

Präzise Tumorbestrahlung dank bildgestützter Strahlentherapie

Dank innovativen Hybridgeräten, welche die Strahlentherapie und die Magnetresonanztomographie (MRT) vereinen, kann die Tumorbestrahlung und dadurch die Krebsbehandlung verbessert werden. Die präzise Bestimmung der Strahlungsdosis im starken Magnetfeld des MRT ist dabei eine wesentliche Voraussetzung. Das METAS beteiligte sich an einem europäischen Forschungsprojekt, im Rahmen dessen die Verfahren zur Dosismessung im Magnetfeld untersucht und weiterentwickelt wurden.

MARIA TRACHSEL UND CHRISTIAN KOTTLER

Jährlich erkranken in der Schweiz rund 40000 Menschen an Krebs. Im Lauf der letzten 30 Jahre verbesserte sich die Überlebensrate dieser Patienten um 30%, was zum grossen Teil auf neue Therapien und verbesserte Diagnostik zurückzuführen ist [1]. Rund die Hälfte aller Krebspatienten werden im Laufe ihrer Erkrankung mit Strahlentherapie behandelt [2]. Diese Art der Behandlung beruht auf der Verwendung ionisierender Strahlung wie hochenergetische Photonen-, Elektronen-, Protonen- und Schwerionenstrahlung. Dadurch sollen die Krebszellen zerstört und das Wachstum des Tumors gestoppt werden. Die ionisierende Strahlung zerstört aber nicht nur die Krebszellen, sondern kann gleichzeitig auch gesunde Zellen schädigen. Jedoch können die gesunden Körperzellen diese Schäden im Vergleich zu den Krebszellen deutlich besser reparieren. Im Weiteren wird durch Bestrahlung des Patienten aus unterschiedlichen Richtungen die Strahlung im kranken Gewebe konzentriert und so das umliegende, gesunde Gewebe geschont.

Bei der konventionellen Strahlentherapie wird der Tumor mittels Computertomographie (CT) lokalisiert. Je nach Art oder Lage des Tumors können weitere bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomografie (MRT), Ultraschalluntersuchungen oder Positronen-Emissionstomografie (PET) zum Einsatz kommen [2]. Mit diesen Bildern wird ein 3D-Modell der betroffenen Körperregion erstellt und darauf basierend ein in-

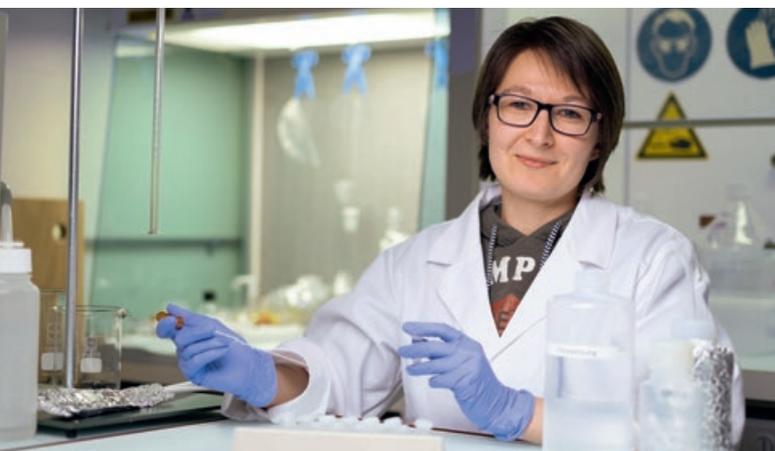
dividueller Bestrahlungsplan entwickelt. Anhand dieses Bestrahlungsplans wird der Tumor anschliessend mit genau definierter Strahlendosis bestrahlt. Die dabei erforderliche Strahlung wird mit einem Linearbeschleuniger (Linac) erzeugt.

