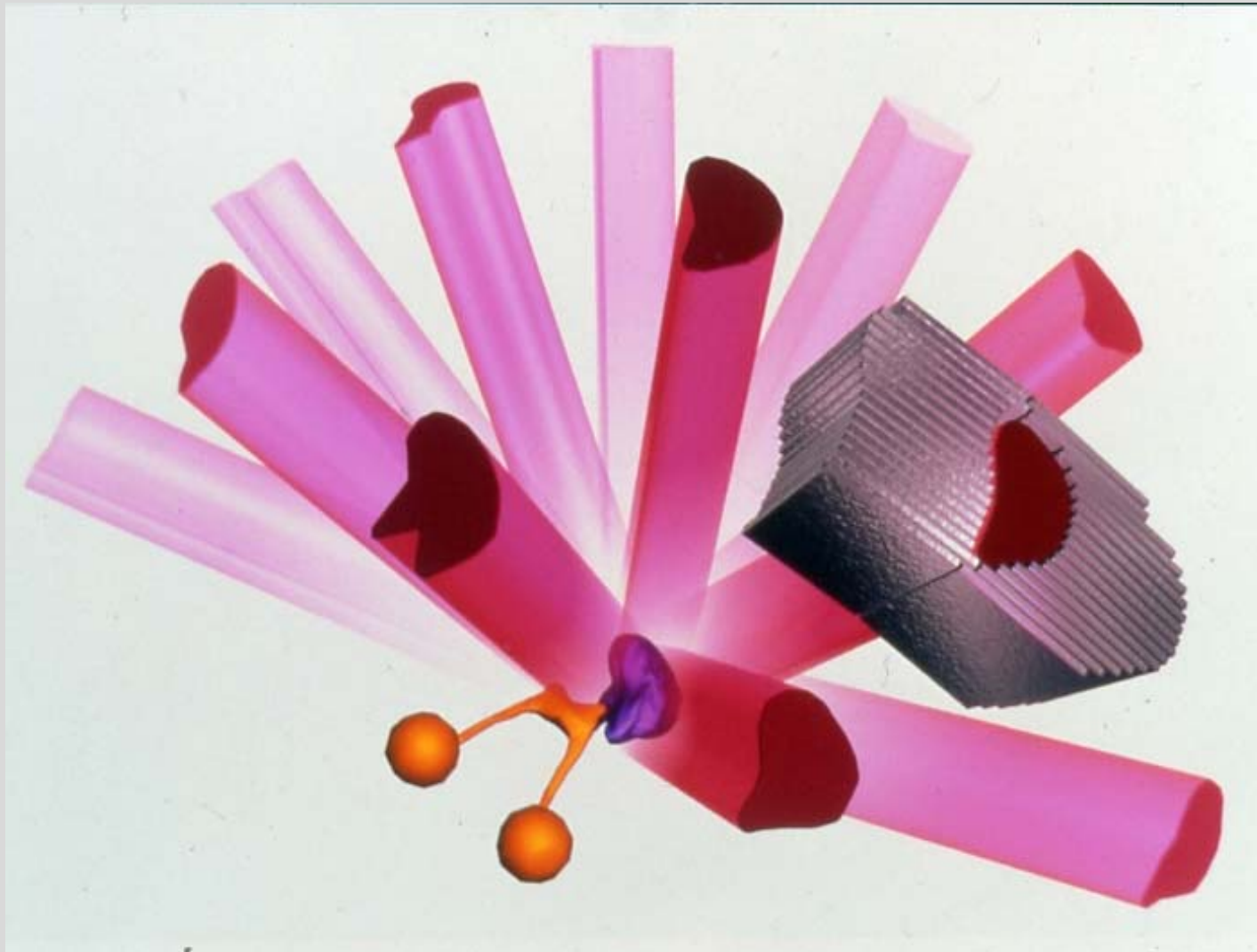
Moderner Linearbeschleuniger (Röntgenstrahlen bzw. Photonen)

Intensitäts Modulierte RadioTherapie (IMRT) und Image Guidance (IGRT)



Radio-Onkologie - Allgemeines

Schonung des gesunden Gewebes: Kollimierung des Photonen-Strahls und mehrere bis viele Einstrahlrichtungen



Z
E
L
L

K
I
L
L

Palliativ



Kurativ



5-Jahre Überleben nach kurativer Therapie in Frühstadien von Krebserkrankungen

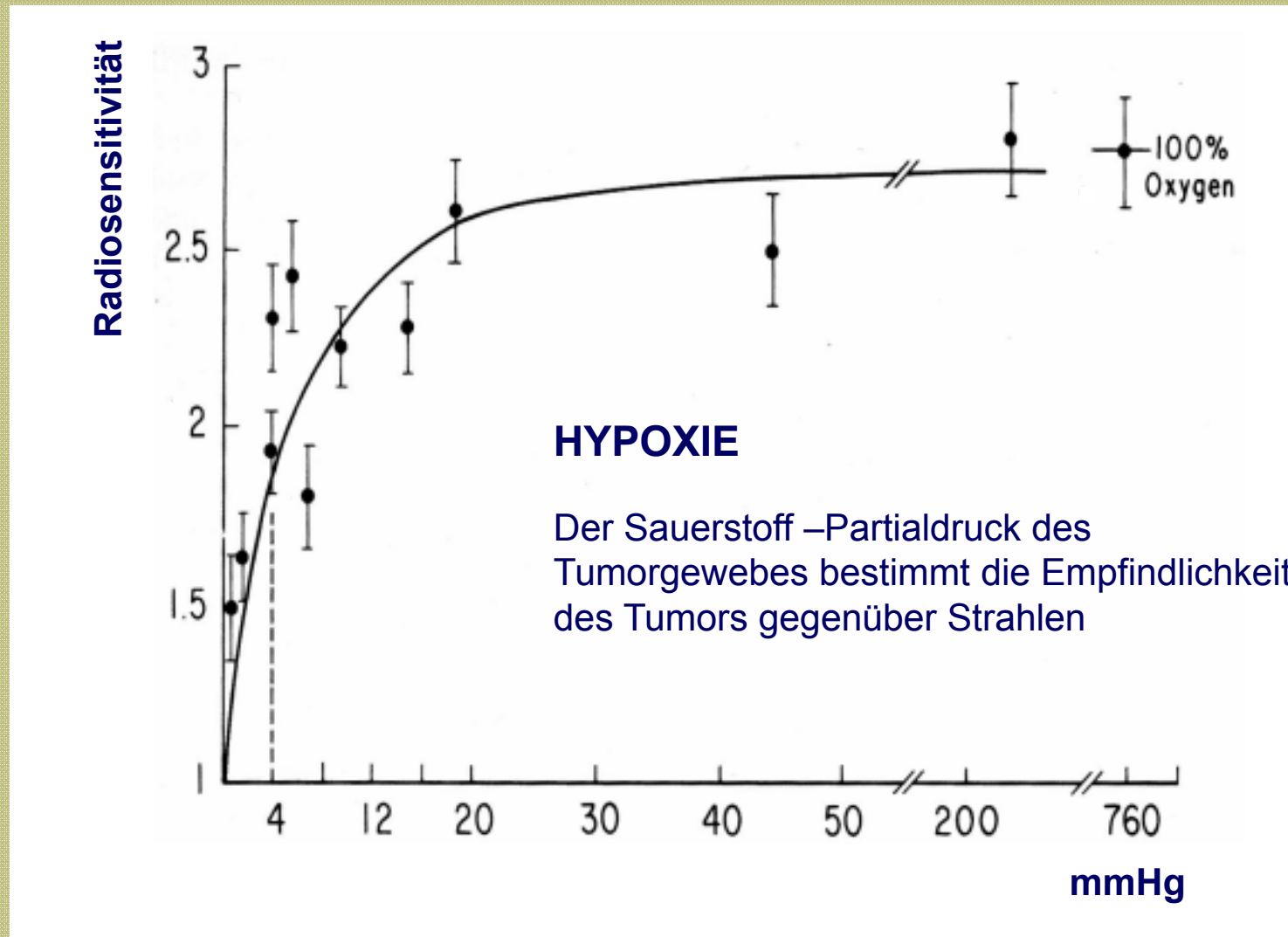
	Radioth. (allein)	Chirurgie (allein)	Chemoth. (allein)★
Cervix	63 – 91 %	74 – 91 %	∅
Prostata	66 – 79 % (10-J)	75 – 85 %	∅
Lunge	6 – 50 %	30 – 80 %	∅
Larynx	75 – 80 % (Stimme!)	~ 75 %	∅
Anus	60 – 80 % (Kontinenz!)	vergleichbar mit RT	∅
Haut	bis 100 %	bis 100 %	∅

★ **CHEMOTHERAPIE** allein heilt nicht bei soliden Tumoren
(Ausnahme: Hodentumoren)

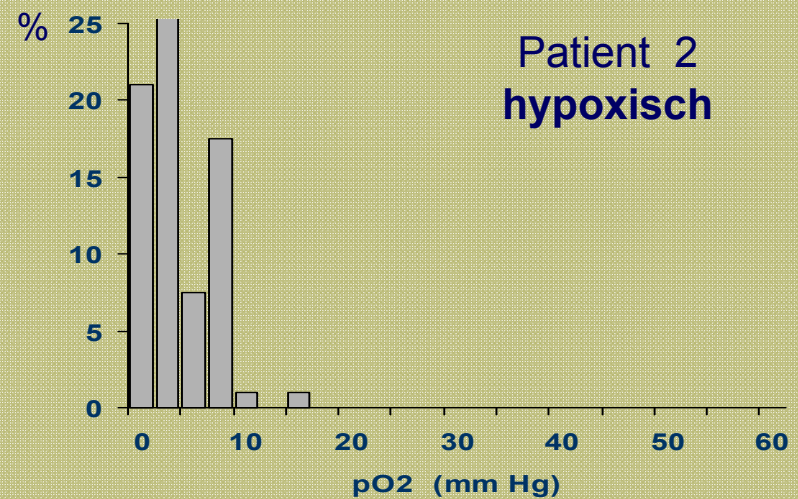
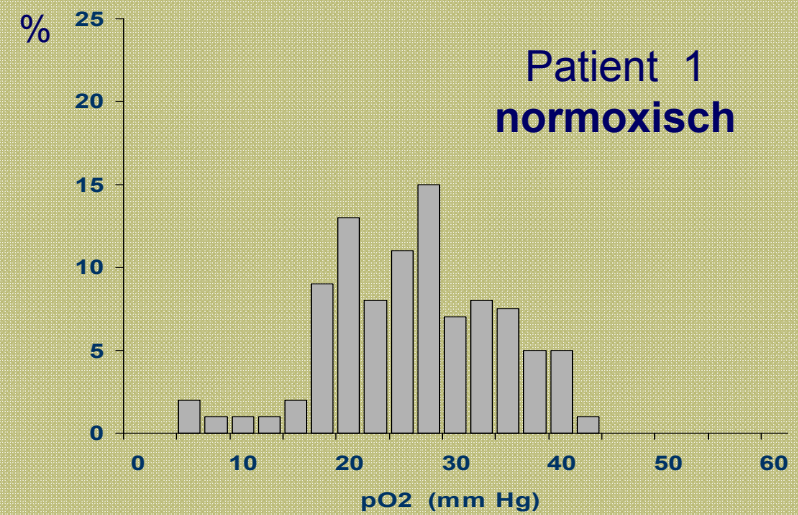
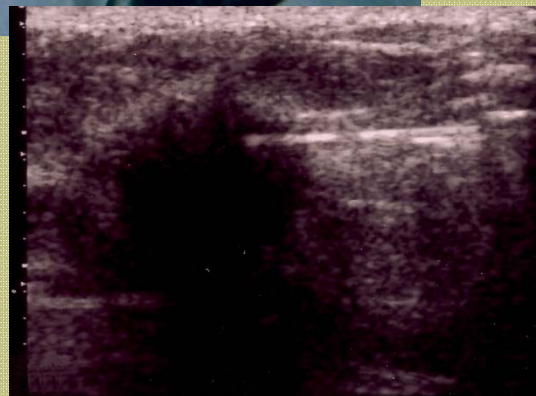
Forschung in der Radio-Onkologie und Quellen der Innovation

- Strahlenbiologie gesunder und maligner Gewebe
- Physik, Computer Science, Ingenieur-Wissenschaft (High Tech)
- Klinische Studien
- MAP und CALA

