

## Teil IV: Strahlentherapie

### 22 Klinische Strahlentherapie: Lösungen

Christian P. Karger

#### Lösung zu 22.1

Die Energiedeposition  $\Delta Q$  im Gewebe der Masse  $m$  beträgt 4.5 J/kg. Dies ergibt eine Temperaturerhöhung im Gewebe von

$$\Delta T = \frac{\Delta Q}{m \cdot c_w} = \frac{4.5 \text{ J/kg}}{4184 \text{ J/(kg} \cdot \text{K)}} = 0.001 \text{ K}$$

Da die Erwärmung nur 1 mK beträgt, muss die Strahlenwirkung auf anderen Prozessen als der unspezifischen Erwärmung beruhen. Die Wirkung hochenergetischer Photonenstrahlung resultiert aus der Ionisation von Biomolekülen, wie z.B. der DNA. Dies führt in Folge zu Störungen der Zellregulation.

#### Lösung zu 22.2

Es wird vorausgesetzt,

- dass die Dosis pro Fraktion etwa zwischen 1.5 und 8 Gy liegt,
- dass die Zeit zwischen zwei Bestrahlungen groß genug ist (~8-10h), um eine vollständige Reparatur subletaler Strahlenschäden zu erlauben, und
- dass die Zellen zwischen zwei Bestrahlungen nicht proliferieren.

Unter diesen Bedingungen kann man von einem linear-quadratischen Verlauf der Zellüberlebenskurve ausgehen, der sich bei jeder Fraktion in genau gleicher Weise fortsetzt.

#### Lösung zu 22.3

Die biologische Wirkung wird sowohl durch die Dosis pro Fraktion als auch die Gesamtdosis (bzw. der Anzahl Fraktionen) bestimmt. Die biologisch effektive Dosis (BED) berücksichtigt beides und kann für einen Wirkungsvergleich herangezogen werden. Man erhält:

$$(1) \text{ BED}_1 = n_1 d_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta}\right) = 24 \cdot 2.4 \text{ Gy} \left(1 + \frac{2.4 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}}\right) = 103.68 \text{ Gy}$$

$$(2) \text{ BED}_2 = n_2 d_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta}\right) = 38 \cdot 1.8 \text{ Gy} \left(1 + \frac{1.8 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}}\right) = 109.44 \text{ Gy}$$



Somit ist die Wirkung von Fraktionierungsschema (2) im Normalgewebe stärker als Fraktionierungsschema (1).

Um mit 1.8 Gy pro Fraktion die gleiche Wirkung im Normalgewebe zu erzielen, wie mit Fraktionierungsschema (1) benötigt man die neue Gesamtdosis

$$D_{2'} = n_1 d_1 \left( \frac{\alpha/\beta + d_1}{\alpha/\beta + d_2} \right) = 24 \cdot 2.4 \text{ Gy} \left( \frac{3 \text{ Gy} + 2.4 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy} + 1.8 \text{ Gy}} \right) = 64.8 \text{ Gy, U}$$

also  $n_{2'} = \frac{D_{2'}}{d_2} = \frac{64.8 \text{ Gy}}{1.8 \text{ Gy}} = 36$  Fraktionen zu 1.8 Gy. Damit ist die biologisch effektive Dosis

$$(2') \quad BED_{2'} = n_{2'} d_{2'} \left( 1 + \frac{d_{2'}}{\alpha/\beta} \right) = 36 \cdot 1.8 \text{ Gy} \left( 1 + \frac{1.8 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right) = 103.68 \text{ Gy}$$

identisch zu der von Fraktionierungsschema (1), also sind Bestrahlungen mit den Fraktionierungsschemata (1)  $24 \times 2.4 \text{ Gy}$  und (2')  $36 \cdot 1.8 \text{ Gy}$  isoeffektiv.