Neuartige MR-Linac-Technologie

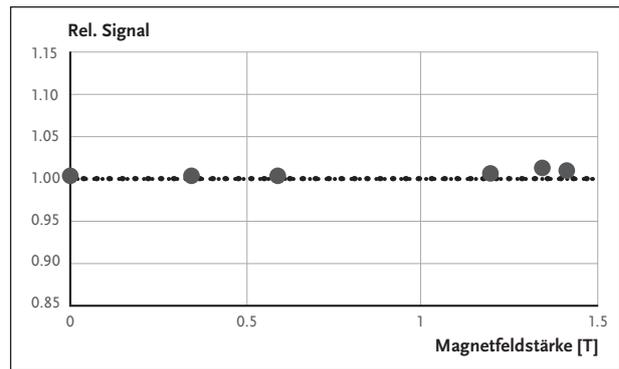
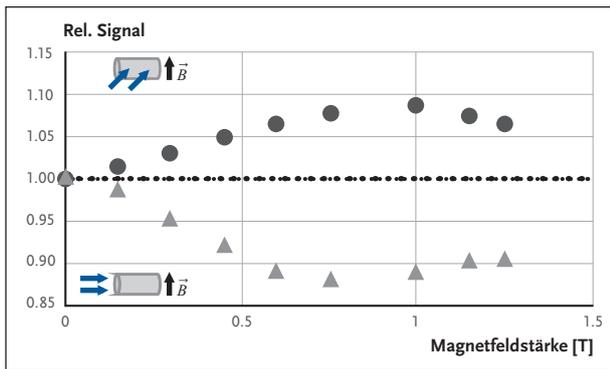
Die Bildgebung mit Magnetresonanztomographie (MRT) gewinnt in der Strahlentherapie zunehmend an Bedeutung. Der Vorteil von MRT gegenüber der Computertomographie (CT) liegt im vergleichsweise höheren Bildkontrast zwischen dem Tumor und dem umliegenden, gesunden Gewebe. Ausserdem entsteht für den Patienten durch MRT keine Strahlenbelastung, somit kann dieses Bildgebungsverfahren gefahrlos beliebig oft angewendet werden. Neuartige Hybridgeräte, sogenannte MR-Linacs, vereinen ein Magnetresonanz-Bildgebungssystem mit einem klinischen Linearbeschleuniger. Mit diesen Hybridgeräten können Bilder des Tumors während der Bestrahlung aufgenommen werden, wodurch sich die exakte Lage und Form des Tumors in Echtzeit verfolgen lässt. So kann nach Bedarf der Bestrahlungsplan an Änderungen der Tumorform und -grösse angepasst werden, wodurch das umliegende, gesunde Gewebe noch besser geschont werden kann. Die Strahlentherapie wird somit präziser und Nebenwirkungen können reduziert werden [4, 5]. Die erste MR-gestützte Strahlentherapie wurde in 2014 am Siteman Krebstherapiezentrum in St. Louis (USA) durchgeführt [3]. Heute verfügen weltweit bereits ca. 50 Krebstherapiezentren über eine solche MR-Linac-Anlage [4, 5]. In der Schweiz wurde im April 2019 der erste Patient im Universitätsspital Zürich mit der MR-gestützten Strahlentherapie behandelt [6]. Seit Januar 2020 kann auch das Hôpital Riviera-Chablais in Rennaz Patienten mit dieser Therapie behandeln [7]. Zurzeit gibt es weltweit zwei kommerzielle Anbieter für MR-Linac-Bestrahlungsanlagen.

Herausforderung für die Dosimetrie

Um sicherzustellen, dass der Patient die richtige Dosis erhält, werden die Bestrahlungsanlagen regelmässig mit einem Testsystem überprüft. Bei diesen Messungen dient ein wassergefüllter Behälter (Phantom) als Körpermodell und die Strahlung wird in genau definierter Wassertiefe mit einem Dosimeter (typischerweise Ionisationskammer) gemessen. Bei der MR-gestützten Strahlentherapie kann das statische Magnetfeld, welches für die Bildgebung benötigt wird, nicht ohne Weiteres ausgeschaltet werden. Deshalb müssen die Dosismessungen ebenfalls im Magnetfeld durchgeführt werden. Einerseits be-



1: Grundlagen schaffen im Labor: Dosimetrie für bildgestützte Strahlentherapie.