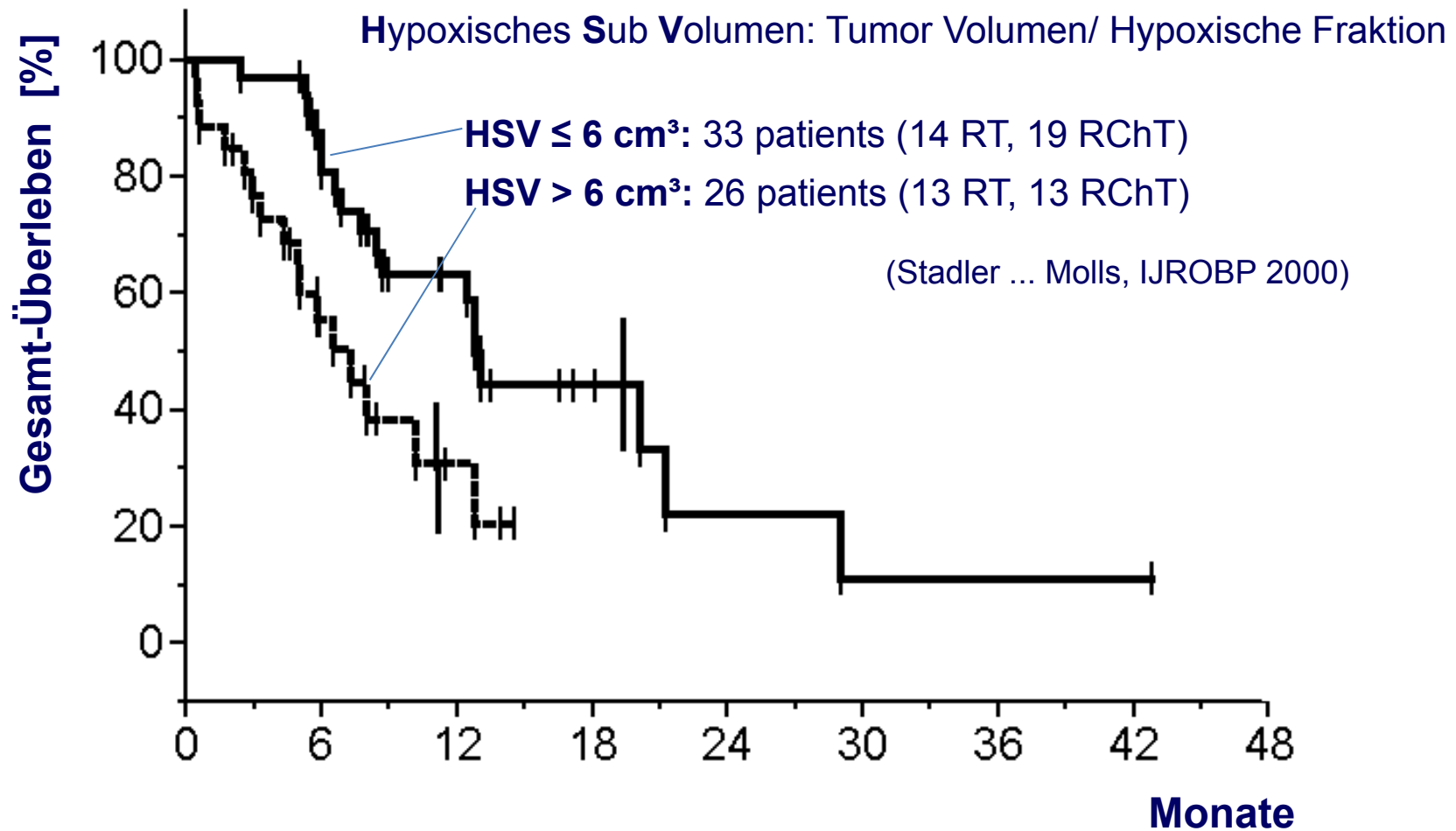




pO₂ Messung/ Brustkrebs



Hypoxie bestimmt die Prognose von Patienten mit Kopf- und Hals Tumoren



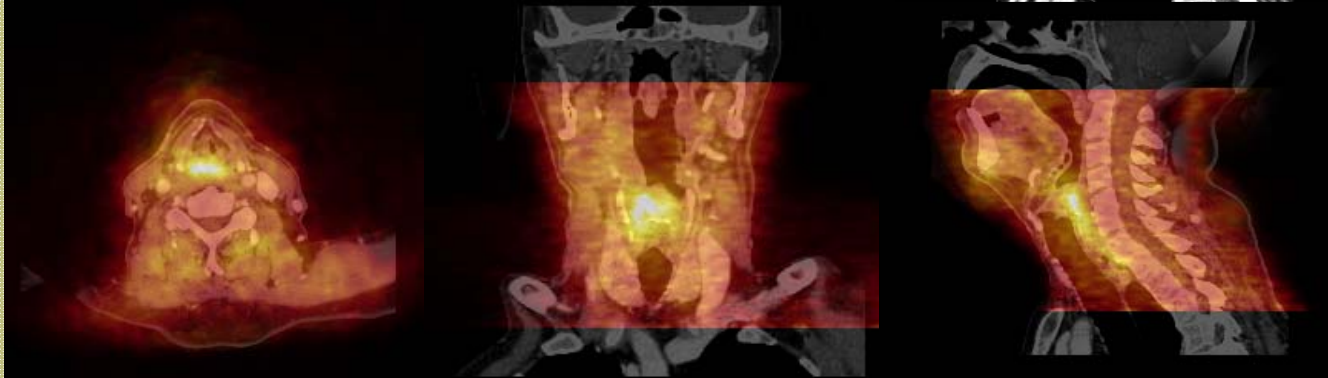
Bildgebung der heterogenen Tumorbilologie ist die große Herausforderung
(Zellularität, pO_2 , pH, Zellproliferation, Zelltod, Angiogenese, Blutperfusion)

Hypoxie in einem Hypopharynx-Ca: [^{18}F]FAZA - PET

CT



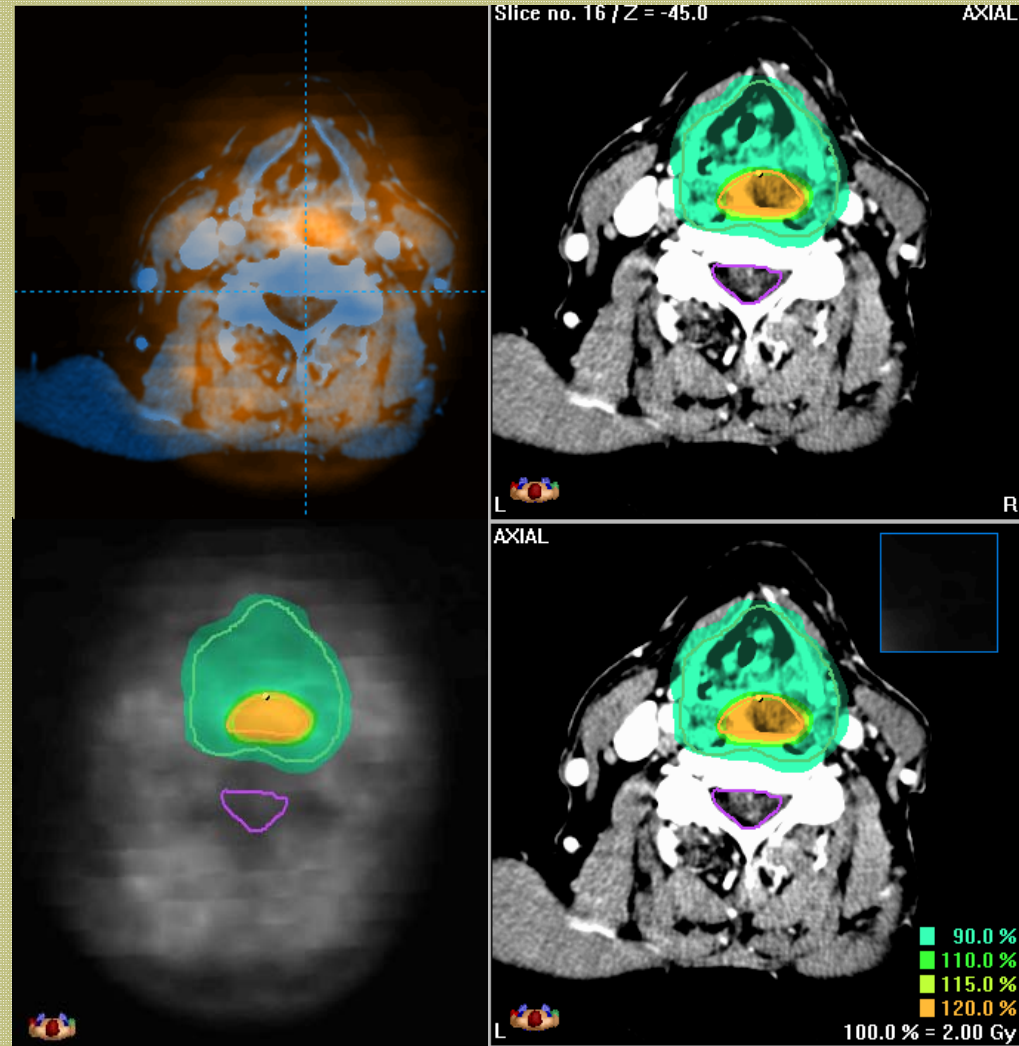
PET/CT



Grosu ... Molls, IJROBP 2005

DOSE PAINTING

- Inhomogene Dosis-Verteilung angepasst an die individuelle Tumorbiologie: maximale Strahlendosis im hypoxischen und resistenten Subvolumen des Tumors
- Personalisierte Medizin in der Radio-Onkologie



Einschluss

- Plattenepithel-Ca
- Mundhöhle
- Oropharynx
- Hypopharynx
- Stadium III-IV
- Inoperabel
- Alter: > 18 Jahre

**R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N**

Radiotherapie
DEV = GTV(- 3mm)
DEV 2,3 Gy ad 80,5 Gy

Chemotherapie
Cisplatin 20 mg/m²

Radiotherapie
GTV2.0 Gy ad 70.0 Gy

Chemotherapie
Cisplatin 20 mg/m²

Studien-Arm



Kontroll-Arm



5 Fraktionen/ Woche



DEV – Dosis Eskaliertes Volumen: Simultan Integrierter Boost/ IMRT
GTV – "Gross Tumor Volume"

TRANSLATIONALER TEIL DER STUDIE (TUMOR HYPOXIE)

- 18F-FMISO als Marker zum PET-Imaging der Hypoxie?
- Ist die Lokalisation des hypoxischen Subvolumens über der Zeit konstant?
- PET vor Beginn der RT, zweite PET 2 bis 3 Tage später!

**Studie mit 18 Unis
Pigorsch/ Molls
DFG**

Wichtige Innovationen der letzten Jahrzehnte in der
Medizin/ Radio-Onkologie kamen aus der
Zusammenarbeit von Physikern, Informatikern,
Ingenieuren und Ärzten!

