

Die Entwicklungen in der Radioonkologie in den vergangenen 50 Jahren

Teil 2*: Klinische Strahlenbiologie und technische Innovationen

Erkenntnisse der Strahlenbiologie sowie technische Innovationen in der Radioonkologie haben zu einem enormen Erkenntnisgewinn geführt, welcher zu einer gezielteren Therapie von Patienten geführt hat. Das Verständnis der Wirkung ionisierender Strahlung auf Tumoren führte zur Anwendung unterschiedlicher Fraktionierungsschemata und ermöglichte ein besseres Verständnis hinsichtlich erwünschter Tumorkontrolle und unerwünschten Nebenwirkungen am umliegenden Gewebe.

RICHARD GREINER, REGINA SEILER

SZO 2015; 5: 33–36.



Richard Greiner

Klinische Strahlenbiologie

Schonung von Normalgewebe

Seit dem ersten 1906 von Jean Bergonié und Louis Tribondeau definierten strahlenbiologischen Gesetz zur unterschiedlichen zellulären Radioempfindlichkeit sind 100 Jahre weltweiter Bemühungen vergangen, und es ist erreicht worden, die Erholungsfähigkeit maligner Zellen nach Bestrahlung zu mindern und radioprotektive Massnahmen für gesunde Zellen zu entwickeln. Für Letzteres fand in der Vergangenheit nur der Radikalfänger Amifostin klinische Anwendung. Als erfolgreichste und einfachste schonende Massnahme gesunder Strukturen setzte sich in den Zwanzigerjahren die Fraktionierung gegenüber der Hochdosis-Einmalbestrahlung als klinische Bestrahlungsmethode durch (L. Freund, G. Schwarz, C. Regaud, H. Coutard). Toleranz, also Substanz- und Funktionserhalt des gesunden Gewebes, wurde schon sehr früh zum zentralen Gebot der Therapie mit ionisierenden Strahlen und wurde höher gewichtet als die Tumorelimination.

SUMMARY

History in radiation oncology during the past 50 years

During the past fifty years, radiation oncology made substantial progress, especially in the protection of healthy tissue. This was made possible by the developments in technology, mainly the vast improvements in computer technology, supported by the findings of radiobiology and secured by newer algorithms by the physicists, along with their quality assurance programs. The therapeutic window could be expanded, especially through better protection of the healthy tissue. In this century, it was the IMRT technique which boosted the development of better sparing therapies. Proton dose distribution is still leading the way, but currently it has not been decided whether there will be second proton therapy center in Switzerland.

Dosis-Effekt-Kurve, Iso-Effekt-Kurve

Bis 1944 waren zwei der drei bekanntesten radiobiologischen Kurven entstanden, die Dosis-Effekt- und die Iso-Effekt-Kurve. Dosis und Wirkung, linear/linear aufgetragen, kennzeichnen den S-förmigen Verlauf der Kurven für Wirkungen respektive Reaktionen (die Hautrötung bildete den biologischen Endpunkt). Aus der Beziehung der Kurven zueinander resultiert eine dritte, parabelartige Kurve als Ausdruck für das «therapeutische Fenster» (s. *Abbildung*). Dieses therapeutische Fenster mit einem technischen, biologischen oder klinischen Verfahren zu erweitern, wird das zentrale Anliegen in der Radioonkologie bleiben. Die Iso-Effekt-Kurve (Strandqvist 1944) gab Auskunft zum Dosis-Zeit-Verhältnis (dose time ratio).

Zellüberlebenskurve

Die Zellüberlebenskurven (log-log cell survival curve) ab den Fünfzigerjahren von T. Puck, P. Marcus, M. Elkind und H. Sutton entwickelt, ermöglichten eine neue, bis heute gültige Interpretation der klinischen Daten. Aus ihnen konnten strahlenbiologische Grundprinzipien der Zellreaktion, die Erklärung für den Zeitfaktor und das Überleben subletal bestrahlter Zellen (target cells) in Abhängigkeit von Dosis, Fraktionierung und Bestrahlungsdauer abgeleitet werden. H. R. Withers definierte später die Radiosensibilität, bestimmt von den 4R's: Repair, Repopulation, Redistribution und Reoxygenation.

* Teil 1: Gründung der Gesellschaften und Klinik der Radioonkologie. In: Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2015; 1: 10–13.

