

Protonen als Alternative zur konventionellen Strahlentherapie – Unterschiede und Herausforderungen

Spautz, S.; Stützer, K.;

Originally published:

November 2020

Best Practice Onkologie 15(2020)11, 470-478

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11654-020-00257-w>

Perma-Link to Publication Repository of HZDR:

<https://www.hzdr.de/publications/Publ-31582>

Release of the secondary publication
on the basis of the German Copyright Law § 38 Section 4.

Protonen als Alternative zur konventionellen Strahlentherapie – Unterschiede und Herausforderungen

Protons as an alternative to conventional radiation therapy – Differences and Challenges

Saskia Spautz¹, Kristin Stützer^{1,2}

¹ OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf, Dresden, Deutschland

² Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf, Institut für Radioonkologie – OncoRay, Dresden, Deutschland

Korrespondenzautorin:

Saskia Spautz

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Fetscherstraße 74

01307 Dresden

Telefonnummer: +49-351-458-3584

E-Mail: saskia.spautz@oncoray.de



Schlüsselwörter: Protonentherapie, physikalische Grundlagen, Herausforderungen, Forschungsschwerpunkte

Key words: proton beam therapy, physical properties, challenges, research focuses

Zusammenfassung:

Die externe Strahlentherapie ist eine wesentliche Komponente bei der Behandlung von Tumoren. Üblicherweise wird dafür Photonenstrahlung verwendet. Jedoch hat sich die Protonentherapie auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften zu einer attraktiven Alternative entwickelt. Vor allem ihre überlegene Dosisverteilung ermöglicht im Vergleich zur herkömmlichen Strahlentherapie eine bessere Normalgewebsschonung, wodurch potentiell das Risiko von Nebenwirkungen und Toxizitäten sinkt. Wir geben hier einen einleitenden Überblick zu den physikalischen Protoneneigenschaften und den Möglichkeiten der Dosisformierung. Insbesondere werden auch spezielle Herausforderungen in der Protonentherapie und damit verbundene aktuelle Forschungsschwerpunkte vorgestellt.

Abstract:

The external radiation therapy is a major component for treating cancer. Photon beams are conventionally used, but proton beam therapy has become an attractive alternative. Especially its superior dose distribution compared to conventional radiation therapy allows for a higher sparing of normal tissue, which can reduce the risk of side effects and toxicities. We present a brief overview on the physical properties and on methods for the proton beam delivery. In particular, the special challenges in proton beam therapy and associated current research focuses are introduced.

1. Historische Einordnung

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlung im Jahr 1895 fand diese Anwendung bei der Behandlung von Tumoren, wenn auch zu Beginn nur bei oberflächennahen. In den 1950er Jahren kamen die ersten Elektronen-Linearbeschleuniger auf den Markt, die in der Lage waren, Photonenstrahlung im Megavolt-Bereich zu erzeugen. Damit wurde es klinisch möglich, auch tieferliegende Tumore im Patienten mittels externer Strahlentherapie zu behandeln [1]. Seitdem wurde die Strahlentherapie kontinuierlich weiterentwickelt und hat sich zu einer wichtigen Komponente in der Tumorthherapie etabliert. Heutzutage wird sie in Deutschland bei etwa jedem zweiten Krebspatienten im Laufe der Behandlung angewendet [2].

Die Protonentherapie ist ein vergleichsweise junger Teilbereich der Strahlentherapie. Die erste klinische Anwendung von Protonenstrahlung am Patienten fand 1954 in Berkeley (USA) statt. Doch erst nach dringend benötigten Fortschritten in der Computer- und CT-Technologie konnte 1990 in Loma Linda (USA) das erste klinische Protonenzentrum mit einer Gantry für eine variable Einstrahlrichtung eröffnet werden [1]. Aktuell gibt es weltweit 92 Einrichtungen für die klinische Anwendung von Protonenstrahlung, davon 6 in Deutschland, und 62 weitere Protonenzentren sind im Bau beziehungsweise in Planung [3-5].

2. Physikalische und biologische Vorteile von Protonen

In den letzten Jahren ist die Nachfrage zur klinischen Anwendung von Protonen in der Strahlentherapie deutlich gewachsen. Grund dafür ist der im Vergleich zu Photonen wesentlich vorteilhaftere Verlauf der Tiefendosis Kurve von Protonen. Bei Photonen erreicht die deponierte Dosis im Gewebe ihr Maximum knapp unter der Oberfläche und sinkt danach exponentiell, je weiter die Photonen ins Gewebe eindringen. Die deponierte Dosis von Protonen hängt hingegen mit der

verbleibenden Protonenenergie zusammen. Je tiefer Protonen ins Gewebe eindringen, desto langsamer werden sie und desto höher wird ihre Energiedeposition pro Weglänge, bis sie an einem bestimmten Punkt so stark abgebremst sind, dass sie stoppen und lokal ihre Restenergie vollständig abgeben. Dieser scharfe Anstieg der Energieabgabe wird Bragg-Peak genannt (Abbildung 1a). Protonen haben somit eine endliche Reichweite im Gewebe, welche abhängig von der Energie der Protonen und der Dichte des durchdrungenen Gewebes ist. Um das Zielvolumen in der Tiefe komplett abzudecken, wird die Energie des Protonenstrahls variiert und Bragg-Peaks verschiedener Reichweiten und Wichtungen werden überlagert, um einen sogenannten *Spread-out Bragg-Peak* (SOBP) zu generieren (Abbildung 1b). Da distal des Bragg-Peaks keine Dosis deponiert wird, lassen sich bei der Protonentherapie vor allem Normalgewebe und Risikoorgane, die in Einstrahlrichtung hinter dem Zielvolumen liegen, potentiell besser schonen als mit Photonen (Abbildung 2). Man benötigt außerdem weniger Einstrahlrichtungen, um eine homogene Dosisverteilung im Zielgebiet zu erzeugen [6].