Vergleich der Dosismessung im Magnetfeld mit unterschiedlichen Dosimeter Typen: Währendem sich das Signal der Ionisationskammer in Abhängigkeit der Magnetfeldstärke um bis zu 10% ändert (links, [8]), verbleibt das Signal des Fricke-Dosimeters nahezu unverändert (rechts, [11]).

einflusst das vorhandene Magnetfeld die Bahn der im Photonenstrahl vorhandenen Sekundärelektronen und ändert somit die Dosisverteilung. Andererseits können bei der Dosismessung auch die Dosimeter vom Magnetfeld beeinflusst werden. Abhängig von der Magnetfeldstärke und der relativen Orientierung von Photonenstrahl, Magnetfeld und Dosimeter kann beispielsweise das Signal von Ionisationskammern bei gleicher Dosis bis zu 10% ändern (s. Abb. 2). Um die Ionisationskammern zur Qualitätssicherung auch in der MR-gestützten Strahlentherapie zu verwenden, müssen deshalb Korrekturfaktoren bestimmt werden, die die Änderung des Signals im Magnetfeld präzise korrigieren.

EMPIR Projekt MRgRT

Das im Rahmen des Europäischen Forschungsprogramms EMPIR [9] geförderte Projekt «Metrology for MR guided radiotherapy (kurz: MRgRT, [10])» hatte zum Ziel, die Grundlagen der Dosimetrie für die MR-gestützte Strahlentherapie zu schaffen. Das Projekt dauerte drei Jahre und konnte letztes Jahr erfolgreich abgeschlossen werden. Das europaweite, interdisziplinäre Projektkonsortium bestand aus fünf nationalen Metrologieinstituten sowie drei Krebstherapiezentren. Das