Das Linear-Quadrat-Modell

Ganz entscheidend für die klinische Radiobiologie wurde das 1982 von G.W. Barendsen publizierte Linear-Quadrat-Modell α/β , ein mathematisches Modell, basierend auf den Zellüberlebenskurven als quantitatives Korrelat für die Erholungsfähigkeit vom subletalen Schaden. Der α/β -Wert in Gy entspricht auf der Zellüberlebenskurve der Dosis, bei der α und β die gleiche Wirkung haben. α/β im Linear-Quadrat-Modell versucht die biologische Komponente der Bestrahlung gewebeabhängig zu bewerten. Die eigentliche Grundlage für den α/β -Wert ist die «intrinsic radiosensitivity», die dann als fünftes «R» zu den vier «R's» von Withers gezählt wurde. J. Fowler und J. Denekamp betonten Dosis und Dosisrate als bestimmende extrinsische Parameter der Wirkung für akut und spät reagierendes Gewebe.

Hypoxie, Oxygen Enhancement Ratio (OER)

Hypoxie war schon sehr früh für Radioresistenz verantwortlich gemacht worden, in der Annahme, dass bei ungenügender Präsenz von Sauerstoff die von Radikalen ausgelösten indirekten DNA-Defekte nicht fixiert würden. In-vitro-Studien zeigten eine OER («Oxygen Enhancement Ratio») von 2 bis 3. Thomlinson und Gray (nach ihm ist die Dosiseneinheit Gy benannt) publizierten 1955 die Unterteilung in akute und chronische Hypoxie. Zur Therapie wurden auch in der Schweiz in den Sechzigerjahren Sauerstoff-Überdruckgeräte eingesetzt, was sich nicht als Me-

Die «4 R» der Radioonkologie: Repair, Repopulation, Redistribution, Reoxygenation

thode durchsetzen konnte. Selbst die Anhebung der Hb-Werte konnte bis heute die Radiosensibilität nicht steigern. Die Resultate der kombinierten Behandlung von HNO-Patienten mit Epoetin in einer internationalen Doppelblindstudie waren ernüchternd – die Kontrollraten der auch mit Epoetin behandelten Patienten waren signifikant schlechter (u.a. K. Beer). Seither wurden keine Studien mit Epoetin mehr publiziert.

Angiogenese

In den Achtzigerjahren machte A. Folkman auf die Auslöser (z.B. Hypoxie) und die Mechanismen der Angiogenese (VEGF, PDGF), speziell von Tumoren, aufmerksam. Die Radiobiologie machte die «intrinsic radiosensitivity» zum Thema. Es begannen die Studien zur Hyperfraktionierung. Eine solche Technik war schon in den Zwanziger- und Dreissigerjahren aus Gründen der Toleranz von L. Freund, C. Regaud und H. Coutard vorgeschlagen worden.

Ein anderes Argument war die Synchronisierung und die hyperfraktionierte Bestrahlung der Tumorzellen in

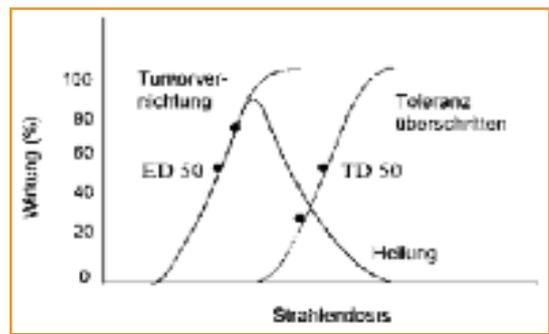


Abbildung: Dosis-Effekt-Kurve: Mit zunehmender Strahlendosis steigt der Anteil der vernichteten Tumorzellen, und gleichzeitig steigen die Nebenwirkungen an. Heilung und bleibende Tumorkontrolle konkurrieren mit der Gewebetoleranz (ED 50: effektive Dosis mit 50% Wirkung; TD 50: toxische Dosis mit 50% Wirkung).

der sensibelsten Zyklusphase G2. Die Akzelerierung der Behandlung wurde radiobiologisch als vorteilhaft für die Steigerung der Radiosensibilität empfohlen.

Cetuximab

Am ESTRO-Kongress 1990 wurde erstmals ausführlich über das Gen p53 und seine Bedeutung für Zellzyklus und Apoptose berichtet. In der Folge zeigte man sich daran interessiert, welchen Einfluss Mutationen der Zelloberflächenproteine und Blockaden der Signaltransduktionen auf die Radiosensitivität haben könnten. EGFR wird in vielen Tumoren überexprimiert, besonders auch in HNO-Tumoren. C 225 (= Cetuximab [Erbix®]) blockiert EGFR extrazellulär. In Kombination mit Cetuximab wurden die Behandlungsergebnisse von HNO-Tumoren verbessert (J.A. Bonner et al. 2006). Leider – Cetuximab blieb bis heute der einzige monoklonale Radiosensitizer.