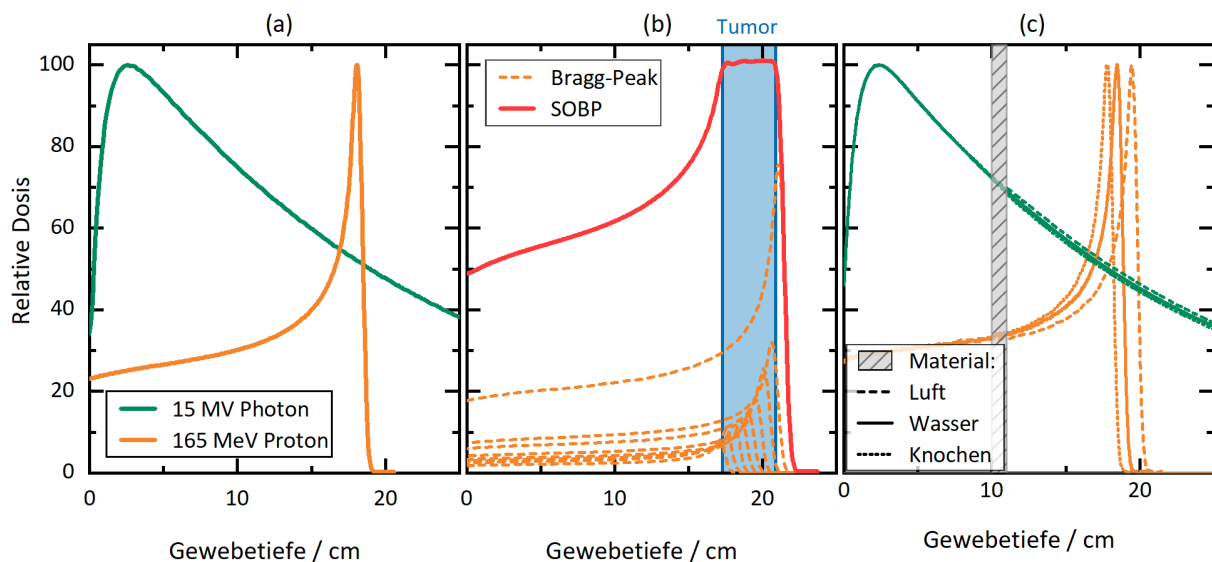


Abbildung 1: (a) Relativer Tiefendosiskurvenverlauf von 15 MV Photonen und 165 MeV Protonen in Wasser. (b) Überlagerung von einzelner Bragg-Peaks verschiedener Energien und Intensitäten zu einem *Spread-out Bragg-Peak* (SOBP). (c) Einfluss einer Dichteänderung im Strahlweg auf den Tiefendosiskurvenverlauf von 15 MV Photonen und 165 MeV Protonen.

Die relative biologische Wirksamkeit (engl. *relative biological effectiveness*, RBE) einer Strahlungsart ist definiert als die Dosis einer Referenzstrahlung (z.B. 6 MV Photonen) geteilt durch die benötigte Dosis der betrachteten Strahlung, um denselben biologischen Effekt zu erzeugen, beispielsweise die Induzierung lokaler DNA-Schäden. Der RBE-Wert von Protonen beträgt etwa 1,1. Das heißt, man benötigt für denselben biologischen Effekt mittels Protonentherapie eine um etwa den Faktor 1,1 geringere Dosis als bei der Photonentherapie. Genau genommen ist der konstante RBE-Wert von Protonen eine Vereinfachung, ermöglicht jedoch im klinischen Alltag eine praktikable und zunächst hinreichend genaue Umrechnung der RBE-gewichteten Dosis [7].