Innovation: Verbindung von Physik und Klinik



Gamma-Knife



PERFEXION



Cyber-Knife



Vero



Varian True Beam



LINAC mit Micro-MLC



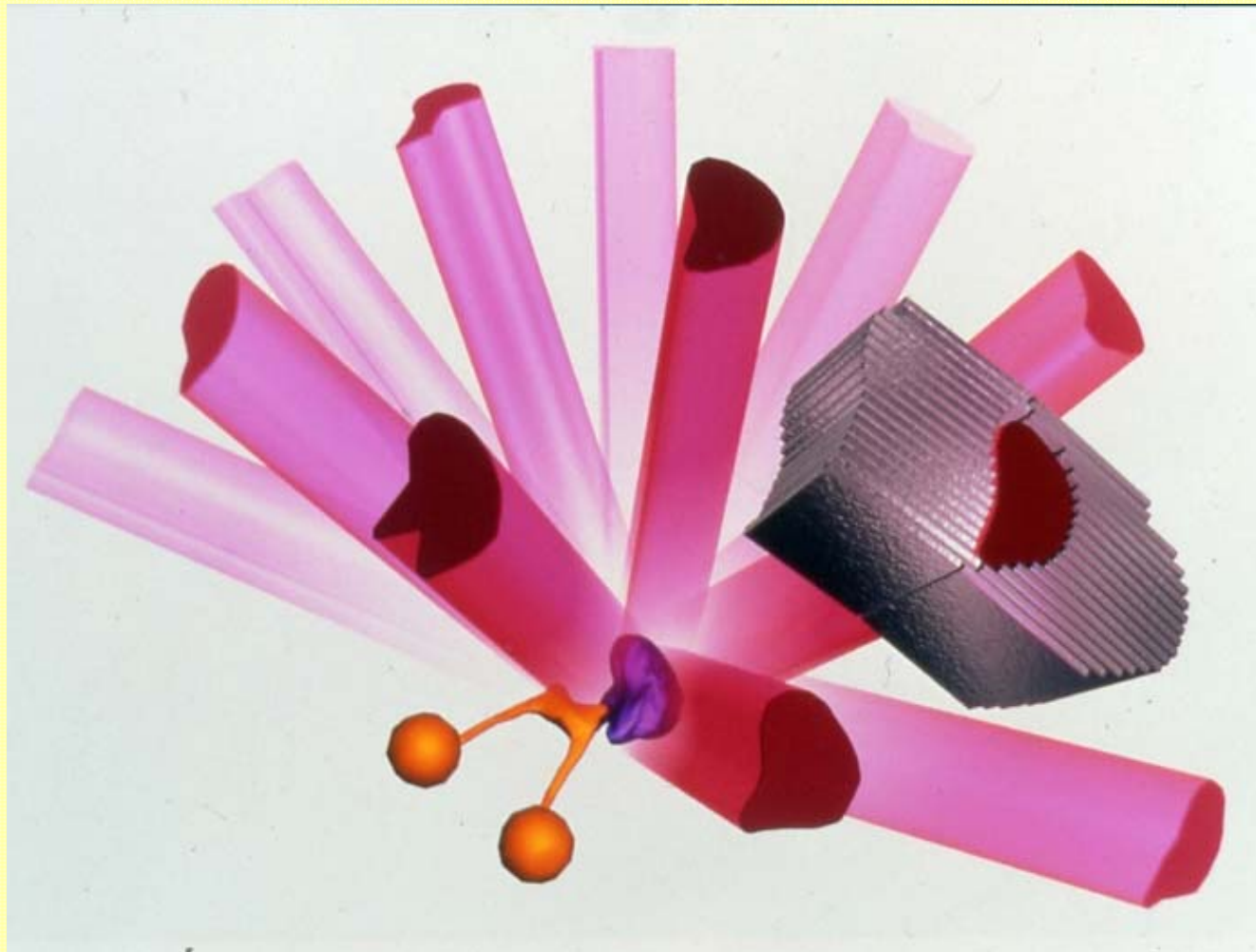
GyroKnife



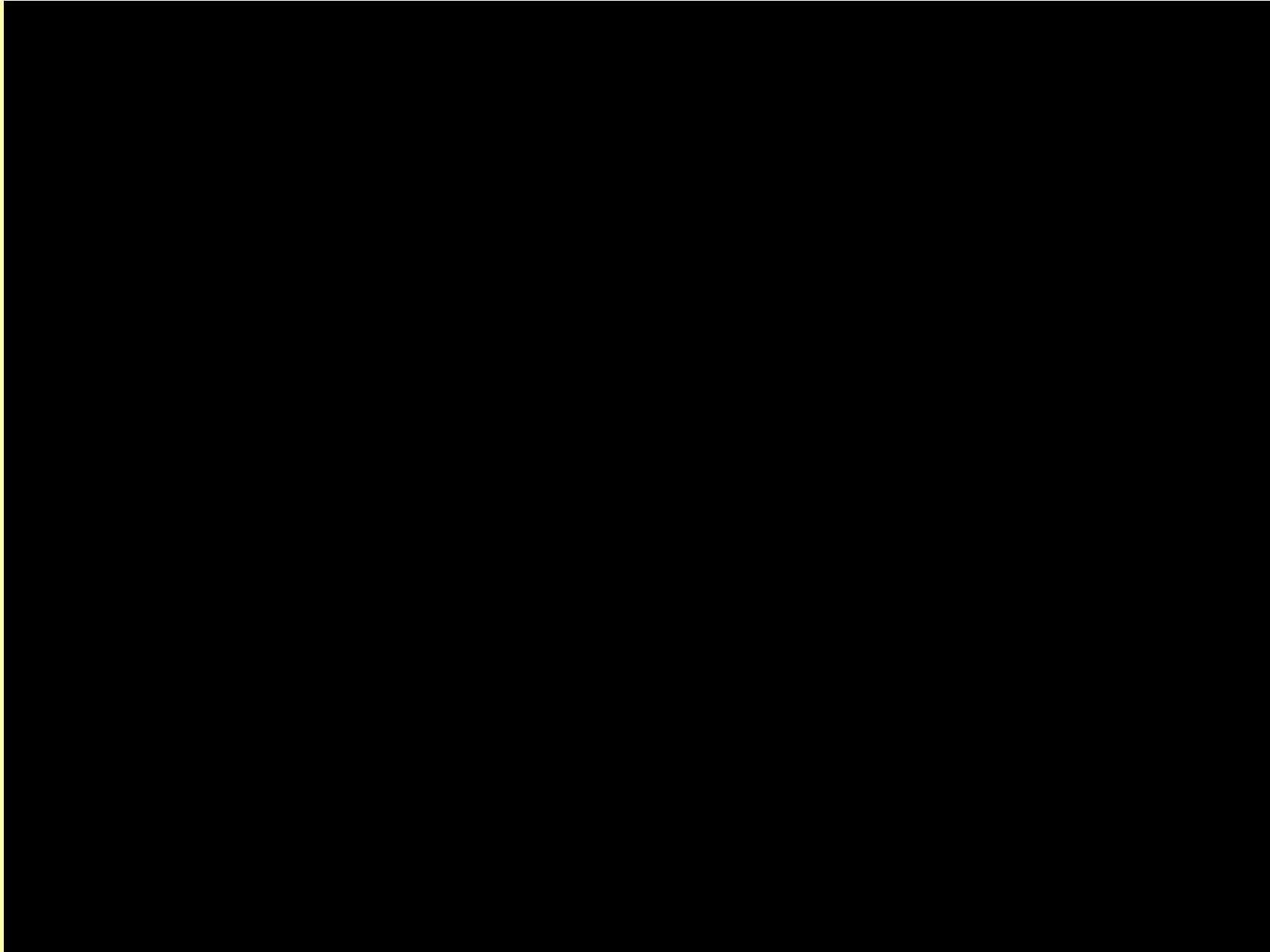
TomoTherapy

Stereotaktische Strahlentherapie

Hohe Treff-Genauigkeit (Millimeter-Bereich)
Sehr steiler Dosisabfall außerhalb des Tumors

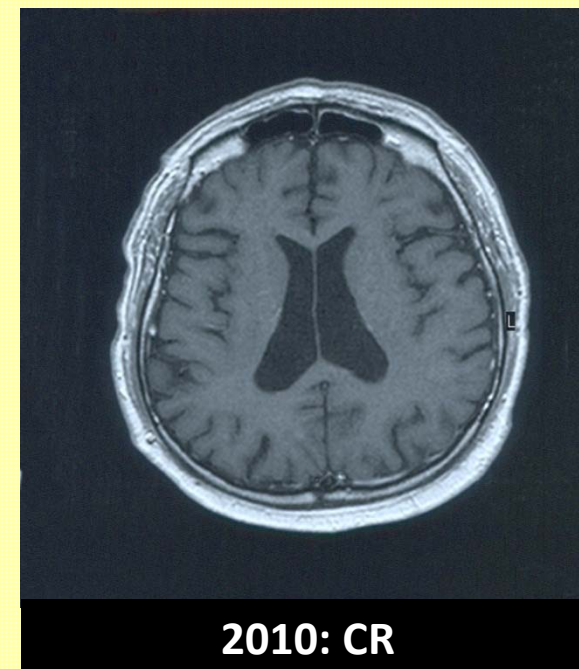
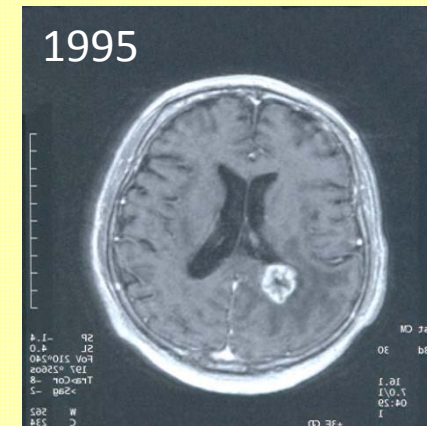
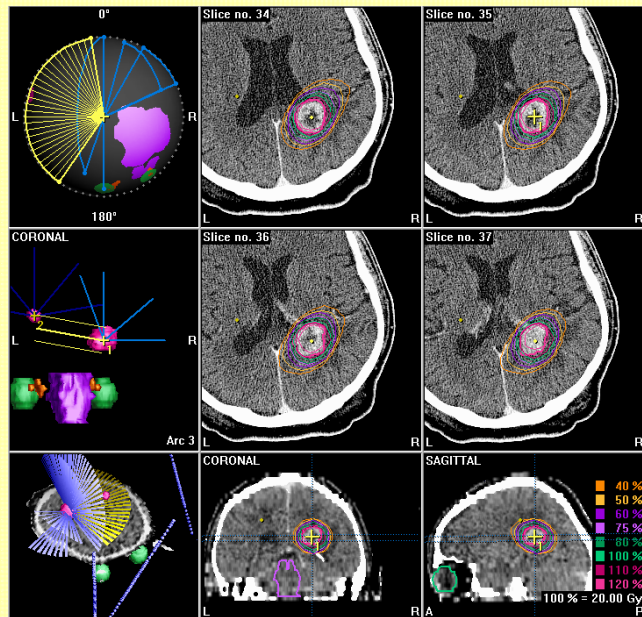


Innovation: Verbindung von Physik und Klinik



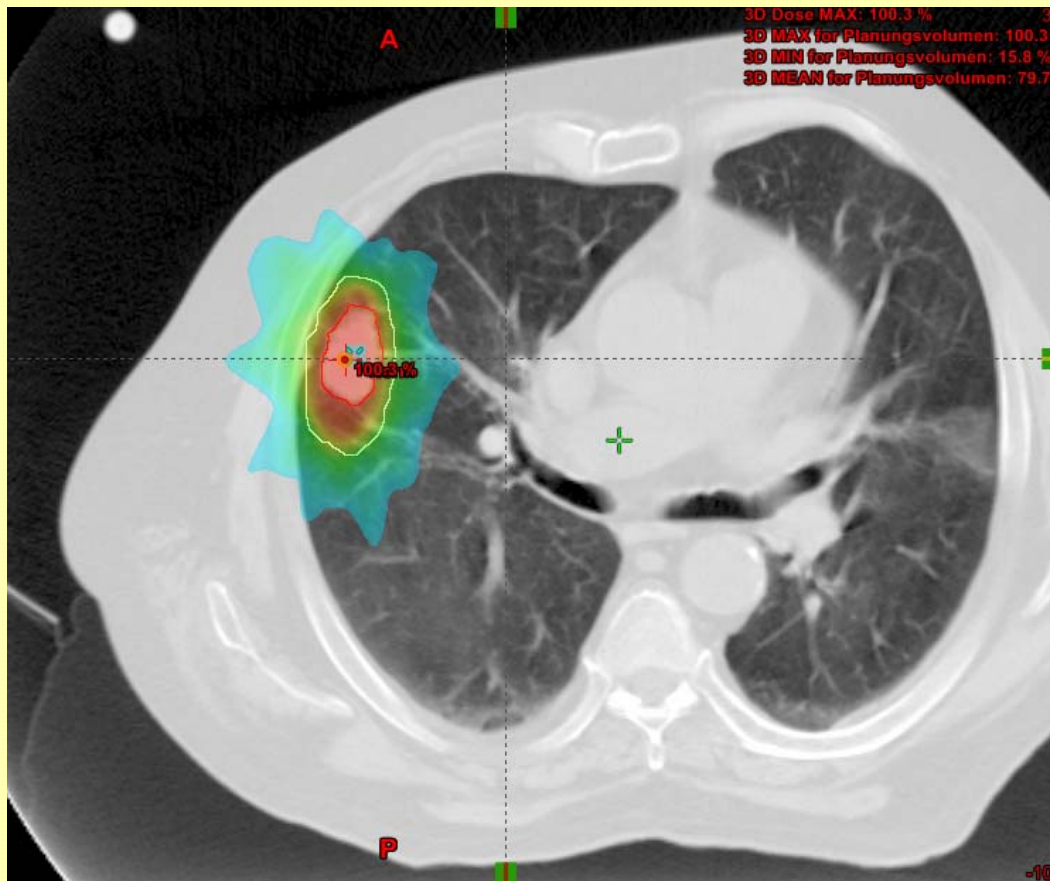
Innovation: Verbindung von Physik und Klinik

1993: Nierenzell-Ca
1994: Hirnmetastase, Operation
1995: Rezidiv und Gesichtsfeldausfall
1 x 20 Gy (sehr hohe Dosis)



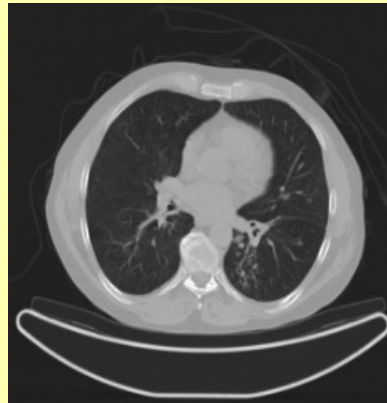
6,5% der Patienten mit singulären Hirnmetastasen sind nach Radiochirurgie bzw. stereotaktischer Strahlentherapie LANGZEITÜBERLEBER (Kondziolka et al. 2005)

Stereotaktische Strahlentherapie bei Lungenkarzinomen im Frühstadium

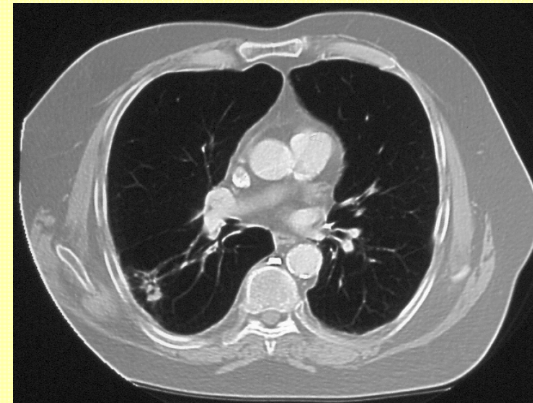
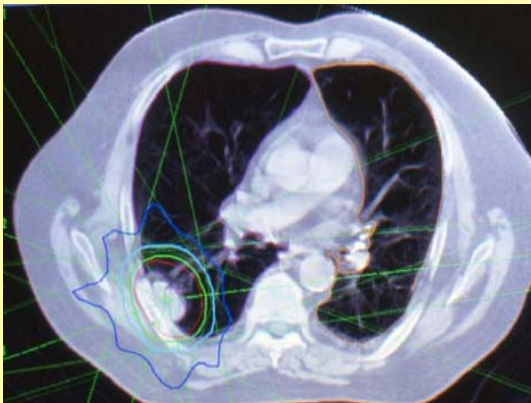


- Hohe Dosis im Tumor
- Gute Schonung der Lungen
- 3 x 12.5 Gy (Peripherie)
- 5 x 7.0 Gy (Zentrum)
- 60% Isodose
- Margins: 4 - 6 mm und abhängig von den Atemexkursionen