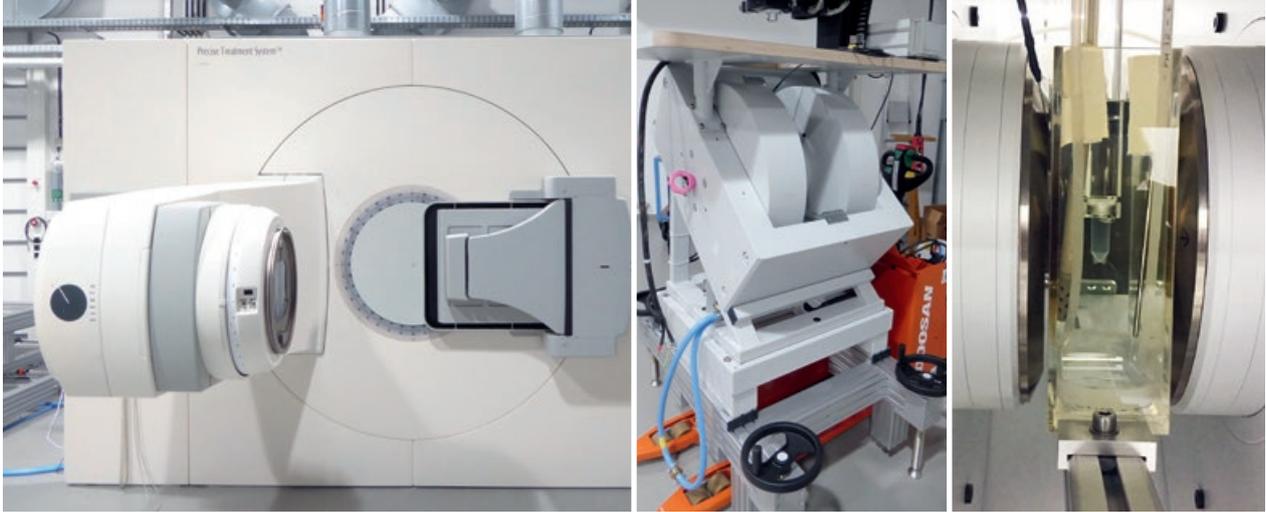


METAS beteiligte sich an dem Projekt bei zwei Arbeitspaketen zur Untersuchung und Charakterisierung unterschiedlicher Detektionssysteme hinsichtlich ihrer Eignung zur Dosimetrie im Magnetfeld. Das erste Arbeitspaket erarbeitete die Referenzdosimetrie im Magnetfeld. Nebst der Entwicklung eines Primärstandards für MR-gestützte Strahlentherapie wurden für verschiedene Dosimeter-Typen Magnetfeld-Korrekturfaktoren bestimmt und ein Entwurf für ein erweitertes Referenzdosimetrie-Protokoll verfasst. Im zweiten Arbeitspaket wurde der Photonenstrahl im Magnetfeld mit verschiedenen Dosimetern charakterisiert mit dem Ziel, die geeignetsten Dosimeter für die verschiedenen Messungen zur Qualitätssicherung zu identifizieren. Das METAS beteiligte sich an beiden Arbeitspaketen mit einem chemischen Dosimeter, dem sogenannten Fricke-Dosimeter.

Fricke-Dosimeter als idealer Kandidat

Das Fricke-Dosimeter, entwickelt 1927 von Hugo Fricke, ist heute das bekannteste chemische Dosimeter. Das Messprinzip dieses Dosimeters besteht darin, dass ionisierende Strahlung Eisenionen oxidiert. In der Fricke-Lösung wird Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert, wobei die Zunahme von Fe^{3+} proportional zur absorbierten Strahlung ist. Durch die photometrische Bestimmung der Fe^{3+} -Konzentration mit einem UV-Spektrophotometer kann somit die applizierte Dosis ermittelt werden. Die beteiligten chemischen Reaktionen werden nicht von der Anwesenheit eines Magnetfelds beeinflusst. Deshalb ist dieses Dosimeter potenziell ein idealer Kandidat für Anwendungen in MR-gestützter Strahlentherapie. Speziell für das MRgRT-Projekt entwickelte das METAS ein Fricke-Dosimeter, dessen entscheidendes Merkmal eine Ampulle aus chemisch inertem Material (PFA: Perfluoralkoxy-Polymere) ist [11]. Dieses neue Fricke-Dosimeter wurde zunächst an den Bestrahlungsanlagen des METAS (^{60}Co -Quelle, Elektronenbeschleuniger) ohne externes Magnetfeld getestet. Diese Testmessungen wiesen mit $<0.3\%$ eine genügend gute Reproduzierbarkeit auf, um einen möglichen Einfluss des Magnetfelds auf die Dosimes-

3: Das Messprinzip des Fricke-Dosimeter besteht darin, dass ionisierende Strahlung Eisenionen oxidiert. Ein Photometer bestimmt die Zunahmen von Fe^{3+} -Eisenionen.



4: Messplatz an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB): Vor dem klinischen Beschleuniger (links) wird ein externer Elektromagnet (Mitte) installiert. Zur Bestrahlung wurde das Fricke-Dosimeter in einem Wasserphantom zwischen dem Magneten platziert (rechts).

sung zu beobachten. Die Untersuchung des Fricke-Dosimeters im externen Magnetfeld wurde am zu diesem Zweck entwickelten Messplatz an der PTB in Braunschweig durchgeführt. Durch Installation eines externen Elektromagneten vor dem klinischen Beschleuniger (s. Abb. 4), konnten Dosismessungen in statischen Magnetfeldern bis zu 1.5 T durchgeführt werden. Für dieses Arbeitspaket wurde eine systematische Messreihe durchgeführt, bei welcher das Fricke-Dosimeter bei unterschiedlicher Magnetfeldstärke bestrahlt wurde. Dabei standen der einfallende Photonenstrahl und die Richtung des Magnetfelds orthogonal zueinander. Die Ergebnisse dieser Messungen haben gezeigt, dass das Fricke-Dosimeter in der Tat nicht signifikant durch das externe Magnetfeld beeinflusst wird (s. Abb. 2, rechts, [11]).