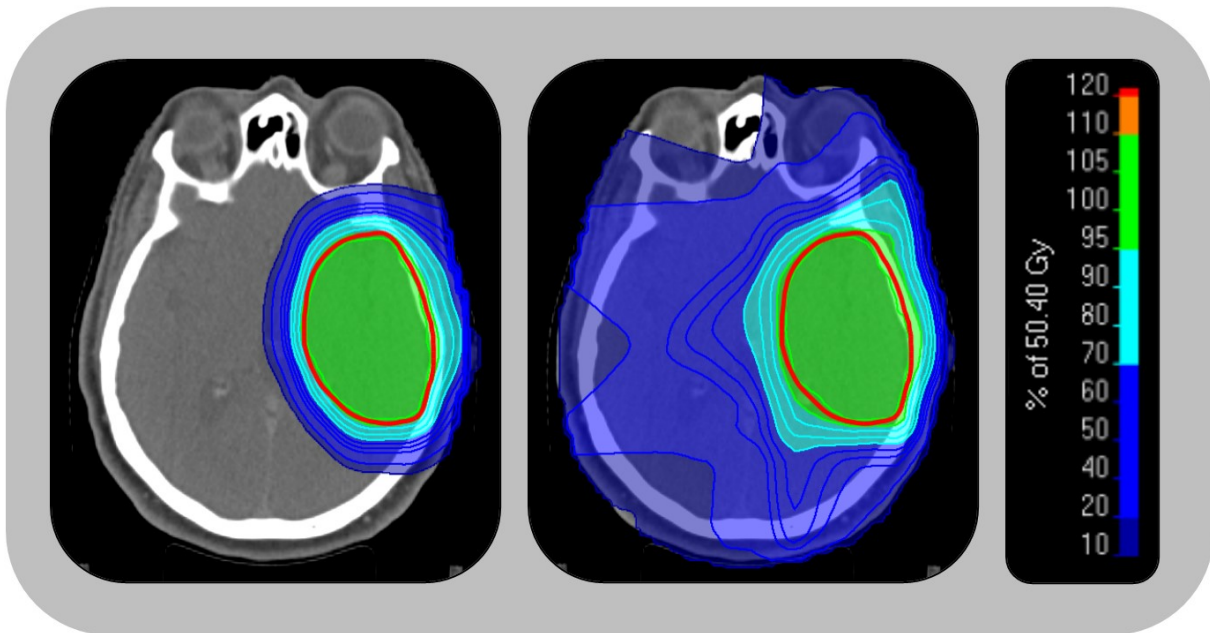


Abbildung 2: Mittels Protonen (links) und Photonen (rechts) optimierte Dosisverteilung für einen Glioblastompatienten.

3. Dosisformierung mittels Passive Scattering oder Active Scanning

Die Beschleunigung und die Applikation der Protonen finden zumeist in räumlich getrennten Systemen statt. Dies ist einerseits aus Platz- und Strahlenschutzgründen notwendig. Andererseits können dadurch die Zyklotron- oder Synchrotronbeschleuniger für die Therapie in mehreren Behandlungsräumen genutzt werden. Nach ausreichender Beschleunigung ist der Protonenstrahl zunächst monoenergetisch und nur wenige Millimeter breit (engl. *pencil beam*). Für die klinische Anwendung muss der Strahl noch optimal an die Tumor- und Patientengeometrie angepasst werden. Dies erfolgt entweder über passive Strahlaufstreuung oder aktives Scanning [8,9].

Beim passiven Verfahren (Abbildung 3a) wird der primäre Protonenstrahl durch Streuung an einem Material mit hoher Kernladungszahl lateral aufgeweitet. Die longitudinale Reichweitenmodulation des SOBPs erfolgt mittels Modulatorrad oder einem Ridge Filter. Die abschließende Feldformung wird durch patientenindividuelle und feldspezifische Aperturen sowie Reichweiterekompensatoren realisiert, um den Hochdosisbereich entsprechend der Tumorgeometrie lateral und distal zu begrenzen [10].

Beim aktiven Scanning-Verfahren (Abbildung 3b) wird das Zielvolumen in der Tiefe, je nach benötigter Reichweite, in Schichten gleicher Protonenenergie unterteilt. Jede Schicht wiederum wird mit einem 2D-Raster aus virtuellen Bestrahlungspunkten versehen. Der monoenergetische *pencil beam* wird innerhalb jeder Schicht aktiv mittels Scanning-Magneten lateral abgelenkt und verweilt an jedem Rasterpunkt bis die vorgesehenen Anzahl an Protonen appliziert wurde. Nachdem alle Bestrahlungspunkte einer Iso-Energie-Schicht vollständig bestrahlt wurden, wird die Energie des Protonenstrahls über ein Energie-Selektions-System nahe des Beschleunigers geändert und die nächste Schicht bestrahlt [11].