Tumorrückbildung nach stereotaktischer Strahlentherapie



Vollständige
Rückbildung
nach 18 Monaten

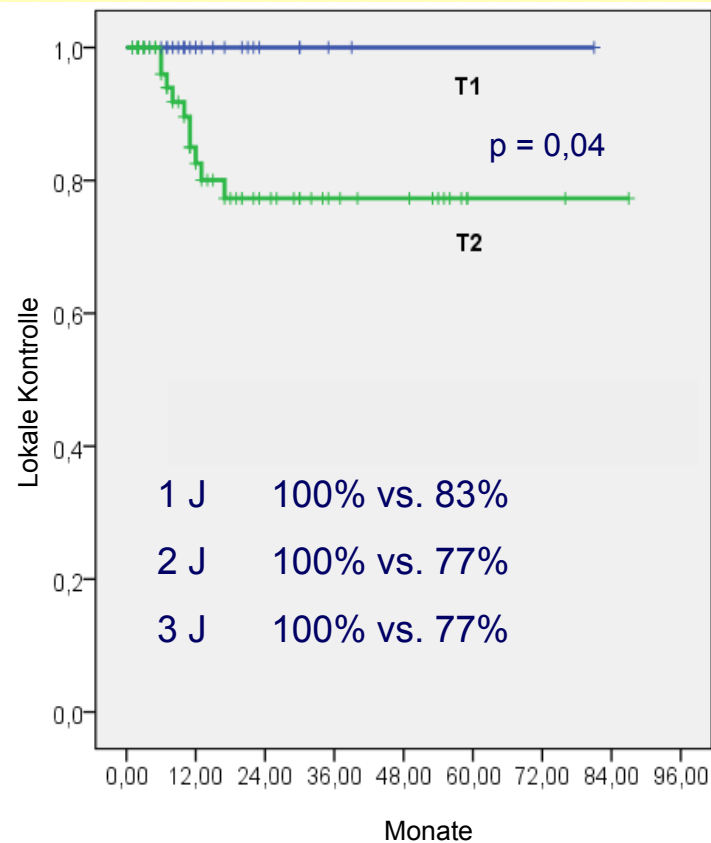


Partielle Rückbildung
nach 18 Monaten

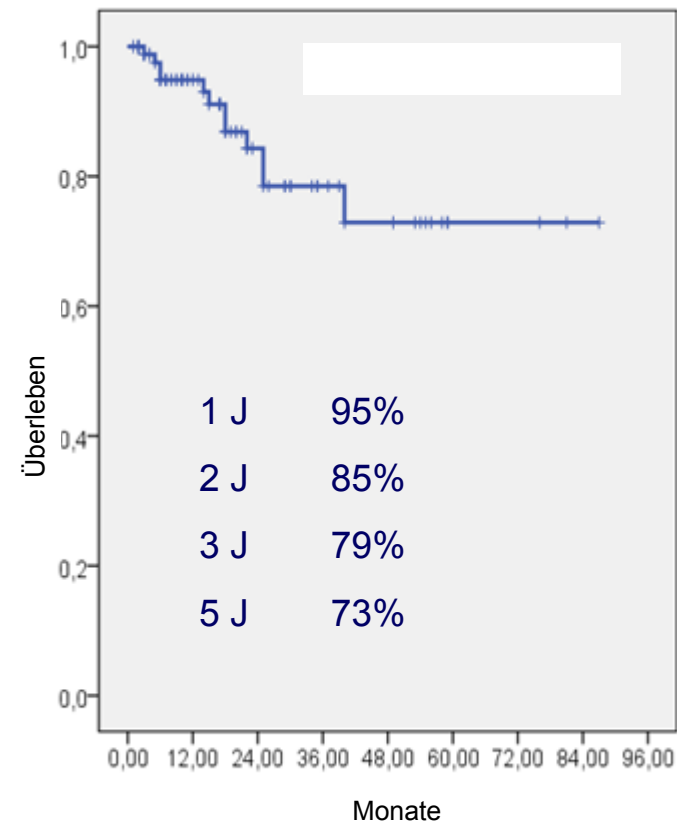
90 Patienten (57 – 93 J)

Lokale Kontrolle

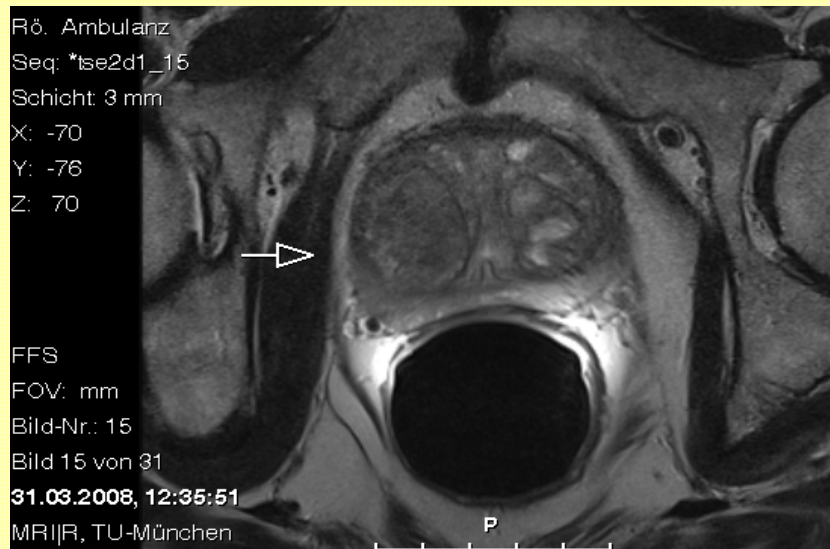
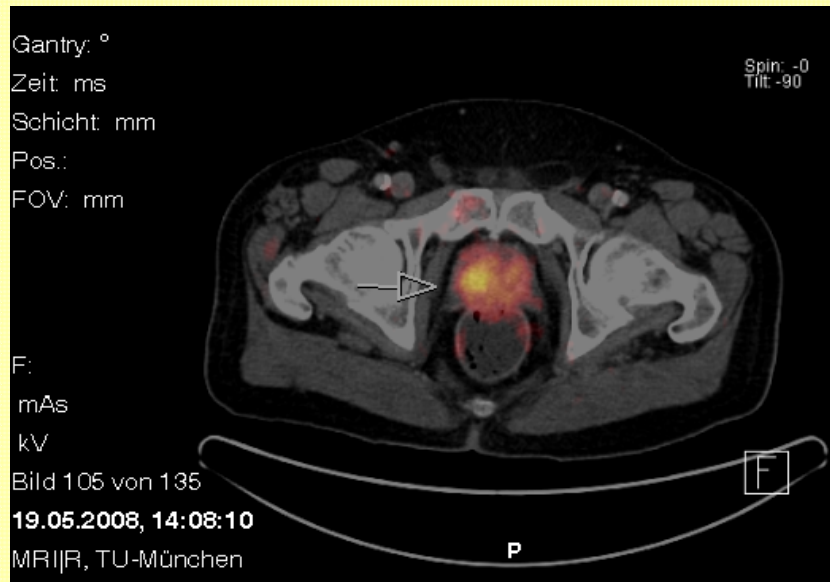
(keine Progression in CT oder PET)



Krebsfreies Überleben



Die stereotaktische Strahlentherapie ist eine gute Alternative zur Operation:
vergleichbare Heilungschance, Organerhalt, wenig Toxizität



Intensitätsmodulierte Strahlentherapie: Prostatakarzinom

Patient: H. G.

73 Jahre

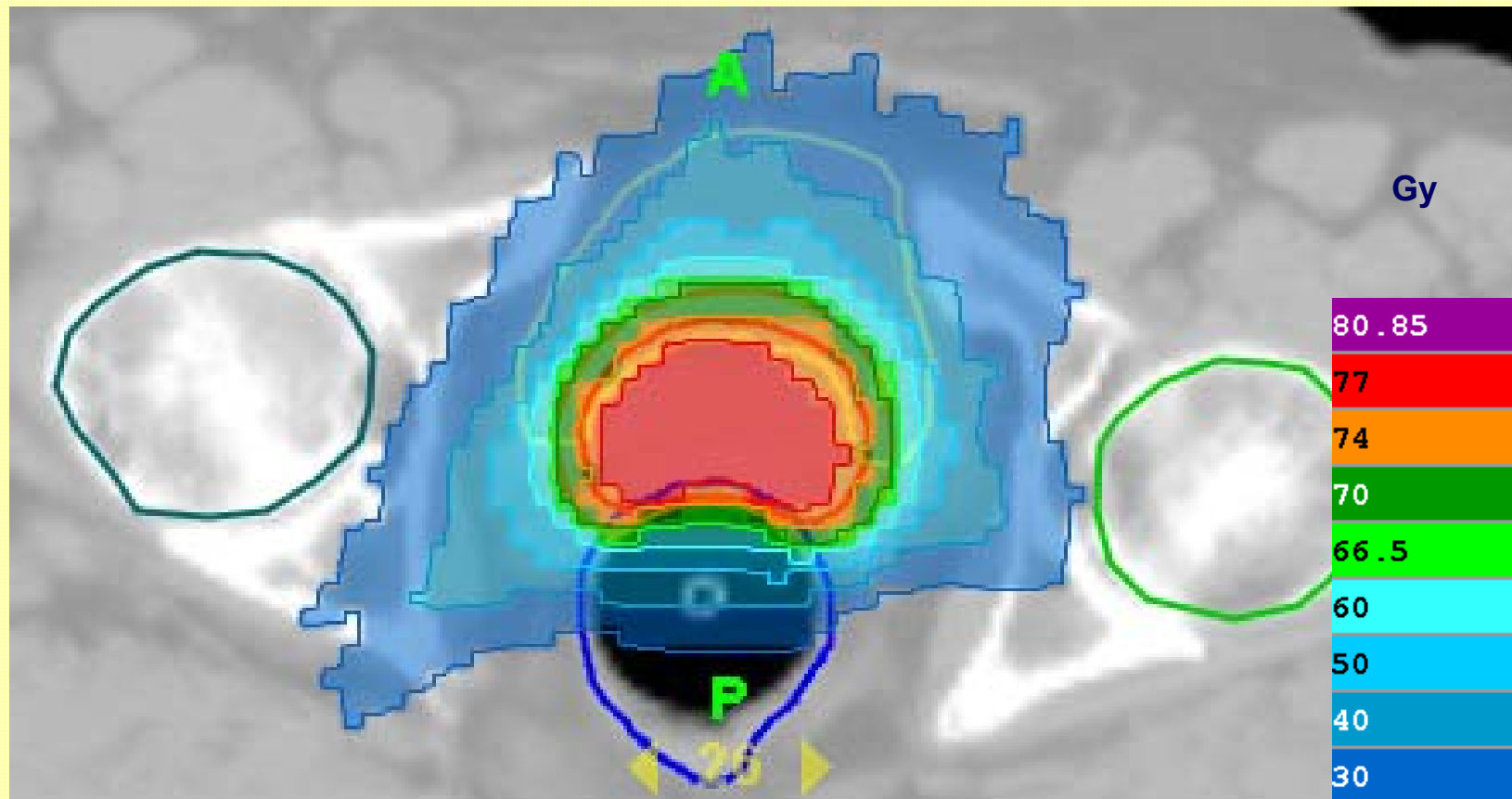
cT1c cN0 cM0 G2

Gleason Score: 6

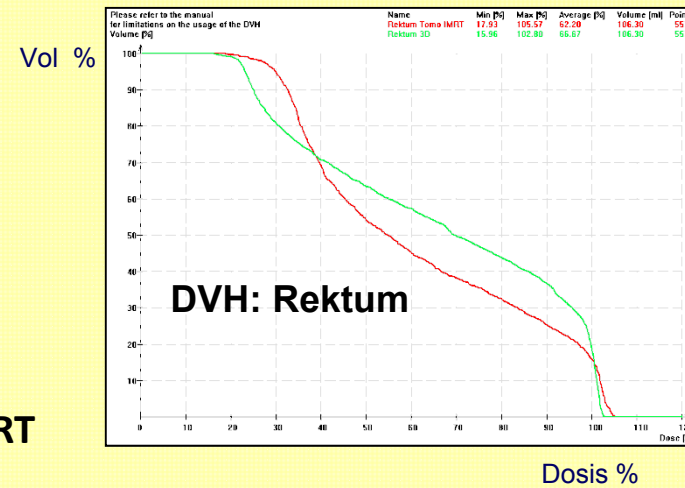
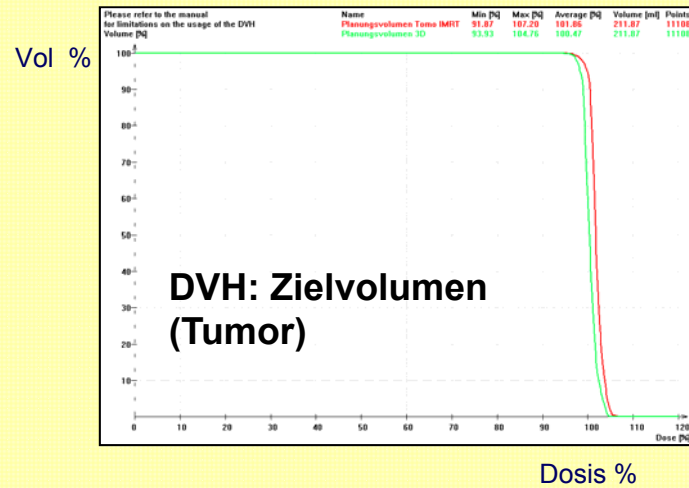
Biopsien: 1/8 positiv

Intensitäts Modulierte RadioTherapie (IMRT)

Optimale Anpassung der Dosis an das Zielvolumen
Geringe Dosis in den benachbarten gesunden Organen

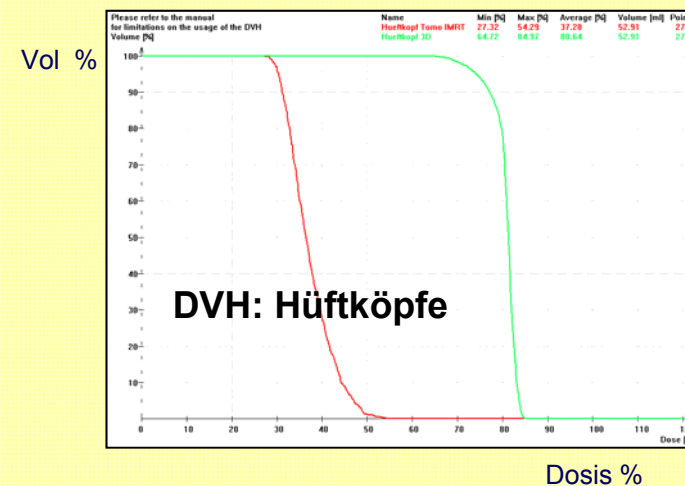
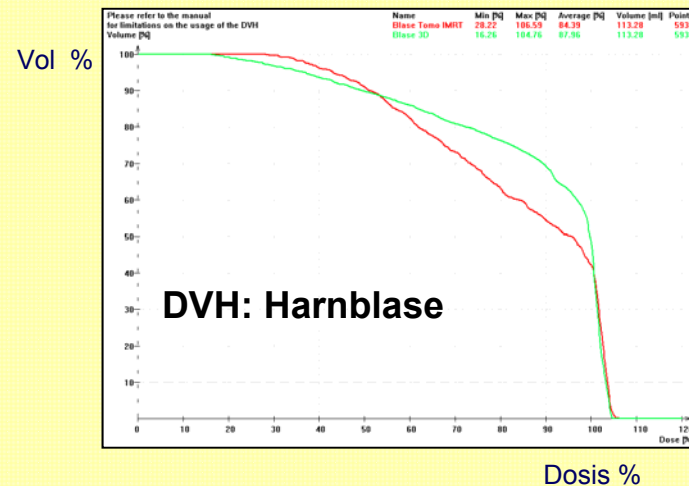