## Lösung zu 22.4

Damit die Bestrahlung mit 2 Gy pro Fraktion im Normalgewebe isoeffektiv zu  $36 \times 1.8 \text{ Gy}$  ist, muss die folgende Gesamtdosis appliziert werden:

$$D_2 = n_1 d_1 \left( \frac{\alpha/\beta + d_1}{\alpha/\beta + d_2} \right) = 36 \cdot 1.8 \text{ Gy} \left( \frac{2 \text{ Gy} + 1.8 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}} \right) = 61.56 \text{ Gy}$$

Daraus ergibt sich eine Fraktionszahl von  $n_2 = \frac{D_2}{d_2} = \frac{61.56 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}} = 30.78 \approx 31$ . Da die Anzahl der Fraktionen ganzzahlig sein muss, ist die Bestrahlung mit 2 Gy nicht exakt isoeffektiv.

Für die Wirkung im Tumor ergibt sich die biologisch effektive Dosis zu:

$$(1) \quad BED_1 = n_1 d_1 \left( 1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = 36 \cdot 1.8 \text{ Gy} \left( 1 + \frac{1.8 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right) = 76.5 \text{ Gy}$$

$$(2) \quad BED_2 = n_2 d_2 \left( 1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right) = 31 \cdot 2 \text{ Gy} \left( 1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right) = 74.4 \text{ Gy}$$

Fraktionierungsschema (s) ist also weniger effektiv im Tumor.

## Lösung zu 22.5

Aus dem Linear-Quadratischen Modell ergibt sich:

$$\frac{\alpha}{\beta} = - \frac{D_1 d_1 - D_2 d_2}{D_1 - D_2} = - \frac{50 \text{ Gy} \cdot 2.5 \text{ Gy} - 60.8 \text{ Gy} \cdot 1.6 \text{ Gy}}{50 \text{ Gy} - 60.8 \text{ Gy}} = 2.6 \text{ Gy}$$

Da das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis kein ist, handelt es sich um Spätreaktionen des Normalgewebes.

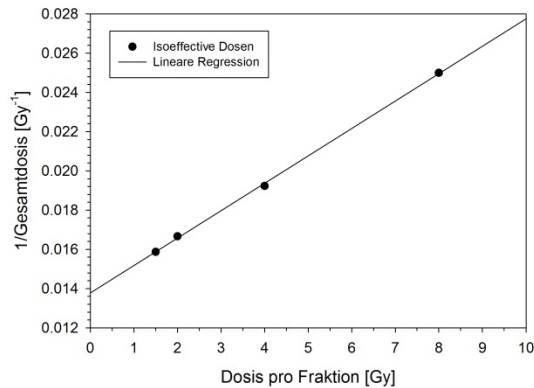


## Lösung zu 22.6

Berechnet man für die Gesamtdosen  $D$ ,  $1/D$  gegen  $d$  auf so ergibt sich wegen

$$\frac{1}{D} = \frac{1}{nd} = \frac{1}{BED} + \frac{d}{BED \cdot \alpha/\beta}$$

ein linearer Zusammenhang (Douglas-Fowler-Darstellung):



Eine lineare Regression mit  $y = a + bx$  ergibt  $\alpha/\beta = \frac{a}{b} = \frac{0,01378 \text{Gy}^{-1}}{0,001397 \text{Gy}^{-2}} = 9,9 \approx 10 \text{Gy}$ .

Vorteil der Methode ist, dass sie auf mehr als zwei Datenpunkte anwendbar ist (vgl. Übung 5) und dass nur die isoeffektiven Gesamtdosen und die Fraktionszahl bekannt sein müssen (im Gegensatz zur verallgemeinerten logistischen Regression). Nachteil ist, dass die gegeneinander aufgetragenen Größen wegen  $D = nd$  nicht unabhängig voneinander sind, so dass die resultierenden Standardfehler der Regressionsparameter keine verlässliche Information über die Unsicherheit von  $\alpha/\beta$  liefern.

Tumor-spezifische Effekte wie Repopulation, Reoxygenierung, Redistribution und incomplete Repair führen zu einer Veränderung der Anzahl bzw. der Radiosensitivität der Zellen über die Dauer einer fraktionierten Bestrahlung. Hierdurch verändern sich die für eine isoeffektive Bestrahlung erforderlichen Bestrahlungsdosen, wobei der Einfluss mit zunehmender Fraktionszahl zunimmt. Dadurch verändert sich die Regressionsgerade und damit auch der Wert von  $\alpha/\beta$ .