J. Bernier hatte 2002 den ersten internationalen Kongress für «Translational Research» in Lugano organisiert, dem mittlerweile weitere gefolgt sind. Hauptthemen sind weiterhin die substanzinduzierte Radiosensibilisierung, vor allem aber die molekulare Biologie und die genombestimmte personalisierte Therapie.

Technische Entwicklungen

Neben den wichtigen Erkenntnissen der Strahlenbiologie zeigten die technischen Entwicklungen der letzten Dekaden einen signifikanten Einfluss auf eine Reduktion von strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen. Es erstaunt nicht, dass ähnlich wie in anderen Bereichen der Medizin der technische Fortschritt der Taktgeber für die Fortschritte auch in der Radioonkologie war und ist.

Ausrüstung um 1970

Nach dem Bau der ersten Atomreaktoren wurde die Röntgenröhre in den Fünfzigerjahren weltweit von Cobalt- und Cäsiumgeräten abgelöst. Die 1,3-MV-Strahlung des Co-60 bezeichnete man als Supervoltstrahlung. In der Schweiz wurden die ersten Cobalt-Anlagen 1957 in einem Privatinstitut in Thun (Hubacher) und 1958 im Kantonsspital Luzern (H. Etter) aufgestellt. Die Universitätskliniken folgten dann

bald nach. Bis in die frühen Siebzigerjahre blieb das Röntgenbild das einzige technische Hilfsmittel für die Planung der Strahlentherapie.

Die Bestrahlungsplanung geschah per Hand, für einen Mehrfelderplan wurden vorgegebene Isodosenkurven verwendet, dosisgleiche Punkte markiert und so die Summenisodose bestimmt. Dosierte wurde auf die Isodose, welche das Zielvolumen umschloss. In den Achtzigerjahren wurde der Gebrauch der Simulatoren obligat. Gegenwärtig rückt die Simulation zunehmend in den Hintergrund, da oftmals direkt am Linearbeschleuniger die Simulation (= virtuelle Simulation) erfolgt.

Das Betatron und der erste Linac

In den Universitätskliniken Zürich und Bern standen zwar nicht die ersten Cobaltgeräte der Schweiz, dafür aber schon seit Beginn der Fünfzigerjahre die für die Schweiz typischen dualen 31-MV-Kreisbeschleuniger (das Betatron). Sie benötigten für die gegenläufige Bewegung von Tisch und Gantry sehr viel Raum, ermöglichten dadurch aber eine Pendelbestrahlung von 240 Grad. In Bern konnte daneben ein Betatron mit fixem horizontalem Elektronenstrahl benutzt werden. Kreisbeschleuniger mit dem Vorteil der hohen Energie, der Hautschonung und einer überlegenen Eindringtiefe arbeiteten in mehreren Zentren noch bis in die Neunzigerjahre. In Bern wurden Asklepitron 35 und 45 erst 1992 durch Linearakzeleratoren ersetzt. Diese hatten zwar mit 16 MV eine wesentlich niedrigere Photonenenergie und deshalb auch eine niedrigere Eindringtiefe, dafür aber einen erheblich ökonomischeren Raumbedarf und erreichten vor allem höhere Dosismaten. Der erste Linearbeschleuniger in der Schweiz war 1976 in Basel aufgestellt worden. Der Linearbeschleuniger wurde mit den Jahren überall auf der Welt das die Radioonkologie symbolisierende Bestrahlungsgerät.

CT, MRI, PET

Die Siebzigerjahre waren auch die Jahre der Ausstattung der radiologischen Zentren mit den ersten Schnittbildcomputern, den Computertomografen. Ein EMI genanntes Gerät stand ab 1972 in Basel. Die Universitätsklinik Zürich war das erste radioonkologische Zentrum, das den CT schon 1981 in die Bestrahlungsplanung einbaute. In Zürich stand auch in den späten Siebzigerjahren das erste 2D-konformale Therapieplanungsgerät. 1987 wurde der erste Positronenemissionstomograf (PET) am Paul-Scherrer-Institut eingerichtet. Ein PET/CT wurde zuerst 2000 in Zürich installiert, wovon auch die Radioonkologen profitieren konnten.

Ab 1990 konnte man mit Magnetresonanztomografie (MRI) ein weiteres Schnittbildverfahren für Diagnostik und Planung nutzen. Eine nationale Kommission schätzte damals, dass vier Geräte für die Schweiz aus-

reichen. Für ihre Grundlagenforschungen, die dann auch zur klinischen Nutzung führten, waren die beiden ETH-Forscher R. Ernst 1991 und K. Wüthrich 2002 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet worden.