Dosis-Volumen-Histogramm: individuelle Therapie "mathematisch" optimiert



■ IMRT

■ 3D



IMRT bei Prostatakarzinom

8-Jahre krankheitsfreies Überleben (kein PSA-Rezidiv)

97% bei ≥ 80 Gy
85% bei 76 Gy
58% bei ≤ 70 Gy

(frühes Stadium:
<T2b, PSA < 10, Gleas. Sc. < 7)

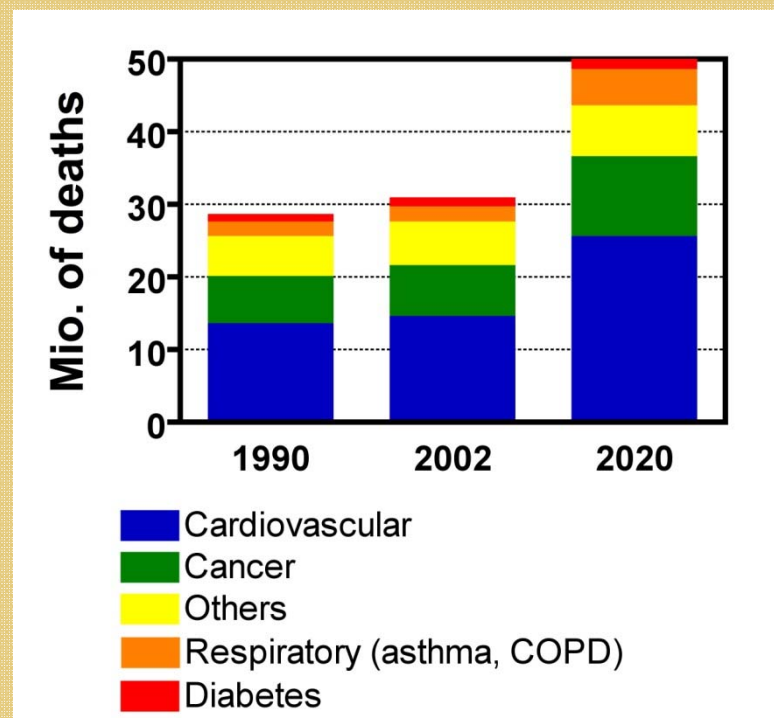
Leibel et al. Semin Oncol, 2003

Nebenwirkungen

Grad III Nebenwirkungen:
4% GI (Blutungen)
6% Uro (Harnverhalt, Blutung)
Keine Grad IV Nebenwirkungen!

Bei ca. 50% der Patienten sind die
Nebenwirkungen reversibel

Geinitz ... Molls et al., Radioth. Oncol, 2006



D. Yach *et al.*, *JAMA* **291**, 2616 (2004)

Die Strategie im Kampf gegen Krebs

Nur 50% der Krebspatienten werden geheilt

Die Zahl der Krebspatienten nimmt mit der steigenden Lebenserwartung zu

Die Verbesserung der Heilungsraten ist die große medizinische und sozioökonomische Herausforderung in der Forschung

Die wissenschaftliche Kooperation zwischen Physikern, Ärzten und Biologen in MAP und CALA bietet innovative Perspektiven zur signifikanten Verbesserung der Heilungsraten

MAP und CALA

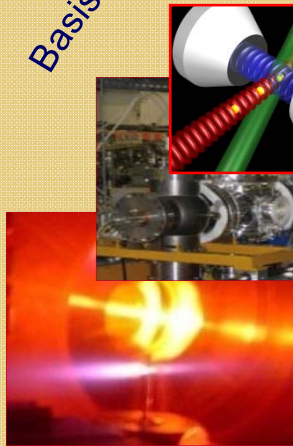


Munich Centre for Advanced Photonics (MAP)

2006 – 2018: 80 Mio. €



Basistechnologie



Entwicklung von Hochleistungslasern für Laser generierte Röntgen- und Teilchenstrahlen

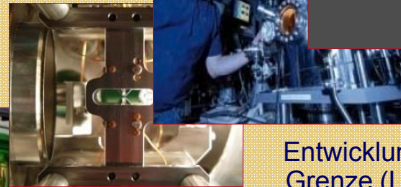
Test fundamentaler Naturgesetze mit bisher unerreichter Genauigkeit

Untersuchung von Quantenphänomenen für die Informationstechnologie

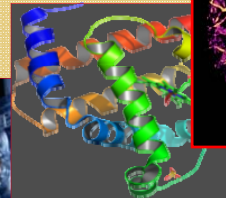
Kontrolle der Elektronenbewegung in mikroskopischen Systemen

Entwicklung der Elektronik bis an ihre ultimative Grenze (Lichtfrequenzen)

Grundlagenforschung

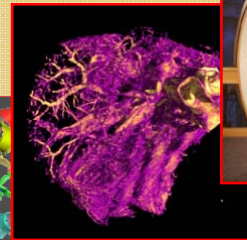


Verfolgung und Steuerung molekularer Prozesse in Echtzeit



Bildgebung biologischer Moleküle mit atomarer Auflösung

Angewandte Forschung



Medizinische Bildgebung mit brillanten Röntgenstrahlen

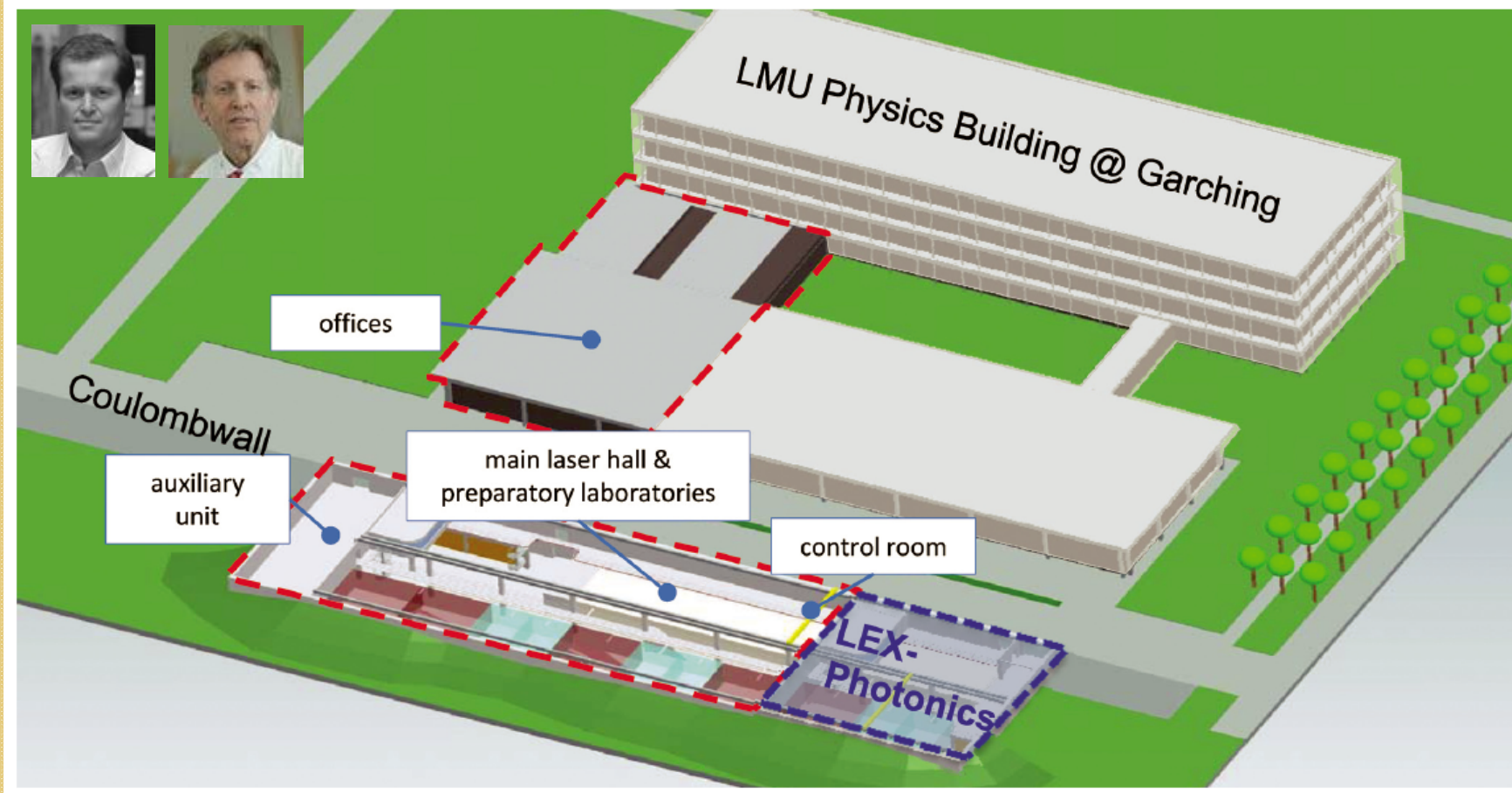


Medizinische Anwendungen
Laser erzeugte Teilchen-Strahlen für Tumorthapie

112 graduierte Wissenschaftler
> 1000 Publikationen in 5 Jahren
23 x Nature, 18 x Science

MAP hat eine enge Kooperation von Naturwissenschaftlern, speziell Physikern und Medizinern etabliert. Co-Sponsoring von Siemens Healthcare

MAP und CALA



- 09.02.2009 Vorstellung von CALA bei Präsident Herrmann
- 20.05.2009 Erstgespräch mit Minister Dr. Heubisch
- 14.01.2010 Sitzung des Wissenschaftsrates
- 25.03.2010 Begutachtung von CALA

Fördersumme für Gebäude und Instrumente: 64 Mio €

Bei der Einwerbung von MAP zu Beginn der Exzellenz-Initiative in 2006 waren Argumente aus der Medizin von entscheidender Bedeutung:

- Die Früherkennung einer Krebserkrankung bedeutet Heilung!
- Innovative Lasertechnologie generiert phasenkohärente Röntgenstrahlen für die Visualisierung sehr kleiner Krankheitsherde (Früherkennung) und Ionen für eine effiziente und sehr schonende Strahlentherapie bei Krebserkrankungen. Die zukünftigen Laser basierten Technologien können deutlich kostengünstiger sein als herkömmliche Technologien!

MAP und CALA

Phasenkohärente X-Strahlen



2x Fußballstadion

Protonen/ Schwerionen



1x Fußballstadion

Heute



ATLAS tabletop laser

Diagnostik mit phasenkohärenten Röntgenstrahlen

Therapie mit Protonen/ Schwerionen

Raumgröße/ Krankenhaus

Zukunft

Bei der Einwerbung von MAP zu Beginn der Exzellenz-Initiative in 2006 waren Argumente aus der Medizin von entscheidender Bedeutung:

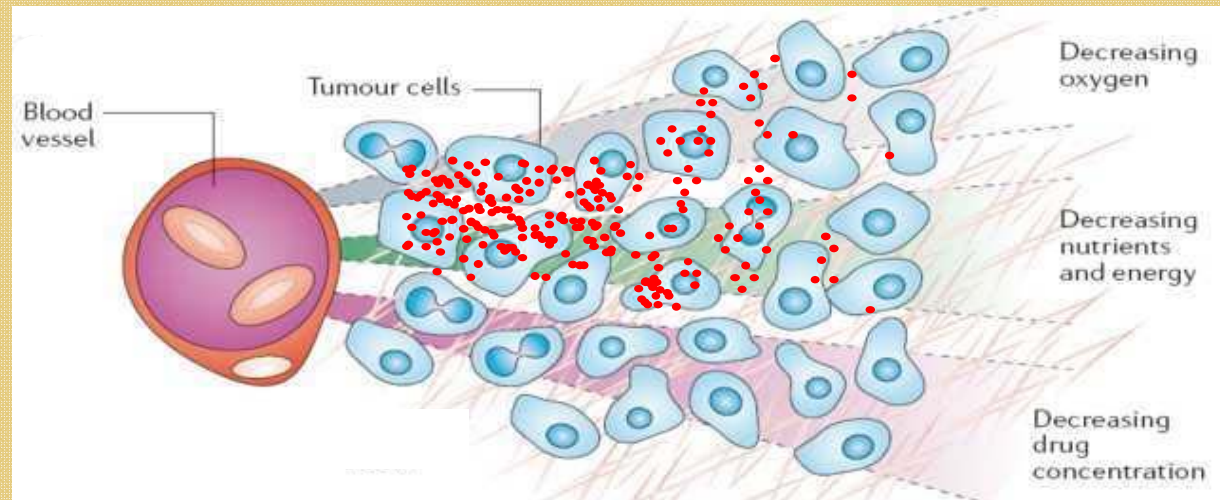
- Im strategischen Sinne hat bei der Bekämpfung des Krebsproblems die Kooperation von Physik und Medizin sehr viel mehr Potential als die Entwicklung von neuen Krebs-Medikamenten!