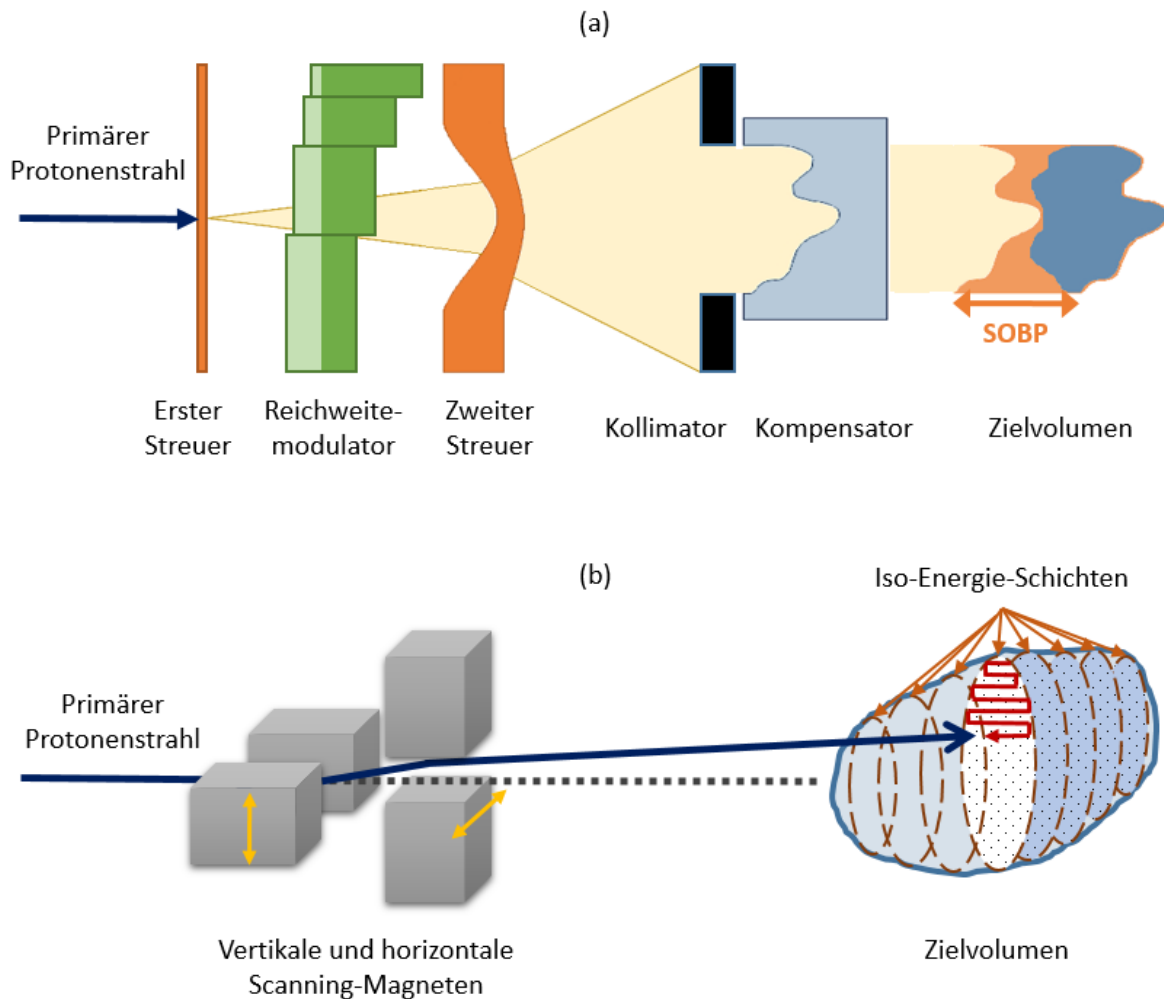


Abbildung 3: Prinzipskizze des passiven Scattering- (a) und des aktiven Scanning-Verfahrens (b).

In den meisten Protonenzentren weltweit wird das aktive Scanning-Verfahren bevorzugt eingesetzt [3]. Die Vorteile dieses Verfahrens sind zum einen die bessere Schonung des Normalgewebes anterior des Zielgebietes (Abbildung 3), zum anderen das Entfallen der material- und zeitaufwändigen Fertigung patientenspezifischer Bauteile für die Strahlformung, was wiederum auch eine schnellere Planadaption im Verlauf der Therapie ermöglicht.

4. Besondere Herausforderungen und aktuelle Forschungsschwerpunkte

Die hohe Präzision, die durch die Protonentherapie ermöglicht wird, stellt besondere Ansprüche an deren Durchführung. Die **Dosisverteilung von Protonen ist deutlich empfindlicher gegenüber Abweichungen von der geplanten Anatomie im Patienten** als die von Photonen (Abbildung 1c). Schon kleine Änderungen im durchstrahlten Gewebe, beispielsweise durch Positionierungsungenauigkeiten oder variable Füllungen von Kavitäten und Hohlorganen, können die Reichweite der Protonen bzw. die Position des Bragg-Peaks im Patienten variieren [12]. Die tägliche Patientenlagerung muss deshalb sehr exakt und reproduzierbar erfolgen und wird mindestens durch Röntgenaufnahmen überprüft. Im Verlauf der Therapie werden Änderungen in der Patientenanatomie oder zu erwartende Tumorschrumpfung gegebenenfalls durch volumetrische Kontrollaufnahmen überwacht, sodass falls nötig eine Planadaption erfolgen kann. Bereits in der

Bestrahlungsplanung sollten Einstrahlrichtungen vermieden werden, die durch Strukturen mit variabler Anatomie wie Darm, Magen oder Nasennebenhöhlen verlaufen.

Die Grundlage für die patientenindividuelle Bestrahlungsplanung ist in der Strahlentherapie immer eine Röntgen-Computertomographie-Aufnahme (CT). Die Schwächung der Röntgen-Photonen durch das Gewebe wird dabei in Hounsfield Units (HUs) berechnet und ermöglicht die Darstellung der Patientenanatomie in Graustufen. Um aus den CT-Daten eine Abschätzung für das Bremsvermögen (engl. *stopping power ratio*, SPR) von Protonen zu gewinnen, wird eine CT-Scanner- und Scan-Protokoll-spezifische **Kalibrierkurve zwischen HUs und SPR** angewendet. Die Genauigkeit dieser Kalibrierkurve ist essentiell für die Berechnung der Reichweite und Dosisverteilung der Protonen. Aktuelle Forschungen belegen, dass durch die Verwendung von Dual-Energy-CT (DECT) die Reichweiteunsicherheit verringert werden kann. Hierfür werden zwei CT-Aufnahmen mit verschiedenen Röntgen-Energien, zum Beispiel 80 kV und 140 kV Beschleunigerspannung, gefahren. Da Photonen je nach Energie verschieden mit Materie wechselwirken, erhält man durch die zweite CT-Aufnahme komplementäre Informationen zur Gewebekomposition und damit auch über den SPR-Wert für Protonen [13].

