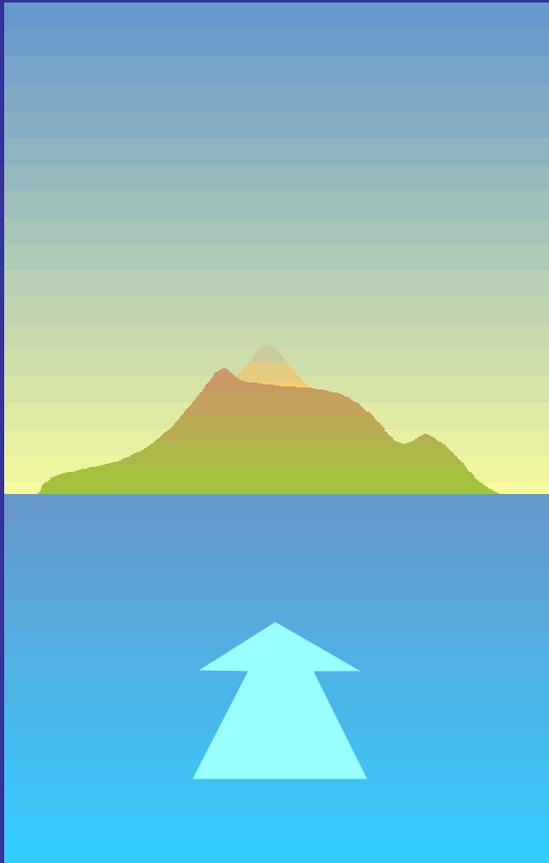


# Strahlentherapie / Radio-Onkologie

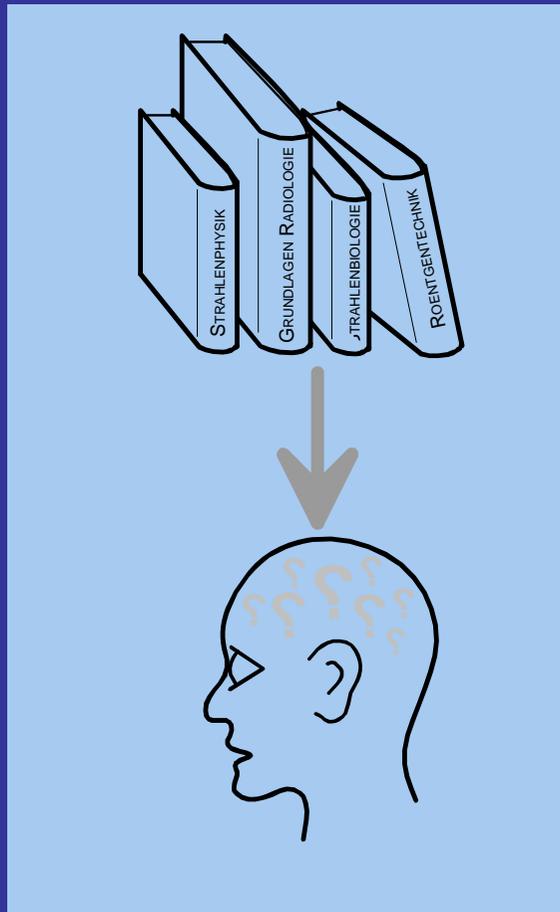
Stephan Scheidegger  
scst@zhaw.ch

# Ziele



- grundlegende (bio)-physikalische und technische Prinzipien beschreiben können
- Anwendungsgebiete kennen
- Fachbegriffe erklären können

# Inhalt



- Einführung Radio-Onkologie
- Arten der Strahlentherapie
  - Perkutan
  - Brachytherapie

# Einführung Radio-Onkologie

Krebs ist eine der häufigsten  
Todesursachen

Zunahme an Krebsleiden durch veränderte  
Altersstruktur der Bevölkerung

Eine einheitliche Erkrankung Krebs gibt es  
nicht: Es sind über 100 bösartige Tumore  
mit sehr unterschiedlichem Verhalten und  
Ansprechen auf Therapie bekannt.

Mortalität dank verbesserter Therapie in den  
letzten Jahrzehnten gesenkt

# Einführung Radio-Onkologie

Krebs entsteht, wenn die Wachstumskontrolle bei Zellen verloren geht und aggressives Wachstum eintritt. Gründe dafür sind Mutationen des Genoms durch:

- Gifte, chemische Karzinogene oder Asbestfasern
- Strahlung
- chronische Entzündungen
- Viren (HPV: zervix-Karzinom, Epstein-Barr-Virus: Burkitt-Lymphom)
- spontane Mutationen

# Einführung Radio-Onkologie

Tumore werden unterteilt in

- gutartige (benigne) Tumore: keine Tendenz zu Metastasen
- Bösartige (maligne) Tumore: Invasives Wachstum und starke Tendenz zur Metastasierung

Es gibt dazwischen alle möglichen Abstufungen (z.B Spinaliom = semimaligner Tumor)

# Einführung Radio-Onkologie

Tumore werden unterteilt in

- Karzinome (bösartige Tumore des Epithels, also von Haut und Schleimhäuten ausgehend)
- Sarkome (bösartige Tumore des mesenchymalen Gewebe, also von Binde- und Stützgewebe sowie von peripheren Nerven ausgehend)
- Lymphome und Leukämien (bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems und der Blutzellen → nicht-solide Tumore)

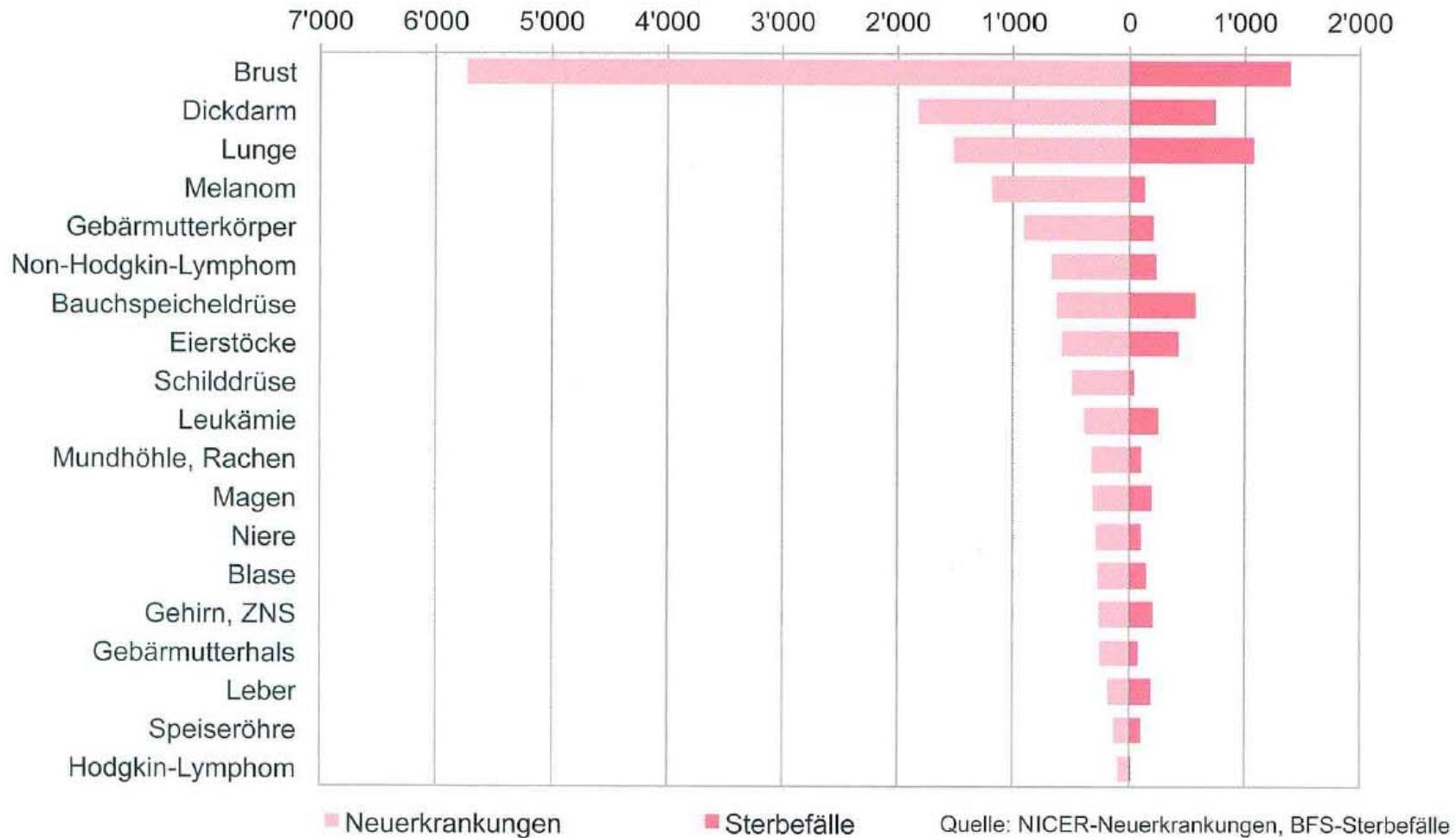
# Einführung Radio-Onkologie

Die häufigsten Tumore sind

- Prostatakarzinom
- Brustkrebs / Mammakarzinom
- Kolorektale Karzinome
- Gebärmutterkarzinom
- maligne Lymphome
- Karzinome der oberen Schluckstrasse
- Schilddrüsenkarzinome

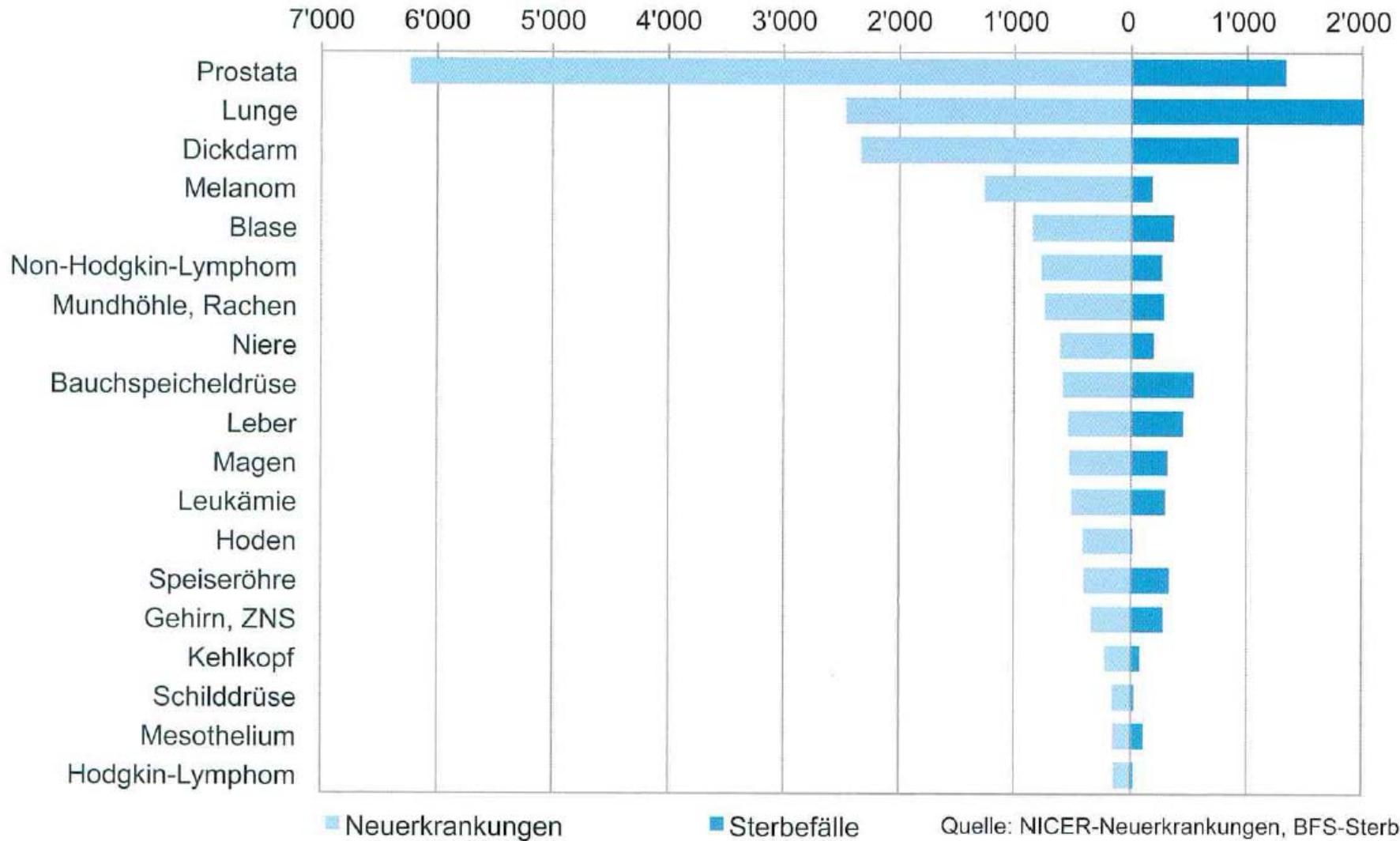
## Neuerkrankungen und Sterbefälle – Anzahl pro Jahr, Frauen, CH

Durchschnittliche Anzahl Fälle pro Jahr (2008-2012)



## Neuerkrankungen und Sterbefälle – Anzahl pro Jahr, Männer, CH

Durchschnittliche Anzahl Fälle pro Jahr (2008-2012)



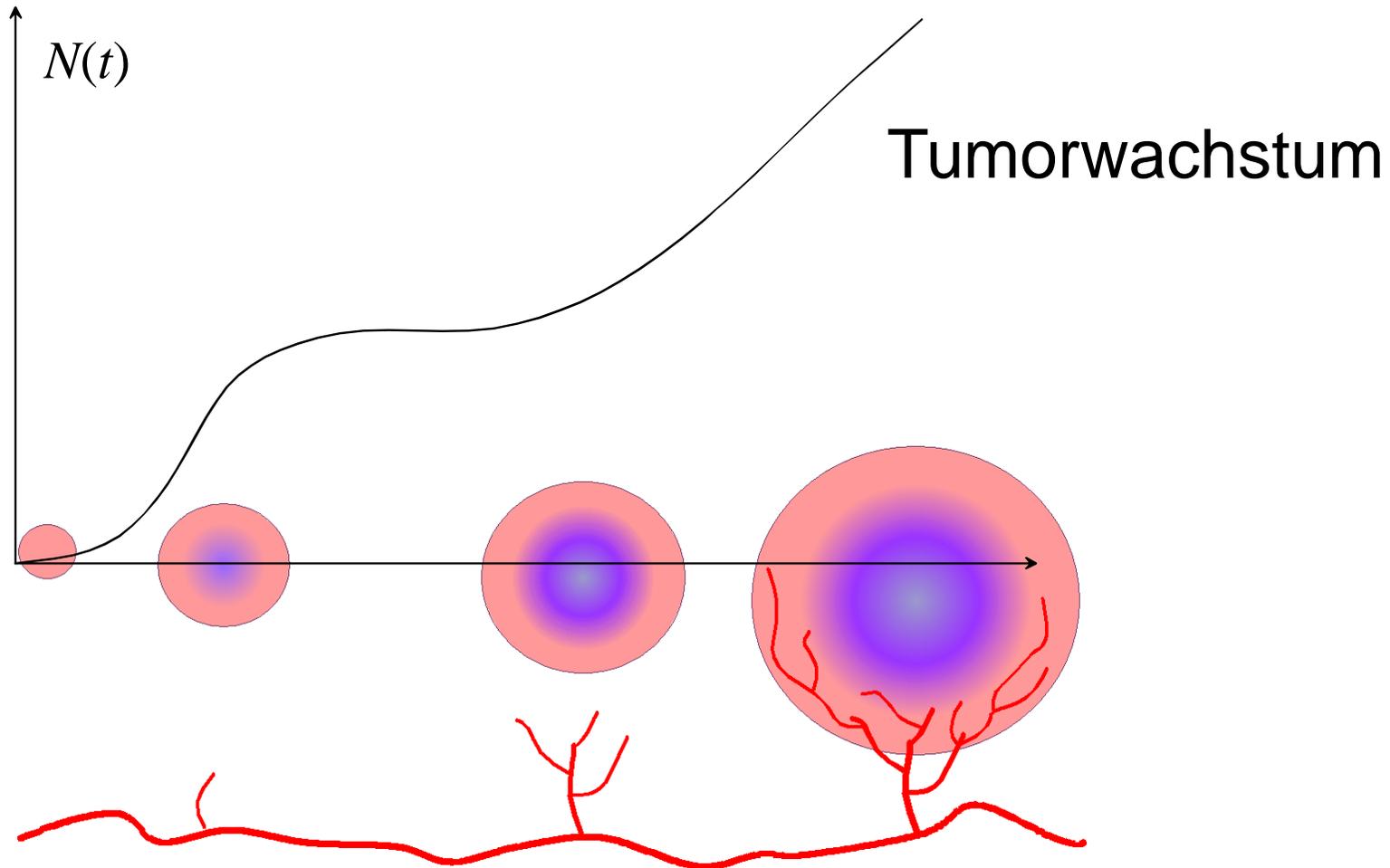
# Einführung Radio-Onkologie

Typische Entwicklung von Tumorleiden

- Tumor-Induktion
- Tumorprogression
- Avaskuläre Wachstumsphase
- vaskuläre Phase, invasives Wachstum
- Metastasierung (hämatogen, lymphogen)