Solide Tumoren: Medikamententherapie versus Strahlentherapie

MEDIKAMENT

inhomogene Dosisverteilung mit Unterdosierungen an entscheidenden Zielstrukturen

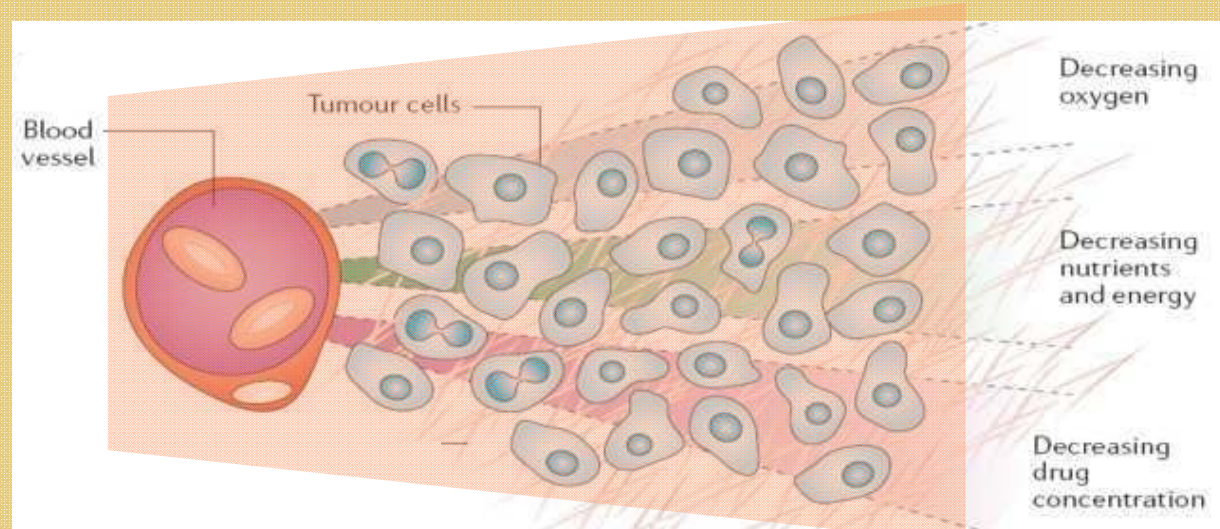
viele Resistenzmechanismen auf physiologischer, zellulärer und molekularer Ebene

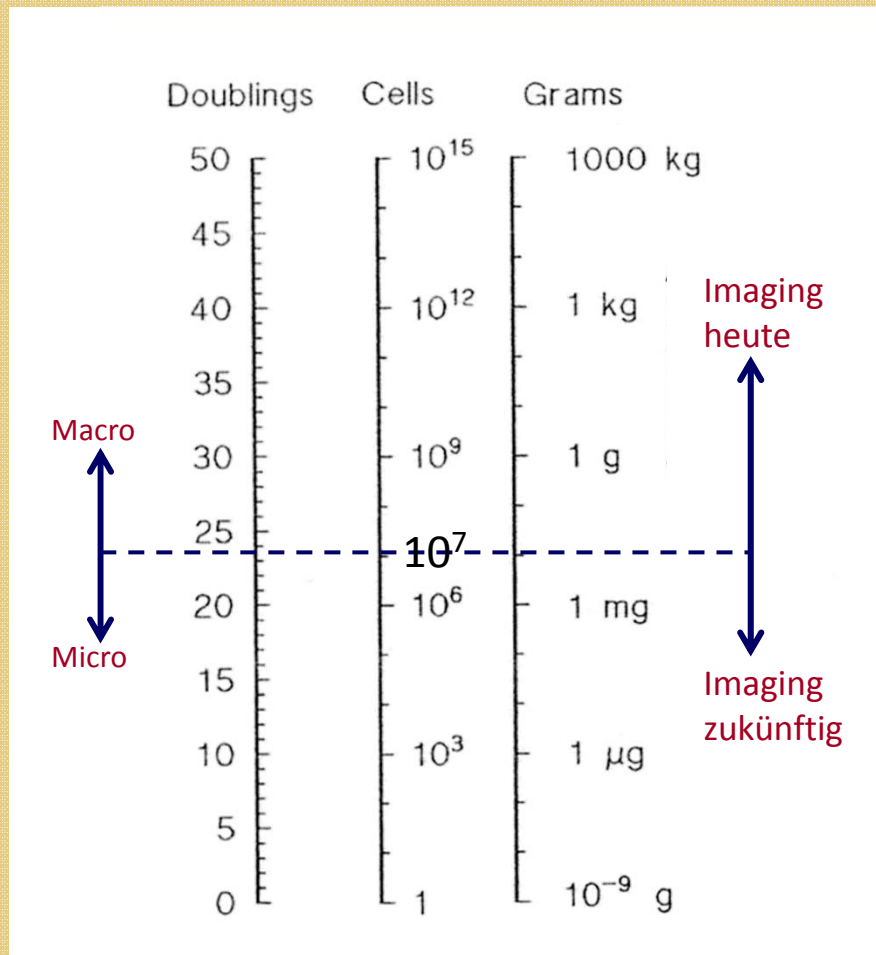


IONISIERENDE STRAHLEN

homogene Dosisverteilung mit ausreichend hohen Dosen an allen Zielstrukturen

bessere Möglichkeiten zur Überwindung von Resistenzen





Gordon Steel, Basic Clinical Radiobiology, 2002

Klinische Evidenz

Solide Tumoren einer Größe von $10^6 - 10^7$ Zellen (ca, 1mm^3) haben noch nicht metastasiert. Lokale Strahlentherapie im Frühstadium des Krebs ist heilend!

Strategie den Krebs zu besiegen

- **Frühe Tumorentdeckung** (1mm Durchmesser)
- Lokale Strahlentherapie mit **Ionen** heilt und schont gesundes Gewebe
- **Kosteneffizienz** ist wichtig, um Nachhaltigkeit zu sichern

Vorteil der frühen Tumor Entdeckung bei Brustkrebs

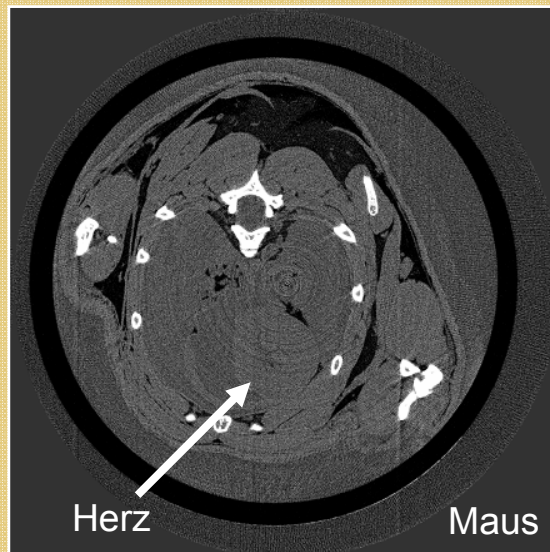
	Diagnose 1981 - 84	Diagnose 1990 – 94
Patientinnen	469	520
Durchschnittliches Alter	56 J	53 J
Tumor < 1cm	11%	22%
Tumor > 2cm	44%	34%
Lymphknoten Metastasen	50%	38%
5 J-Überleben	74%	84%

(Webb et al, The Breast 2004)

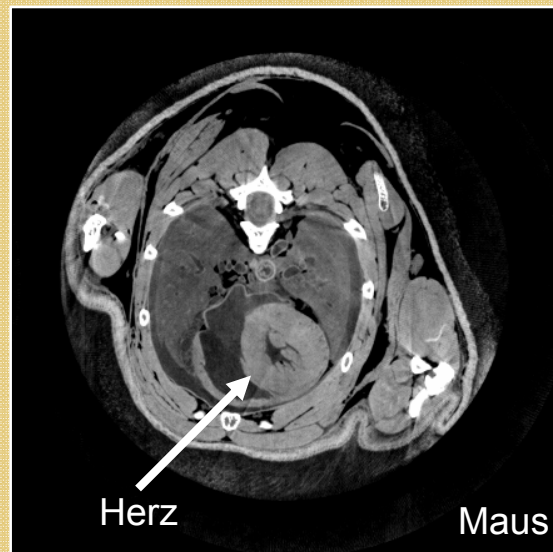
Phasenkohärente Röntgenstrahlen

Untersuchungen am Synchrotron/ Grenoble (Arbeitsgruppe F. Pfeiffer/ TUM)

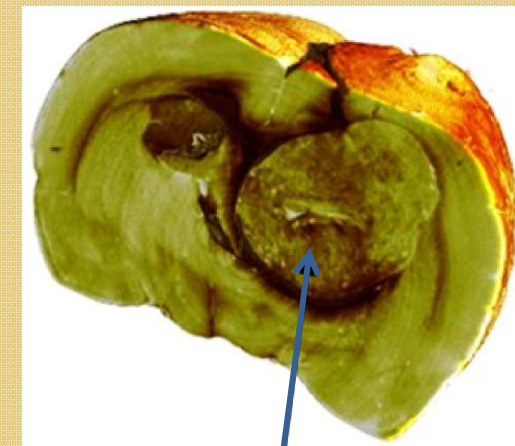
Konventionelles CT



Phasenkontrast CT



Phasenkohärente X-Strahlen/ Synchrotron

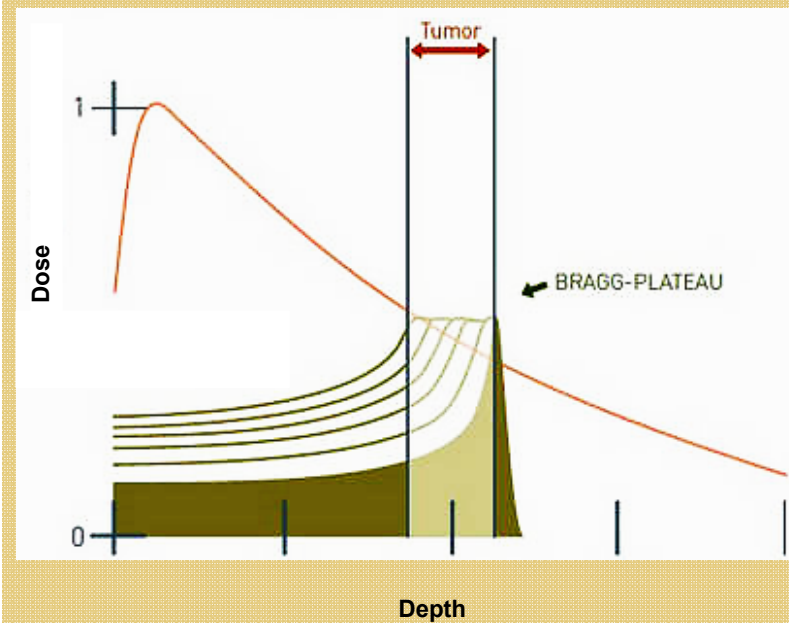
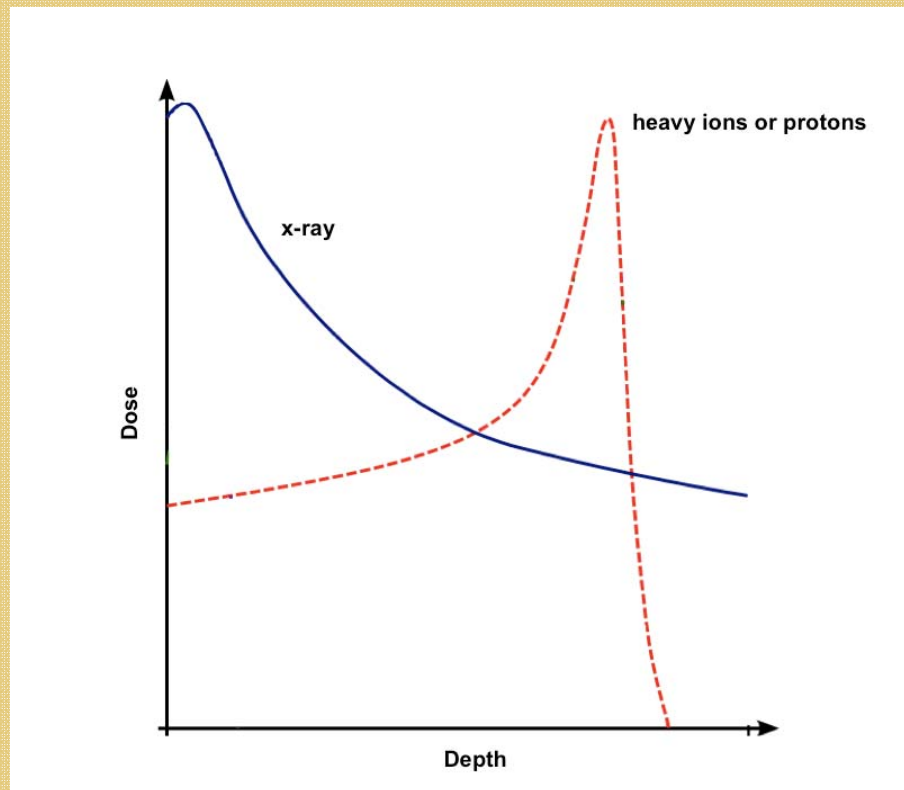


Besserer Weichteilkontrast: Vorteil bei der Visualisierung kleiner Tumoren (1mm Tumor!)