Mittels **robuster Planoptimierung** werden bereits Lagerungs- und Reichweitegenauigkeiten berücksichtigt, um Bestrahlungspläne zu generieren, welche die geplante Dosisverschreibung auch bei kleineren Abweichungen vom nominellen Szenario noch erfüllen. Die Einbeziehung von Unsicherheiten erzeugt jedoch einen womöglich unnötigen Hochdosis-Sicherheitssaum um das Zielvolumen und dadurch eine suboptimale Normalgewebsschonung. Durch eine **in vivo Verifikation der Protonenreichweite im Patienten** könnte dieser Sicherheitssaum verkleinert werden, ohne dabei die Tumorerfassung zu gefährden. Hierfür werden Sekundärprozesse genutzt, die durch Wechselwirkung der eingestrahnten Protonen mit den Atomkernen des Gewebes induziert werden und die nur dort auftreten, wo die Protonen tatsächlich hingelangen. Beispielsweise kann der Zerfall entstandener Positronenemitter zur Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET) verwendet werden. Damit ist es möglich, kurz nach der Bestrahlung den Ort der deponierten Dosis durch den Ort der Gewebeaktivierung im Körper darzustellen und mit einer erwarteten Verteilung zu vergleichen. Die zeitliche Verzögerung, die begrenzte räumliche Auflösung und Sensitivität von PET-Scannern sowie biologische Einflüsse limitieren jedoch die Genauigkeit dieser Verifikationsmethode [14]. Für eine Echtzeit-Reichweiteverifikation ist die **Prompt-Gamma-Bildgebung** (engl. *prompt gamma imaging*, PGI) die derzeit vielversprechendste Methode [15]. Hierbei wird die von angeregten Atomkernen emittierte Gammastrahlung detektiert und anhand der Einstrahlrichtung die distale Kante jedes *pencil beams* rekonstruiert. PGI wird bereits im Rahmen klinischer Studien hinsichtlich seiner Sensitivität erprobt. Weitere Methoden, bei denen die prompte Gammastrahlung in Zukunft für die klinische Reichweiteverifikation genutzt werden könnte, sind zum Beispiel das Prompt-Gamma-Timing (PGT) [16], das die zeitliche aufgelöste Detektion der Gammastrahlung entlang des Protonenwegs nutzt, und die Prompt-Gamma-Spektroskopie (PGS), bei welcher die Energie der detektierten Gammastrahlung ausschlaggebend ist [17].

Idealerweise könnte der Hochdosis-Sicherheitssaum nahezu komplett wegfallen ohne die Tumorerfassung zu gefährden, wenn sowohl die Reichweite der Protonen als auch Änderungen in der Patientenanatomie bei jeder Bestrahlung kontrolliert und der Bestrahlungsplan direkt an die aktuellen Gegebenheiten angepasst werden könnte. Durch eine sogenannte **Online-Plan-Adaption** [18] soll in der Protonentherapie der nächsten Generation das volle Potential der besseren Normalgewebsschonung mittel Protonen ausgeschöpft werden. Im klinischen Ablauf würde vor

Beginn eines jeden Bestrahlungsfeldes die aktuelle Anatomie über Bildgebungsverfahren kontrolliert werden und gegebenenfalls der Plan direkt auf Grundlage dieser adaptiert werden. Während der Bestrahlung wird *in vivo* die Reichweite der Protonen gemessen und mit der geplanten verglichen, um bei Abweichungen direkt eine weitere Planadaption einzuleiten. Eine Echtzeit-Bildgebung würde es sogar ermöglichen, anatomische Änderungen während der Bestrahlung durch beispielsweise Atmung zu überwachen und in die Planadaption mit einzubeziehen. Da eine regelmäßige Röntgen-Echtzeit-Bildgebung eine nicht vernachlässigbare zusätzliche Dosisbelastung für den Patienten bedeutet, wäre eine nicht-ionisierende **Echtzeit-Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie** (MR) zu bevorzugen. Für Photonen gibt es bereits die ersten Strahlentherapiegeräte mit integrierter MR-Bildgebung. Da die Flugbahn von Protonen aufgrund ihrer elektrischen Ladung durch die MR-Magnetfelder und umgekehrt auch die MR-Bildgebung durch die Strahlführungsmagnete beeinflusst wird, ist eine technische Umsetzung einer MR-geführten Protonentherapie deutlich komplizierter [19]. Die dosisfreie Echtzeit-Bildgebung ist jedoch nur eine der noch fehlenden Komponenten in einem zukünftigen, vollautomatisierten, durch künstliche Intelligenz unterstützten Rückkopplungskreislauf aus Online-Bildgebung, Online-Adaption und Online-Bestrahlungsverifikation.

Zielvolumina, die sich beispielsweise durch Atmung oder Peristaltik bewegen, bedürfen besonderer Aufmerksamkeit [20]. Bereits innerhalb einer Bestrahlungsfraction treten anatomische Änderungen auf, die die Reichweite der Protonen im Gewebe beeinflussen. Zwar können atembedingte Bewegungen durch einen zeitaufgelösten 4D CT-Scan bereits mit in die Planung einbezogen werden [21], jedoch kommt es bei der Bestrahlung mittels aktivem Scanning zusätzlich zu einem **Interferenz-Effekt zwischen Tumorbewegung und Bewegung des Protonenstrahls**, dem sogenannten Interplay-Effekt. Mit einer 4D logfile-basierte Dosisrekonstruktion kann zumindest die tatsächlich applizierte Dosis jeder Fraktion unter Einbeziehung des Interplay-Effektes abgeschätzt werden [22,23]. Vor allem bei großen Bewegungsamplituden können unter Umständen starke Abweichungen von der geplanten Dosisverteilung entstehen (Abbildung 4) und es müssen geeignete Maßnahmen zur Reduktion dieser Abweichungen getroffen werden. So kann die Tumorbewegung zum Beispiel durch Bauchpressen, Korsetts oder die Bestrahlung unter Atemanhalt eingeschränkt werden. Ebenso kann bei freier Patientenatmung und einer Echtzeit-Bewegungsüberwachung eine Gating-Methode genutzt werden, bei der die Strahlapplikation auf eine bestimmte Phase der Tumorbewegung begrenzt wird. Beim Einsatz von Rescanning-Methoden wird das Bestrahlungsfeld mehrmals mit geringerer Intensität abgestrahlt, wodurch eventuelle Dosisabweichungen statistisch verwaschen werden sollen. Auch eine Kombination mehrerer dieser Techniken zur Minimierung von Bewegungseffekten ist möglich.