# Wachstumsphasen

---



# Einführung Radio-Onkologie

Klinische Stadieneinteilung bösartiger Tumore  
(TNM-Klassifikation)

- T: Grösse und Nachbarschaftsbeziehung des Primärtumors (T0: Primärtumor unauffindbar, T1: kleiner Tumor (< 2 cm), T4: Tumor bricht in Nachbarorgane ein)
- N: Ausmass der regionären Lymphknotenmetastasierung (N0: keine, N3 sehr ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung)
- M: Fernmetastasierung (M0: keine, M1: Fernmetastasen bekannt)

# Einführung Radio-Onkologie

## Arten der Krebstherapie

- **Chirurgie**
- **Chemotherapie (CT)**
- **Strahlentherapie (RT)**
- *Antikörper, Immuntherapie*
- *Hormontherapie*
- *Hyperthermie (begleitend zu CT und oder RT)*
- ...

# Einführung Radio-Onkologie

## Therapieziele

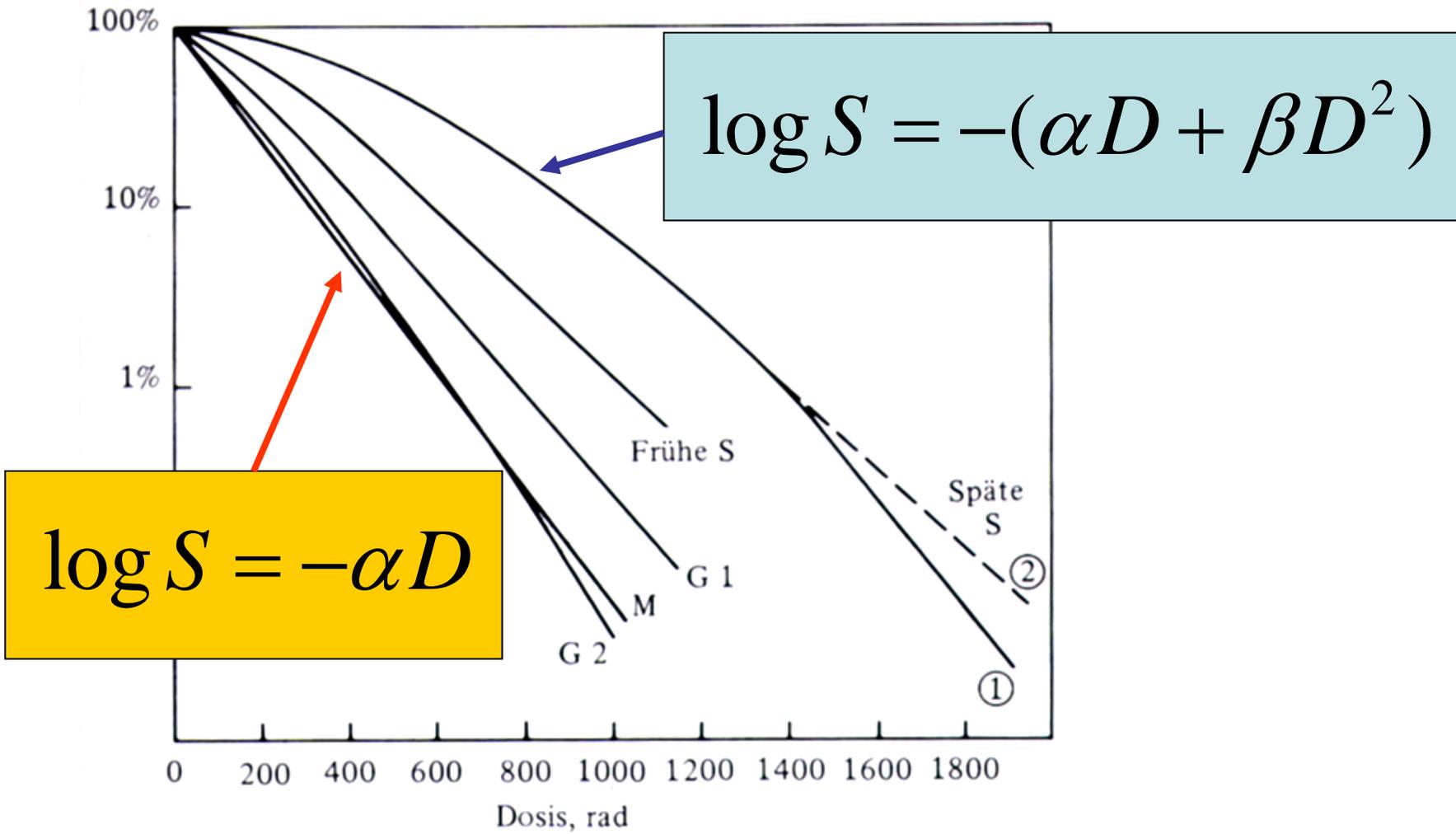
- Kurativ: Tumorkontrolle bis zur totalen Tumor-Remission
- Palliativ: Bekämpfung der klinischen Symptome (Schmerzen!) steht im Vordergrund

# Einführung Radio-Onkologie

## Wirkungsweise der Strahlentherapie

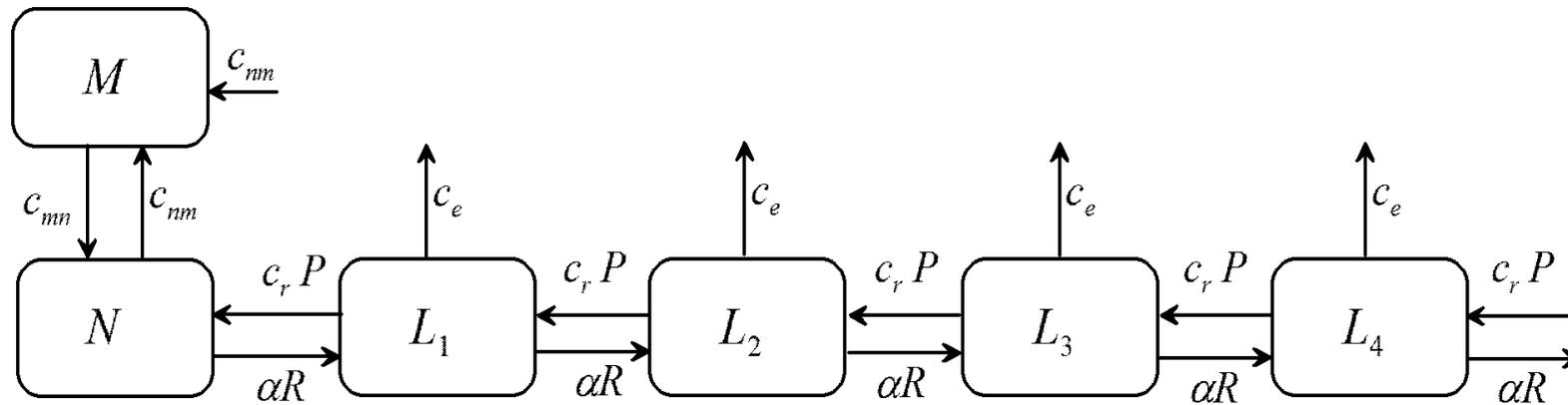
- Indirekt: Ionisation führt zu freien Radikalen und Peroxidbildung in der Zelle
- Direkt: Schäden auf der DNA (abhängig vom LET)
- Schäden führen zu eingeschränkter Zellfunktion
- verminderte Reparaturfähigkeit von Tumorzellen → Zelltod

# LQ-Modell



# MHR Model

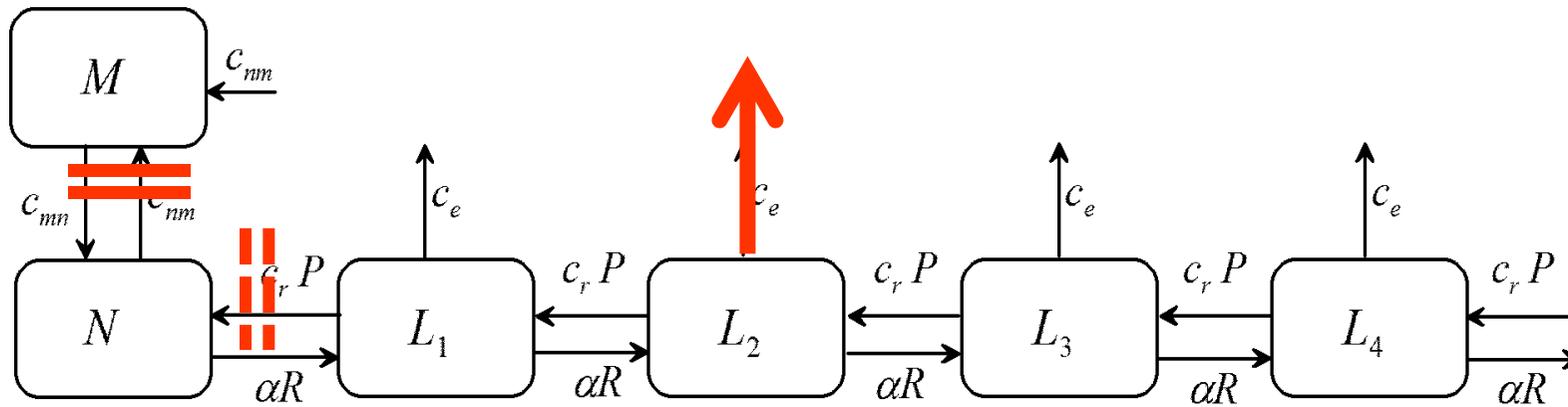
---



Scheidegger S, Fuchs HU, Zaugg K, Bodis S, Fuchslin RM  
(2013): *Computational and Mathematical Methods in  
Medicine*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/587543>

# MHR Model

Interphasen-Tod  
(frühes Apoptose-Programm)