Referenzdosimetrie in der MR-gestützten Strahlentherapie

Währendem es zum Zeitpunkt des Projektbeginns noch keine MR-Linac-Anlagen in der Schweiz gab, so verfügen inzwischen sowohl das Universitätsspital Zürich [6] als auch das Hôpital Riviera-Chablais in Rennaz [7] über eine solche Anlage. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass in Zukunft in der Schweiz noch weitere MR-Linac-Anlagen in Betrieb genommen werden. Entsprechend wichtig ist deshalb die Entwicklung und die Einführung von einheitlichen Verfahren und Methoden für die Dosimetrie in analoger Weise wie die in der konventionellen Strahlentherapie etablierten Dosimetrieprotokolle. Die durch dieses Forschungsprojekt erzielten Resultate stellen deshalb einen wichtigen Beitrag zur Etablierung der Referenzdosimetrie in der MR-gestützten Strahlentherapie dar. Durch seine Beteiligung in einer sehr frühen Phase leistete das METAS einen wesentlichen Beitrag bei der Entwicklung der Dosimetrieverfahren für die MR-gestützte Strahlentherapie.

Literatur

- [1] <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/kataloge-datenbanken/publikationen.assetdetail.350143.html>
- [2] <http://www.radio-onkologie.ch/lindenhof/Erfolge.asp>
- [3] <https://siteman.wustl.edu/worlds-first-mridian-center-treats-1000th-patient-with-mri-guided-radiation-therapy/>
- [4] <https://viewray.com/mridian-locator/>
- [5] <https://www.elekta.com/radiotherapy/treatment-delivery-systems/unity/>
- [6] <http://www.usz.ch/news/Mitteilungen/Seiten/Erster-MRI-Linac.aspx>

- [7] https://www.hopitalrivierachablais.ch/jcms/hrc_55958/fr/traitement-du-cancer
- [8] I. Meijsing, B. W. Raaymakers, A. J. E. Raaijmakers, J. G. M. Kok, L. Hogeweg, B. Liu & J. J. W. Lagendijk «Dosimetry for the MRI accelerator: the impact of a magnetic field on the response of a Farmer NE2571 ionization chamber», Phys. Med. Biol. 54 (2009) 2993–3002, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/10/002>
- [9] <https://www.euramet.org/research-innovation/research-empir>
- [10] <https://mrgrtmetrology.com>
- [11] M. A. Trachsel, S. Pojtinger, M. Meier, M. Schrader, R.-P. Kapsch & C. Kottler «Chemical radiation dosimetry in magnetic fields: Characterization of a Fricke-type chemical detector in 6 MV photon beams and magnetic fields up to 1.42 T», Phys. Med. Biol. 65 (2020) 065005, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab7360>



<https://mrgrtmetrology.com>



<https://www.euramet.org/research-innovation/research-empir/>

Diese Arbeit wurde im Rahmen des durch das europäische Metrologie-Forschungsprogramm (EMPIR) geförderten Projekts 18HLT MRgRT durchgeführt.



Kontakt:
 Dr. Maria Trachsel
 Wissenschaftliche Mitarbeiterin
 maria.trachsel@metas.ch
 +41 58 387 05 67



Dr. Christian Kottler
 Laborleiter Ionisierende Strahlung
 christian.kottler@metas.ch
 +41 58 387 05 72

Irradiation précise des tumeurs grâce à la radiothérapie guidée par IRM

Chaque année, environ 40 000 personnes sont atteintes de cancer en Suisse. La radiothérapie est un traitement largement répandu qui joue un rôle important dans la lutte contre le cancer. La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses et ainsi combattre la tumeur. L'irradiation de la tumeur avec la dose nécessaire à la destruction des cellules cancéreuses doit être ciblée. Plus l'irradiation est précise, plus les effets secondaires seront limités chez le patient traité. Une technologie innovante alliant la radiothérapie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'optimiser davantage encore le traitement des tumeurs, en adaptant et optimisant l'irradiation à l'aide d'images prises en temps réel.