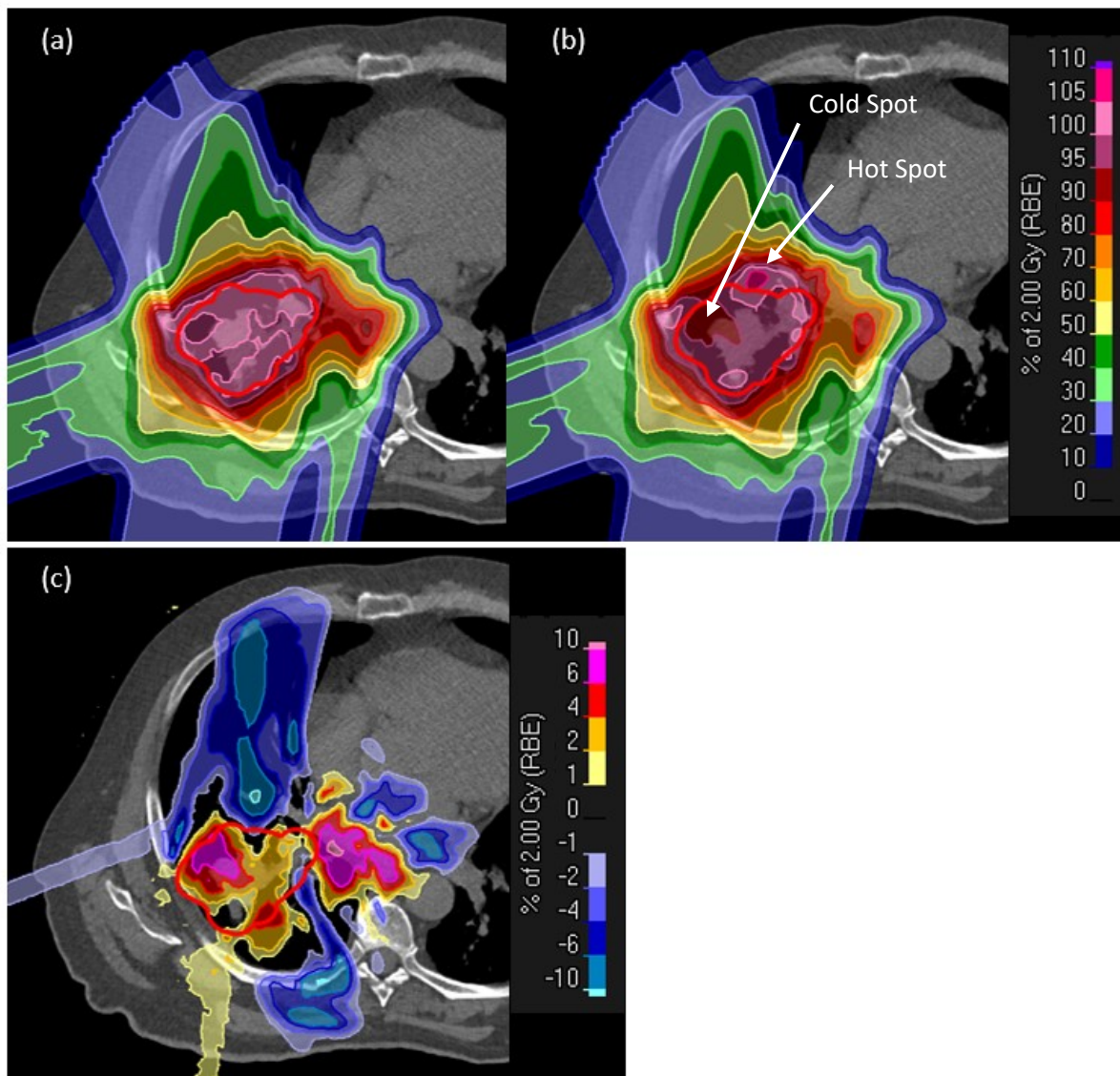


Abbildung 4: Geplante Dosisverteilung (a), mittels 4D logfile-basierter Dosisrekonstruktion abgeschätzter Interplayeffekt und dadurch entstandener Hot und Cold Spots (Pfeile) einer Fraktion (b) sowie die Differenz beider Dosisverteilungen (c) bei der Behandlung eines Bronchialkarzinoms (rote Kontur).

Der **RBE-Wert von Protonen ist nicht konstant**, wie er aktuell klinisch verwendet wird, sondern abhängig von mehreren physikalischen und biologischen Faktoren. Der wichtigste physikalische Faktor ist der lineare Energietransfer (LET). Er beschreibt die Energieabgabe pro Weglänge an das durchdrungene Material und ist bei Protonen an der distalen Kante des SOBPs am höchsten. Dadurch variiert auch die RBE, die allgemein mit zunehmendem LET steigt, je nach Position relativ zum SOBP. Die Vernachlässigung der RBE-Variation könnte durch falsch abgeschätzte Normalgewebisdosen zu erhöhten Toxizitäten in Risikoorganen führen, vor allem distal nahe am Hochdosisbereich. Hinweise hierfür liefern aktuelle Studien bei Gliompatienten [24,25] und es liegt nahe, die RBE-Variabilität in der Bestrahlungsplanung zu berücksichtigen [26]. Durch die **Etablierung einer Proton Arc Therapy (PAT)** könnten zukünftig eventuelle Toxizitäten aufgrund des erhöhten LETs distal des Bragg-Peaks vermieden werden [27]. Bei dieser wird analog zur Volumetric Arc Therapy (VMAT) bei Photonen die Gantry während der Bestrahlung mit variabler Geschwindigkeit um den Patienten rotiert. Die erhöhte Anzahl an Einstrahlrichtungen bietet mehr Freiheitsgrade zur Verschmierung des Hoch-LET-