Cell Cycle Arrest,  
Mitosetod

# Einführung Radio-Onkologie

Biologisch zu beachten: R's

- Repair (Zellreparatur)
- Reoxygenierung
- Re-Distribution
- Repopulation

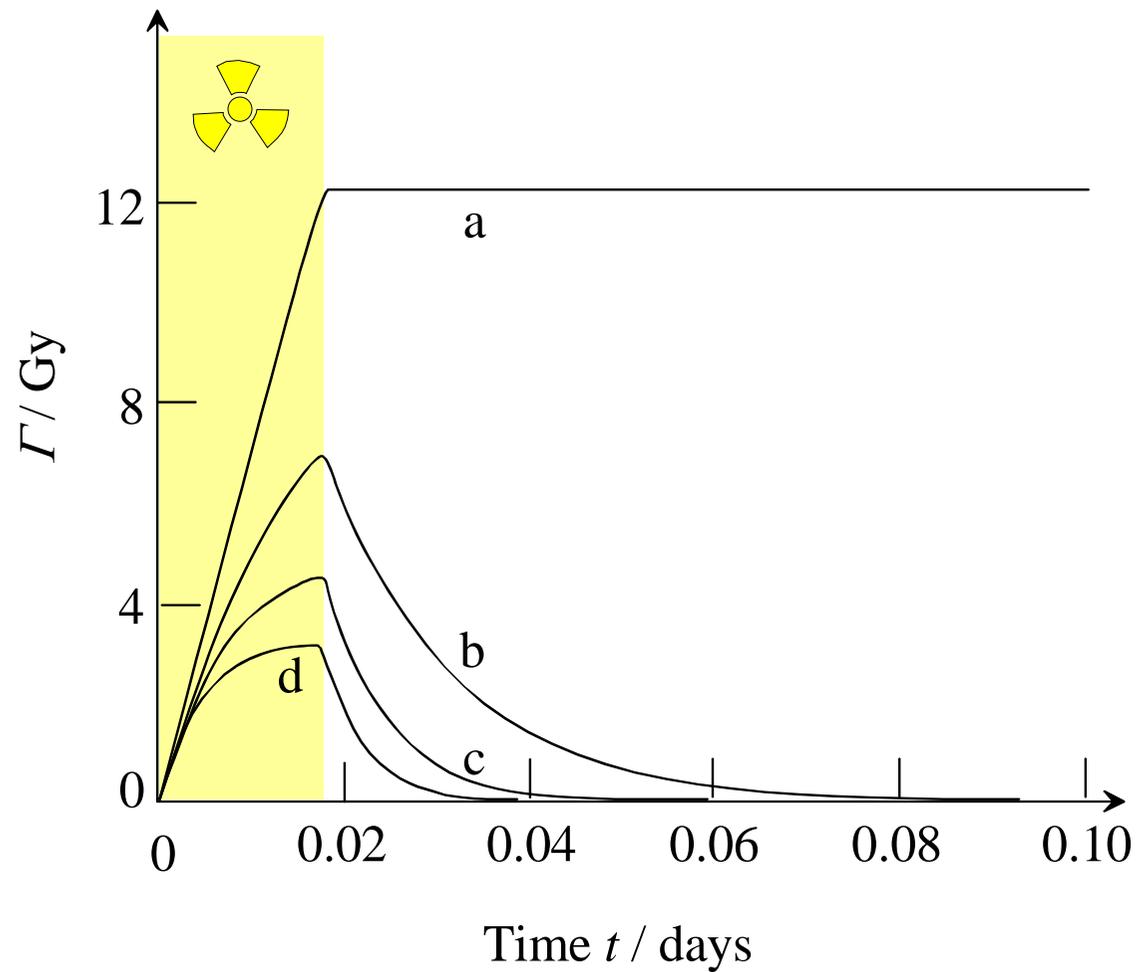
# Einführung Radio-Onkologie

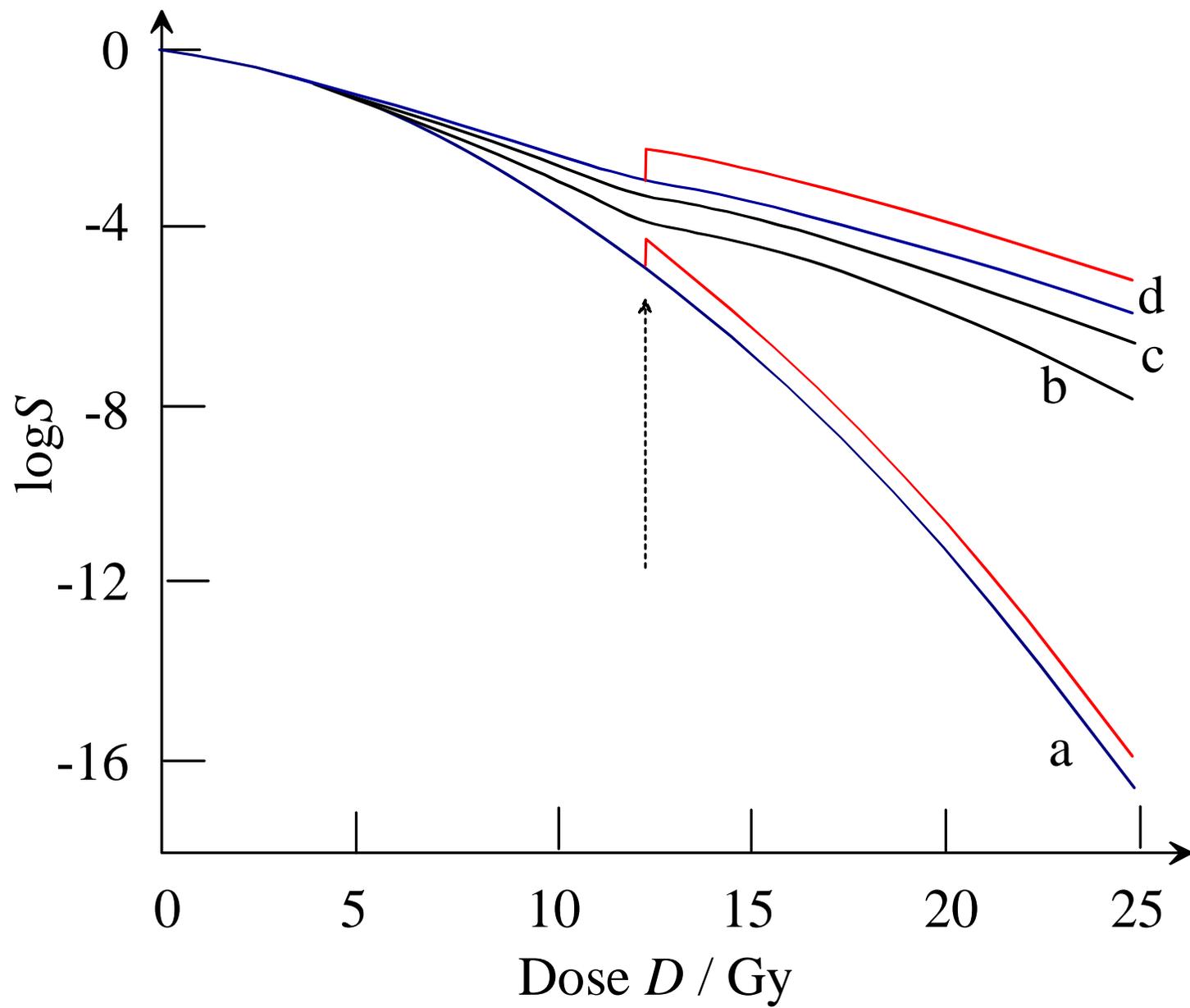
## Beeinflussung durch Fraktionierung

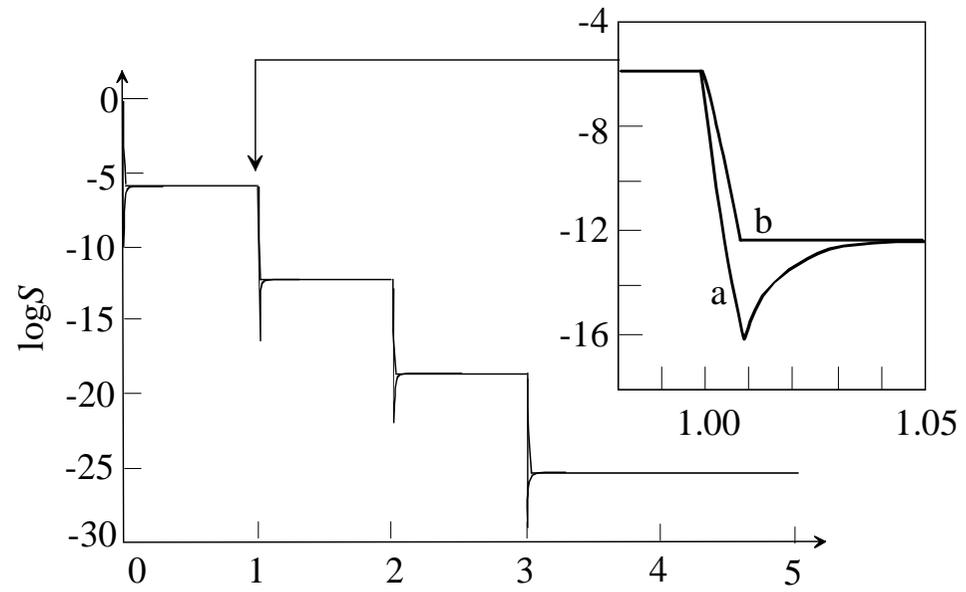
- **Repair** (Zellreparatur): Zeit zwischen den Fraktionen (kurz → unvollständige Repair)
- **Reoxygenierung**: Folgefraktionen mehr Wirkung
- **Re-Distribution**: Änderung des Therapie-Ansprechens durch andere Verteilung von Zellen in unterschiedlichen Zellzyklusphasen
- **Repopulation**: weniger Tumorwachstum, wenn Abstände zw. Fraktionen kurz

# Biologischer Schaden: Reparatur und Dosisäquivalent

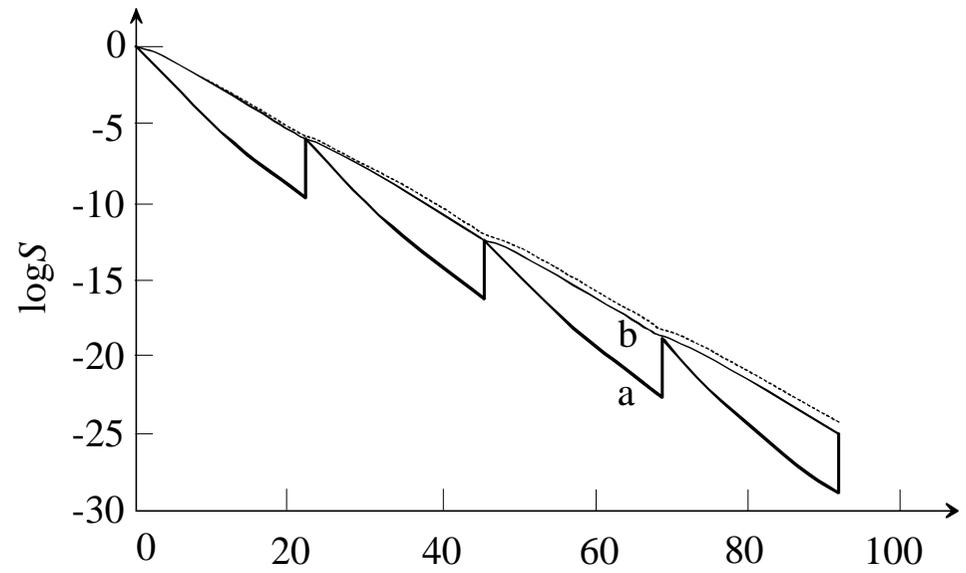
---







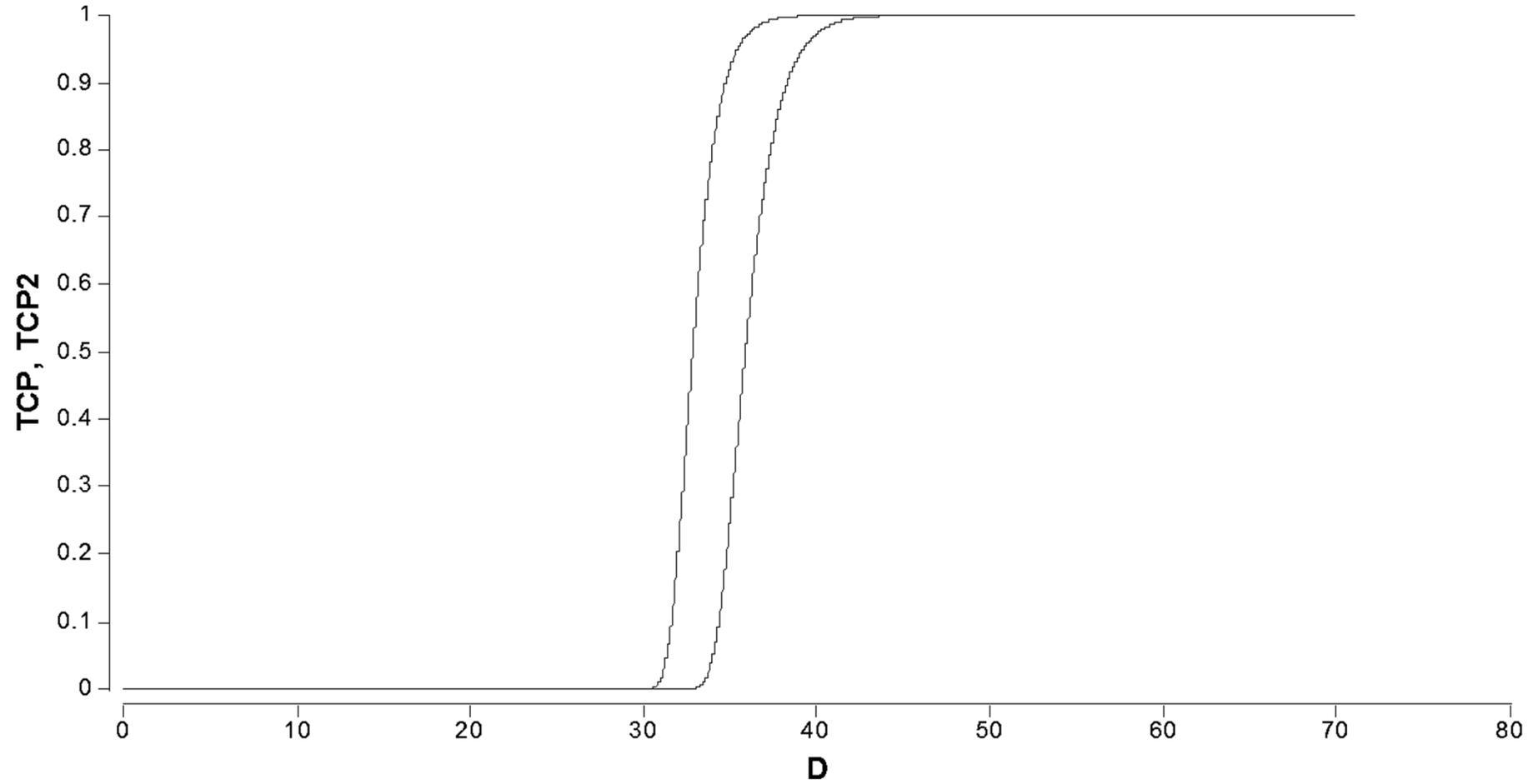
Time  $t$  (days)



Dose  $D$  (Gy)