Seit 1991 waren die Planungsgeräte auf dem Markt, mit denen für die Bestrahlung am Linac eine 3D-Planung (conformal planning) möglich wurde. Ab Anfang der Neunzigerjahre wurden Multi-Leaf-Kollimatoren (MLC) in die Linearbeschleuniger verbaut, mit denen man die Austrittsform des Strahls durch die Verschiebung von Lamellen für jedes Feld verändern konnte.

Linearbeschleuniger in der Schweiz seit 1976

1993 wurden im ICRU 50 die verschiedenen Planungsvolumina, GTV, CTV und PTV, erklärt und als Bezugsvolumina bestimmt. So wurde auch der Isodosenwert definiert, auf den sich die repräsentative Dosis beziehen sollte, um Resultatvergleiche zu ermöglichen. Die Qualitätskontrolle wurde zum festen Begriff und zur wichtigen Aufgabe in der Medizinphysik.

Stereotaktische Radiochirurgie

Mitte der Neunzigerjahre hatten an mehreren Zentren die Medizinphysiker die Bestrahlungstechnik der zerebralen stereotaktischen Radiochirurgie etablieren können. Voraussetzung waren ein stabiler Linac und eine spezielle Zusatzausrüstung. Hauptindikationen waren Hirnmetastasen, Neurinome wie das Akustikusneurinom und besondere Gliome. Die Linac-Therapie stand in Konkurrenz zum «Gammaknife», das in der Klinik im Park in Zürich seit 20 Jahren in Betrieb war. Nach einer Kontrollphase entschied das BAG aufgrund gleichwertiger Resultate gegen eine Kassspflicht der «Knife»-Behandlung. Mit der extrazerebralen, stereotaktischen Radiotherapie können heute hochkonformierend kleine, periphere Lungentumoren bestrahlt werden.

Protonentherapie am Paul-Scherrer-Institut (PSI)

Ab 1984 wurde am SIN/PSI die sehr erfolgreiche Protonentherapie (mit 70 MeV) von Uvealmelanomen für Patienten aus ganz Europa angeboten (mit 4 x 15 Gy). In der Augenklinik Lausanne (J. Zografos) wurden die Patienten vorbereitet. Bis heute wurden über 5000 Patienten behandelt, lokale Kontrolle in fast 100%. Unter der Leitung des Physikers Eros Pedroni begann man am PSI nach Abschluss der Studien zur Therapie mit Pi-Mesonen (1981–1989) und der auf der Welt erstmaligen 3D-konformalen Bestrahlungsplanung mit dem Aufbau einer Bestrahlungsanlage für Protonen mit > 200 MeV. Sie blieb lange Jahre europaweit die einzige Anlage, an der klinische Strahlentherapie mit hochenergetischen Protonen angeboten wurde. Die Vorteile der Protonenstrahlung liegen in der besseren

Steuerbarkeit der Dosisverteilung, einem steilen Dosisabfall und damit in der Gewebeschonung. Das macht Protonen nicht nur, aber gerade für die Bestrahlung von Kindern ideal (z.B. bei Medulloblastom).

LDR- und HDR-Brachytherapie

Bis in die Siebzigerjahre war Ra-226 das wichtigste Isotop, welches in der Brachytherapie (BT) eingesetzt wurde. M. Curie hatte die erste BT mit Ra-226 bei Zervixkarzinomen 1904 möglich gemacht. Man bezeichnete die Therapie mit Isotopen noch in den Neunzigerjahren als Curie-Therapie, die Aktivität der Isotope mit Curie (1 g Radium = 1 Curie; heute nach SI: 1 Becquerel = 1 Zerfall/sec). Die BT wurde vor allem in der Gynäkologie verwendet und blieb bis heute wichtiger Bestandteil des Therapieplans. In Bern behandelte A. Zuppinger in den frühen Siebzigerjahren Karzinome im Mundbereich noch mit Radiumnadeln (Zuppinger-Symposium seit 1996). In Bern wurden auch Hautsarkome von Pferden im Tierhospital mit Radiumnadeln «gespickt». Die Tradition dieser Therapie, später mit Iridium 192, hielt sich noch länger als 30 Jahre. In den Siebzigerjahren ersetzte sukzessive Cs-137 das Ra-226 in der gynäkologischen Therapie. Cäsium war bezüglich Strahlenschutz deutlich weniger kritisch. Die Therapien mit Radium und Cäsium waren wegen der niedrigen Dosisleistung «low dose rate BT» (LDR, Dosis < 2 Gy/Stunde). Dieses hatte eine stationäre Betreuung zur Konsequenz. Der grosse Vorteil der Cs-137-BT war die mögliche ferngesteuerte Einführung und Entfernung der Quellen aus der Patientin.