Perspektive: in vivo Histologie

Tiefendosis-Kurven bei Röntgenstrahlen und Protonen

Theoretischer Vorteil der Protonen: bessere Schonung des Normalgewebes

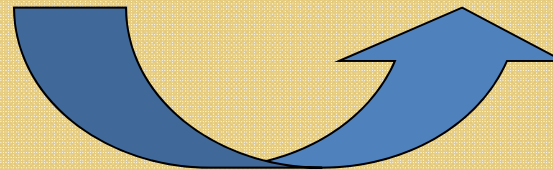


“herkömmliche“ Protonentherapie

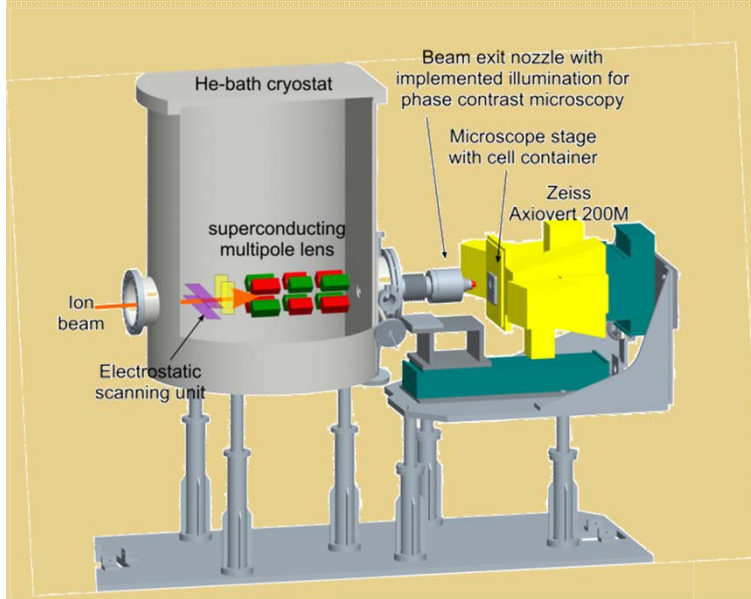
2 Gy in 100ms ($=10^{-1}$ s)
Zelle/ Gewebe Voxel

Laser basierte Protonentherapie

2 Gy in 1ns ($=10^{-9}$ s)
Zelle/ Gewebe Voxel



Ist der Faktor von 10^8 von biologischer Relevanz?
(3 Jahre Bestrahlung vs. 1 Sekunde Bestrahlung)



Munich 14 MV Tandem Accelerator/ SNAKE

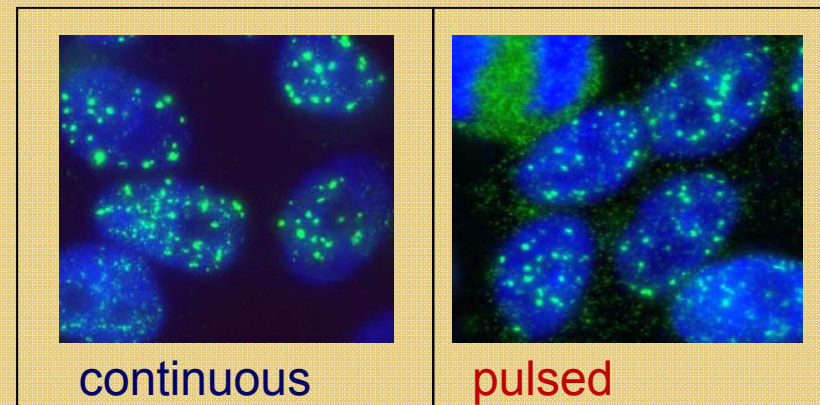
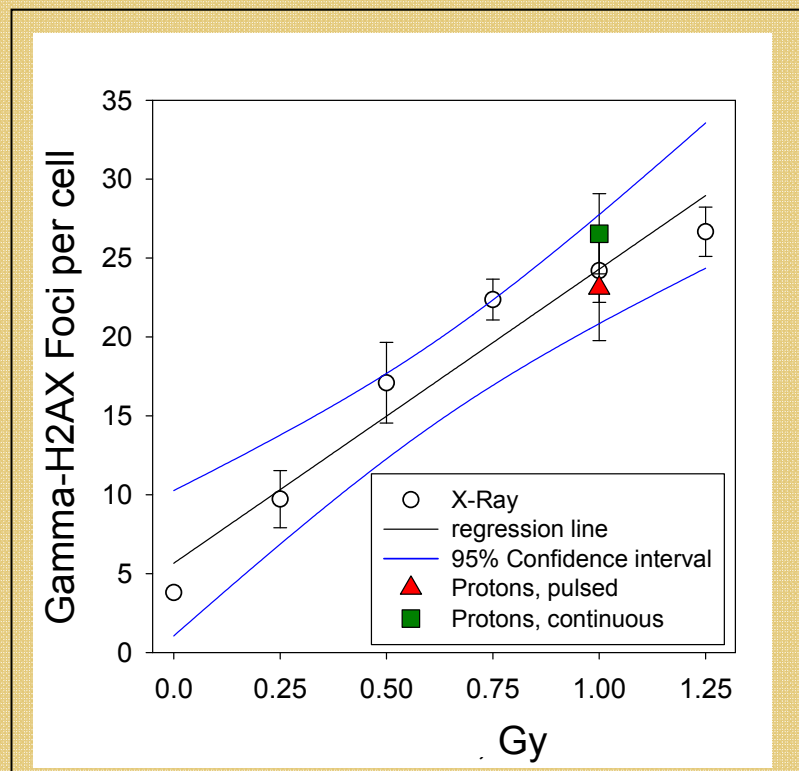
SNAKE: **S**uperconducting **N**anoscope for **A**ppplied nuclear (**K**ern) physics **E**xperiments

SNAKE ist eine Ersatz-Technologie zur Bestrahlung mit gepulsten Ionen/ Protonen

γ -H2AX-foci in HeLa cells / repair of DNA DSBs

20 MeV protons (tandem accelerator)

1 Gy (single dose)



	continuous (1 Gy in 100 ms)	pulsed (1 Gy in 1 ns)
Foci per cell	26.54 ± 2.54	23.29 ± 2.04
RBE	1.13 ± 0.21	0.96 ± 0.18

MAP und CALA



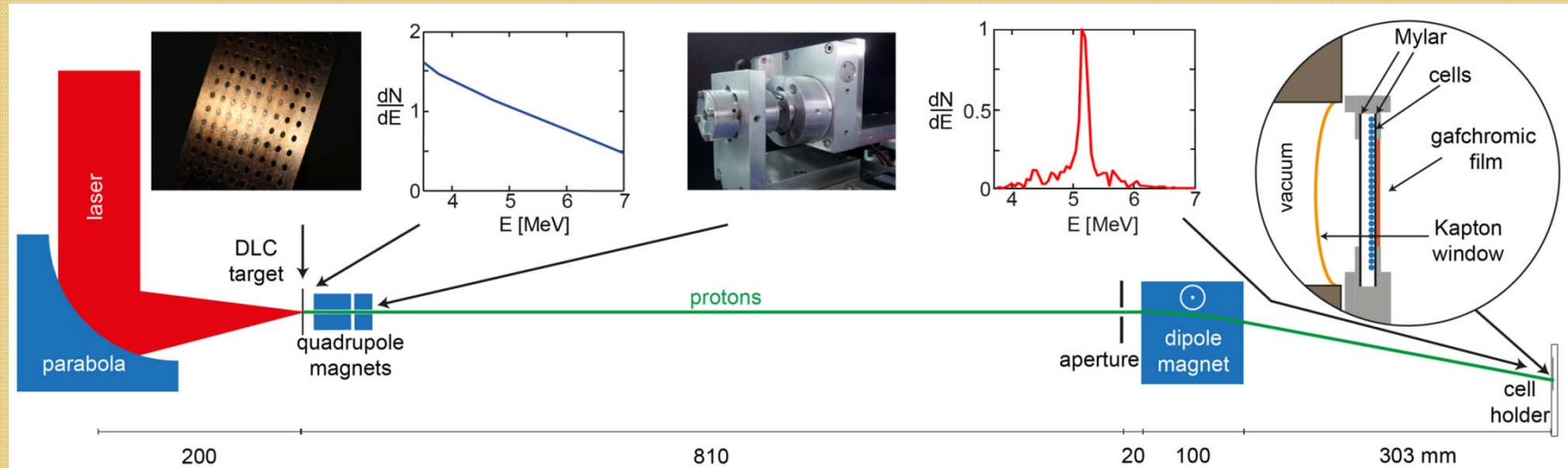
RBW: Kein Unterschied in einzelnen Experimenten, RBE für kontin. Protonen meist höher

Endpunkt	Test	Biologisches System	RBW für kontin. RT	RBW für gepulste RT	p-Wert
DNA-DSB	γ -H2AX Foci	HeLa Zellen	1.13 \pm 0.21 1.16 \pm 0.09	0.96 \pm 0.18 1.13 \pm 0.09	n.s.
	Comet Test	HeLa Zellen	1.18 \pm 0.021	1.11 \pm 0.023	n.s.
Chromosomen-aberration	Mikrokerntest	HeLa Zellen	1.06 \pm 0.07 1.05 \pm 0.07	1.07 \pm 0.07 1.09 \pm 0.08	n.s.
		EpidermFT Gewebe	1.22 \pm 0.15 1.13 \pm 0.14	1.08 \pm 0.20 1.00 \pm 0.14	n.s.
	Chromosomen-aberrationen	AL Zellen	0.84 \pm 0.06 0.87 \pm 0.05	0.88 \pm 0.17 0.93 \pm 0.04	0.008
Apoptose	Caspase-3 Färbung	menschliche Fibroblasten	1.20 \pm 0.38	1.20 \pm 0.17	n.s.
		EpidermFT Gewebe	1.42 \pm 0.12	1.24 \pm 0.12	n.s.
Zellüberleben	Koloniebildung	HeLa Zellen	0.91 \pm 0.26	0.83 \pm 0.33	n.s.

Publikationen unserer Gruppe:

Schmid et al. Radiat. Res. 2009; Schmid et al. Int. J. Radiat Biol. 2010; Schmid et al. Radiother. Oncol. 2010; Schmid et al. Radiat Res. 2011; Schmid et al. Radiat. Res. 2011; Greubel et al. Radiat. Environ. Biophys. 2011; Auer et al. Radiat. Oncol. 2012; Zlobinskaya et al. Radiat. Environ. Biophys. 2012

Versuchsaufbau zur Zell-Bestrahlung mit dem ATLAS-Laser

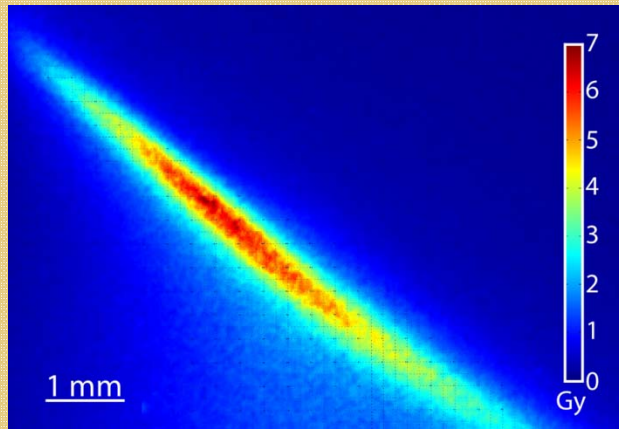


Protonen werden durch Interaktion eines Hochleistungs-Lasers mit einem DLC-Target erzeugt

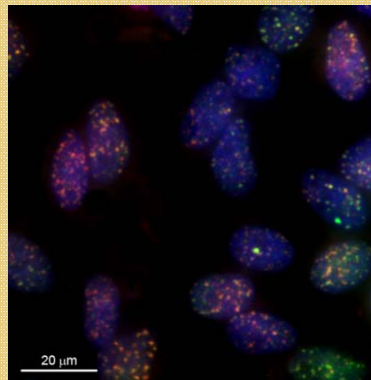
Mini-Quadropolmagnete wirken als Energiefilter und erzeugen einen Energie-Linearfokus (5.3 ± 0.15 MeV.)

Die Dosisverteilung wird mit Hilfe eines Radiochrom-Films ermittelt

Erste biologische Ergebnisse: DNA-Schaden nach Laserbestrahlung

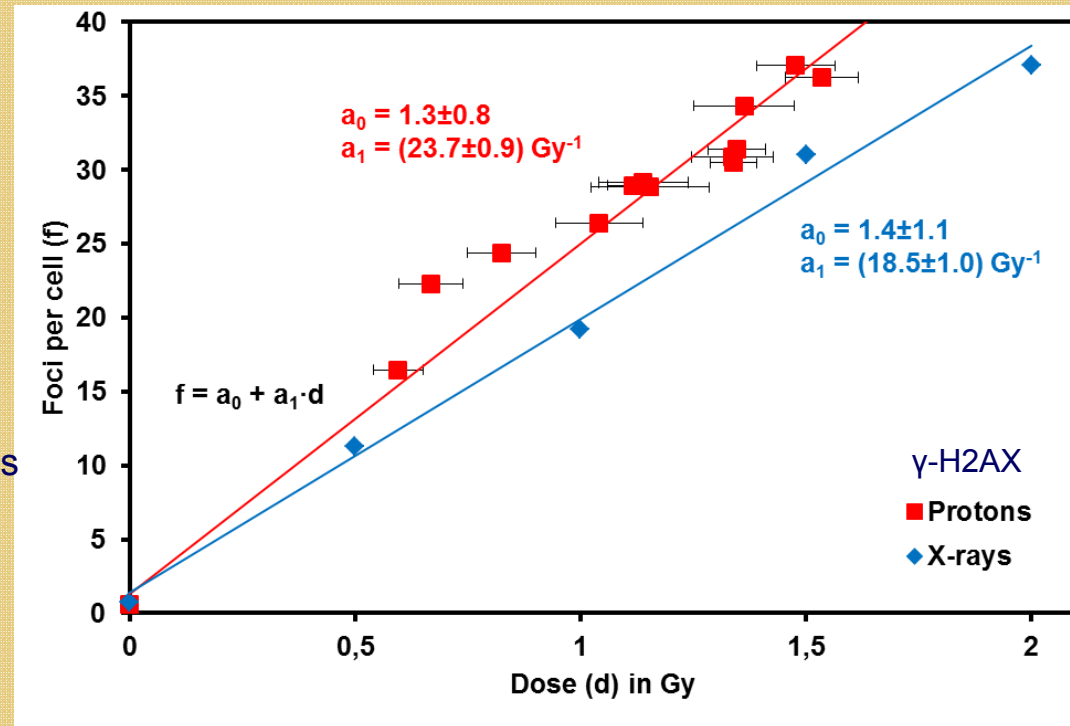


Typische Dosisverteilung des Linearfokus



γ -H2AX: Protein zur Identifizierung von DNA-Doppelstrangbrüchen (grün)

53BP1: Protein zur Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (rot)