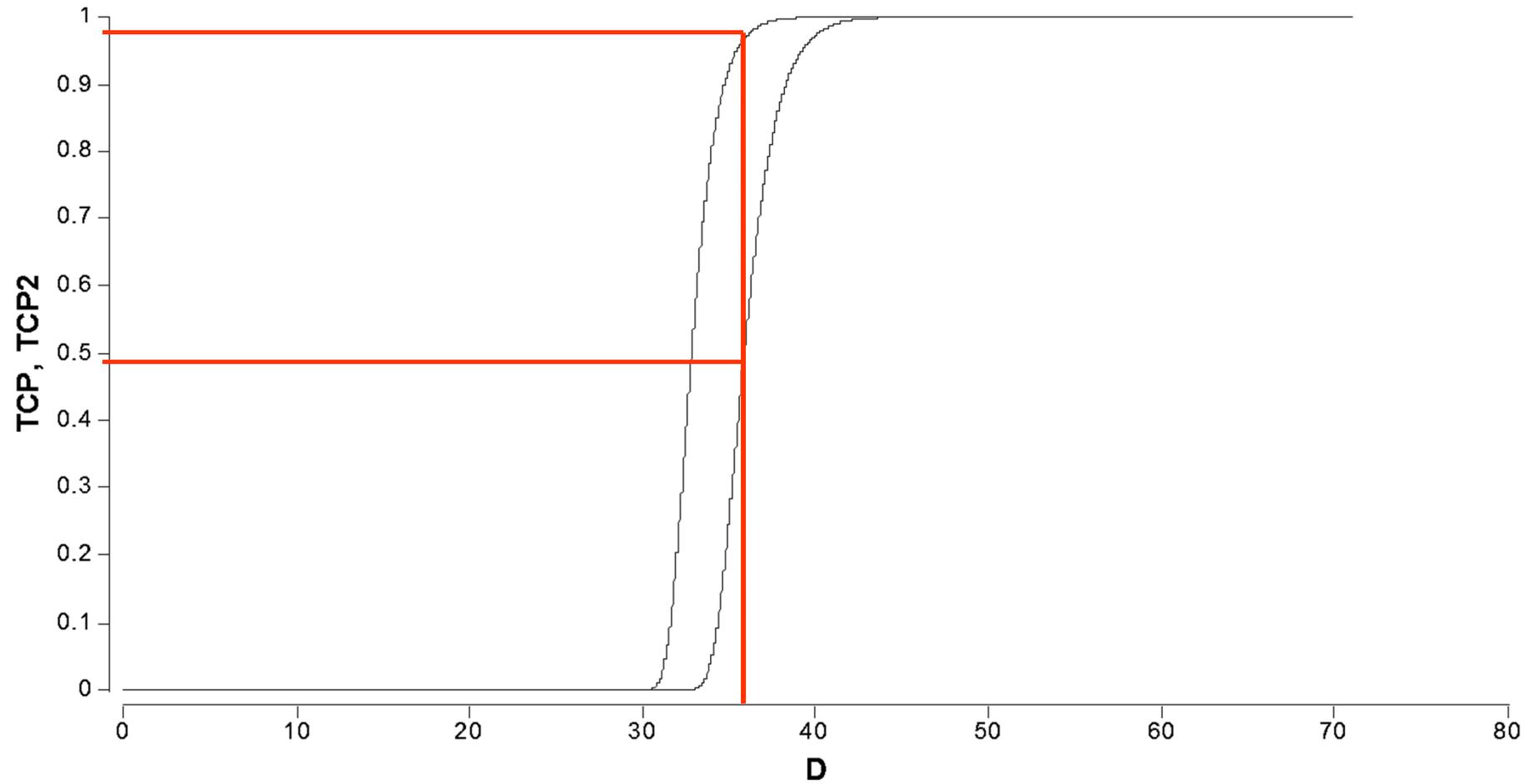
# Tumor Control Probability TCP

---

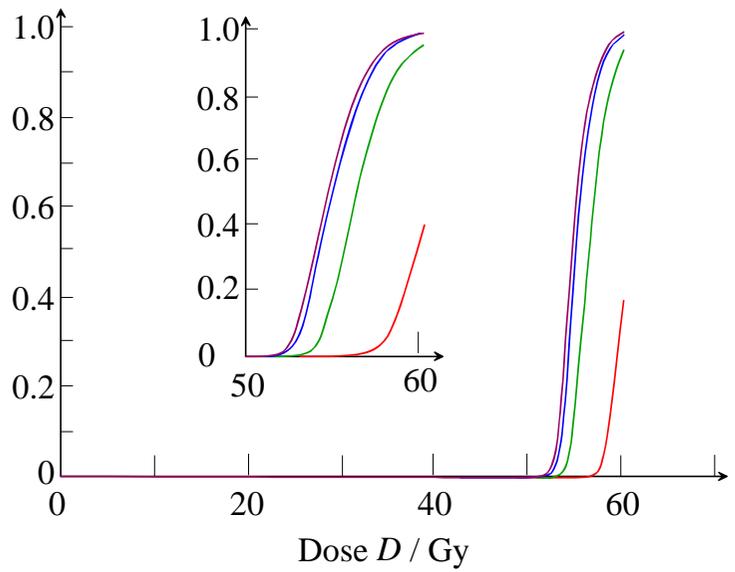
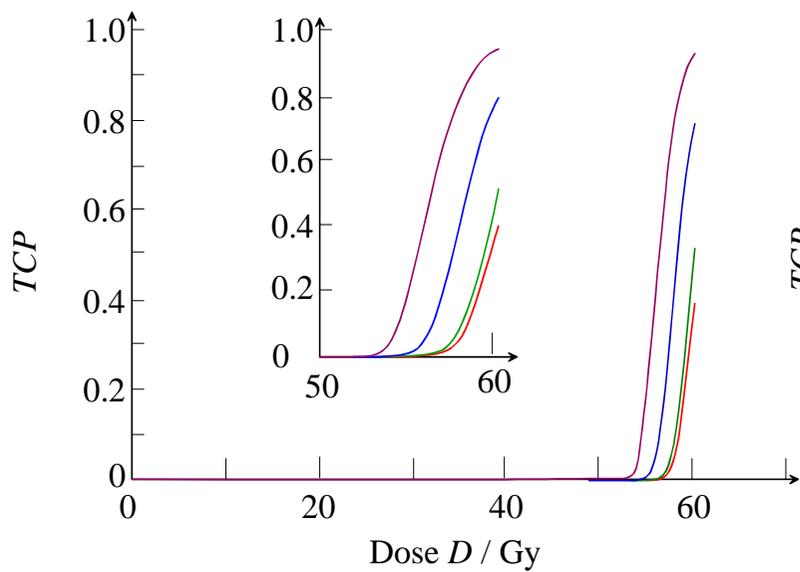
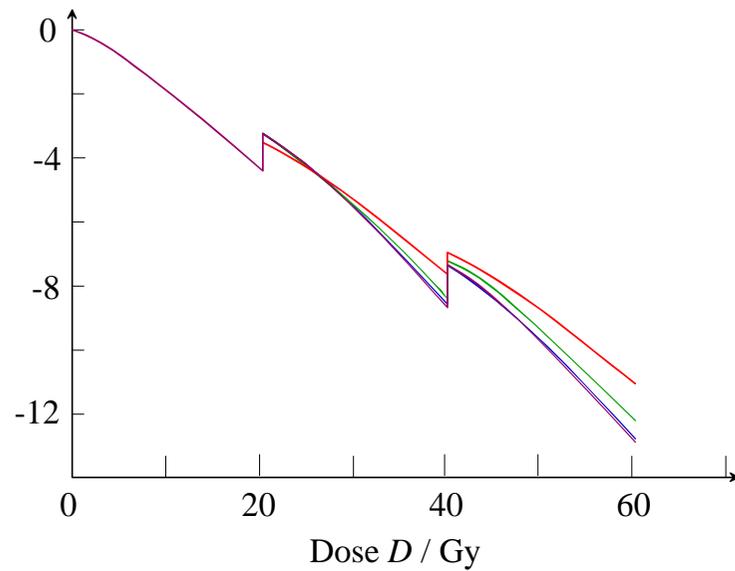
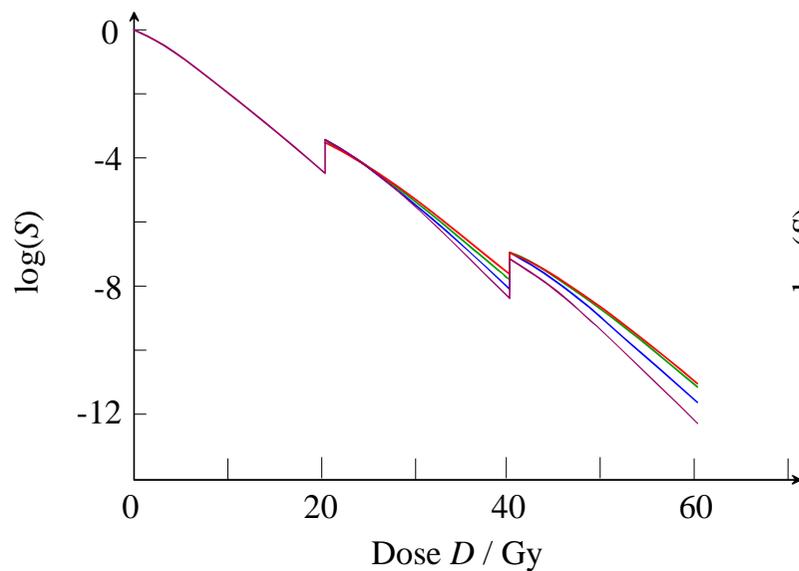


# TCP und NTCP: therapeutisches Fenster

---

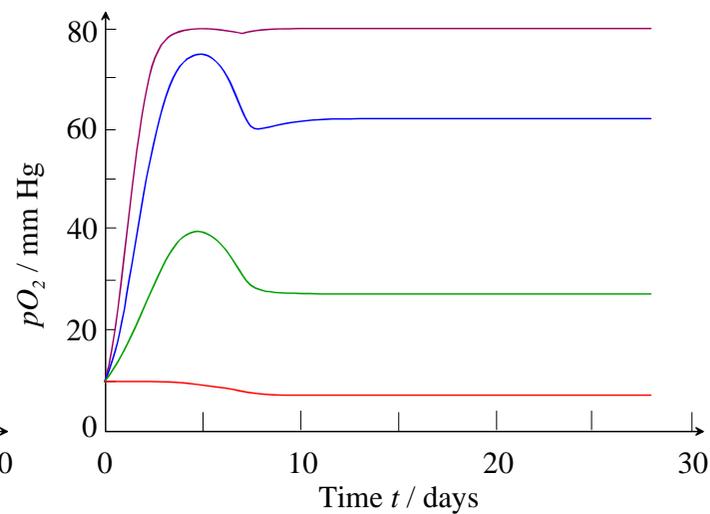
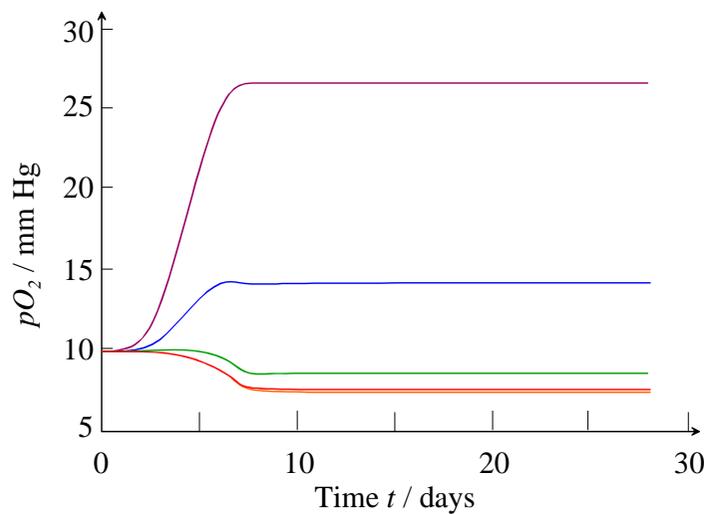
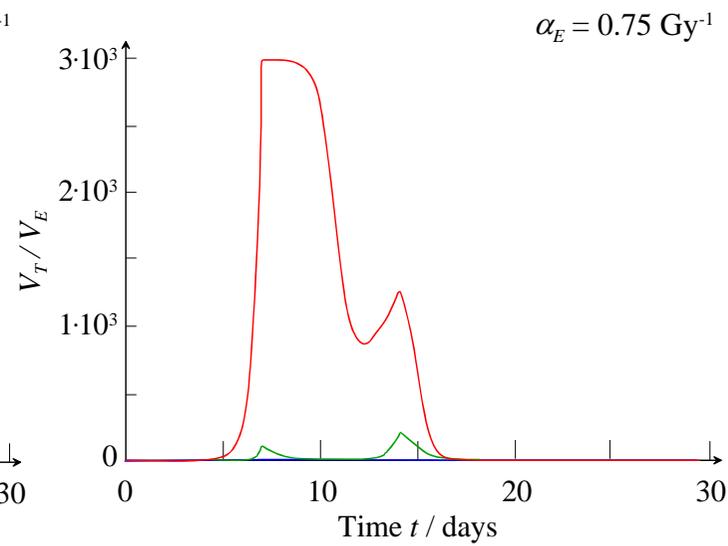
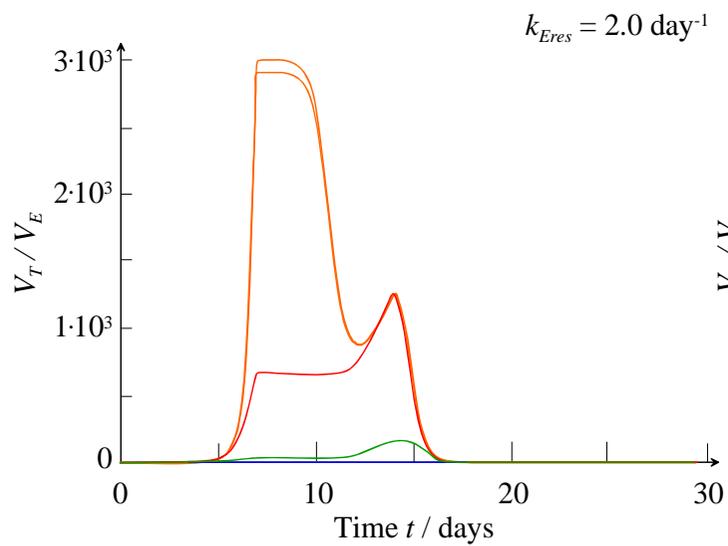


# Oxygenation and TCP



$\alpha_E = (0.1, 0.16, 0.25, 0.40, 0.63, 1.00) \text{ Gy}^{-1}$

$k_{Eres} = (0.2, 0.8, 1.4, 2.0) \text{ day}^{-1}$



# Arten der Strahlentherapie

Perkutane Strahlentherapie: Von Aussen, Erzeugung eines Strahlenfeldes mit einem Teilchenbeschleuniger (z.B. LINAC), einer Röntgenröhre oder einer  $^{60}\text{Co}$ -Quelle

Brachytherapie: geschlossene radioaktive Strahlenquelle im Patient (Jod-Seeds bei Prostata /LDR- oder  $^{192}\text{Ir}$  / HDR-Brachy)

Metabolische Therapie (Nuklearmedizin, e.g.  $^{131}\text{I}$  für Schilddrüsenkarzinome)

# $^{192}\text{Ir}$ -Quelle für HDR-Brachytherapie



# Linearbeschleuniger



# Arten der Strahlentherapie

Perkutane Strahlentherapie – Strahlenarten:

- Photonen (typische Energie 6 -23 MeV)
- Elektronen (typische Energien 6-23 MeV)
- Protonen (z.B. Spotscanning-Methode am PSI)
- Schwerionen

# Arten der Strahlentherapie

Perkutane Strahlentherapie – ein paar Begriffe:

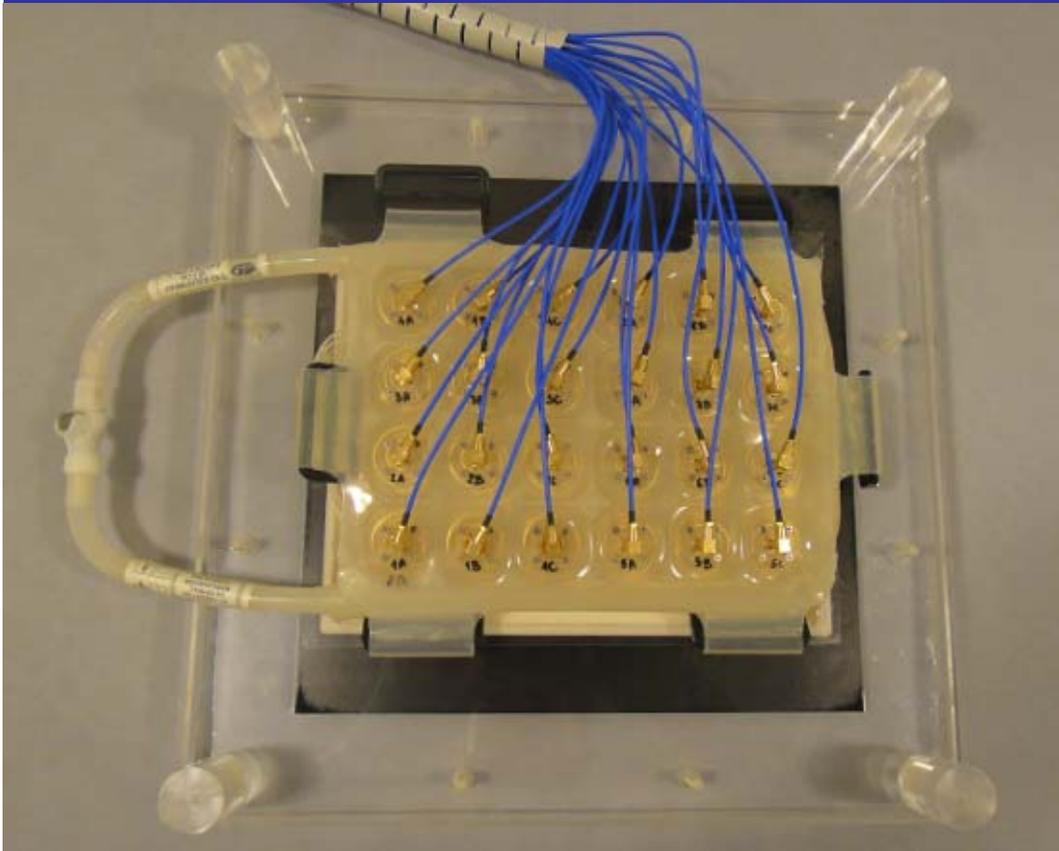
- konformale Bestrahlung
- Intensitätsmodulierte RT (IMRT)
- Image-Guided RT (IGRT)
- stereotaktische RT
- intra-Operative Bestrahlung

# Arten der Strahlentherapie

Kombinierte Therapien:

- Chemoradiotherapie (CTRT)
- Hyperthermie-RT
- multimodale Therapien

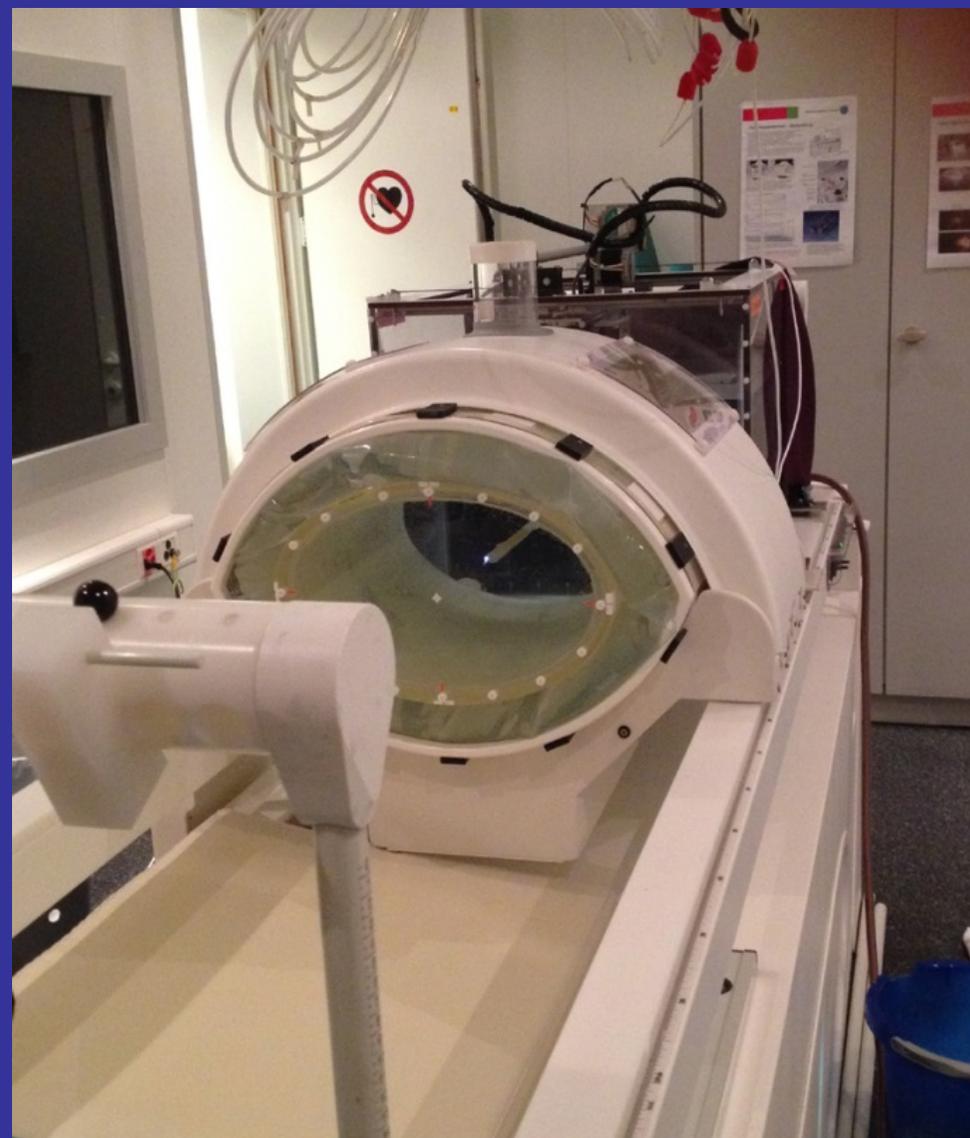
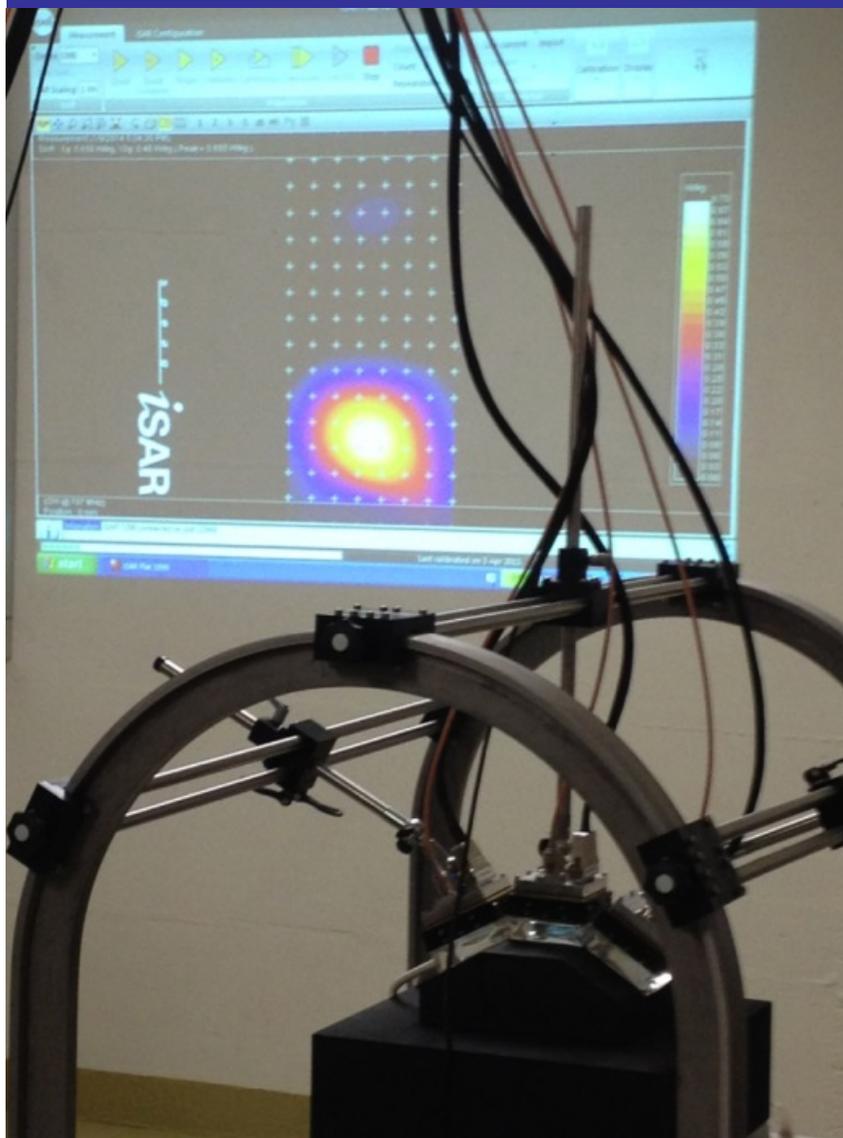
# Hyperthermie: Oberflächenhyperthermie



# Hyperthermie: Tiefenhyperthermie



# Hyperthermia: Tiefenhyperthermia



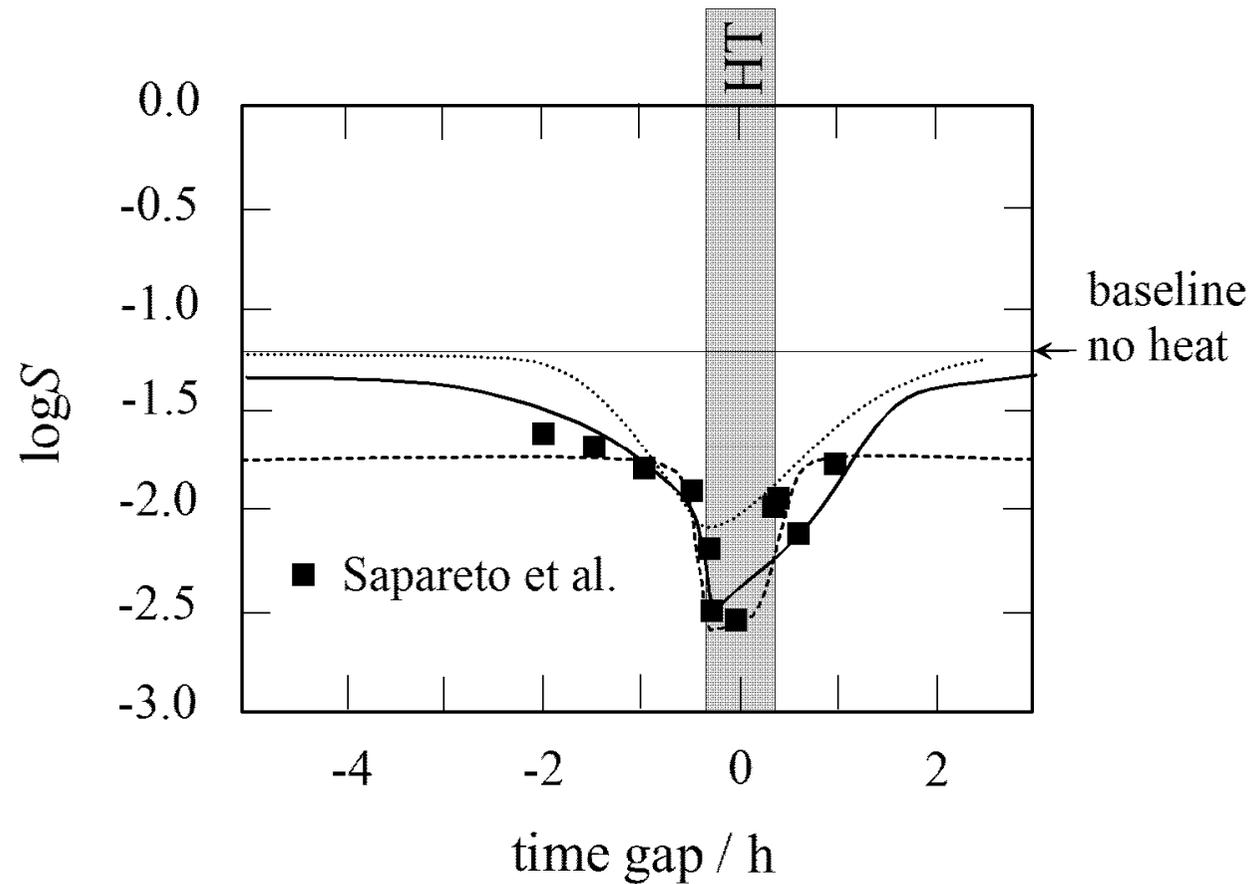
## Brustwandrezidiv-Mammakarzinom



## Brustwandrezidiv Mamma-Ca 12Mt nach RT+HT



# Modelling the synergistic effect of HT-RT: MHR-Approach



Systemic: Immune system interaction

pH  $\uparrow$   $\rightarrow$  immune cell activity  $\uparrow$

Local macroscopic (tissue):  
Tumor – host interaction

Perfusion  $\uparrow$   $\rightarrow$  acidic metabolites  $\downarrow$   
 $\rightarrow$  pH  $\uparrow$   $\rightarrow$  host tissue resistance  $\uparrow$

Mesoscopic: repair radiation induced damages / cell death

DNA repair  $\downarrow$   $\rightarrow$  cell death  $\uparrow$

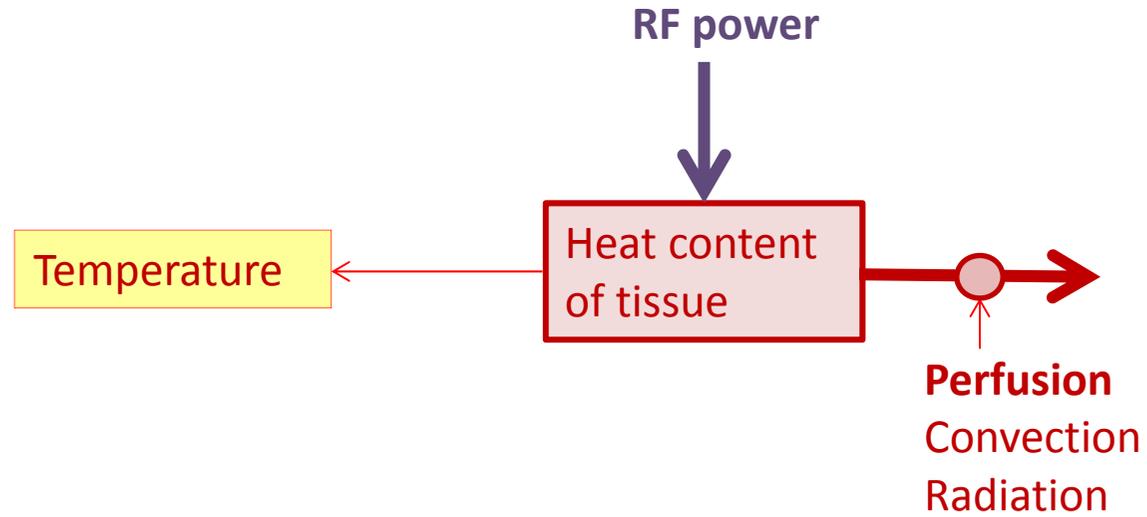
Proteins: Reaction kinematics (deactivation and repair)

Protein misconvolution  $\uparrow$   
 $\rightarrow$  DNA repair  $\downarrow$

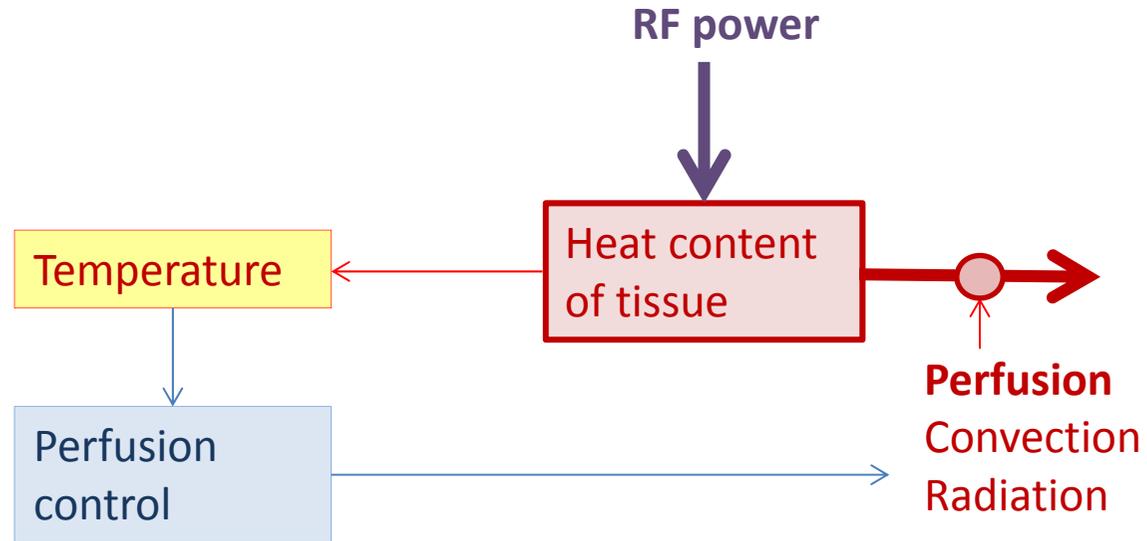
Microscopic (proteins):  
molecular dynamics