Bereichs und damit zur besseren Normalgewebsschonung. 2019 konnte erstmals in einem klinischen Prototyp die praktische technische Realisierung einer PAT erfolgsversprechend demonstriert werden [28]. Um Normalgewebe noch besser zu schonen, könnte auch der **FLASH-Effekt** von Nutzen sein. Dieser beschreibt bei der Bestrahlung mit sehr hohen Dosisraten die relative Schonung von Normalgewebe gegenüber Tumorzellen. Die genauen biologischen Ursachen sind bisher nicht eindeutig geklärt. Der Effekt wurde bereits *in vivo* für Photonen und Elektronen gezeigt, ob er auch bei der Bestrahlung mit Protonen zutrifft wird noch erforscht [29,30].

Durch die hohe Komplexität und Sensibilität der Protonenstrahlung ist die **Qualitätssicherung (QS)** **deutlich aufwendiger** als bei Photonen. Statt der typischen 3-5 diskreten Energien der konventionellen Strahlentherapie mittels Elektronen-Linearbeschleuniger steht bei der maschinenspezifischen QS je nach System ein quasi-kontinuierliches Energiespektrum im Bereich von etwa 70 MeV – 250 MeV zur Verfügung [8]. Um sicher zu gehen, dass jede individuelle Bestrahlungskonfiguration auch exakt so abgestrahlt wird, wie geplant, ist es in der Protonentherapie deshalb üblich, eine patienten-spezifische QS für jedes einzelne Bestrahlungsfeld durchzuführen. Diese erfolgt entweder mittels aufwendiger Phantom-Messungen oder in einigen Zentren bereits über die Auswertung der Maschinen-Logfiles [31].

Da die Protonentherapie ein vergleichsweise neues Gebiet der Strahlentherapie ist, gibt es für zahlreiche Tumorentitäten **kaum Langzeitstudien**, welche eindeutig die Vorteile bezüglich Tumorkontroll- und Normalgewebsschonungsrate verglichen mit der Photonentherapie zeigen. Deshalb gibt es auch noch keine einheitlichen Standards zur Kostenübernahme durch die Krankenkassen bei einer Behandlung mit Protonen, was wiederum auch die Patientenselektion in Studien beeinflusst. Trotzdem sind die Vorteile der physikalischen Dosisverteilung und das damit verbundene Potential einer besseren Normalgewebsschonung für die Patienten nicht zu bestreiten, was die in den letzten Jahren steigende Nachfrage für die Anwendung von Protonen in der Strahlentherapie erklärt.

Fazit für die Praxis:

- Die Protonentherapie ist ein neues und innovatives Gebiet der Strahlentherapie.
- Protonenstrahlen bieten physikalische und biologische Vorteile gegenüber konventionell genutzter Photonenstrahlung, sind aber empfindlich gegenüber Positionierungs-, Reichweite- und anatomischen Unsicherheiten.
- Die Strahlapplikation erfolgt heutzutage wegen der besseren Normalgewebsschonung vorwiegend mittels aktivem Scanningverfahren.
- Die Optimierung der Protonentherapie wird in aktiver multidisziplinärer Translationsforschung vorangetrieben um zukünftig ihr volles Potential ausschöpfen zu können.

Literatur:

- [1] Slater JM (2012) *From X-Rays to Ion-Beams: A Short History Of Radiation Therapy*. In: Linz U (Editor) *Ion Beam Therapy – Fundamentals, Technology, Clinical Applications*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S 3-13
- [2] <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/strahlentherapie-nuklearmedizin/strahlentherapie-nebenwirkungen.php>. Zugegriffen: 18. Juli 2020
- [3] <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>. Zugegriffen: 27. Juli 2020
- [4] <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-under-construction>. Zugegriffen: 27. Juli 2020
- [5] <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-planning-stage>. Zugegriffen: 27. Juli 2020
- [6] Koehler AM, Preston WM (1972) *Protons in Radiation Therapy - Comparative Dose Distributions for Protons, Photons, and Electrons*. *Radiology* 104(1):191-195
- [7] Paganetti H, van Luijk P (2013) *Biological Considerations When Comparing Proton Therapy With Photon Therapy*. *Seminars in Radiation Oncology* 23:77-87
- [8] Schippers M (2019) *Proton Accelerators*. In: Paganetti H (Editor) *Proton Therapy Physics – Second Edition*. CRC Press - Taylor & Francis Group, Boca Raton, S69-112
- [9] Agosteo S (2001) *Radiation Protection at Medical Accelerators*. *Radiation Protection Dosimetry* 96(4):393–406
- [10] Slopsema R (2019) *Beam Delivery Using Passiv Scattering*. In: Paganetti H (Editor) *Proton Therapy Physics – Second Edition*. CRC Press - Taylor & Francis Group, Boca Raton, S137-168
- [11] Kanai T, Kawachi K, Matsuzawa H, Inada T (1983) *Three-dimensional Beam Scanning for Proton Therapy*. *Nuclear Instruments and Methods* 214:491-496
- [12] Lomax AJ (2008) *Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions*. *Physics in Medicine and Biology* 53(4):1043
- [13] Wohlfahrt P, Richter C (2020) *Status and innovations in pre-treatment CT imaging for proton therapy*. *British Journal of Radiology* 93:20190590
- [14] Ozoemelum IS, van der Graaf ER, van Goethem MJ, Kapusta M, Zhang N, Brandenburg S, Dendooven P (2020) *Feasibility of quasi-prompt PET-based range verification in proton therapy*. *Physics in Medicine & Biology* (in press) <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aba504>
- [15] Richter C, Pausch G, Barczyk S, Priegnitz M, Keitz I, Thiele J, Smeets J, Stappen FV, Bombelli L, Fiorini C, Hotoiu L, Perali I, Prieels D, Enghardt W, Baumann M (2016) *First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system*. *Radiotherapy and Oncology* 118(2):232–237
- [16] Werner T, Berthold J, Hueso-González F, Koegler T, Petzoldt J, Roemer K, Richter C, Rinscheid A, Straessner A, Enghardt W, Pausch G (2019) *Processing of prompt gamma-ray timing data for proton range measurements at a clinical beam delivery*. *Physics in Medicine & Biology* 64 105023