Pour être efficace et sûre, l'irradiation de la tumeur nécessite un mesurage exact de la dose de rayonnement. Le mesurage de la dose, ou dosimétrie, en radiothérapie guidée par IRM constitue un défi car il faut mesurer le rayonnement dans un puissant champ magnétique, qui peut influencer significativement sur le mesurage ou sur le dosimètre utilisé pour effectuer le mesurage. Cependant, le dosimètre de Fricke, fondé sur un principe chimique, n'est guère affecté par le champ magnétique. Dans le cadre d'un projet de recherche européen, METAS a examiné l'influence du champ magnétique sur le dosimètre de Fricke, apportant ainsi une contribution essentielle au développement de cette dosimétrie. Ainsi, METAS s'est impliqué très tôt déjà dans l'introduction clinique de la radiothérapie guidée par IRM.

Irradiation tumorale precisa grazie alla radioterapia guidata da immagini

Ogni anno in Svizzera circa 40 000 persone sono affette da cancro. La radioterapia è una forma importante e altrettanto diffusa di trattamento del cancro. La radioterapia utilizza radiazioni ionizzanti per distruggere le cellule tumorali e quindi per combattere il tumore. Quanto più precisamente un tumore può essere irradiato con la dose necessaria per distruggere le cellule tumorali, tanto minori saranno gli effetti collaterali per il paziente trattato. Grazie a una nuova tecnologia, che combina la radioterapia con la risonanza magnetica (RM), il trattamento dei tumori può essere ulteriormente ottimizzato adattando e ottimizzando la radiazione con immagini registrate in tempo reale.

Una irradiatione tumorale efficace e sicura richiede una misurazione precisa della dose di radiazioni. La sfida della misurazione della dose o della dosimetria nella radioterapia assistita da RM consiste nel fatto che la misurazione delle radiazioni deve essere effettuata in un forte campo magnetico, che può influenzare in modo significativo la misurazione o il dosimetro utilizzato a tal fine. Tuttavia, il dosimetro di Fricke, che si basa su un principio chimico, è difficilmente influenzato dal campo magnetico. Nell'ambito di un progetto di ricerca europeo, il METAS ha esaminato l'influenza del campo magnetico sul dosimetro di Fricke, contribuendo in modo significativo allo sviluppo di questa dosimetria. In questo modo, il METAS è stato coinvolto già nella primissima fase dell'introduzione clinica della radioterapia assistita da RM.

Precision treatment of tumours using image-guided radiotherapy

In Switzerland, some 40 000 people are diagnosed with cancer every year. Radiotherapy is an important and widely used tool in the treatment of cancer. Radiotherapy makes use of ionising radiation to destroy cancer cells and eradicate the tumour. Precision targeting of a tumour with the exact radiation dose needed to kill the tumour cells allows the side-effects for the patient who is undergoing treatment to be minimised. Using an innovative technology that combines radiotherapy with magnetic resonance imaging (MRI), treatment of tumours can be further improved by optimising and adapting the radiation exposure on the basis of imagery captured in real time.

Safe and effective treatment of tumours requires precision measurement of the radiation dose. Dose measurement («dosimetry») in MRI-guided radiotherapy is challenging because the radiation must be measured in a strong magnetic field. This can substantially influence the measurement as well as the dosimeter used for this purpose. Because the Fricke dosimeter is based on a chemical principle, however, it is barely influenced by the magnetic field. As part of a European research project, METAS studied the influence of the magnetic field on the Fricke dosimeter, thereby making a major contribution to advances in dosimetry. METAS was thus involved in a very early phase of the clinical introduction of MRI-guided radiotherapy.