T  $\uparrow$   $\rightarrow$  protein misconvolution  $\uparrow$

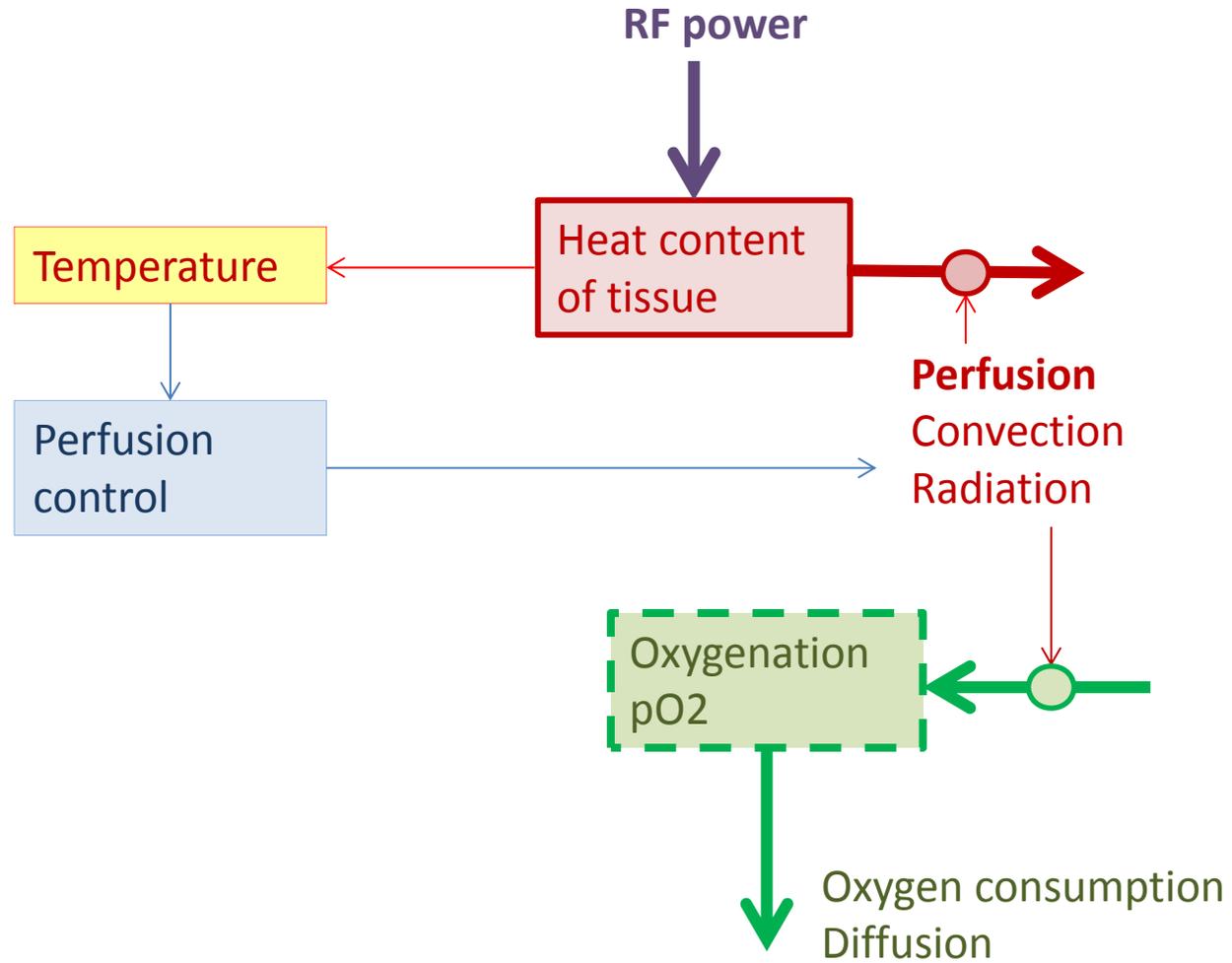
# Perfusion-pO2 Model



# Perfusion-pO2 Model



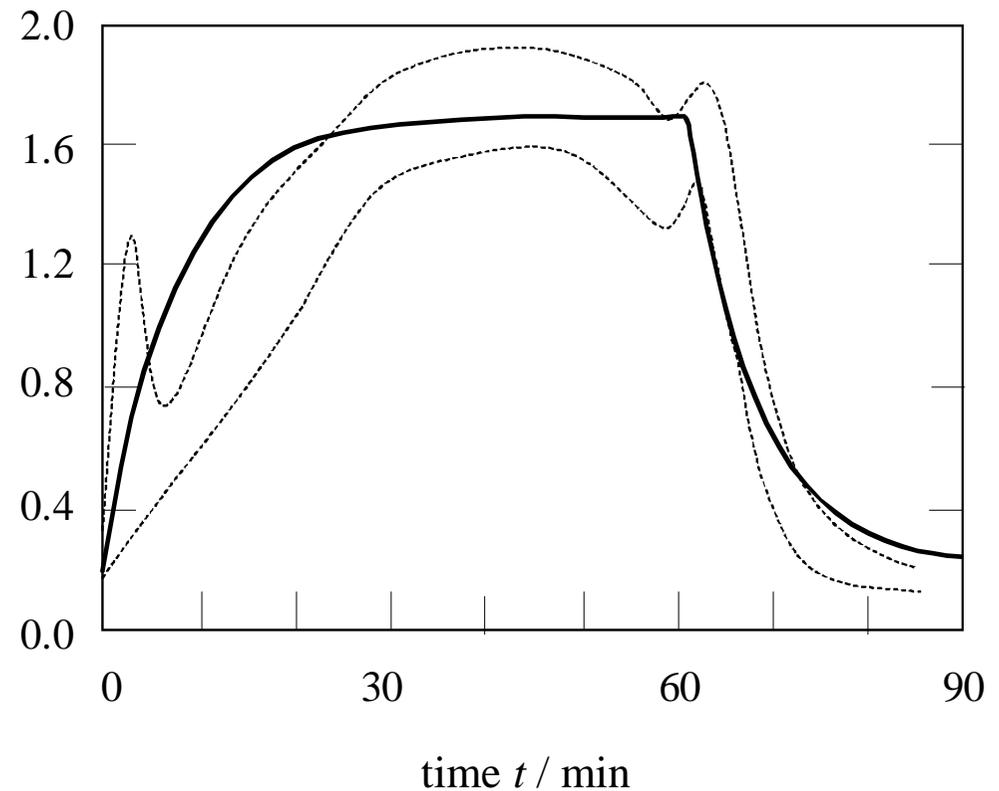
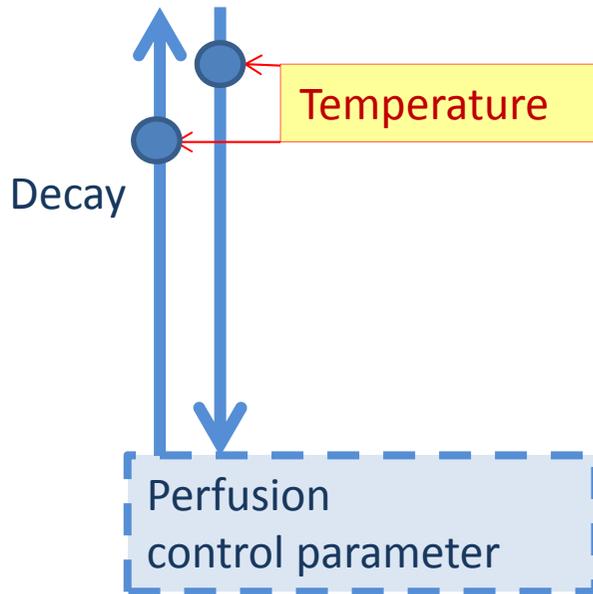
# Perfusion-pO2 Model



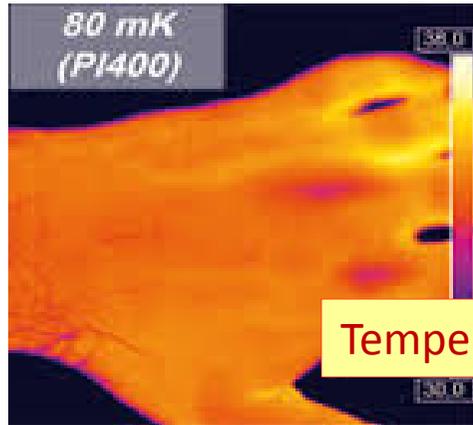


# Perfusion-pO<sub>2</sub> Model: Perfusion Enhancement

Song CW, Chelstrom LM, Haumschmild DJ  
(1990) : *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **18**, 903-907



# Validation: Using IR Cam System



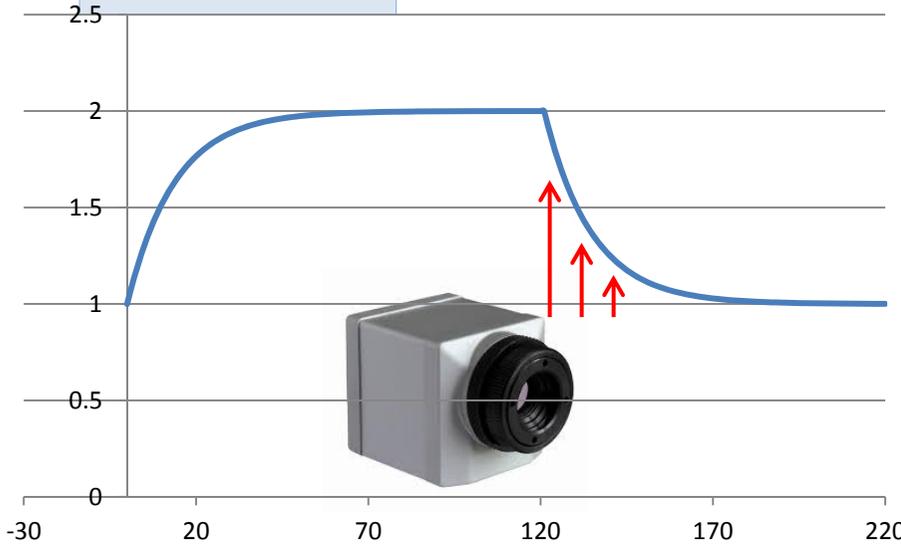
Temperature

RF power

Heat content of tissue

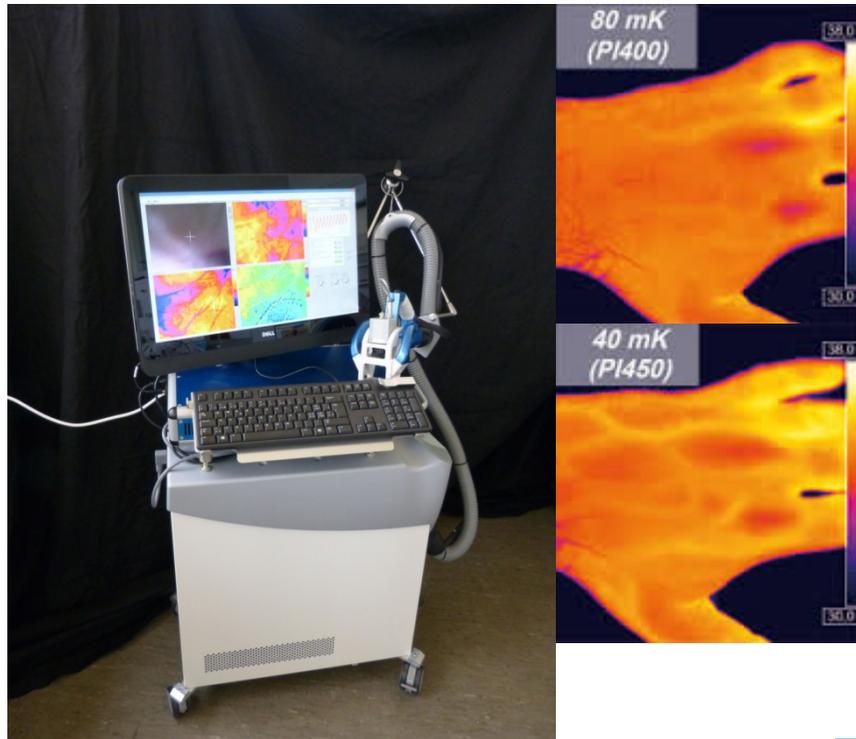
Perfusion  
Convection  
Radiation

Perfusion control



$$\frac{d\Theta}{dt} = \mathcal{G}_1 \cdot (T - T_{ref}) - \mathcal{G}_2 \Theta$$

$$\frac{\mathcal{G}_1}{\mathcal{G}_2} = \frac{\Theta_{eq}}{T - T_{ref}} = 0.2 \text{ K}^{-1}$$



# Oxygenation

Considered points:

- Perfusion dependent
- Diffusion of oxygen depending on tissue and vascularisation (diffusion distance)

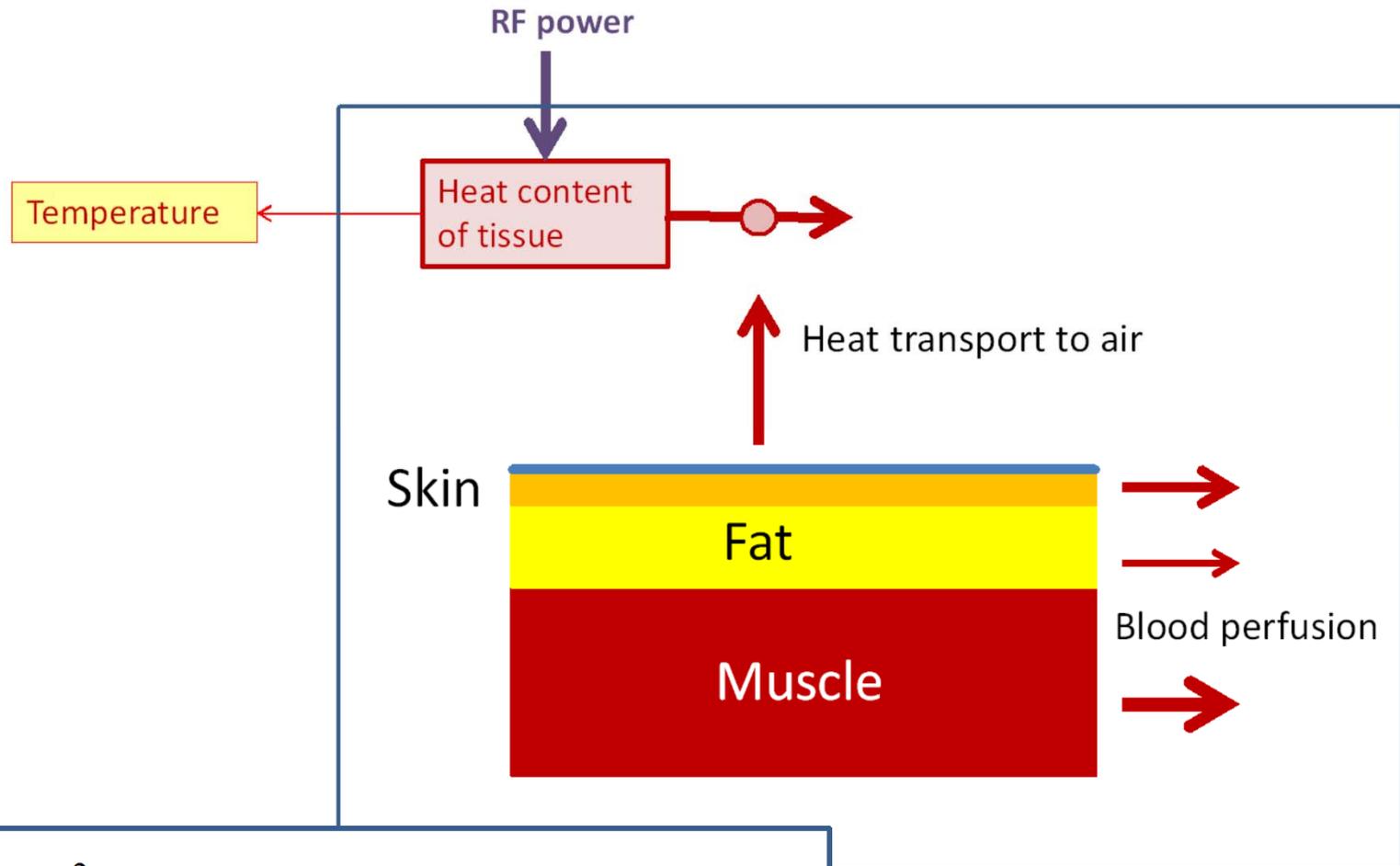
Perfusion control parameter

Oxygenation  $p_{O_2}$

Oxygen consumption  
Diffusion

$$\frac{\kappa_1}{\kappa_2} = \frac{p_{O_2}}{\Theta_{eq}} \approx 3...50$$

$$\frac{dp_{O_2}}{dt} = \kappa_1 \Theta - \kappa_2 p_{O_2}$$

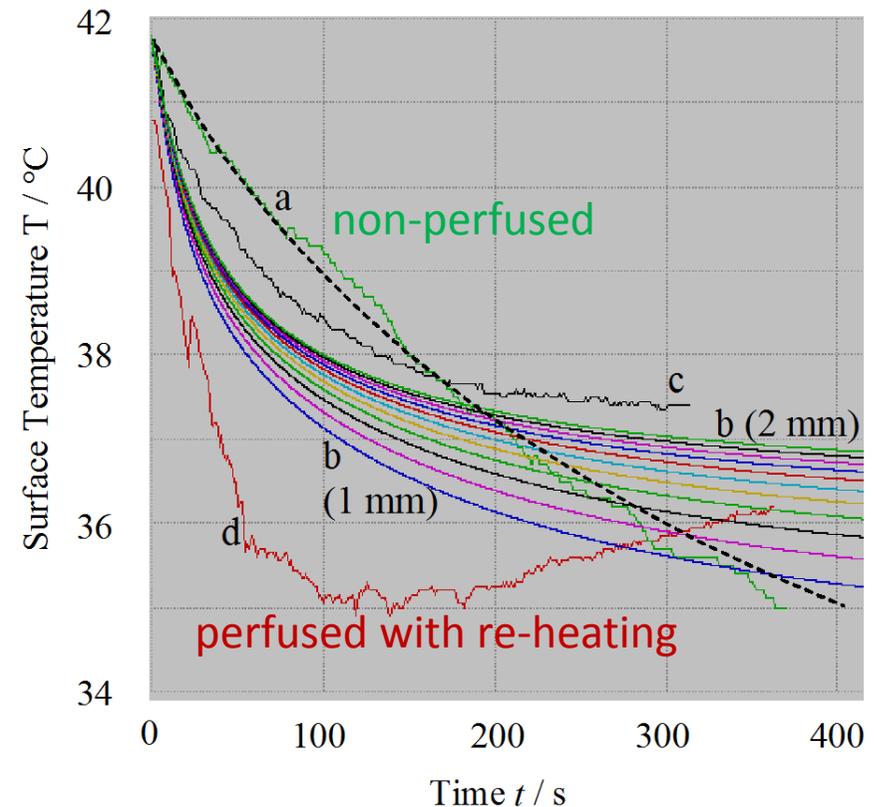


$$\frac{dT}{dt} = \kappa(z) \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} - \Theta \cdot \frac{1}{\rho_T(z)} \left[ \frac{dm_b(z)}{dt} \right]_{T=T_{ref}} \cdot \frac{c_b}{c_T(z)} \cdot (T(z) - T_b)$$