- [17] Pausch G, Berthold J, Enghardt W, Römer K, Straessner A, Wagner A, Werner T, Kögler T (2020) Detection systems for range monitoring in proton therapy: Needs and challenges. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 954:161227
- [18] Albertini F, Matter M, Nenoff L, Zhang Y, Lomax A (2020) Online daily adaptive proton therapy. *British Journal of Radiology* 93:20190594
- [19] Hoffmann A, Oborn B, Moteabbed M, Yan S, Bortfeld T, Knopf A, Fuchs H, Georg D, Seco J, Spadea MF, Jäkel O, Kurz C, Parodi K (2020): MR-guided proton therapy: a review and a preview. *Radiation Oncology* 15:129
- [20] Trnková P, Knäusl B, Actis O, Bert C, Biegun AK, Boehlen TT, Furtado H, McClelland J, Mori S, Rinaldi I, Rucinski A, Knopf AC (2018) Clinical implementations of 4D pencil beam scanned particle therapy: Report on the 4D treatment planning workshop 2016 and 2017. *Physica Medica* 54:121–130
- [21] Ge S, Wang X, Liao Z, Zhang L, Sahoo N, Yang J, Guan F, Mohan R (2019) Potential for Improvements in Robustness and Optimality of Intensity-Modulated Proton Therapy for Lung Cancer with 4-Dimensional Robust Optimization. *Cancers* 11(1):35
- [22] Meijers A, Jakobi A, Stützer K, Guterres Marmitt G, Both S, Langendijk JA, Richter C, Knopf A (2019) Log file-based dose reconstruction and accumulation for 4D adaptive pencil beam scanned proton therapy in a clinical treatment planning system: implementation and proof-of-concept. *Medical Physics* 46:1140-1149
- [23] Meijers A, Knopf A, Crijns APG, Ubbels JF, Niezink AGH, Langendijk JA, Wijsman R, Both S (2020) Evaluation of interplay and organ motion effects by means of 4D dose reconstruction and accumulation. *Radiotherapy and Oncology* 150:268-274
- [24] Eulitz J, Troost EGC, Raschke F, Schulz E, Lutz B, Dutz A, Löck S, Wohlfahrt P, Enghardt W, Karpowitz C, Krause M, Lühr A (2019) Predicting late magnetic resonance image changes in glioma patients after proton therapy. *Acta Oncologica* 58:1536-1539
- [25] Bahn E, Bauer J, Harrabi S, Herfarth K, Debus J, Alber M (2020) Late Contrast Enhancing Brain Lesions in Proton-Treated Patients With Low-Grade Glioma: Clinical Evidence for Increased Periventricular Sensitivity and Variable RBE. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 107(3):571-578
- [26] Lühr A, von Neubeck C, Krause M, Troost EGC (2018) Relative biological effectiveness in proton beam therapy – Current knowledge and future challenges. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 9:35–41 [13] Albertini F, Matter M, Nenoff L, Zhang Y, Lomax A (2020) Online daily adaptive proton therapy. *British Journal of Radiology* 93:20190594
- [27] Carabe-Fernandez A, Bertolet-Reina A, Karagounis I, Huynh K, Dale RG (2020) Is there a role for arcing techniques in proton therapy?. *British Journal of Radiology* 93:20190469.
- [28] Li X, Liu G, Janssens G, De Wilde O, Bossier V, Lerot X, Pouppez A, Yan D, Stevens C, Kabolizadeh P, Ding X (2019) The first prototype of spot-scanning proton arc treatment delivery. *Radiotherapy and Oncology* 137:130-136

[29] Colangelo NW, Azzam EI (2020) The Importance and Clinical Implications of FLASH Ultra-High Dose-Rate Studies for Proton and Heavy Ion Radiotherapy. *Radiation Research* 193(1):1–4

[30] Diffenderfer ES, Verginadis II, Kim MM, Shoniyozov K, Velalopoulou A, Goia D, Putt M, Hagan S, Avery S, Teo K, Zou W, Lin A, Swisher-McClure S, Koch C, Kennedy AR, Minn A, Maity A, Busch TM, Dong L, Koumenis C, Metz J, Cengel KA (2020) Design, Implementation, and in Vivo Validation of a Novel Proton FLASH Radiation Therapy System. *Radiation Oncology Biology Physics* 106(2):440–448

[31] Scandurra D, Albertini F, van der Meer R, Meier G, Weber DC, Bolsi A, Lomax A (2016) Assessing the quality of proton PBS treatment delivery using machine log files: comprehensive analysis of clinical treatments delivered at PSI Gantry 2. *Physics in Medicine & Biology* 61:1171–1181