1989 wurde in Luzern das Gammamed installiert. Mit dieser «high dose rate (HDR)-BT»-Anlage wurden in der Schweiz die ersten intrakavitären und interstitiellen HDR-BT durchgeführt (R. Greiner, B. Leemann). Das Radioisotop war das auch heute noch umfänglich eingesetzte Iridium-192, für ORL-Tumoren, für die partielle Brustbestrahlung und auch in der HDR-BT des Prostatakarzinoms. In St. Gallen wurde 1990 die erste intraoperative HDR-BT durchgeführt (G. Ries, W. Seelentag). Iridium konnte je nach Indikation als LDR- oder HDR-BT (Dosis > 12 Gy/Stunde) eingesetzt werden. Ganz entscheidend: HDR-BT machte ambulante BT möglich, sehr von Vorteil bei der adjuvanten BT des Korpuserkarzinoms. In den Neunzigerjahren wurde Iridium-BT auch endovaskulär am Herzen (Genf) und femoropopliteal (multizentrische Studie) in Stents nach Ballonkatheterdilatation eingesetzt. Anfänglich positiv wurde die Therapie zugunsten beschichteter Stents wieder aufgegeben.

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) – und kein Ende

Ab Anfang dieses Jahrhunderts erlebte die Radioonkologie Veränderungen in exponentieller Folge – in der 3D-Planung, basierend auf der Integration der

Schnittbildtechniken, in der Applikation, basierend auf den Neuerungen der Gerätetechnik, und in der Qualitätskontrolle, basierend auf den durch die Neuerungen gestiegenen Anforderungen. Den Weg öffnete ab 2002 die neue Planungs- und Applikationstechnik der IMRT, beruhend auf dem Prinzip der inversen Planung (A. Brahme), die ab dieser Zeit die Kongresse und Publikationen thematisch beherrschte. Für die Radioonkologen erwiesen sich Kenntnisse in radiologischer Anatomie als notwendig, besonders für die Konformierung der auszusparenden Volumina. Im verbreiterten therapeutischen Fenster lag gerade der Toleranzgewinn der inversen Planung. Kontrollierte Studien konnten die Reduktion späterer Reaktionen nachweisen, erfreulicherweise auch die Abnahme bleibender Xerostomien bei Bestrahlungen im HNO-Bereich. Die nächste Entwicklung war die IGRT («image guided radiation therapy»), die durch Röntgengeräte, die am Linac angebracht sind, die Lagerungskontrolle während der RT ermöglicht.

Die IMRT weitet das «therapeutische Fenster»

Die enormen Entwicklungen in der Computertechnologie ermöglichten Techniken in der klinischen Routine, welche vorgängig Forschungszentren mit wenig Patienten und viel Zeit vorbehalten waren. Mit der Tomotherapie hatte sich eine Technik etabliert, welche die Hersteller von Linearbeschleunigern zu Innovationen anregte. Innert weniger Jahre war mit VMAT («Volumetric Modulated Arc Therapy») eine Erweiterung der IMRT verfügbar, mit dem Vorteil einer kürzeren Applikationsdauer. Mit CyberKnife® und Vero® haben in den letzten Jahren weitere Geräte die Szene aufgemischt. Wenn man aus den Entwicklungen der wenigen letzten Jahre auf die Zukunft schliessen kann, dann dürfen wir weitere für Tumorkontrolle und Respektierung der Toleranz relevante Entwicklungen erwarten.

Erwähnt werden müssen abschliessend Entwicklungen der Radioonkologie, die ausserhalb der üblichen Betrachtung liegen: Dies betrifft die Hyperthermie (therapeutisch in La Chaux-de-Fonds und Aarau eingesetzt) das Europäische Synchrotron-Projekt in Grenoble (J. Laissue, H. Blattmann) und das Europäische Boron-Neutron-Projekt in den Niederlanden. ▲

Professor em. Dr. med. Richard Greiner

Oberseeburghöhe 10, 6006 Luzern
E-Mail: richard_greiner@bluewin.ch

Regina Seiler

Leitende Medizinphysikerin Radioonkologie
Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern 16

Literatur bei den Verfassern.

Interessenkonflikte: keine.