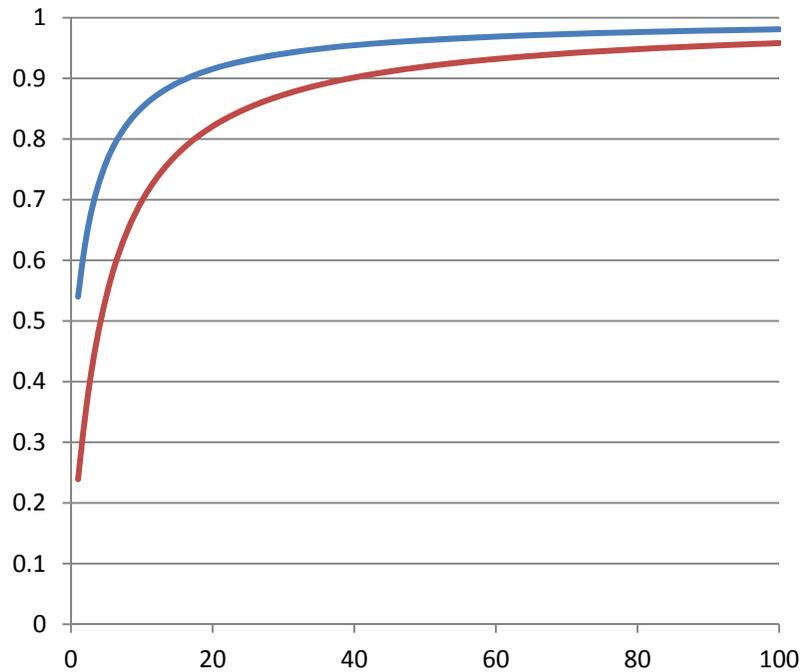


# Result & Meaning

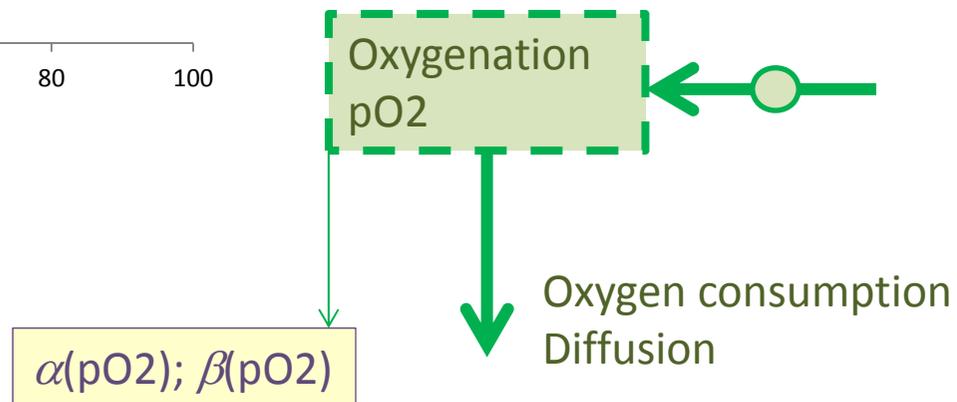
- Parameter estimation based on measurements of perfused and non-perfused case
- Good agreement with literature data → method o.k.
- Difficult and interesting: tissue inhomogeneity in pathological cases



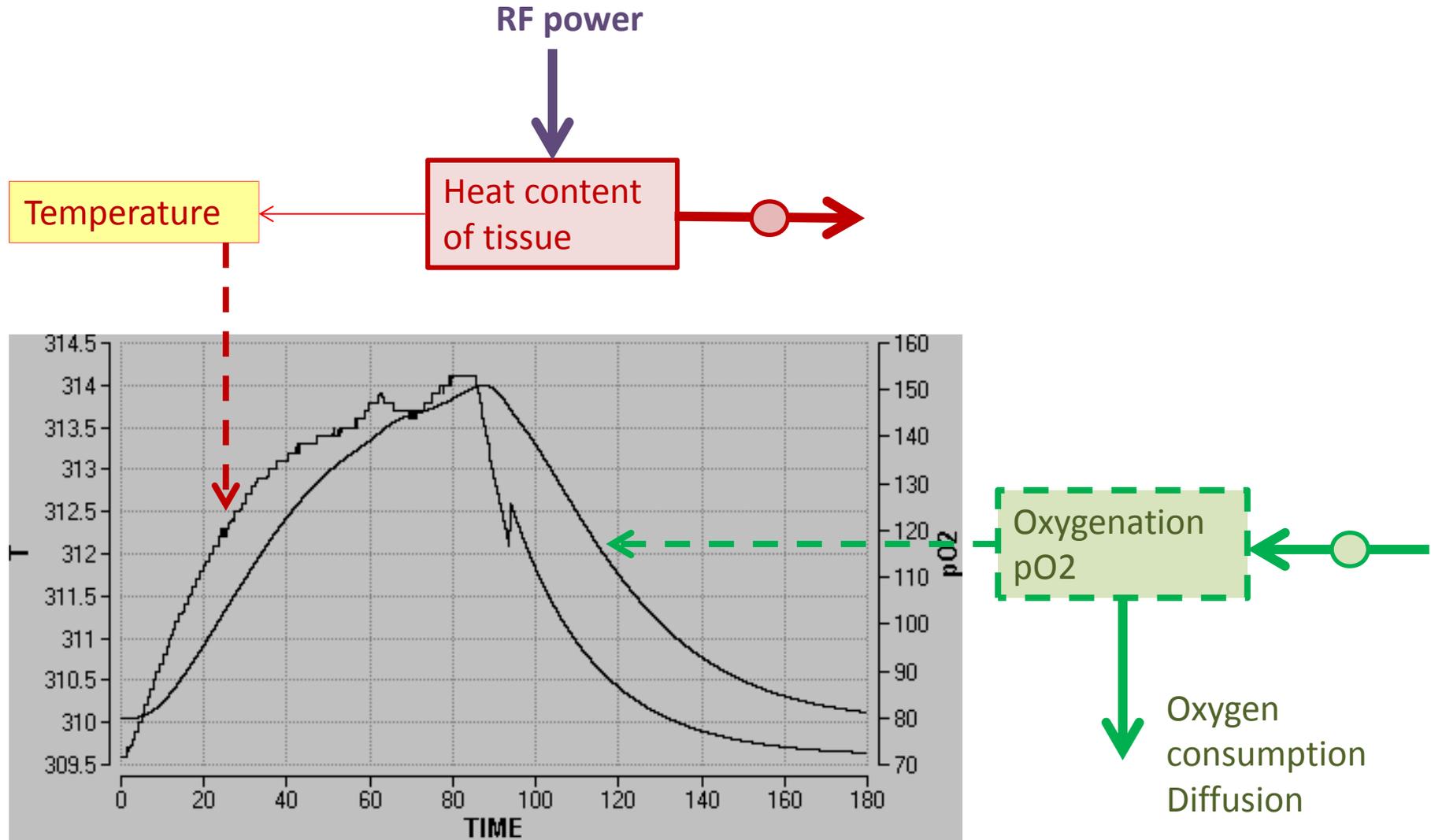
# Perfusion-pO2 Model: Oxygen Enhancement



—  $\alpha$ -factor  
—  $\beta$ -factor

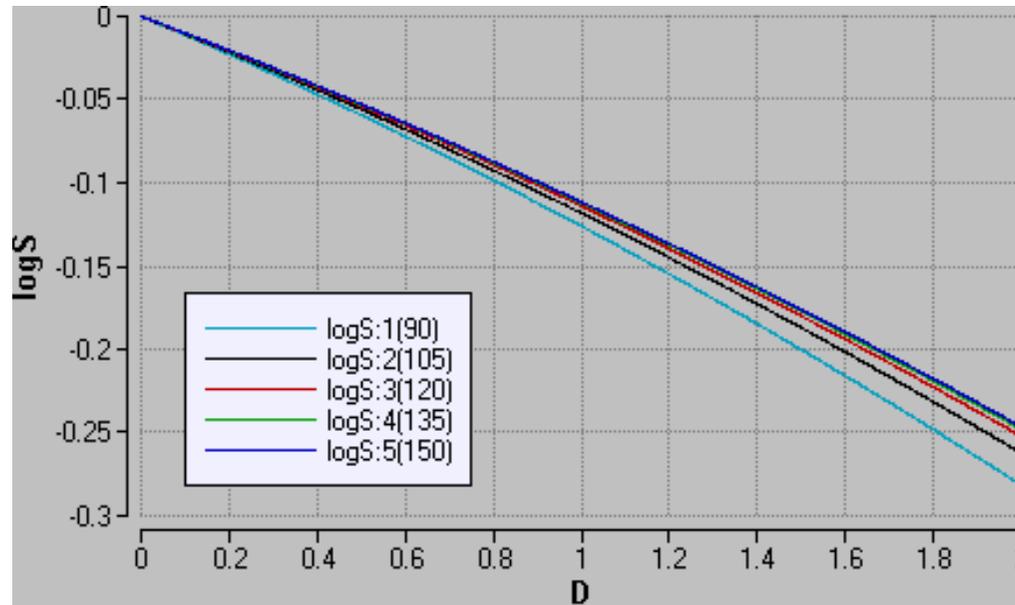


# Results



# Results

Comparison of applying RT (2 Gy fraction) immediately after HT and applying RT 60 minutes after HT for adenocarcinoma ( $\alpha/\beta = 6$ ),  $T_{\max} < 42$  °C (!)

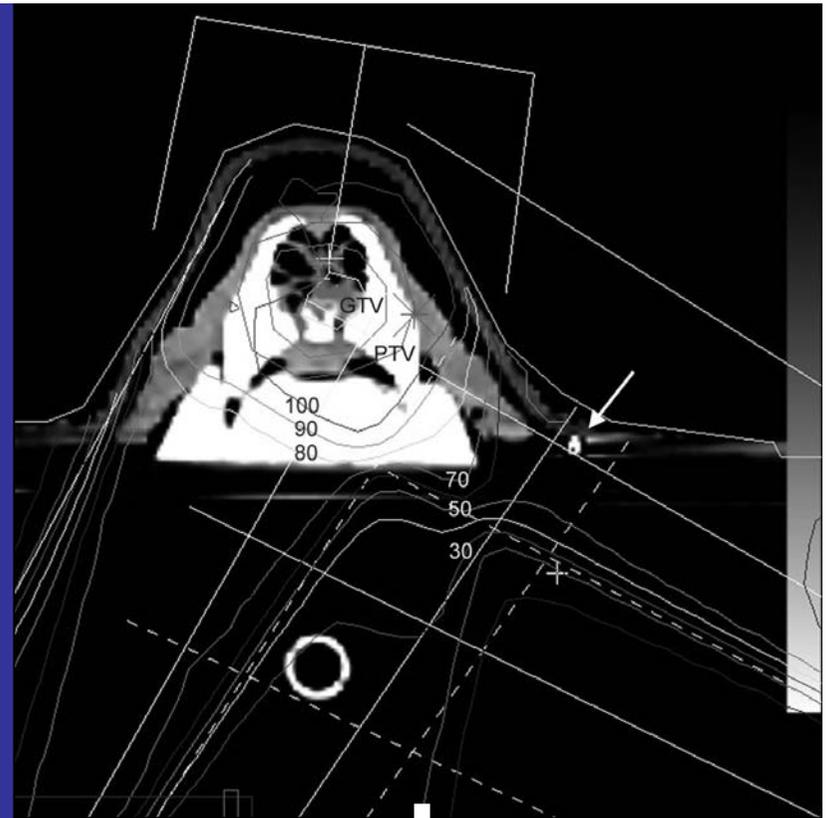


- poorly oxygenated tumours: difference for logS = 9.1%
- intermediate oxygenated tumours difference is 2.1%,
- well oxygenated tumours difference < 0.4%.

# perkutane Strahlentherapie

Ablauf perkutane Strahlentherapie:

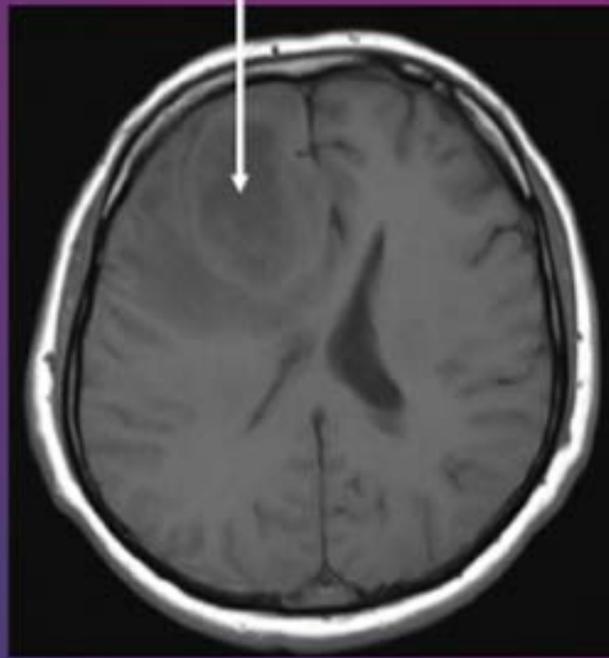
- Planungs-CT
- Planung: PTV und Felder
- Verifikation
- Bestrahlung
- Nachsorge