## Lösung zu 22.7

Mit der biologisch äquivalenten Dosis

$$BED_1 = n_1 d_1 \left( 1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = 35 \cdot 1.8 \text{ Gy} \left( 1 + \frac{1.8 \text{ Gy}}{2.5 \text{ Gy}} \right) = 108.36 \text{ Gy}$$

ergibt sich die neue Fraktionsdosis zu

$$d_2 = \frac{1}{2} \frac{\alpha}{\beta} \left( \sqrt{1 + \frac{4 \cdot BED}{n_2 \alpha/\beta}} - 1 \right) = \frac{1}{2} \cdot 2.5 \text{ Gy} \left( \sqrt{1 + \frac{4 \cdot 108.36 \text{ Gy}}{30 \cdot 2.5 \text{ Gy}}} - 1 \right) = 2.00 \text{ Gy}$$

## Lösung zu 22.8

Unter Berücksichtigung des Sauerstoff-Effektes ergibt sich das Linear-Quadratische Modell zu:

$$SF(d) = \exp(-\alpha_{hyp} d \cdot OER - \beta_{hyp} d^2 \cdot OER^2) = \exp(-\alpha_{ox} d - \beta_{ox} d^2)$$

wobei  $\alpha_{ox} = \alpha_{hyp} \cdot OER$  und  $\beta_{ox} = \beta_{hyp} \cdot OER^2$ . Dadurch ergibt sich

$$\frac{\alpha_{hyp}}{\beta_{hyp}} = \frac{\alpha_{ox}}{\beta_{ox}} \cdot OER$$

Unter hypoxischen Bedingungen ergibt sich also ein  $\alpha/\beta$ -Verhältnis von 9 Gy.

## Lösung zu 22.9

- 1) Der Volumeneffekt: Bei gleicher Dosis ist die Strahlentoleranz des Normalgewebes umso höher, je kleiner das bestrahlte Volumen ist. Technisch wird dies durch die Anpassung der Dosisverteilung an das Tumervolumen (Dosiskonformation) erreicht.
- 2) Der Fraktionierungseffekt: Tumoren können subletale Strahlenschäden meist schlechter reparieren als das Normalgewebe ( $(\alpha/\beta)_{Tumor} > (\alpha/\beta)_{Normalgewebe}$ ). Daher steigt die Strahlentoleranz bei einer fraktionierten Bestrahlung stärker an als die des Tumors. In beiden Fällen kann die Erhöhung der Normalgewebstoleranz dazu genutzt werden, um die Dosis im Tumor und damit die Effektivität der Behandlung zu erhöhen.



## Lösung zu 22.10

Beim LKB-Modell wird der Volumeneffekt durch ein einfaches Potenzgesetz mit einem Gewebespezifischen Parameter beschrieben. Dabei wird keine Annahme über die Architektur des Gewebes getroffen.

Beim CE- bzw. CV-Modell wird angenommen, dass das Gewebe aus  $n$  voneinander unabhängigen funktionellen Untereinheiten (FSU) aufgebaut ist, die entweder seriell oder parallel angeordnet sind (serielles bzw. parallel strukturierte Gewebe). Die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung (NTCP) wird dabei basierend auf der Dosis-Wirkungskurve einer einzigen FSU beschrieben. Während es beim CE-Modell für das Auftreten einer Nebenwirkung ausreicht, wenn eine einzige FSU inaktiviert wird, müssen beim CV-Modell mindestens  $m$  FSUs inaktiviert werden. Für  $m = 1$  ergibt sich das CE-Modell als Spezialfall des CV-Modells.

Beim CE-Modell reichen die getroffenen Annahmen aus, um Dosisabhängigkeit der NTCP abzuleiten. Es wird kein weiterer Parameter für die Beschreibung des Volumeneffekts benötigt. Für das CV-Modell wird als weiterer Parameter die organabhängige Schwelle ( $m/n$ ) benötigt, die bei homogener Verteilung der FSUs über das Organ dem relativen Volumen entspricht.

## Lösung zu 22.11

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die RBW sind (i) die Ionenart, (ii) der Lineare Energietransfer (LET) und die Dosis pro Fraktion. Als biologische Faktoren kommen (iv) das Reparaturvermögen ( $\alpha/\beta$ ), (v) die intrinsische Strahlenempfindlichkeit ( $\alpha$ ), und (vi) der biologische Endpunkt hinzu.