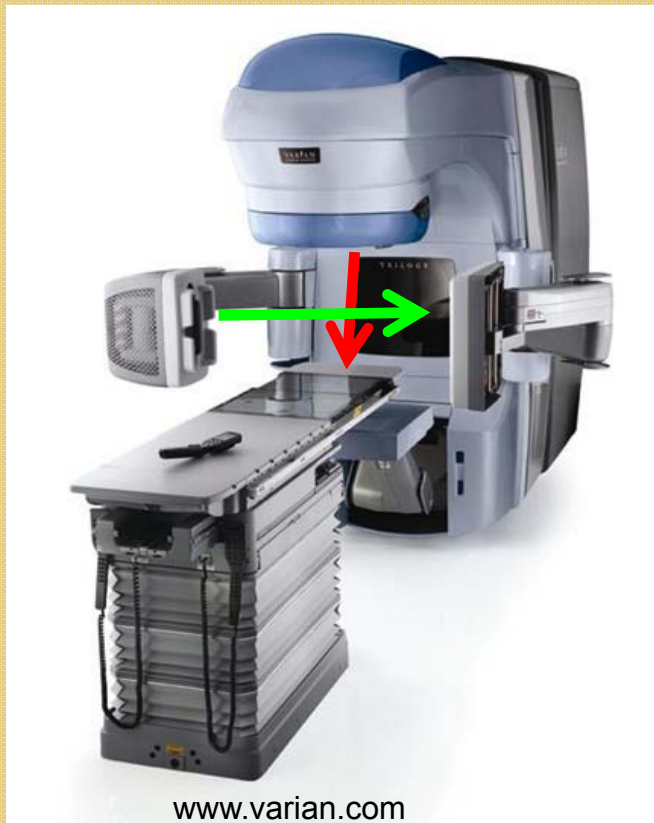
- RBW: 1.3 ± 0.3 (relativ, 200 kV X-rays)
- RBW für "Laser-Protonen" stimmt mit BE-Daten für konventionelle Protonen-Strahlen überein
- Einzelbestrahlung bis 7 Gy

Bin et al. Applied Physics Letters, im Druck

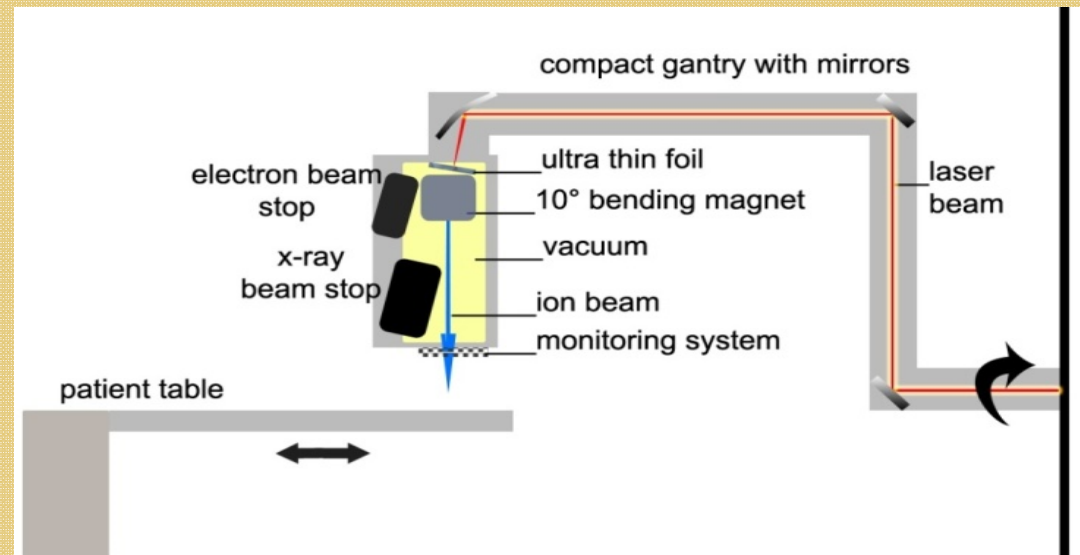
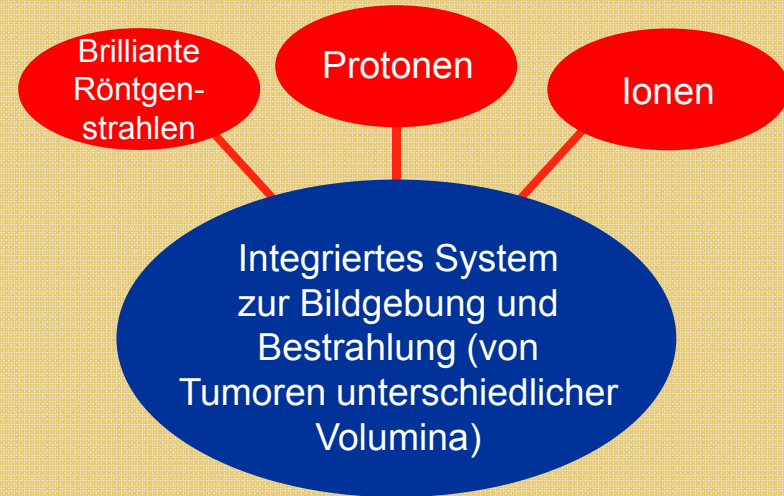
Vision von MAP: Bildgesteuerte Strahlentherapie

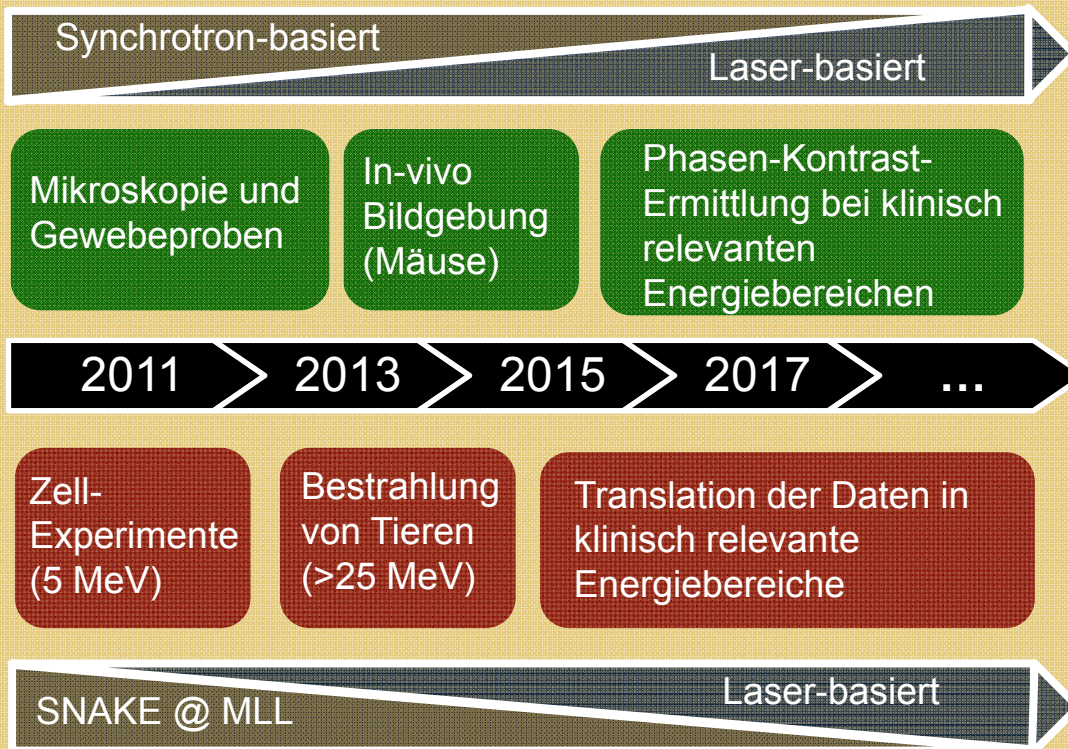
Heute

Moderner Linearbeschleuniger inklusive CT



Zukunft

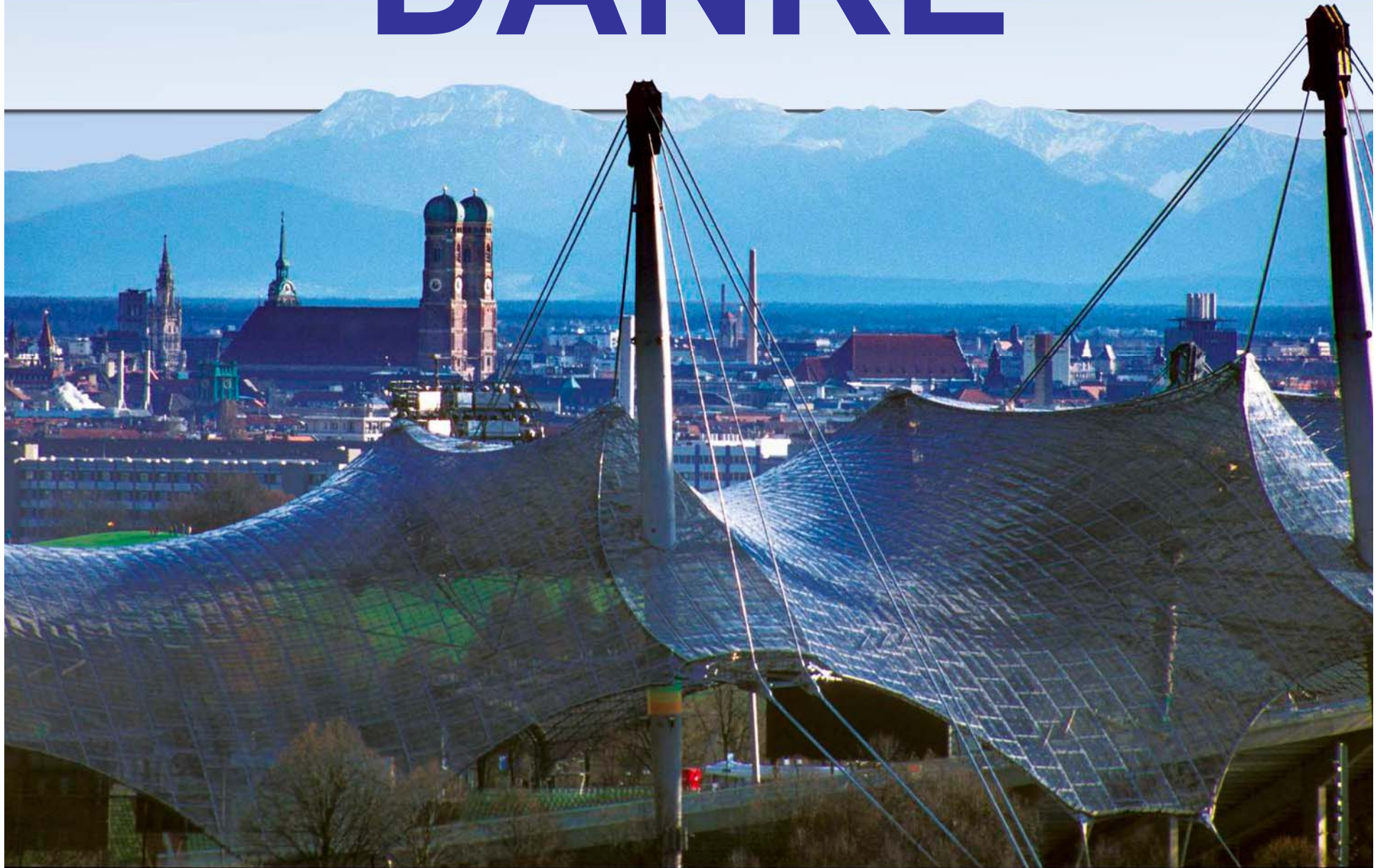




BIO-IMAGING
Frühe Entdeckung von
Erkrankungen und
Verlaufsbeobachtung
nach Therapie

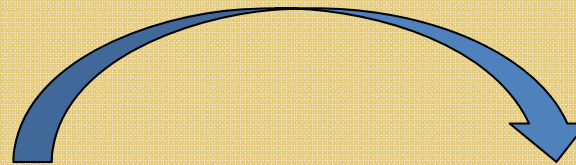
Strahlentherapie
Bild-gesteuerte
Ionentherapie von kleinen
und lokal fortgeschrittenen
Tumoren

DANKE

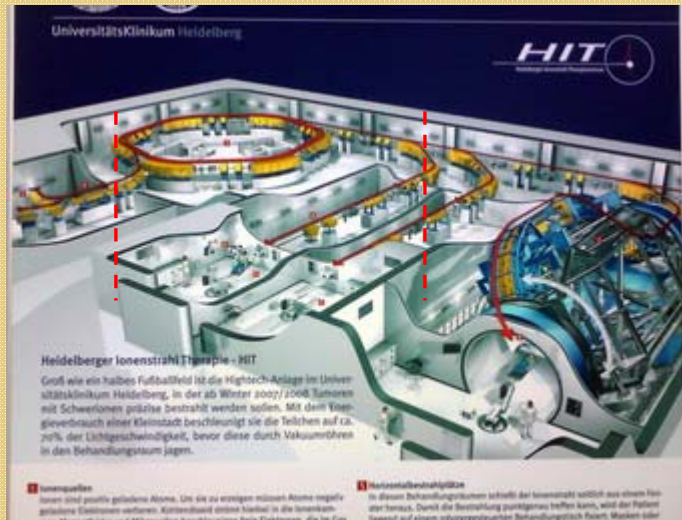


Laser based ion beams for medicine

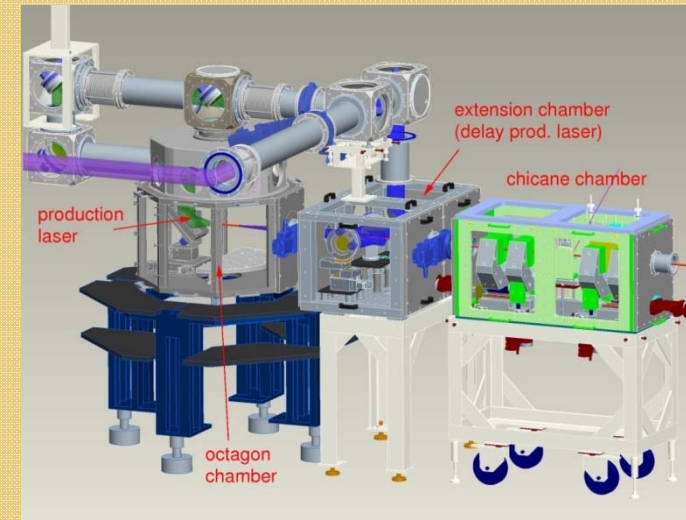
Conventional
CONTINUOUS PROTONS



Laser
PULSED PROTONS



Football stadium



Room size