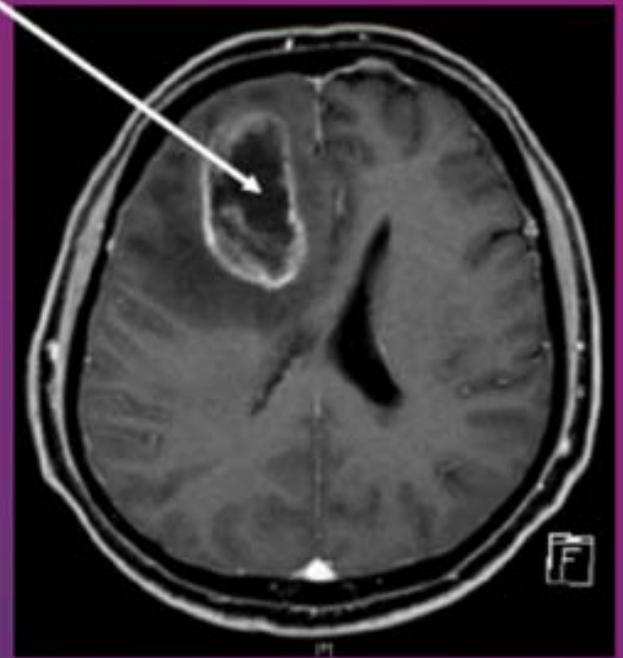
tumor



CT

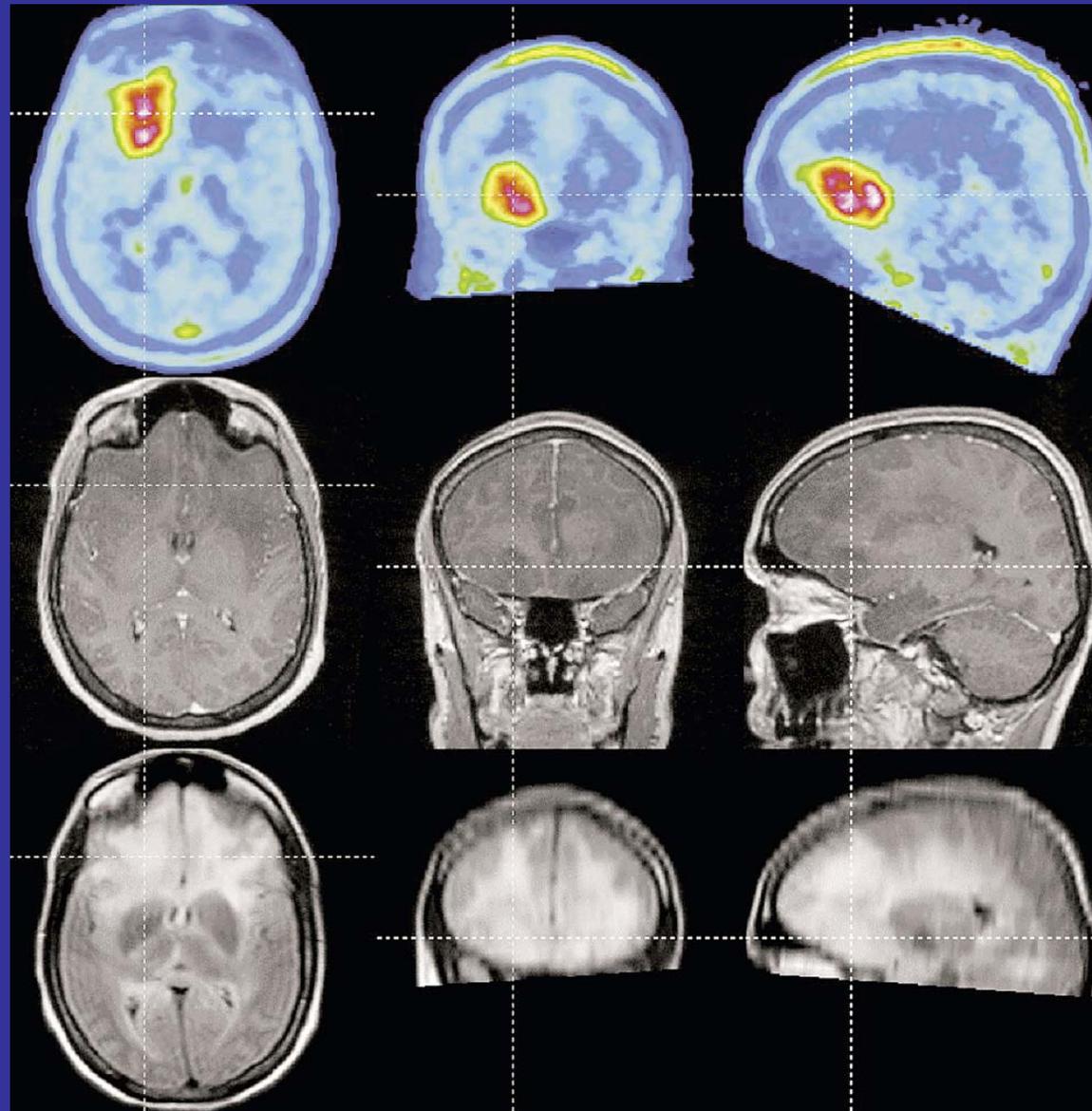


T1w



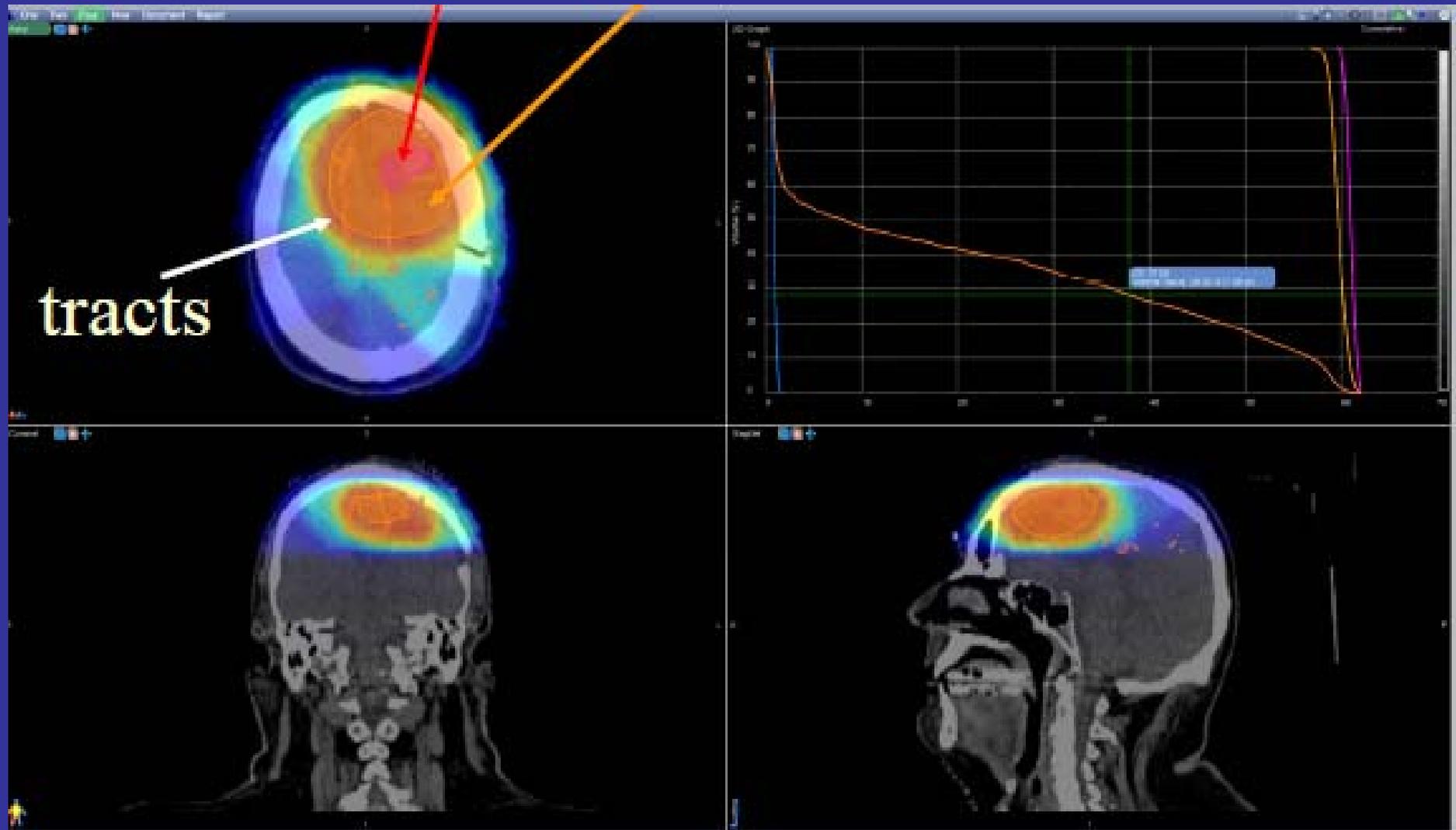
T1Gd

# Bildfusion: PET-MRI

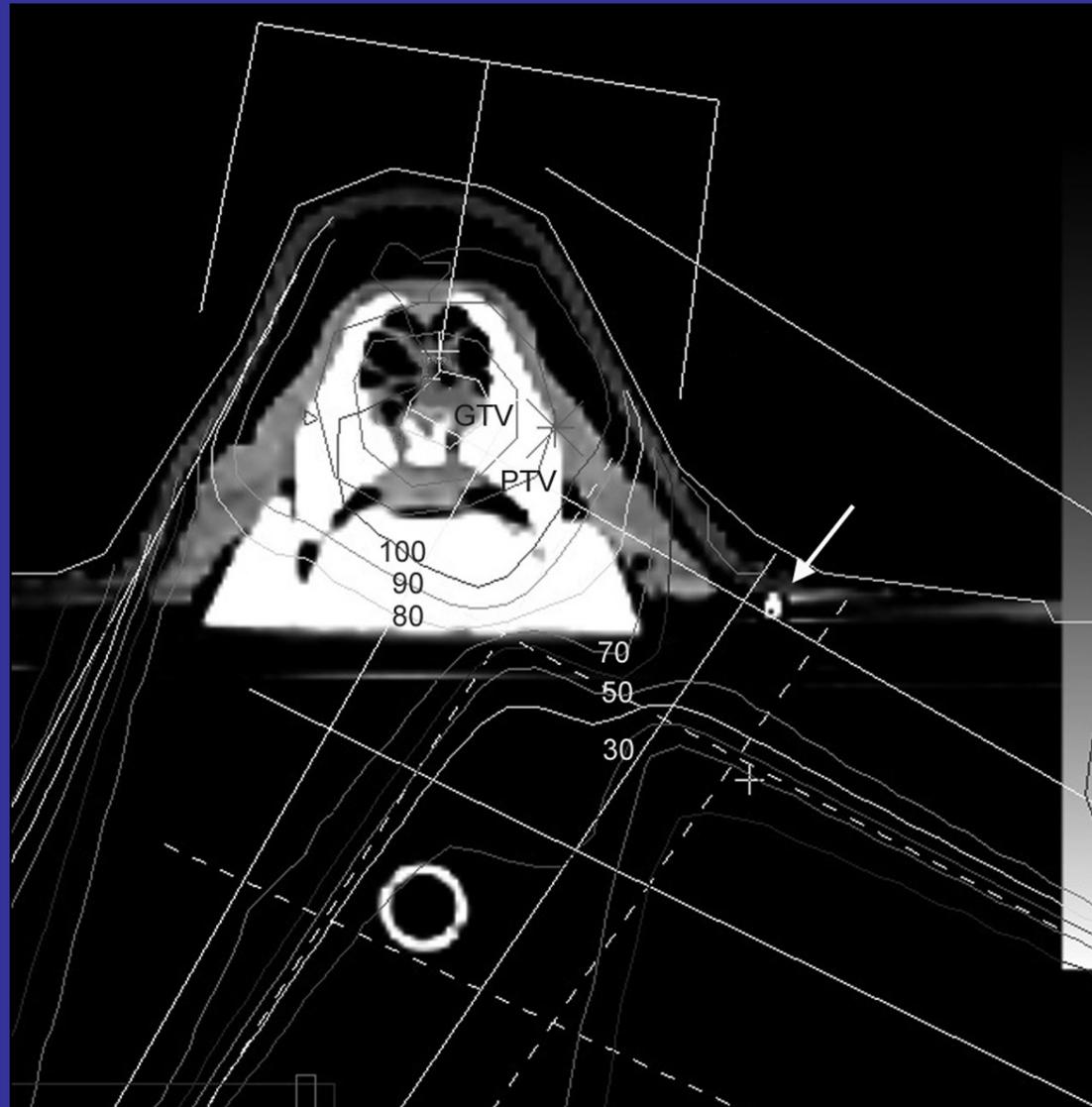




3D CT and 3D MRI data set fusion



# Technischer / physikalischer Bestrahlungsplan

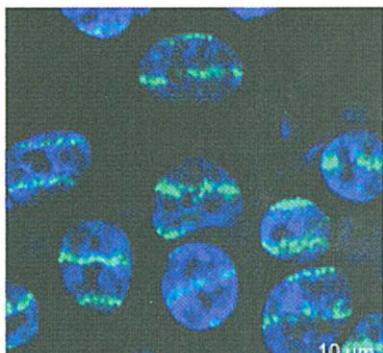


# Bestrahlung am LINAC

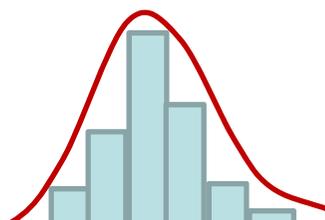


# What is needed to improve RT

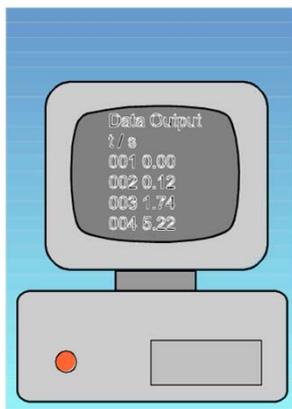
---



Experiments  
in vitro



Data  
Analysis



Experiments  
in silico

$$\left[ \frac{\partial P}{\partial \Gamma} \right] = -\mu_{\Gamma} P$$

Modelling

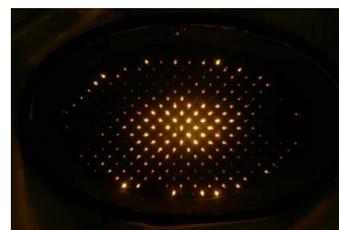


Trials  
in vivo

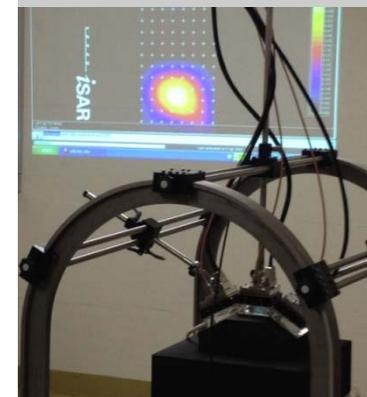


Clinical  
trials  
in patient

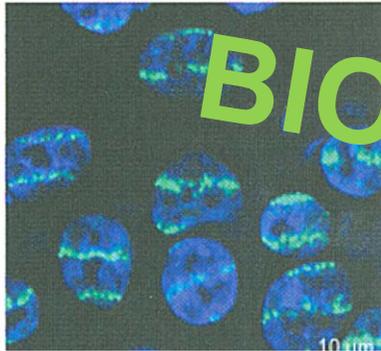
Devices



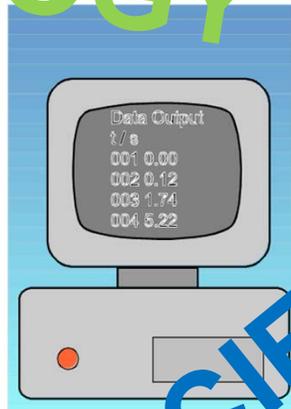
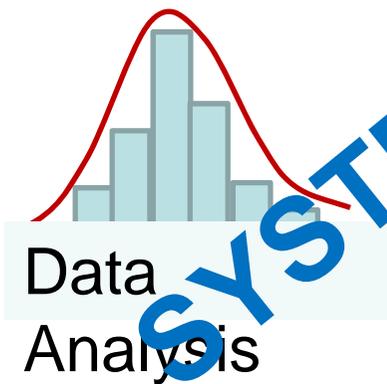
Dosimetry



# What is needed to improve RT



Experiments  
in vitro



Experiment  
in silico

$$\left[ \frac{\partial P}{\partial \Gamma} \right] = -\mu_{\Gamma} P$$

Modelling



Trials  
in vivo



Dosimetry



Clinical  
trials  
in patient

Devices



ENGINEERING

BIOLOGY

CLINICS

SYSTEMS SCIENCE

PHYSICS